REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATTIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES –MEDEA-

Thèse de master

Département : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'INCIDENCE DU DIABETE DE TYPE II DANS LA WILAYA DE MEDEA

PARTIE EXPERIMENTALE DE MECANISME DE DEVELOPPEMENT D'UN MODEL DE DIABETE DE TYPE II CHEZ LES SOURIS

Présenté par: Mr. ADALI Hamza et **Mr. BENDALI BRAHAM El Yacine**

Devant le jury composé de :

• **Mr. KHAMES Maamer**	**MAA**	**Président**
• **Mlle. SLAMA Nada**	**Doctorante Yahia Fares, Médéa**	**Examinatrice**
• **Mme. Pr. BENACHOUR Karine**	**Pr. Université Yahia Fares, Médéa**	**Promotrice**
• **Mlle. ABDELLATIF Amina**	**Doctorante Yahia Fares, Médéa**	**Co-promotrice**

Médéa, 2021/2022

Remercîment

Arrivée au terme de ce travail, Nous remercions en premier lieu ***ALLAH*** *le tous puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage, je souhaiterais remercier tous ceux qui ont participé de prés ou loin à sa réalisation.*

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement notre chère professeur ***Mme BENACHOUR Karine,*** *pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance et sa patience… tout au long de la période de la réalisation de ce mémoire.*

Nous n'oublierons jamais notre cher ***Professeur Mr. OUMOUNA Mustapha****, nous avons l'honneur d'être parmi vos étudiants, qu'ALLAH vous protège…*

Nous voudrons remercier vivement et profondément à notre chère ***Mlle ABDELATIF Amina*** *pour ses encouragements et pour le temps et les informations qu'elle nous a accordées que le dieu vous garde et protège.*

Nous remercions profondément les membres du jury ***Mr. KHAMES Maamer*** *et* ***Mlle. SLAMA Nada*** *qui ont sacrifié de son temps afin d'évaluer ce travail. Toutes nos gratitudes*

Un grand MERCI à tous nos enseignants et nos enseignantes pendant notre cursus universitaire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de ***Dieu*** *Tout Puissant A mes très chers parents*

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon paradis, Maman que j'adore

A mon Père, l'école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes mes années d'études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Que le bon DIEU les garde et les protège

A mes adorables sœurs et mes moitiés : ***«Sarah»****,* ***«Karima»*** *et la petite perle* ***«Batoula»*** *qui m'ont soutenu et encouragé durant toute la préparation de ce mémoire.*

A mes neveux nièces ***«Mohamed Oussama»****,* ***«Hichem»*** *et* ***«Mirou»***

*A toute la famille "****ADALI****" et "* ***KHODJA ALI*** *". A mon grand-père* ***Mohamed*** *que le bon DIEU les garde et les protège.*

A mes amies « ***YACINE*** *» «* ***Mohamed Khadder»*** *«* ***Amina*** *» et «* ***Meriem»*** *je vous remercie infiniment pour les cinq ans universitaires Passés, je me rappellerai toujours de tous les bons moments que nous avions partagé ensemble et qui resteront gravé dans ma mémoire. Je ne sais comment vous remercieriez, je vous souhaite que le meilleur des meilleurs.*

A mon bras droit et mon frère qui me donne la force ***«SOUHIL»*** *et a mon cousin* ***«Mohamed Amine ADALI»****.*

A tout la famille ***DaBelaide*** *chaqu'un avec son nom sans oublier* ***Sofiane, Daradja, Tchambi*** *et toutes les membres.*

A mes chères amies ***«Momo»****,* ***«Mehdi»*** ***«Omar»*** ***«Fares»*** ***«Hicham»*** ***« Abdou»*** ***«Mario»*** *et les deux* ***«Mohamed»*** *a tous ceux qui ont contribué à mon bien être et ceux qui mon soutenu de loin ou de prés.*

HAMZA

Dédicace

Merci mon Dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout de ce mémoire et la chance d'avoir des bons conditionnements de travail.

Tout d'abord, j'ai voulu faire grâce à l'âme de mon cher père, qui est décédé l'année dernière, qui m'a guidé dans la vie, qui a été l'école de mon enfance et le symbole de sacrifice

اللهم ارحمه و اغفر له و اسكنه فسيح جناتك

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon paradis, qui a tant sacrifié pour moi, Maman que j'adore

Que le bon DIEU les garde et les protège

*A mes adorables frère: a mon moitié «**Fouad**», «**Souhil**» et «**Mohamed**» et mes petites sœurs «**Israa**» et «**Assil**» qui m'ont appuyé et encouragé pendant toute la préparation de ce mémoire.*

*A mon chère oncle ''**Mohamed Bendali Brahem**" qui me soutenu et qui été comme mon deuxième père.*

Et à ma chère grand-mère et à mes chères tantes qui ont servi de deuxième mère. Que le bon DIEU les garde et les protège.

*A mes grands frères qui me donne la force «**Abderrahmane**» «**Abdallah**» «**Abderrahim**».*

*A mes chères amies «**Mohamed**» «**Mrizek**» «**Sidali**» «**Lamine**» «**Okba**» «**Hessen**» et «**Bilel**» et a tous ceux qui ont contribué à mon bien être et ceux qui mon soutenu de loin ou de prés.*

Yacíne

Résumé

La prévalence du diabète, un problème majeur de santé publique, augmente rapidement dans le monde. Le diabète de type 2 est la forme courante de diabète caractérisée par une résistance à l'insuline et des anomalies de la production d'insuline. Son évolution est silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition de complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité.

A cet effet, nous nous sommes proposés de faire une étude rétrospective et prospective afin de mettre en évidence l'incidence de diabète type II dans la wilaya de Médéa et de déterminer des facteurs de risques et les complications associées, ainsi d'étudier les répercussions à long terme (4mois) d'un régime hyper lipidique sur l'induction de dysfonctionnements métaboliques et d'altérations histopathologiques au niveau du foie chez des souris NMRI.

Les résultats de l'étude épidémiologique réalisé sur 348 patients diabétiques de type II ont montré que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 50- 60 ans avec une prédominance féminine ou l'âge moyen des patients est de 59 ans avec des extrêmes de 17 ans et 90 ans, et une ancienneté de 11 à 15 ans.

Nous avons constaté que l'aspect familial a été retrouvé chez 75% des cas, des associations avec plusieurs facteurs prédisposant et favorisants ont été retrouvés à savoir, l'âge avancé, l'obésité, les antécédents familiaux diabétiques, l'HTA, l'inactivité physique et le déséquilibre hygiéno-diététiques. Les résultats de la partie expérimentale montrent que le RHL provoque chez les souris une augmentation du poids corporel associée à une élévation du poids relatif des organes ainsi que de nombreuses altérations du métabolisme glucidique, des lipides plasmatiques et des lipoprotéines. L'approche histologique révèle la présence des vacuoles lipidiques au niveau hépatique associé à une altération structurale du foie. En conclusion, cette étude montre que le maintien d'un état métabolique normal est un processus fondamental pour l'homéostasie de l'organisme, une alimentation déséquilibrée peut avoir de graves conséquences sur l'organisme.

Un rééquilibrage alimentaire associé à une activité physique régulière est nécessaire afin de limiter la progression ou retarder l'évolution de diabète de type II et ses complications.

Mots clé : les souris NMRI, diabète de type II, foie, facteurs de risque, Médéa.

Abstract

The prevalence of diabetes, a major public health problem, is increasing rapidly around the world. Type 2 diabetes is the common form of diabetes characterized by insulin resistance and abnormalities in insulin production. Its evolution is silent and insidious until the appearance of complications with serious consequences in terms of morbidity and mortality.

To this end, we proposed to carry out a retrospective and prospective study in order to highlight the incidence of type II diabetes in the wilaya of Medea and to determine risk factors and associated complications, to study the long-term (4-month) impact of a hyper-lipid diet on the induction of metabolic dysfunctions and histopathological changes in the liver in NMRI mice.

The results of the epidemiological study carried out on 348 patients with type II diabetes showed that the age group most affected is that of 50-60 years with a female predominance or the average age of patients is 59 years with extremes of 17 and 90 years, and 11 to 15 years of seniority.

We found that the familial aspect was found in 75% of cases, associations with several predisposing and favoring factors were found namely, advanced age, obesity, family history diabetic, arterial hypertension HTA, physical inactivity and nutritional imbalance. The results of the experimental part show that RHL causes in mice an increase in body weight associated with an increase in relative organ weight as well as numerous alterations in carbohydrate metabolism, plasma lipids and lipoproteins.

The histological approach reveals the presence of lipid vacuoles at the liver level associated with a structural alteration of the liver. In conclusion, this study shows that maintaining a normal metabolic state is a fundamental process for the body's homeostasis; an unbalanced diet can have serious consequences on the body.

A dietary rebalancing associated with regular physical activity is necessary to limit the progression or delay the progression of type II diabetes and its complications.

Keywords: NMRI mice, type II diabetes, liver, risk factors, Medea.

ملخص

يتزايد انتشار مرض السكري، و هو مشكلة صحية عامة رئيسية تنتشر بسرعة في جميع أنحاء العالم. مرضالسكري من النوع 2 هو الشكل الشائع لمرض السكري الذي يتميز بمقاومة الأنسولين والتشوهات في إنتاج الأنسولين. وتطورها صامت وخبيث حتى ظهور مضاعفات لها عواقب وخيمة من حيث الاعتلال والوفيات.

ولهذه الغاية اقترحنا إجراء دراسة بأثر رجعي ومستقبلي من أجل تسليط الضوء على حدوث مرض السكري من النوع الثاني في ولاية المدية وتحديد عوامل الخطر والمضاعفات المرتبطة بها، لدراسة المدى الطويل (4 أشهر) تأثير النظام الغذائي شديد الدهون على تحفيز الاختلالات الأيضية والتغيرات المرضية في الكبد في فئران .

أظهرت نتائج الدراسة الوبائية التي أجريت على 348 مريضًا مصابًا بداء السكري من النوع الثاني أن الفئة العمرية الأكثر تضررًا هي 50-60 عامًا مع هيمنة الإناث أو متوسط عمر المرضى 59 عامًا مع أقصى 17 و 90 عامًا، و 11 إلى 15 عامًا من الأقدمية.

وجدنا أن الجانب العائلي تم العثور عليه في 75٪ من الحالات، وتم العثور على ارتباطات مع العديد من العوامل المستعدة والمفضلة وهي التقدم في السن والسمنة ومرض السكري في التاريخ العائلي وارتفاع ضغط الدم الشرياني والخمول البدني واختلال التوازن الغذائي. تظهر نتائج الجزء التجريبي أن النظام الغذائي شديد الدهون يتسبب في زيادة وزن الجسم لدى الفئران المرتبطة بزيادة وزن الأعضاء النسبي بالإضافة إلى العديد من التغييرات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون البلازمية والبروتينات الدهنية.

يكشف النهج النسيجي عن وجود فجوات دهنية على مستوى الكبد مرتبطة بتغيير هيكلي للكبد. في الختام، تُظهر هذه الدراسة أن الحفاظ على حالة استقلابية طبيعية هو عملية أساسية لتوازن الجسم، ويمكن أن يكون للنظام الغذائي غير المتوازن عواقب وخيمة على الجسم

إعادة التوازن الغذائي المرتبط بالنشاط البدني المنتظم ضروري للحد من تقدم أو تأخير تطور مرض السكري من النوع الثاني ومضاعفاته.

الكلمات الرئيسية: فئران، مرض السكري من النوع الثاني، الكبد، عوامل الخطر، المدية.

Liste des abréviations :

- **DS :** Diabète sucré
- **MCV** : maladie cardiovasculaire
- **ATG** : altération de la tolérance au glucose
- **AGJ** : altération de la glycémie à jeun
- **HbA1c** : hémoglobine glyquée
- **M.O :** microscopie optique
- **ZG :** zymogènes
- **IRS :** récepteur de l'insuline
- **TNFα :** Temor Necrosis Factor
- **T.A :** tissue adieux
- **RHL**: régime hyper lipidique
- **RI:** la résistance à l'insuline
- **AGNE** : acides gras non estérifiés
- **p85** : protéine 85
- **p110** : protéine 110
- **RI** : résistance à l'insuline
- **Shc** : SH2-containing collagène-related protein système nerveux central
- **TG** : Triglycérides
- **GLP-1** : glucagon-like peptide 1
- **MCP-1** : Monocyte Chemoattractant Protein-1
- **IMC** : indice de masse corporelle
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **RTK** : récepteur tyrosine kinase
- **Ras /ERK** :extracellular signal regulated kinase
- **Grb2** : growth factor receptor bound protein 2
- **GSK :** glycogène synthase kinase
- **ACh** : acetylcholine
- **CCK** : Cholecystokinin
- **AMPc** : L'adénosine monophosphate cyclique
- **ARNm** : L'acide ribonucléique messager
- **ATP** : L'adénosine triphosphate
- **BHC** : barrière hémato-encéphalique
- **BCE** : cellules endothéliales cérébrales
- **DID** : Diabète Insulino-Dépendant
- **DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant
- **DT2** : Diabète de Type 2
- **ERK** : Extracellular signal-regulated kinases
- **GLUT** : GLUcose Transporter
- **GSK3** : glycogen synthase kinase 3
- **HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- **HDL** : High Density Lipoprotein
- **HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale

- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **ADP :** adénosine diphosphate
- **Akt** ou **PKB** : Protein kinase B
- **mTOR** : mammalian target of rapamycin
- **ND** : Néphropathie Diabétique
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PDK1** : Phosphoinositide-dependent
- **kinase-1 PKC** : protein kinase C
- **PI3K** : La phosphoinositide 3-kinase
- **PIP3** : phosphatidylinositol 3, 4,5 trisphosphate
- **PP** : Polypeptide pancréatique

Liste de figure :

Figure 1. Estimation de personnes atteintes de diabète dans le monde en 9ème édition 2019 (20-79 ans) ("ATLAS DU DIABETE DE LA FID" 2019) **(Williams, 2019).** ……04

Figure 2. Schéma de l'anatomie de pancréas **(Céline Savoye et al., 2015).** ……06

Figure 3. Aspect histologique de pancréas **(Ouafaa, 2017).** ……06

Figure 4. Sécrétion des enzymes digestive par la cellule acineuses **(Thevis et al. 2009).** ……08

Figure 5. Effets pléïotropes de l'insuline. **(Capeau, 2003).** ……09

Figure 6. Mécanismes de la régulation d'insuline par les cellules pancréatique **(Mugabo, 2016).** ……10

Figure 7. La voie de signalisation de l'insuline **(Capeau, 2003).** ……12

Figure 8. Anatomie générale du foie **(Sibulesky, 2013).** ……14

Figure 9. Histologie du foie **(Champagne-ardenne et al., 2009).** ……15

Figure 10. Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 **(Collin de l'Hortet, 2018).** ……17

Figure 11. Impact de l'activité physique sur les différents systèmes **(Grosclaude & Ziltener, 2010).** ……19

Figure 12. Schéma représentatif des mécanismes de la dysfonction bêta-cellulaire et de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2 **(Cassel et al., 2015).** ……22

Figure 13. Inhibition du l'action d'insuline au cours l'insulinorésistance **(Capeau, 2003).** …… 24

Figure 14. Souris NMRI utilisé dans l'expérience**.** ……30

Figure 15. Le matériel utilisé dans le sacrifice et l'animal sacrifie……31

Figure 16. Répartition de la population selon le sexe……35

Figure 17. Répartition de la population selon l'âge……36

Figure 18. Répartition de la population selon le sexe et l'âge……37

Figure 19. Répartition de la population selon l'IMC et le sexe……37

Figure 20. Répartition de la population selon le caractère familial ……38

Figure 21. Répartition de la population selon les habitudes alimentaires ……39

Figure 22. Répartition de la population selon le tabagisme……40

Figure 23. Répartition de la population selon l'activité physique et le sexe ……41

Figure 24. Répartition de la population selon l'activité physique et IMC ……42

Figure 25. Répartition de la population selon les pathologies associées…….43

Figure 26. Répartition de la population selon les complications liées au diabète ……...44

Figure 27. Répartition de la population selon le régime alimentaire, la prise immédiate de médicament et le traitement alternatif……..46

Figure 28. Répartition de la population selon l'âge du diabète ……47

Figure 29. L'évolution pondérale des souris pendant 16 semaines. ……..51

Figure 30. Les graphes de poids des organes et le poids relatif de foie des souris de 2 lots (**RHL**) et (**Control**). ……..…52

Figure 31. Le poids de pancréas et le poids relatif du pancréas……52

Figure 32. Le poids de tissue adipeux et le poids relatif du tissue adipeux……..53

Figure 33. Variation de la glycémie chez le groupe témoin et le groupe **RHL**. ……..54

Figure 34. Les variations de test de tolérance au glucose oral **(TTGO)** ……..55

Figure 37. Aspect histologique du foie des souris témoin et celle soumise au RHL ……..….56

Liste des tableaux:

Tableau 1. Le protocole de régime alimentaire des souris. ……05

Tableau 2. Le taux de glycémie a jeun. ……48

Tableau 3. L'équilibre de diabète HbA1c. ……48

Tableau 4. Evolution du métabolisme lipidique HDL. ……...49

Tableau 5. Evolution du métabolisme lipidique Triglycéride. ……49

Tableau 6. Evolution du métabolisme lipidique LDL. ……49

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction :..... 1

Chapitre I: Généralité sur le diabète..... 2

1.1 Définition du diabète :..... 2

1.2 Prévalence et épidémiologie :..... 2

2 Organisation anatomique et histologique:..... 3

2.1 Anatomie du pancréas :..... 3

2.2 Histologie du pancréas :..... 4

2.3 Physiologie du pancréas :..... 5

2.3.1 L'insuline :..... 7

2.3.2 Biosynthèse de l'insuline :..... 7

2.3.3 Libération de l'insuline :..... 8

2.3.4 Voies de signalisations intracellulaires:..... 8

2.3.5 Action de l'insuline sur les tissus périphériques :..... 10

2.3.5.1 Métabolisme glucidique :..... 10

2.3.5.2 Métabolisme lipidique :..... 11

2.3.5.3 Métabolisme protéique :..... 11

3 Organisation structurale et fonctionnel du foie :..... 11

3.1 Anatomie du foie :..... 11

3.2 Histologie du foie :..... 13

3.3 Vascularisations du foie :..... 13

4 Syndrome métabolique, obésité et Diabète de type 2 :..... 14

4.1.1 Syndrome métabolique :..... 14

4.1.2 Obésité :..... 14

4.2 Pathologies associées aux syndromes métaboliques :..... 16

4.2.1 Stéatose hépatique:..... 16

4.2.2 Diabète de type 2 :..... 16

4.3 Les facteurs de risques de diabète de type 2 :..... 17

4.3.1 Les facteurs de risque modifiables :..... 17

4.3.1.1 Age :..... 17

4.3.1.2 Sédentarité :..... 17

4.3.1.3 Grossesse/diabète gestationnel : 18
4.3.1.4 Tabagisme : 18
4.3.1.5 Alimentation : 18
4.3.1.6 Sommeil : 19
4.3.1.7 Hormones et médicaments : 19
4.3.2 Les facteurs de risques non modifiables : 19
4.3.2.1 Facteurs de risque génétique : 19
4.4 Physiopathologie de diabète de type deux : 20
4.4.1 L'insulino résistance : 20
4.4.2 Lipotocixité : 21
4.4.3 L'inflammation : 21
4.5 La voie de signalisation insulino résistance : 21
4.6 Les complications de diabète de type deux : 22
4.6.1 Micro angiopathiques : 22
4.6.2 Macro angiopathiques : 23
4.7 La prise en charge de DT2 : 24
4.7.1 Les mesures hygiéno-diététques : 24
4.7.2 Activité physique : 24
4.7.3 Prise en charge nutritionnelle : 24
Chapitre II: Matériel et méthode 25
1 Matériel : 25
1.1 Présentation du site de l'étude : 25
1.2 Objectif de l'étude : 25
2 Méthodes : 25
2.1 Stratégie de l'étude : 25
2.1.1 Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon : 26
2.1.2 Outils de collecte de données : 26
2.1.3 Le questionnaire : 26
2.1.4 Consultation des documents : 26
3 Matériel animal : 27
3.1 Constitution des lots : 27
3.1.1 Conditions d'élevage : 28
3.1.2 Test de Tolérance au Glucose Orale: 28
3.1.3 Sacrifices et prélèvement de sang et des organes : 28
3.2 Traitement des organes : 29

3.2.1 Technique histologique : 29
3.2.1.1 Préparation des tissus pour coupes en paraffine : 29
Chapitre III : Résultat et discussion 25
1 Partie épidémiologie : 31
1.1 Facteurs de risque modifiables : 31
1.1.1 Distribution du diabète selon le sexe : 31
1.1.2 Distribution du diabète selon l'âge : 32
1.1.3 Distribution du diabète selon le sexe et l'âge : 33
1.1.4 Distribution du diabète selon l'IMC et le sexe : 33
1.2 Distribution du diabète selon le caractère familial : 34
1.3 Distributions du diabète selon l'hygiène de vie : 35
1.3.1 Alimentation : 35
1.3.2 Le tabac : 36
1.3.3 Activité physique : 37
1.3.4 Relation entre IMC et activité physique : 38
1.4 Distribution du diabète selon les pathologies associées : 39
1.5 Les complications liées au diabète : 40
1.5.1 Répartition des patients selon les complications : 40
1.6 Prise en charge individuelle du DT2 : 42
1.6.1 Répartition de la population selon le régime alimentaire, la prise immédiate de médicament et le traitement alternatif : 42
1.6.2 Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète : 43
1.6.3 Caractéristiques biologiques (Glycémie, HbA1c, HDL, triglycéride, LDL) : 44
2 Partie expérimentale : 47
2.1 Evaluation du poids corporel et des poids des organes : 47
2.1.1 Le poids relatif des organes : 47
2.1.1.1 Le poids relatif de foie : 48
2.1.1.2 Le poids relatif de pancréas : 48
2.1.1.3 Le poids relatif de tissu adipeux : 49
2.2 Evaluation de la glycémie : 49
2.2.1 Test de Tolérance au Glucose Orale: 50
2.3 Aspect histologique du foie des souris témoin et celle soumiseau RHL : 52
2.3.1 Coloration histologique de l'hématoxyline éosine (HE) : 52
Conclusion : 57

Introduction

Introduction :

Le diabète sucré (DS) est un trouble métabolique hétérogène caractérisé par la présence d'une hyperglycémie due à une altération de la sécrétion d'insuline, à une action défectueuse de l'insuline ou aux deux. L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à des complications micro vasculaires relativement spécifiques à long terme affectant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV). Les critères diagnostiques du diabète sont basés sur les seuils de glycémie associés aux maladies micro vasculaires, en particulier la rétinopathie « Pré diabète » est un terme pratique faisant référence à altération de la glycémie à jeun (AGJ), altération de la tolérance au glucose (ATG) ou une hémoglobine glyquée (hbA1c) de 6,0 % à 6,4 %, chacune de ces valeurs exposant les individus à un risque élevé de développer un diabète et ses complications **(Punthakee et al., 2018).**

Des chiffres récents suggèrent que la prévalence mondiale du diabète est de 9,2 % chez les femmes et de 9,8 % chez les hommes, avec environ 347 millions de personnes souffrant de la maladie dans le monde en 2008 **(King, 2012).**

Cette augmentation est due aux changements progressifs du mode de vie favorisant la sédentarité et l'excès calorique, en particulier la consommation d'aliments riches en glucides et en graisses, entraînent une progression épidémique de l'obésité et du diabète de type II.

Notre travail a un objectif d'une part de l'étude de l'incidence du diabète de type 2 dans la wilaya de Médéa, et d'une partie expérimentale l'étude de mécanisme de développement de diabète type 2 chez les souris.

Pour atteindre notre objectif, nous avons réalisé notre étude sur une population des diabétiques qui se soignent au niveau du centre référence de prise en charge des malades diabétiques à la wilaya de Médéa « **BABAALI Rachid** », ou nous avons utilisé un questionnaire préalablement établit portant sur les paramètres biologiques, les facteurs de risques, les complications et le type de traitement administré.

Et dans la partie expérimentale on a réalisé une expérience sur les souris de la souche NMRI qui est exporté de régimes alimentaire riche on lipidique a provoqué l'obésité et par la suite développe la résistance a l'insuline et le diabète de type II.

Chapitre I: Généralité sur le diabète

1.1 Définition du diabète :

Le diabète est un problème majeur de santé publique, considéré comme la troisième cause de mortalité après le cancer, les maladies cérébro vasculaires et cardiovasculaires, et définie comme étant un trouble métabolique chronique caractérisé par une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline, de son action au niveau des organes cibles ou de ces deux anomalies associées. Cette hyperglycémie persistante provoque des complications métaboliques aigues et chroniques dégénératives **(Damasceno et al., 2014).**

1.2 Prévalence et épidémiologie :

- **Epidémiologie :**

Le diabète sucré est un enjeu majeur de santé publique et représente une épidémie mondiale **(Koye et al., 2018).** En terme de morbidité et de mortalité, le diabète engendre des complications vasculaires dégénératives importantes et par conséquents un cout financier élevés.

Le nombre des personnes atteintes de diabète ne cesse d'augmenter au cours des dernières décennies **(OMS, 2016).** Il est passé de 180 millions en 1980 à 463 millions en 2019 et estimé d'atteindre 622 millions en 2040 **(Zhou et al., 2016).**

Le diabète est responsable de décès de 6,7 millions en 2021,1 décès toutes les 5 secondes. Le diabète est étroitement lié au surpoids et à l'obésité, et qui sont également en augmentation, en 2014, plus d'un adulte sur trois était en surpoids et plus d'un sur dix était obèse **(OMS, 2016).**

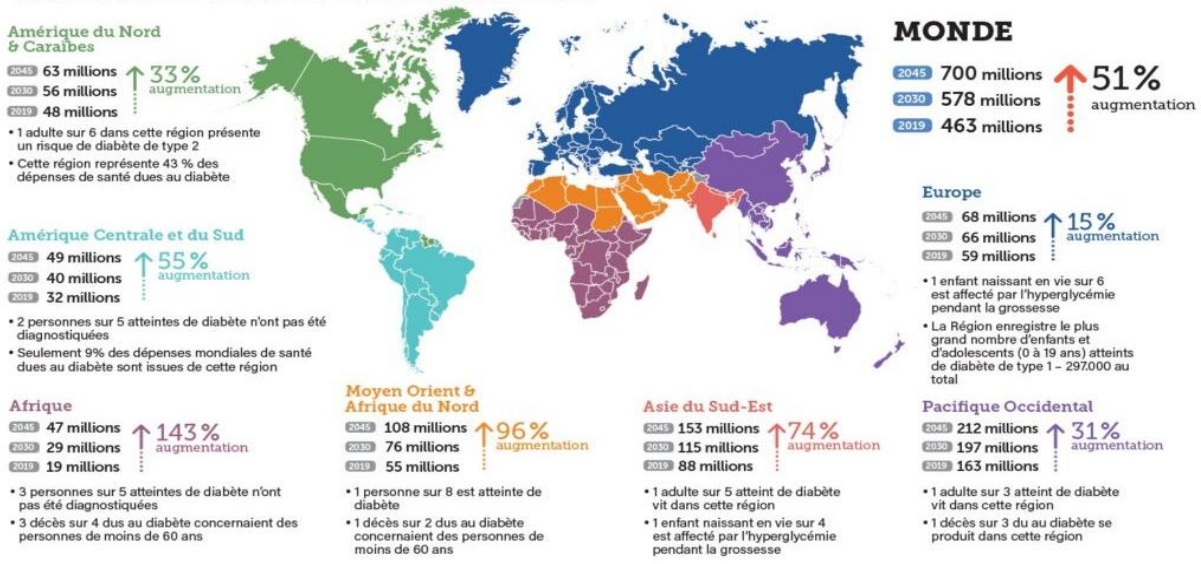


Figure 1. Estimation de personnes atteintes de diabète dans le monde en 9ème édition 2019 (20-79 ans) ("ATLAS DU DIABETE DE LA FID" 2019) **(Williams, 2019).**

- **Prévalence :**

En Algérie La prévalence du diabète augmente de façon significative plus de 8% en 1998 à 16% en 2013 **(Dali-Sahi et al., 2012).** D'après l'enquête TAHINA (Transition and Health Impact in North Africa) réalisé en 2005 par l'institut national de santé publique (INSP), le diabète est le deuxième état morbide le plus fréquent (8,78 %) après l'hypertension artérielle(16,23) en Algérie. Il touche 12,21 % d'Algériens dont une prédominance féminine de 12,54 % **(Salemi, 2010).** Tous les types de diabète sont en avancement, surtout le deuxième type diabète, Le nombre de personnes diabétique aura presque doublé d'ici 2035 **(OMS, 2016) (Ralph A, DeFronzo et al., 2015).** Selon les études, les personnes diabétiques pourrait estimer à 629 millions en 2045 (augmentation de 48%) **(Feldman-Billard, 2019).**

2 Organisation anatomique et histologique:

2.1 Anatomie du pancréas :

Chez l'adulte humain normal et en bonne santé, le pancréas pèse environ 100 g, a une longueur de 14 à 25 cm **(Longnecker et al., 2018),** un volume d'environ 72,4 ± 25,8 cm3 **(Saisho et al., 2007)** et est à la fois de forme lobulaire et allongée. Situé obliquement derrière la paroi abdominale postérieure et supérieure, cet organe lyparenchymateux haut est divisé en cinq parties anatomiques : la tête, l'apophyse unciforme (située dans le lobe ventral de la tête), le cou, le corps et la queue. Le pancréas humain normal se développe jusqu'à l'âge de 30 ans environ, avec une variabilité significative du poids ou du volume du pancréas adulte **(Saisho et al., 2007).**

Situé dans la partie supérieure de l'abdomen, avec sa tête résidant immédiatement à côté du duodénum, le corps et les régions de la queue du pancréas s'étendent à travers la ligne médiane du corps jusqu'à un point près de la rate. Plus précisément, la tête repose directement contre les parties descendante et horizontale du duodénum en forme de C. Le processus uncinée se projette vers le bas à partir de la tête et s'étend vers l'arrière vers le mésentéricartère supérieur. La partie de cou s'étend latéralement à partir de la tête où elle se connecte au corps pancréatique. En arrière du cou se trouvent l'artère et la veine mésentériques supérieures, ainsi que l'origine de la veine porte hépatique. L'aorte, l'artère mésentérique supérieure, les vaisseaux rénaux gauches et le rein gauche sont chacun situés en arrière du corps pancréatique. Enfin, la queue est à proximité du hile de la rate. Ces paramètres anatomiques sont essentiels à la fonction de l'organe **(Atkinson et al., 2020)**.

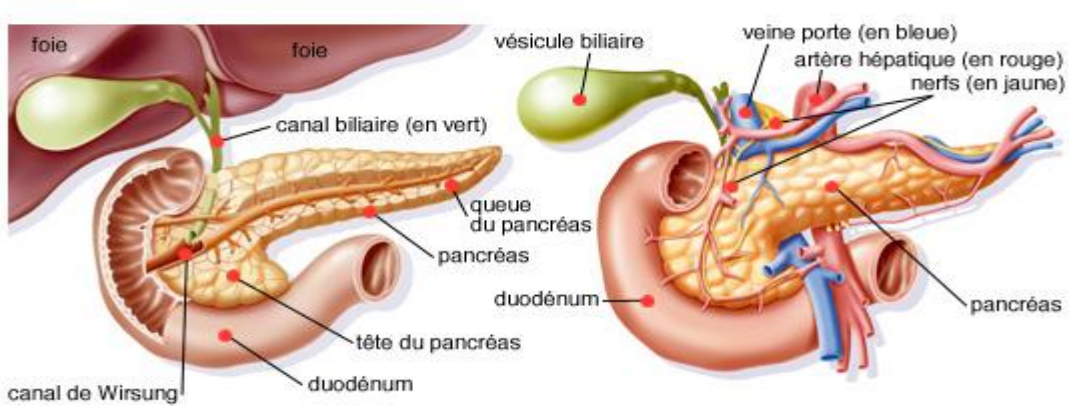


Figure 2. Schéma de l'anatomie de pancréas **(Céline Savoye et al., 2015).**

2.2 Histologie du pancréas :

Une capsule remarquablement fine de tissu conjonctif sépare le pancréas des structures qui l'entourent. A partir de la capsule, des cloisons très fines de tissu conjonctif se prolongent pour diviser le pancréas en plusieurs lobules. Le tissu conjonctif est souvent condensé autour de la canalisation principale et de ses ramifications plus immédiates. La matrice tissulaire conjonctive continue avec la membrane basale stratifiée ou sous-jacente autour de chaque acinus. Et les cellules acineuses sont la principale unité fonctionnelle exocrine et responsable pour synthétiser et sécréter des enzymes et pro enzymes. Ces cellules occupent environ 80 % du volume pancréatique, les canaux environ 4 %, et les vaisseaux sanguins et l'espace extracellulaire environ 14 % **(Henry et al., 2019).**

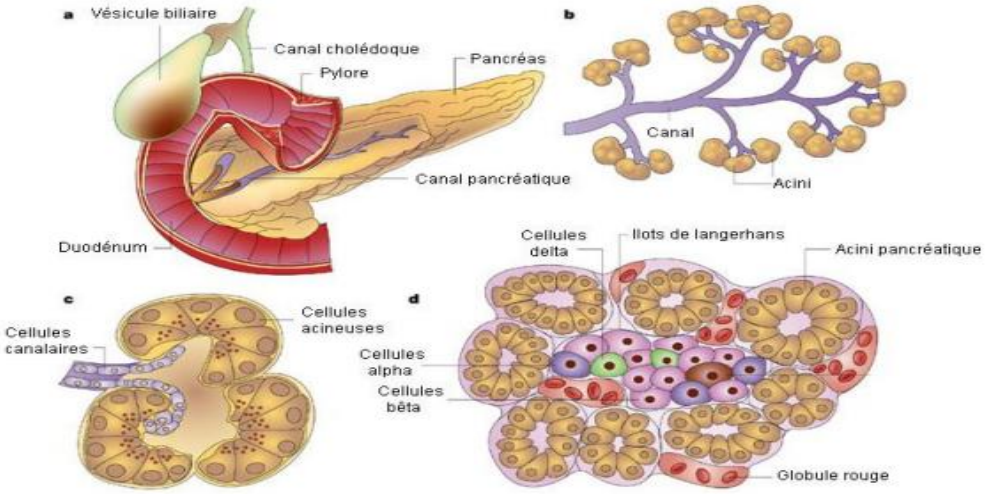


Figure 3. Aspect histologique de pancréas **(Ouafaa, 2017).**

2.3 Physiologie du pancréas :

Le pancréas joue un rôle central dans la digestion et l'absorption ainsi que dans l'utilisation et le stockage des substrats énergétiques. Il se compose de deux systèmes glandulaires structurellement distincts mais fonctionnellement intégrés, à savoir le pancréas exocrine et le pancréas endocrine, tous deux issus d'une excroissance de l'intestin primitif **(Axis, 2010).**

Fonction exocrine :

La sécrétion par le pancréas exocrine est modulée par des signaux neuronaux et hormonaux, notamment sous la forme de nombreuses hormones peptidiques gastro-intestinales **(Axis, 2010).**

La cellule acineuse produira des enzymes digestives qui seront sécrétées comme des enzymes protéolytiques (trypsine), des enzymes glucolytiques (amylase) ou des enzymes lipolytique (lipase). Les cellules canalaires produisent des mucines, des ions (Na+, K+) et du bicarbonate. Tous ces composés formeront le suc pancréatique contenant également 98% d'eau et indispensable pour la digestion **(Tréhoux, 2015).**

Respectivement. Les cellules acineuses de chaque acinus sont reliées par des jonctions lacunaires. Le réseau étendu du système de canaux du pancréas exocrine permet des communications intercellulaires à la fois chimiques et électriques entre les cellules acineuses **(Axis, 2010).**

Une cellule acineuse est constituée d'un noyau situé à la base, de mitochondries abondantes, de ribosomes libres et de réticulum endoplasmique rugueux, et contient un appareil de Golgi bien développé. Cette architecture d'organites permet la production d'abondants granules sécrétoires, appelés granules zymogènes (ZG), qui sont composés d'enzymes précurseurs qui sont polarisés sur le côté apical des cellules acineuses. Les précurseurs de protéases des ZG comprennent le trypsinogène, le chymo-trypsinogène et les pro-carboxypeptidases, qui sont sécrétés avec le mélange isotonique de NaCl appelé suc pancréatique **(Matsuno, 2008).**

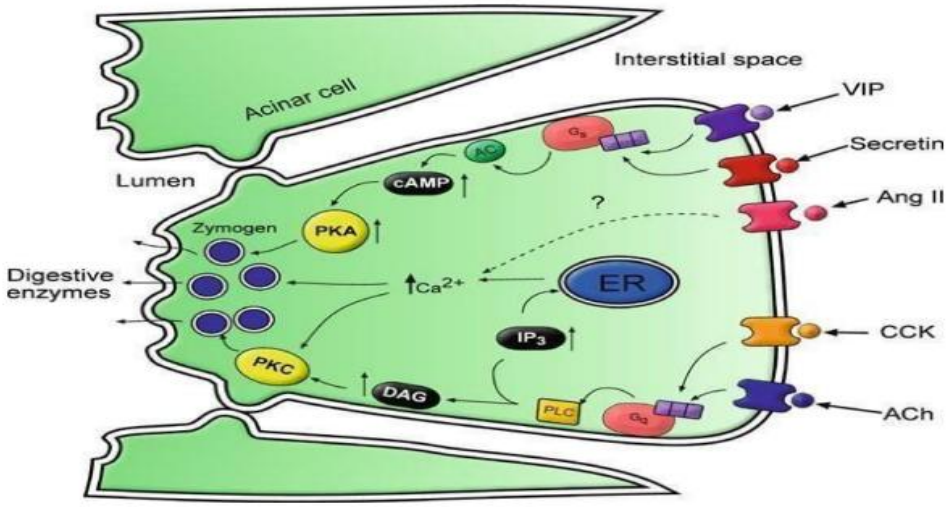


Figure 4. Sécrétion des enzymes digestive par la cellule acineuses **(Thevis et al. 2009).**

Fonction endocrine :

L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est représentée par les îlots de Langerhans, chez l'homme, se retrouve 1 à 2 millions mais ne représentent que 1/100ème de la masse pancréatique. Ils sont situés au sein du parenchyme exocrine, ces ilots sont composés de 4 types de cellules **(LAVERDET, 2013).**

- **La cellule bêta à l'insuline :** représentent la majorité des cellules d'un ilot (70%) et sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline.
- **Les cellules Alpha** : sont les responsables de remonter la glycémie lorsque celle-ci devient inférieure à la normale. Le tissu cible de cette hormone est le foie en activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse.
- **Les cellules delta δ**: qui secrète la somatostatine, représentant 5 à 10% des cellules des îlots.
- **Les cellules PP** : (polypeptide pancréatique), elles ne représentent que 1 % des cellules de l'ilot. Elles sont stimulées par les repas, l'exercice physique et le nerf vague.

(LAVERDET, 2013).

2.3.1 L'insuline :

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans de pancréas et régule le taux de sucre dans le sang en facilitant l'absorption cellulaire du glucose, en régulant le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines et grâce à ses effets mitogènes, l'insuline favorise la division et la croissance cellulaire **(Sowers & Frohlich, 2004).**

C'est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme, elle privilégié la sortie du glucose du milieu extracellulaire ainsi que sa captation par les tissus.

Les perturbations de sa sécrétion entraînent une intolérance aux glucides et conduisent au diabète **(Amadou, 2006).**

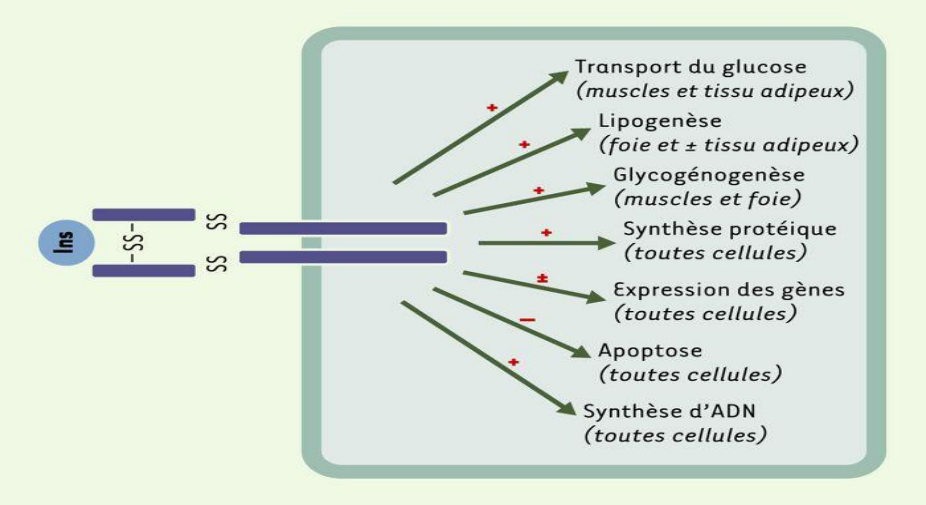


Figure 5. Effets pléïotropes de l'insuline. **(Capeau, 2003).**

2.3.2 Biosynthèse de l'insuline :

La synthèse de l'insuline chez l'être humain initié par la production de la pré-pro- insuline dans le réticulum endoplasmique à cause de l'hyperglycémie. Après son clivage en pro-insuline par des enzymes microsomales, cette dernière est transférée dans l'appareil de Golgi où se forment les vésicules de sécrétion. Le clivage de la pro insuline réalisé par les pro-convertases et les carboxypeptidases se produit une co-sécrétion égale d'insuline et de peptide C dans la circulation portale.

Ce peptide C un témoin spécifique du fonctionnement et activité sécrétoire des cellules Bêta des îlots de Langerhans du pancréas et il assure la structure secondaire de la future molécule d'insuline **(Mavrakanas & Bastide, 2009).**

2.3.3 Libération de l'insuline :

La sécrétion d'insuline de la cellule β des îlots de Langerhans est principalement régulée par l'entrée du glucose à partir ses transporteurs **(Bataille, 2022).** Et les stimuli nutritionnels, tels que le glucose, favorisent l'exocytose des granules d'insuline **(Mugabo, 2016).** Le mécanisme de sécrétion de l'hormone de l'insuline lorsque l'augmentation de la glycémie fait schématiquement intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par la cellule β pancréatique, une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture des canaux K+ ATP-dépendants .Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage. L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMPc), stimule la libération d'insuline **(Ferré, 2005).**

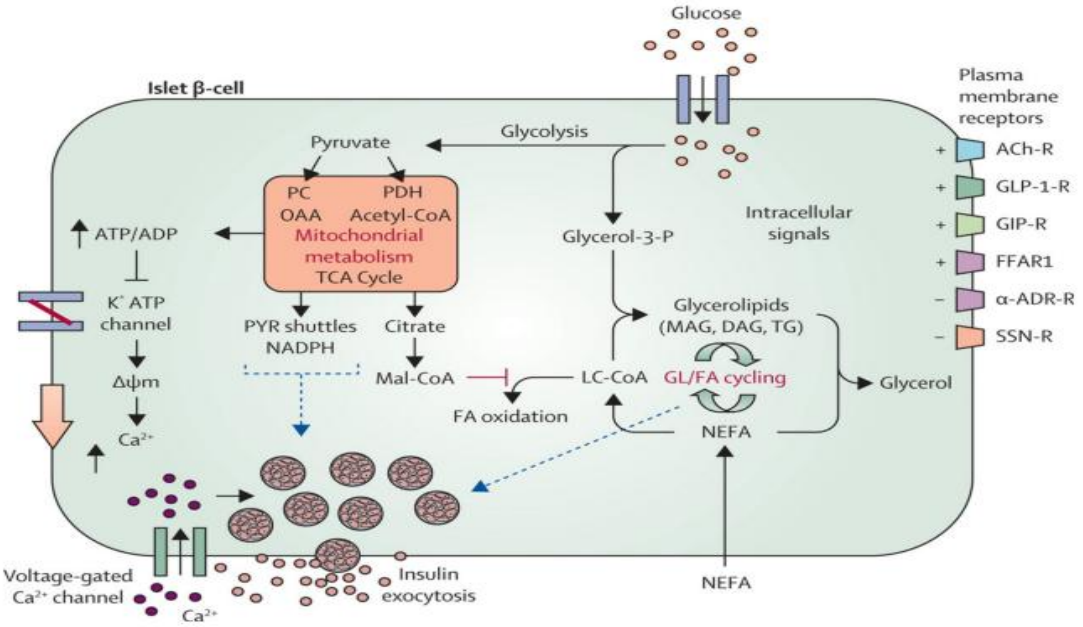


Figure 6. Mécanismes de la régulation d'insuline par les cellules pancréatique **(Mugabo, 2016).**

2.3.4 Voies de signalisations intracellulaires:

Le récepteur de l'insuline est une tyrosine kinase qui catalyse la phosphorylation de plusieurs substrats intracellulaires, dont les protéines du substrat du récepteur de l'insuline (IRS), GAB-1, Shc, APS , p60DOK, SIRPS et c-Cbl. Chacun de ces substrats recrute un sous-ensemble distinct de protéines de signalisation contenant des domaines d'homologie Src 2 (SH2), qui interagissent spécifiquement avec les séquences entourant le résidu phosphotyrosine. De plus, chacun de ces substrats peut être confiné à des

endroits distincts de la cellule par des séquences spécifiques qui dirigent les interactions avec d'autres protéines ou lipides. **(Saltiel & Pessin, 2002).**

Lors de la liaison à l'insuline le récepteur est activé. La kinase du récepteur de l'insuline (KRI) s'auto-phosphoryle ensuite et active une cascade de signalisation **(Barry I Posner, 2016).**

Les signalisations sont ensuite délivrées à la cellule par activation de plusieurs substances protéiques intracellulaires, notamment IR 1 (IRS1), IR 2 (IRS2) et la protéine Shc contenant Srchomology-2 **(Niswender, Benoit et al., 2011).**

Il existe deux voies de signalisation canoniques bien établies : la voie PI3K/Akt, responsable des effets métaboliques de l'insuline, et Ras/MAPKs, responsable des effets de l'insuline sur la croissance et la prolifération cellulaire **(Baumgard et al., 2016).**

- **Voie de signalisation PI3K/Akt :**

La kinase PI3 est une protéine importante activée par la liaison d'IRS1 et elle se phosphoryle, créant ainsi des sites de reconnaissance pour d'autres kinases cellulaires telles que (PKB)/Akt ou PDK1/2. La phosphorylation et l'activation des PKB va à son tour de phosphoryle et activer d'autres relais intracellulaires principalement impliqués dans les effets métaboliques de l'hormone. La phosphorylation de (GSK3)-β favorise la synthèse du glycogène. via la kinase mTOR, participe à l'action de l'insuline sur la synthèse des protéines en augmentant le niveau général de traduction. Toujours via la voie PKB, l'insuline exerce un effet anti-apoptotique en phosphorylant et en inhibant le facteur pro-apoptotique Bad **(Capeau, 2003).**

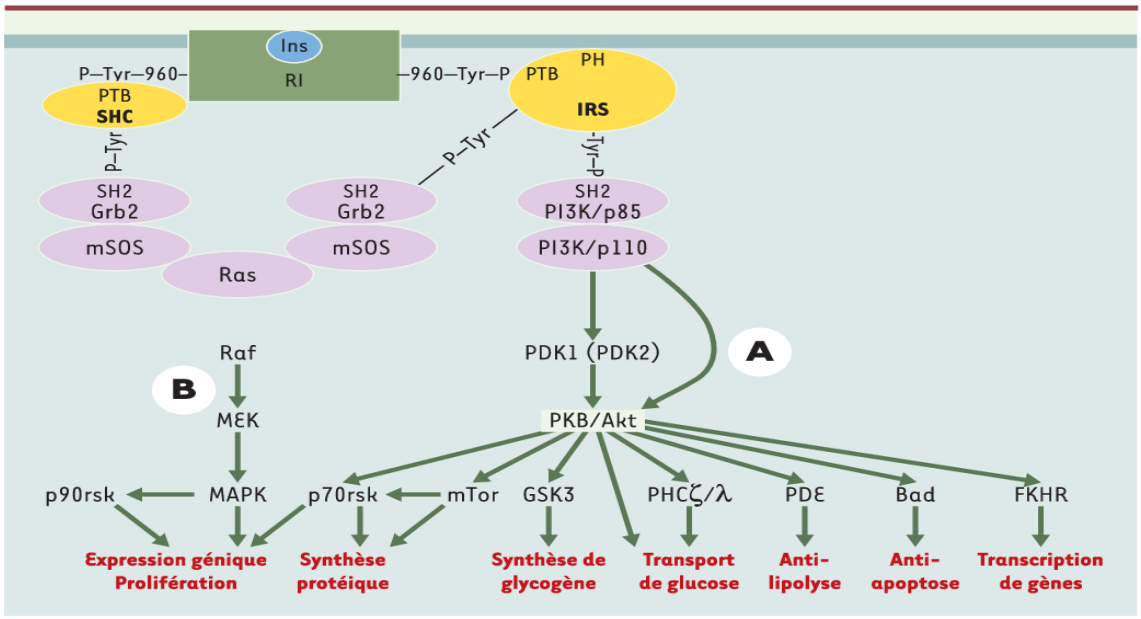


Figure 7. La voie de signalisation de l'insuline **(Capeau, 2003).**

- **Voie de signalisation Ras /MAPK :**

L'activation de l'IR par l'insuline est déclenchée par l'interaction de l'adaptateur Grb2 avec les protéines phosphoryles Shc et IRS. L'association constitutive de Grb2 avec Sos permet le recrutement de ces protéines à la membrane plasmique et l'activation de la GTPase Ras. Ceci déclenche, par une cascade de phosphorylations, l'activation successive des kinases Raf, MEK1/2 et ERK1/2. Les kinases ERK phosphoryles différentes cibles cellulaires. Cette voie est classiquement associée aux effets prolifératifs de l'insuline **(Gondoin et al., 2014).**

2.3.5 Action de l'insuline sur les tissus périphériques :

2.3.5.1 Métabolisme glucidique :

- **Le rôle de l'insuline sur le foie :**

Le foie est l'organe responsable de production du glucose dans l'organisme. La production et la régulation des taux de glucose hépatique dans la circulation proviennent à la fois de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse. Chez les patients atteints de diabète de type 2, cette voie est perturbée et le métabolisme des glucides est donc altéré **(Gerich et al., 2001).**

L'élévation de la glycémie au moment des repas entraîne la sécrétion d'insuline, qui a un effet direct sur le métabolisme hépatique en activant un circuit neuronal central qui inhibe la production hépatique de glucose **(Ferré, 2005).**

- **Muscles et insuline :**

Les muscles squelettiques sont le principal tissu où l'insuline stimule l'absorption du glucose pour éliminer le glucose du sang, et le glucose absorbé est incorporé dans le glycogène**.** L'insuline stimule l'absorption du glucose via la translocation de GLUT4**.** L'entraînement en endurance augmente l'expression de GLUT4 et d'autres protéines impliquées dans la signalisation de l'insuline et le métabolisme du glucose **(Jensen et al., 2011).**

2.3.5.2 Métabolisme lipidique :

L'insuline a un rôle important dans la régulation du métabolisme lipidique, avec différents sites d'action. Dans le tissu adipeux, l'insuline est un inhibiteur efficace et sensible à la lipase et agit par inhibition de l'adénylate-cyclase et réduit ainsi l'activité de la lipase dans le tissu adipeux **(VERGÉS.B, 2001).**

Le tissu adipeux est le réservoir principal d'énergie de l'organisme ainsi que la source d'AGL (acides gras libres). Il s'agit de 15 kg de tissus humains. L'insuline stimule la lipogenèse (stockage des triglycérides), elle est également la seule hormone anti-lipolytique de l'organisme. Cela réduit la glycogénolyse et la protéolyse. Il lutte contre les effets cétogènes du glucagon et favorise l'utilisation périphérique des cétones **(Idelman & Verdetti, 2001).**

2.3.5.3 Métabolisme protéique *:*

L'insuline favorise la pénétration des acides aminés dans les tissus et leur utilisation par les cellules pour créer leurs propres protéines (protéosynthèse). Elle agissant à plusieurs niveaux pour la synthèse des protéines, d'abord l'augmentation l'entré des acides aminés dans la cellule par la voie (PI3K/ AKT), après elle stimule l'activation de la voie mTOR qui augmente le taux de traduction et l'élongation des protéine **(Portha, 2000).**

3 Organisation structurale et fonctionnel du foie :

3.1 Anatomie du foie :

Le foie représente environ 2% du poids corporel chez l'adulte, ce qui équivaut à environ 1400 g chez les femelles et 1800 g chez les mâles. Le foie reçoit son approvisionnement en sang de deux sources : La veine porte, qui draine la rate et les intestins ; et le sang oxygéné, sont délivrés par l'artère hépatique. La veine porte est formée par l'union des veines spléniques et mésentériques supérieures avec la veine mésentérique inférieure se drainant dans la veine splénique **(Sibulesky, 2013).**

Extérieurement, le foie est divisé par le ligament falciforme en un lobe droit plus grand et un lobe gauche plus petit. Le ligament falciforme attache le foie à la paroi abdominale antérieure. Sa base contient le ligamentum teres, qui comporte un vestige de la veine ombilicale vestigiale **(Liau et al., 2004).**

Le foie est divisé en huit segments fonctionnels indépendants. Chaque segment possède son propre pédicule portal composé de la branche artérielle hépatique, de la branche portale et du canal biliaire avec une branche veineuse hépatique séparée qui assure l'écoulement. L'écoulement du foie est assuré par les trois veines hépatiques. La veine hépatique droite divise le lobe droit du foie en segments antérieur et postérieur. La veine hépatique moyenne divise le foie en deux lobes, le droit et le gauche, et passe dans le même plan que la veine cave inférieure et la fosse de la vésicule biliaire. La veine hépatique gauche divise le foie gauche en segments médian et latéral. La veine porte divise le foie en segments supérieur et inférieur **(Soler et al., 2001).**

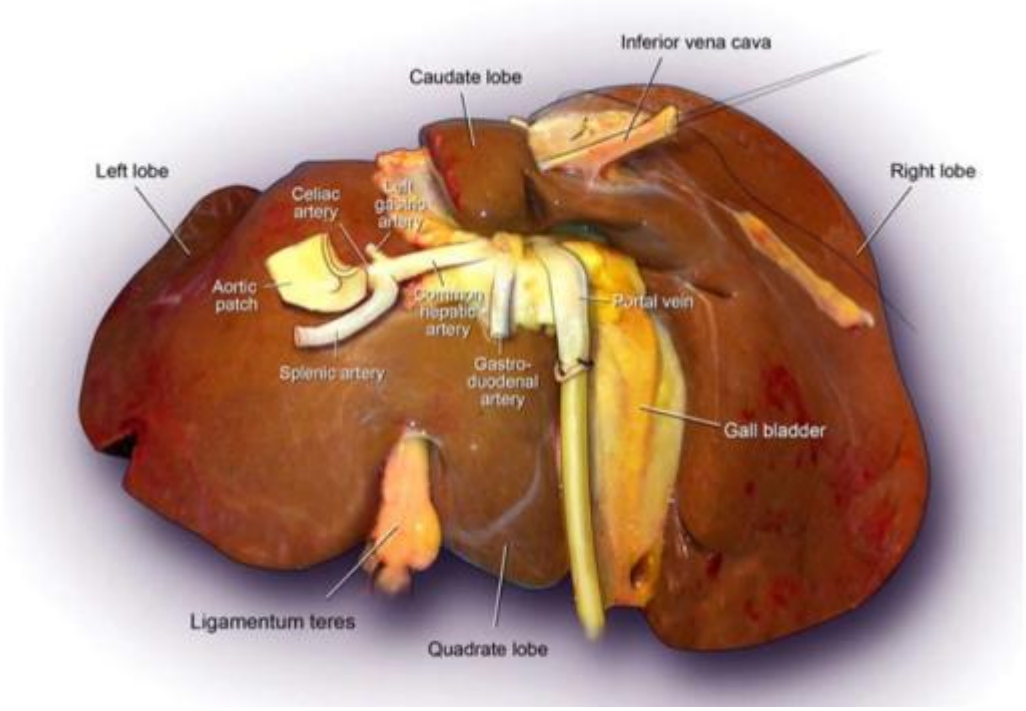


Figure 8. Anatomie générale du foie **(Sibulesky, 2013).**

3.2 Histologie du foie :

Le foie est une glande mixte entourée d'une fine capsule de tissu conjonctif, la capsule de Glisson, divisant le parenchyme en lobes et lobules. L'unité histologique du foie est composée des lobules du foie, avec des conceptions classiques, portales et acini. Le foie a deux types d'irrigation : l'une constituée par l'artère hépatique, qui fournit le sang artériel à la glande, et l'autre dérivée de la veine porte, transportant le sang des voies œsophagiennes et gastro-intestinale, de la rate et du pancréas **(Petcoff et al., 2006).**

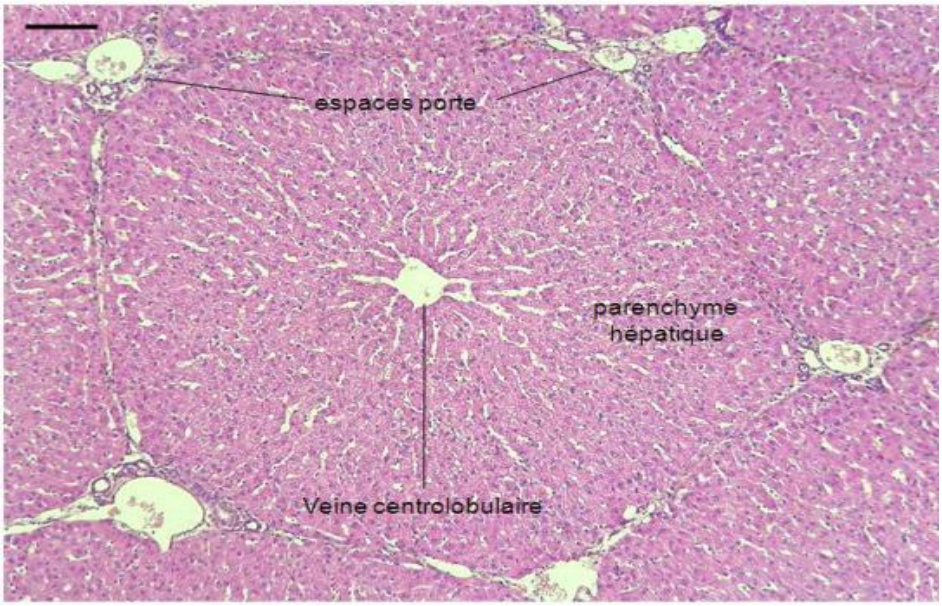


Figure 9. Histologie du foie **(Champagne-ardenne et al., 2009).**

3.3 Vascularisations du foie :

La vascularisation hépatique est spéciale à cause de la présence d'un double réseau veineux : porte et cave. Le foie, qui reçoit 25 à 30% du débit cardiaque, est l'un des organes les plus riches en vascularisation. La plus grande partie du sang vient de la veine porte, mais aussi de l'artère hépatique. Le sang de ces deux entités atteint les sinusoïdes hépatiques qui sont des capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, constituant un important espace d'échange. Les sinusoïdes s'écoulent ensuite dans les veines centrolobulaire afin de former les veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure **(Bessaguet & Desmoulière, 2021).**

4 Syndrome métabolique, obésité et Diabète de type 2 :

4.1.1 Syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique est caractérisé par une série d'anomalies du métabolisme des lipides et des hydrates de carbone, d'une augmentation de la pression artérielle et d'une obésité viscérale de localisation abdominal. Ces paramètres ne rendent cependant pas totalement compte des mécanismes conduisant au développement de syndrome métabolique à tel point que la physiopathologie du syndrome métabolique reste encore partiellement comprise **(Garcia et al., 2010).**

4.1.2 Obésité :

L'obésité est définie comme une augmentation excessive de la graisse corporelle à un point tel qu'elle peut avoir un impact sur l'état de santé **(Boirie, 2009).** L'obésité est une épidémie associée à de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, tels que le diabète, en particulier l'adiposité abdominale, est de loin le facteur le plus important dans le développement du diabète de type 2 **(Orive et al., 2005).** L'obésité, ce qui conduit à une double anomalie constante, l'une responsable a l'insulino-sécrétion ; l'une à la cellule du pancréas et est responsable d'une carence en sécrétion d'insuline , et l'autre en ce qui concerne les muscles, les tissus adipeux, le foie et est responsable de la résistance à l'insuline **(Idelman & Verdetti, 2001).** La résistance à l'insuline entraine une diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans. En effet, avec l'insulino-résistance tissulaire, l'homéostasie des glucides reste au détriment de l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Lorsque les cellules β ne sont plus en mesure d'augmenter leur production d'insuline, le taux de sucre sanguin augmente. Les tissus adipeux produisent et sécrètent de l'IL-6, du TNFα et d'autres cytokines participant à des processus inflammatoires qui accroissent la résistance à l'insuline. Chez les obèses, il y a une augmentation de la production de cytokines, qui interfère avec l'action anti-lipolytique de l'insuline et provoque une résistance à l'insuline dans le tissu adipeux **(Fumeron, 2006).**

Par ailleurs, les adipocytes, contient de nombreuses cellules notamment inflammatoires interagissant avec d'autres organes par la libération de plusieurs substances, tells que les adipokines, qui sont autant de signaux adressés au système nerveux central, au foie, aux muscles, au cœur, aux vaisseaux, à l'intestin. On retrouve au premier rang la leptine et l'adiponectine, puis la résistine hypertrophie pendant qu'ils accumulent des lipides. Quand ils ont atteint leur volume maximal, ils ont la capacité de recruter de nouvelles cellules, les pré-adipocytes, pré-adipocytes, qui sont différenciés en adipocytes matures capables de manipuler des triglycérides, qui est appelé adipogenèse **(Faucher & Poitou, 2015).**

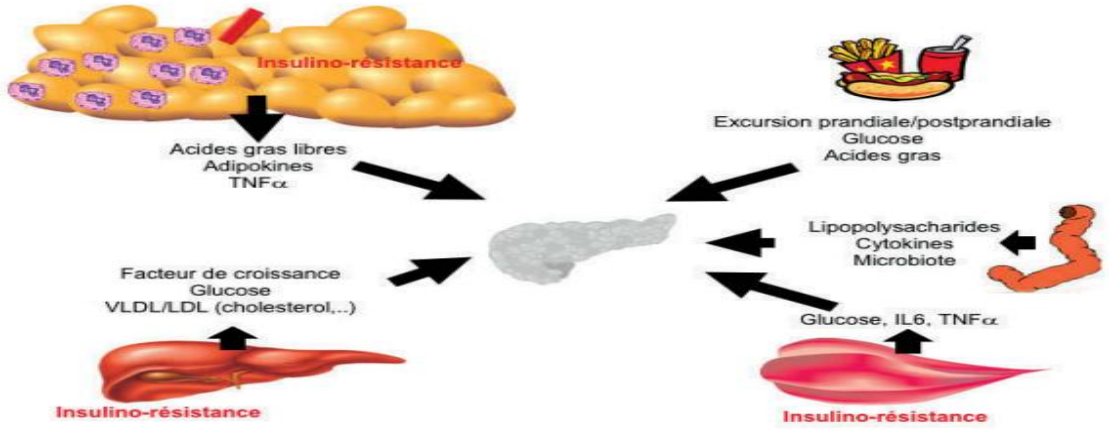


Figure 10. Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 **(Collin de l'Hortet, 2018).**

- **<u>Rôle de l'insulino-résistance dans le syndrome métabolique :</u>**

La résistance à l'insuline se définit comme une limitation de l'action physiologique de l'insuline sur ses populations cellulaires cible du fait d'altérations de sa voie de signalisation et s'accompagne d'une hyper insulinémie compensatrice. Contrairement au diabète de type 1, la résistance à l'insuline est généralement un problème de récepteur cellulaire de l'insuline qui ne répondent pas correctement à l'insuline, et non à la production d'insuline. L'hyperglycémie qui accompagne la RI résulte d'une diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques comme le muscle et le tissu adipeux (TA), de la diminution de son stockage au niveau hépatique, d'altération de la glycogénolyse et d'une néoglucogenèse hépatique **(Virtanen et al., 2005).**

La RI s'accompagne d'une diminution de la lipogenèse habituellement observée en situation d'hyperglycémie, d'une levée de l'inhibition de la lipolyse dans le TA, et d'une réduction du transfert des acides gras (AG) des lipoprotéines circulantes vers le TA. Les conséquences sont une augmentation des AG et une stabilisation de apoB qui entraînent une augmentation des VLDL riches en triglycérides avec diminution relative de la concentration en HDL-cholestérol et augmentation de celle en LDL-cholestérol athérogène, une altération des fonctions endothéliales et l'accumulation de graisse dans des localisations ectopiques (cœur, muscle, foie, pancréas) **(Steinberg & Baron, 2002).**

4.2 Pathologies associées aux syndromes métaboliques :

4.2.1 Stéatose hépatique:

La stéatose hépatique non alcoolique se définit comme l'accumulation de matières grasses dans les hépatocytes qui dépasse 5 à 10 % du poids du foie, elle est en étroite relation avec l'obésité, l'insulino-résistance, le diabète de type 2, le syndrome métabolique. **(Neuschwander-Tetri & Caldwell, 2003).** Selon les estimations, la prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique est de 20% à 30% dans la population générale et de 67% à 75% chez les personnes obèses **(Kotronen et al., 2009).**

La présence de stéatose dépend de plusieurs facteurs tels que la présence d'acides gras libres (AGL), cytokines inflammatoires et adipokines, stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial, les cytokines pro-inflammatoires comme le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF-α) et l'interleukine-6 (IL-6) sont élevées et le plus souvent produit par le foie et les tissus adipeux, à partir de l'activation NF-κB (par exemple, à partir de la peroxydation lipidique) **(Schwenger & Allard, 2014).** L'augmentation du TNF-α et de l'IL-6 est également associée à l'IR par interférence avec la transmission de l'insuline **(Andez, 2000).** En revanche, l'adiponectine est produite par le tissu adipeux et est une adipokine anti-inflammatoire qui peut accroître la sensibilité à l'insuline **(Berg et al., 2002)**.

Dans la stéatose hépatique non alcoolique, l'adiponectine est réduite, ce qui réduit l'oxydation des acides gras et la gluconéogenèse du foie. Le rôle des autres adipokines, comme la visqueuse, la leptine et la résistance, est encore controversé. Les voies potentielles comprennent la promotion des RI, du stress oxydatif et de l'inflammation, ainsi que de la fibrogenèse **(Schwenger & Allard, 2014).**

4.2.2 Diabète de type 2 :

Le diabète sucré de type 2, connu sous le nom de diabète sucré non insulino-dépendant ou diabète sucré de l'adulte, est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie persistante due à une résistance à l'insuline et à une carence relative en insuline **(Ginter, 2012).**

Le DT2 est causé par l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux **(OMS, 2016).**

Le DT2 se développe suite à double problèmes majeurs. D'un coté, il y a résistance insulinique des tissus périphériques (insulino résistance). En revanche, les cellules sont encore capables de produire de l'insuline, mais elles n'arrivent pas à compenser la résistance à l'insuline **(INSERM, 2019).**

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la glycémie à jeun augmente deux fois, environ 7,0 mmol/L de glycémie à jeun ou en testant la tolérance au glucose, deux heures après l'administration orale de glucose plasmatique 11. 1 mmole/L. Des études récentes ont lié l'obésité au DT2 et à la résistance à l'insuline dans le cerveau, ainsi qu'aux maladies

neurodégénératives. Une bonne nutrition et une activité physique régulière peuvent prévenir l'apparition du DT2 **(Ginter, 2012).**

4.3 Les facteurs de risques de diabète de type 2 :

4.3.1 Les facteurs de risque modifiables :

4.3.1.1 Age :

La prévalence du diabète de type 2 augmente significativement avec l'âge **(Archambeaud & Fougere, 2017).** Le vieillissement est en effet un important facteur de risque pour le diabète de type 2 en raison de l'augmentation de la résistance à l'insuline et de la diminution de la sécrétion d'insuline **(Isnard & Fagot-campagna, 2002).**

4.3.1.2 Sédentarité :

L'absence d'activité physique et l'inactivité physique sont les deux principaux facteurs de risque de plusieurs maladies non transmissibles, tels que un risque de diabète de type 2 **(Berthouze-Aranda & Reynes, 2011).**

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'activité physique augmente la consommation maximale d'oxygène (VO2 max), diminue l'hémoglobine glyquée et abaisse le cholestérol LDL **(Grosclaude & Ziltener, 2010).**

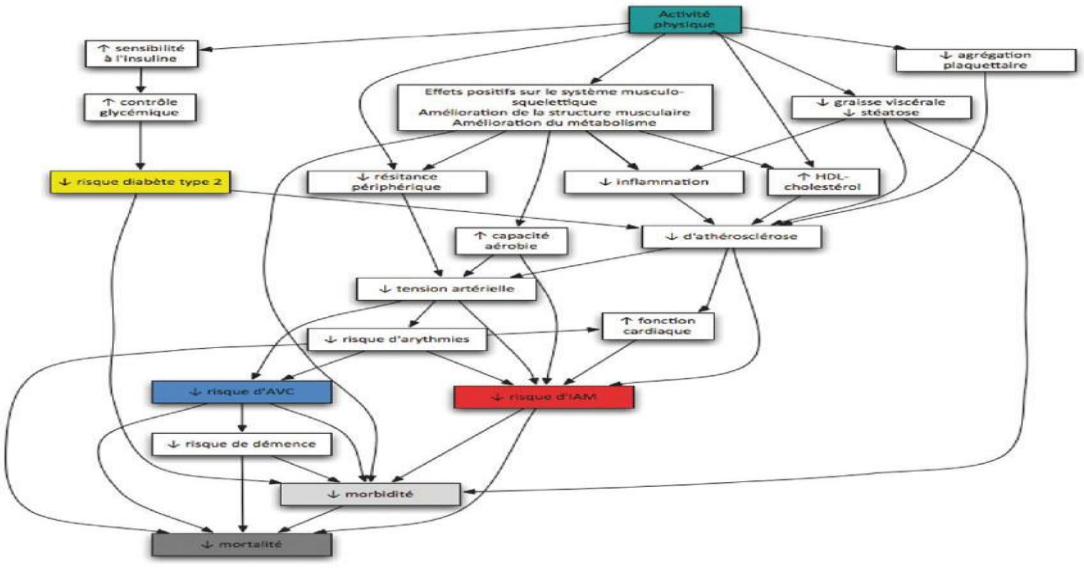


Figure 11. Impact de l'activité physique sur les différents systèmes **(Grosclaude & Ziltener, 2010).**

4.3.1.3 Grossesse/diabète gestationnel :

Le diabète sucré gestationnel est défini comme une intolérance à la glycémie au début ou à la première détection pendant la grossesse, le diabète gestationnel est caractérisée par une insuffisance de la fonction des cellules pancréatiques pour satisfaire les besoins de l'insuline du corps **(Buchanan et al., 2007).**

Les femmes qui développent une résistance à l'insuline et donc un taux élevé de glycémie sanguin pendant la grossesse ont le diabète gestationnel (GD). Le diabète gestationnel apparaît généralement à un stade plus avancé de la grossesse, souvent vers la 24e semaine. Cette maladie se produit parce que l'action de l'insuline est inhibée, probablement par les hormones produites par le placenta, qui cause l'insensibilité à l'insuline (résistance à l'insuline) **(OMS, 2016).**

4.3.1.4 Tabagisme :

La prévalence du diabète sucré était supérieure parmi les fumeurs actuels et anciens comparativement aux non-fumeurs **(Beziaud et al., 2004)**.

Fumer accroît d'environ 44 % le risque de développer le diabète de type 2. Ce phénomène est partiellement associe à l'augmentation de l'obésité abdominale observée chez les fumeurs, la nicotine semble exercer directement un effet toxique au niveau du pancréas et des récepteurs à l'insuline et induit une hyperglycémie et une insulino-résistance, par ailleurs, le tabac entraine une inflammation chronique qui peut aussi contribuer à l'apparition du diabète **(Clair et al., 2011).**

4.3.1.5 Alimentation :

L'alimentation de la personne diabétique basée sur les règles suivantes : l'équilibre nutritionnel doit être respecté en agissant sur la balance glucides/acides gras mono-insaturés, la somme des deux étant égal à 65 % de la ration énergétique quotidienne. Le pourcentage de glucides se situera entre 40 et 55%, les lipides mono-insaturés présentant une variation inverse de 25 à 10%. Il est préférable de consommer des glucides à faible pouvoir hyperglycémique et l'apport en gras saturés ne devrait pas excéder 10 % de l'apport énergétique total **(Abidjan et al., 2017).**

La qualité des composants alimentaires, notamment la présence d'une hyperglycémie : une alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète **(Alexis Guerin-Dubourg, 2014).**

La relation entre l'aliment et le risque de diabète type 2; la prise de poids induit une insulinorésistance. Par contre les bienfaits métaboliques du régime alimentaire méditerranéen sont: la perte du poids, du tour de taille, de la glycémie, de l'HbA1c, de l'insulinémie, augmentation de la sensibilité à l'insuline et du profil lipidique. En revanche, les céréales complètes, les fruits et légumes sont à l'origine de nombreux micronutriments : fibres, minéraux, vitamines, ligans et autres phytochimiques. Ces composants ont un effet insulino sensibilisateur **(Lettre & Bihan, 2011).**

4.3.1.6 Sommeil :

Certaines études ont démontré que le diabète est lié à une fréquence plus élevée de troubles du sommeil et l'insomnie pourrait jouer un rôle central dans la pathogénicité de certaines maladies somatiques et la dérégulation métabolique **(Bayon et al., 2010).**

Beaucoup d'études ont porté sur l'existence d'une association entre Le syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHO) et les anomalies métaboliques glucidiques : diabète de type 2, intolérance au glucose et résistance à l'insuline **(Meslier, 2011).**

4.3.1.7 Hormones et médicaments :

La prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, Il est important de noter que le diabète de type 2 touche souvent les femmes jeunes et souvent nullipares, dans le cadre du surpoids ou de l'obésité associée. En relation avec le diabète de type 2, les patientes diabétique de type 2 peuvent être utilisées les pilules contraceptives uniquement dans les conditions suivantes : absence d'obésité (IMC < 30 kg/m²), absence de facteurs de risque cardiovasculaires associés et absence de complications microangiopathiques et macroangiopathiques, dans tous les cas, surveillance régulière du poids, du taux de glycémie et de la tension artérielle **(Picardie & Verne, 2018).**

4.3.2 Les facteurs de risques non modifiables :

4.3.2.1 Facteurs de risque génétique :

Le diabète de type 2 est admis comme une maladie multifactoriel complexe, il est clair que la susceptibilité génétique est nécessaire. Les problématiques génétiques des agents de transcription sont à l'origine du diabète de type 2 qui sont en partie associé à des anomalies dans le développement ou l'organisation de l'îlot pancréatique, avec une diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline et un risque de diabète élevé **(Vaxillaire & Froguel, 2003).**

De nombreuses études décrivent de la participation de facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie de la maladie. Le risque familial est le risque relatif d'apparition du diabète de type 2 dans les familles touchées par la maladie **(Mills et al., 2004).**

Les études montrent que, dans 90% des cas si un de jumeaux monozygotes présente un diabète non Insulinodépendant, l'autre aussi est diabétique ou le deviendra **(Vionnet et al., 2000).** Par ce que les variations génétiques rentrée au développement du pancréas, stockage et au régalage de l'insuline **(Grant et al., 2009).**

4.4 Physiopathologie de diabète de type deux :

Le diabète de type 2 est associé aux altérations de la sécrétion d'insuline favorisées par une résistance à l'insuline plus ancienne. Cette dernière consiste à diminuer l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles (muscles squelettiques, foie et tissu adipeux). L'insulino-résistance est due à des anomalies dans la signalisation moléculaire de l'insuline après la fixation à ses récepteurs membranaires. L'insulino-résistance est un précurseur du diabète de type 2 qui et s'accompagne d'un risque d'hyperglycémie. La résistance hépatique à l'insuline entraîne une augmentation de la production de glucose dans le foie qui est moins inhibée par l'insuline, ce qui traduit par une augmentation de la glycémie à jeun **(Bonnet, 2013)**.

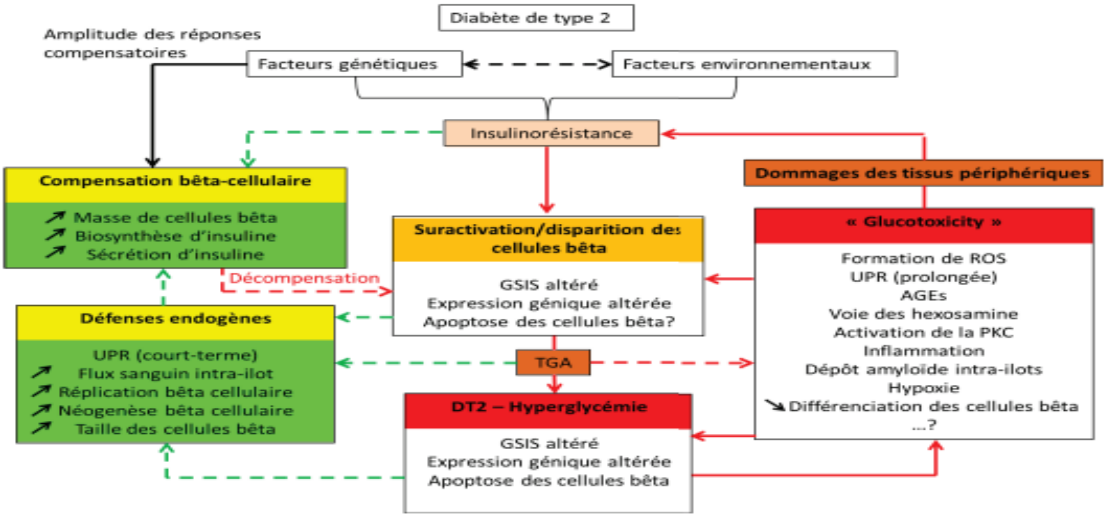


Figure 12. Schéma représentatif des mécanismes de la dysfonction bêta-cellulaire et de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2 **(Cassel et al., 2015).**

4.4.1 L'insulino résistance :

En cas d'excès d'énergie chronique, les adipocytes présentent une hypertrophie liée à l'augmentation de leur teneur en triglycéride. Cette hypertrophie est liée à la sécrétion moléculaire, comme la protéine Monocyte Chemo-attractant Protéine-1 (MCP-1), qui favorise le recrutement de macrophages. L'infiltration macrophagique confère ensuite un profil inflammatoire sur le tissu adipeux, dont la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme Temor Necrosis Factor α (TNF-α) augmente. Les adaptations du tissu adipeux en réaction à une surcharge d'énergie par conséquent mener à la libération de grandes quantités d'AG dans la circulation et à la sécrétion de molécules

pro-inflammatoires qui agissent à la fois de paracrine et endocrinien. Ces changements dans le profil sécrétoire du tissu adipeux lors de l'obésité sont responsables de deux mécanismes impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline au niveau musculaire: la lipotoxicité et l'inflammation (**Barquissau & Morio, 2011)**.

4.4.2 Lipotocixité :

Il existe une corrélation positive entre l'accumulation de lipides intramyo-cellulaires et la résistance musculaire à l'insuline. Parmi les métabolites lipidiques capables d'induire des résistances musculaires à l'insuline, les principaux candidats sont l'acyl-CoA à longue chaîne, le diacyl glycérol et les céramides. Au sujet du mécanisme d'action, l'acyl-CoA à longue chaîne et le diacyl glycérol perturberaient la signalisation de l'insuline par phosphorylation d'IRS-1 sur sérine en activant certains isoformes de la protéine kinase C (PKC). Finalement, les céramides auraient un effet antagoniste sur le signal de l'insuline puisqu'ils inhibent la phosphorylation de la PKB **(Jennifer Rieusset, 2017)**.

4.4.3 L'inflammation :

Le TNF-a joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la résistance à l'insuline. Le principal mécanisme d'action de cette cytokine représenté par la phosphorylation de la protéine 1 (IRS-1) des résidus de sérine, interférer avec les récepteurs à insuline **(Bastard et al., 2006).**

4.5 La voie de signalisation insulino résistance :

Inhibition des signaux insuliniques par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS. Cette phosphorylation peut conduire à l'action de cytokines pro inflammatoires telles que TNFα, IL1β et les acides gras libres **(Capeau, 2003)**.

Ces cytokines pro-inflammatoires provoquent l'insulinorésistance par l'activation des kinases, notamment IκB kinase-β (IKKβ) et p38 MAPK qui peut contribuer à la phosphorylation des résidus de sérine dans les protéines IRS et stimuler la production de suppresseurs de signalisation cytokine (SOCS), qui bloquent l'action des protéines IRS **(Ralph A, DeFronzo et al., 2015).**

La phosphorylation de la sérine 307 de l'IRS1 murin conduisant une élévation des acides gras libres et une accumulation de diacyl glycérol et d'acyl-CoA dans les muscles et le foie entraînant une activation de PKC θ et une phosphorylation d'IRS1 sur Ser/Thr **(Capeau, 2003).**

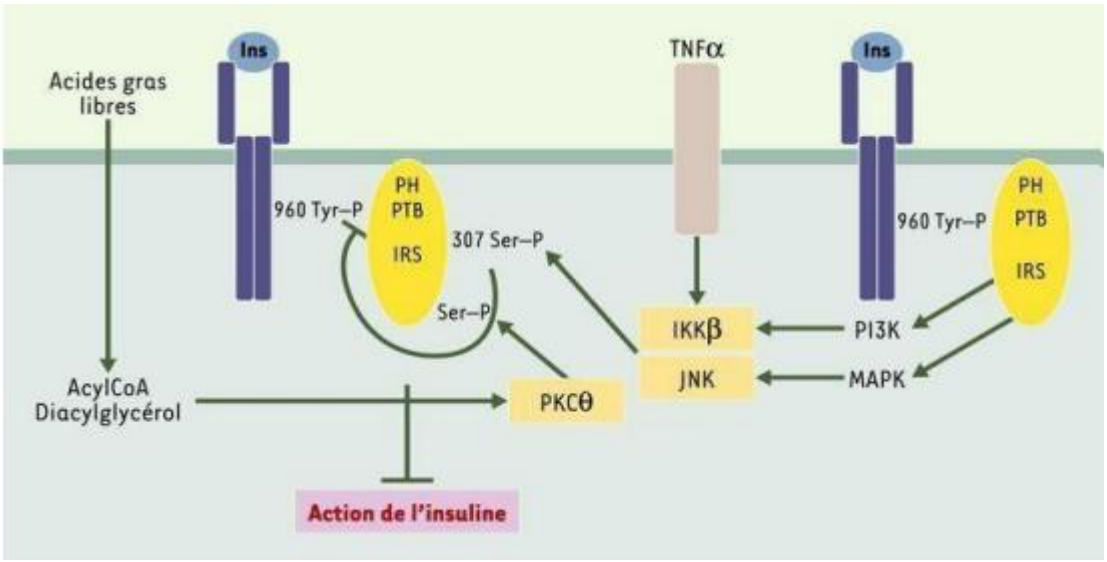


Figure 13. Inhibition du l'action d'insuline au cours l'insulinorésistance **(Capeau, 2003).**

4.6 Les complications de diabète de type deux :

Les principales complications du diabète résultant soit micro angiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) soit macro angiopathiques (athérosclérose accélérée, avec certaines spécificités), Le développement de ces lésions est sans doute lié au degré d'hyperglycémie et de résistance à l'insuline **(Defraigne, 2005).**

4.6.1 Micro angiopathiques :

- **Rétinopathie diabétique :**

La rétinopathie diabétique est une complication micro vasculaire fréquemment observée chez les diabétiques. Elle est identifiée chez un tiers des diabétiques et associée à un risque accru de complications vasculaires systémiques potentiellement fatales, la maîtrise optimale de la glycémie, de la tension artérielle et éventuellement des lipides sanguins reste la base pour réduire le risque de rétinopathie évolutive **(Cheung et al., 2010).**

Cela entraîne une diminution de l'acuité visuelle et même de la cécité, cette complication est en corrélation avec un mauvais équilibre glycémique. Les signes précoces d'une baisse de l'acuité visuelle indiquent déjà des lésions de rétinopathie avancée

Œdème maculaire se développe par accumulation de sang ou de liquide dans la macula, responsable de dommages aux cellules visuelles; le premier symptôme sera une diminution de l'acuité visuelle **(Herbourg, 2018).**

- **Néphropathie diabétique :**

La néphropathie diabétique est la première cause de néphropathie chronique chez les patients qui commencent une thérapie de remplacement du rein et est associée à une mortalité cardiovasculaire accrue. La néphropathie diabétique était généralement définie par la présence une protéinurie de 0,5 g/24h. Cette étape était appelée néphropathie ouverte, néphropathie clinique, protéinurie ou macro-albuminurie **(Fineberg et al., 2013).**

Chaque rein contient environ 1.200.000 glomérules ; elles jouent un rôle majeur dans la filtration sanguine, le passage de l'eau et des composés de faible masse moléculaire dans le tubule urinifère. La plupart est réabsorbée, les autres forment de l'urine. Lorsque le glomérule est affecté, il est appelé glomérulopathie. On observe alors une augmentation de l'albumine dans l'urine, qui augmente graduellement et signale le déclin de l'activité de filtration du rein, c'est l'insuffisance rénale **(Herbourg, 2018).**

- **Neuropathie diabétique :**

La neuropathie périphérique subie par le malade diabétique est une maladie plurielle. Le diabète sucré est le facteur principal de neuropathie périphérique. L'hyperglycémie, dans une cascade de troubles métaboliques avec production excessive de sorbitol est associée au dysfonctionnement cellulaire qui s'accompagne d'une accumulation de radicaux libres et d'une déficience en production d'azote (NO). Les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques et les opiacés sont les classes thérapeutiques les plus utilisé dans le traitement de la douleur neuropathie diabétique, la gabapentine (Neurontin®) en particulier dans le traitement des douleurs neuropathiques chez les diabétiques. Cette molécule donne un avantage important de faible toxicité, et la facilité de son élimination rénale.

Le prégabalin (Lyrica®) est un nouveau médicament antiépileptique, un analogue de l'acide γ-aminobutyrique qui a prouvé son efficacité en neuropathie diabétique douloureuse, avec un bon profil de tolérance.

La carbamazépine (Tegretol®) est aussi un médicament antiépileptique qui a un effet considérable sur les douleurs neuropathie diabétique **(Romani, 2005).**

4.6.2 Macro angiopathiques :

Une macro-angiopathie diabétique résulte d'un phénomène d'accélération du processus athéromateux, il semble qu'il est peu influencé par l'hyperglycémie en tant que telle, à part qu'il est également capable d'augmenter l'acceptabilité plaquettaire **(Schlienger, 2013).**

Le diabète est un facteur de risque important pour les maladies et les complications cardiovasculaires. Et l'athérosclérose est l'une de ces complications la plus fréquente. L'athérosclérose, qui touche les artères musculaires moyennes alimentant du cœur, du cerveau et des membres inférieurs. L'athérosclérose touche les deux types de diabète. Elle apparaît à un âge précoce et est plus étendue que l'athérosclérose chez les personnes non diabétiques. Des études épidémiologiques ont suggéré que l'apparition de maladies cardiovasculaires chez les personnes diabétiques survient à peu près au même âge que dans la population non diabétique, mais que la maladie progresse plus rapidement dans la population diabétique **(Stout, 1993).**

4.7 La prise en charge de DT2 :

4.7.1 Les mesures hygiéno-diététques :

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que le mode de vie est un facteur qui peut influer grandement sur l'apparition du diabète de type 2 : de nombreux facteurs de risque ont été individualisés, notamment le régime alimentaire, la sédentarité, le tabagisme, etc. Les simples modifications du style de vie se concentrer sur la restriction calorique et faire de l'exercice physique régulier **(Scheen et al., 2003).**

4.7.2 Activité physique :

L'activité physique régulière est recommandée depuis longtemps chez les patients diabétiques. Elle peut augmenter la sensibilité à l'insuline, réduire la masse grasse, modifier le profil lipidique dans une direction moins athérogène, amélioration de la fibrinolyse, réduction de la tension artérielle et diminution de l'incidence du diabète de type 2. La marche est largement suffisante pour réduire la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 **(Zaharieva & Riddell, 2017).**

4.7.3 Prise en charge nutritionnelle :

L'activité physique et une alimentation équilibrée réduisent le risque de diabète en contribuant à maintenir un poids santé et en améliorant la sensibilité à l'insuline, le fait de ne pas fumer et de demeurer sédentaire peut éliminer le diabète de type 2 **(Schulze & Hu, 2005).**

De nombreuses études ont démontré qu'un régime alimentaire à faible indice glycémique a plus d'effets bénéfiques qu'un régime à indice glycémique élevé sur le cholestérol LDL et HDL, la résistance à l'insuline et l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène 1.

Les fruits, légumes et graines entières sont des aliments satiétogènes, et riche en glucides complexes et contenant moins de calories que le régime riche en graisse et sont de bonnes sources de vitamines, minéraux et les fibres, Cette composition alimentaire réduit également le taux de mortalité chez les patients à risque élevé **(Astrup., 2001)**.

On recommande de maintenir un poids adulte normal avec un indice de masse corporel (IMC) entre [21 et 23 kg/m], l'activité physique empêche l'obésité abdominale, la masse lipidique doit être inférieure à 7% de l'énergie totale **(Steyn et al., 2004)**.

Chapitre II:
Matériel et méthode

Partie rétrospective :

1 Matériel :

1.1 Présentation du site de l'étude :

Créer en 1993 comme centre de consultation de diabétologie pour le suivi médical des patients hospitalisés, en 1994 il a été transformé officiellement en maison du diabète par le ministère de la santé. Le centre était à Ain el Mordj depuis 1996.

Le centre de référence de prise en charge des malades diabétiques, dénommé au nom du Chahid « **BABAALI Rachid** » a été inauguré le 19-février-2018 par le Ministre de la santé de la population et de la réforme hospitalière. Il est situé au pôle urbain, avec les locaux du siège administratif de l'EPSP de Médéa.

Son rôle est d'assurer l'accès aux soins réguliers de tout diabétique inscrit (actuellement plus de 7000 patients inscrits), l'équipe de soin de la maison est composée de: 3 médecins généralistes, deux infirmières, un surveillant médical, une secrétaire, deux assistants de laboratoire, une spécialiste de nutrition, une psychologue et chargés de l'accueil et l'orientation des malades.

1.2 Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de déterminer l'incidence de diabète de type II dans la wilaya de Médéa ainsi les complications les plus fréquents associé à cette pathologie.

2 Méthodes :

2.1 Stratégie de l'étude :

Notre étude est de type mixte, rétrospective et prospective, basée sur deux volets le premier est quantitatif, utilisant un questionnaire préétablit, destiné aux patients diabétiques inclut dans l'étude. Le deuxième volet est qualitatif dont l'outil principal est l'observation et l'analyse des données médicales des patients diabétiques de type 2 et aussi les entretiens avec les médecins généralistes exerçants aux niveaux du centre.

Nous avons procédé à une méthode d'échantillonnage de type accidentel : les patients étaient choisis au fur et à mesure qu'ils se présentaient à la consultation selon un rendez-vous préfixé.

La population concernée représente tous les patients diabétiques type 2 affilié au niveau du centre, et qui répondent au critère d'inclusion :

A. Critère d'inclusion :

Les critères d'inclusion pour les patients étaient les suivants : Il s'agissait de tout diabétique de type 2, suivis régulièrement au niveau de la maison de diabète, ayant une ancienneté de la maladie d'au moins de trois mois et ont un dossier médical contient tous les données cliniques et para-cliniques nécessaires à notre étude.

B. Critère d'exclusion :

Les personnes exclus de l'étude sont : les patients non diabétiques, le diabète de type 1, le diabète gestationnel et les enfants diabétiques.

2.1.1 Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon :

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive qui s'est déroulée du **25/02/2022** au **15/03/2022**.

Après les démarches administratives pour l'obtention de l'autorisation d'accès aux établissements, nous nous somme présentées et expliqué notre travail au personnel de centre.

Nous avons procédé à une méthode d'échantillonnage de type accidentel : les patients étaient choisis au fur et à mesure qu'ils se présentaient à la consultation selon un rendez-vous préfixé. La collecte des données était basée sur le questionnaire et le traitement des dossiers médicaux.

2.1.2 Outils de collecte de données :

2.1.3 Le questionnaire :

Le questionnaire utilisé pour la collecte des données **(annexe 01)**, est destiné aux malades diabétiques, utilisant des phrases simples et compréhensibles évitant les termes qui risquent de poser toute ambiguïté pour les malades. Il comprend trois parties :

- **La première partie :** comprend des questions concernant le dépistage, la qualité de vie (alimentation, activité physique, tabac…etc.)
- **La deuxième partie** comprend les examens biologiques (Glycémie, HbA1c et le bilan lipidique) et les complications liées au diabète de type 2.
- **La troisième partie** comprend des questions sur la prise en charge (traitement médicamenteux), et les pathologies associées au diabète (HTA et dyslipidémie).

On a veillé à réaliser nous-mêmes la collecte de ces données (le questionnaire), chez tous les patients de notre échantillon tout en utilisant un matériel médico-technique (pèse-personne, toise) qui était disponible dans la sale de consultation de médecin responsable.

- La pèse personne est d'une étendue de 150 Kg, le patient est immobile au centre du plateau, le poids est réparti également sur les deux pieds, la lecture du poids se fait directement sur l'écran d'affichage.
- La taille est mesurée avec une toise qui permet de mesurer une taille de 200 cm.

2.1.4 Consultation des documents :

Au cours de la collecte des données, nous avons consulté les dossiers des patients diabétiques type 2 et les registres des consultations présent dans les archives du centre a fin de complémenter les données.

Partie expérimentale :

3 Matériel animal :

Notre travail a porté sur les souris males, de souche **NMRI** (Naval Medical Research Institute), provenant de l'institut pasteur d'Alger. L'utilisation de souris mâles nous a permis de minimiser les perturbations du métabolisme liées aux variations hormonales retrouvées chez les souris femelles.



Figure 14. Souris NMRI utilisé dans l'expérience **(photo originale).**

3.1 Constitution des lots :

Les souris sont réparties en 02 lots suivant le régime consommé. Les différents lots sont soumis à 2 régimes différents, soit le régime standard (ONAB El Kseur) soit un régime hyper lipidique, selon le protocole suivant **(Tableau 1) :**

Lots	Régime consommé	Préparation
Lot 1 Control	Régime standard	100% régime standard (ONAB)
Lot 2 RHL	Hyper lipidique	64% de lipides + 24% de carbohydrates

Après une phase d'adaptation, les souris ont été répartir en deux lots soumis à des régimes alimentaires différents pendant 16 semaines :

- Le 1er lot (**Control**): reçoit un régime standard ONAB (régime témoin) et l'eau ad libitum.
- Le 2eme lot (**RHL**): reçoit un régime hyper-lipidique dont 64% des calories provient de la graisse et 24% des carbohydrates.

3.1.1 Conditions d'élevage :

Les souris sont élevées dans l'animalerie de l'université de Médéa pendant 4 mois à une température ambiante 25 C, et une photopériode 12h de jour/ 12 h de sombre.

L'aliment est donné sous forme des boules à raison 15g/souris/jour, l'eau est donné ad libitum.

Au cours de l'expérimentation, le poids et la glycémie ont été mesuré une fois chaque semaine, à l'aide d'une balance de précision et un glucomètre **(Vital check)** respectivement.

3.1.2 Test de Tolérance au Glucose Orale:

Le test de tolérance au glucose (TTGO) a été réalisé la 16eme semaine d'expérimentation. Les souris mis à jeun pendant 12 heures ont reçu une injection intra péritonéale d'une solution de glucose à 2 g / kg de poids corporel.

La glycémie a été mesurée à partir du sang veineux de la queue à 0,15, 30, 60, 90 et 120 min utilisant un glucomètre **(Vital check).**

3.1.3 Sacrifices et prélèvement de sang et des organes :

Après 16 semaines de suivis, les animaux mis à jeun la veille, sont anesthésies par le chloroforme inhalé, et le sang a été collecté à partir d'une ponction cardiaque et recueilli dans des tubes héparines pour analyser les paramètres de bilan lipidique.

Le sang est centrifugé à 3000tr/ min pendant 15min, le plasma obtenu est aliquoté et conservé à (-20) jusqu'au moment des analyses biochimiques.

Le pancréas, foie et tissue adipeux ont été rapidement prélevé pour éviter leur autolyse qui s'effectue après quelques instants de la mort de l'animal, puis plongés dans le liquide fixateur : formol 10% à fin de préserver les structures tissulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

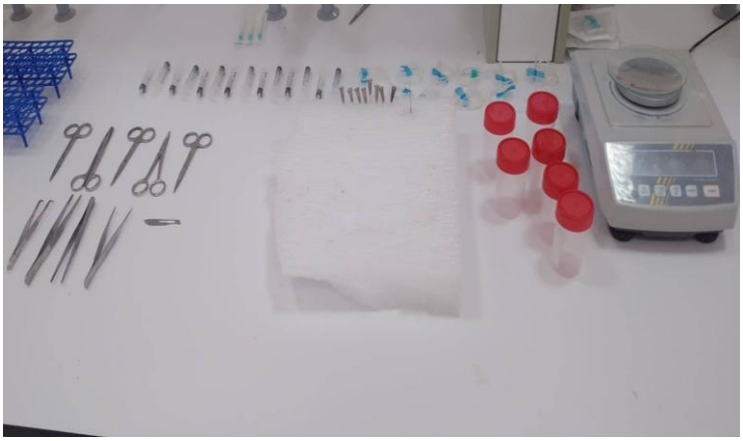




Figure 15. Le matériel utilisé dans le sacrifice et l'animal sacrifie **(photo original).**

3.2 Traitement des organes :

3.2.1 Technique histologique :

Ces techniques histologiques permettent de réaliser des observations microscopiques et sont utilisés pour une étude morphologique et fonctionnelle des composants tissulaires chez les souris.

3.2.1.1 Préparation des tissus pour coupes en paraffine :

3.2.1.1.1 Cette technique permet d'étudier la structure du foie, du pancréas et des tissus adipeux dans des conditions expérimentales. Les étapes à suivre sont les suivantes :

A. Fixation :

Une fois prélevés, les organes sont fixés par immersion dans un formol à 10 % pour l'examen histologique. Ensuite, les pièces doivent être lavées à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit claire (environ 15 min) pour éliminer toute trace de liquide fixateur.

B. Déshydratation :

Le but de cette opération consiste à retirer toute l'eau des organes. Ceci est fait progressivement en passant les pièces graduellement dans trois bains d'alcool à des degrés croissants (70°, 96°, 100°) pendant 20 minutes chacun à température ambiante. Par la suite, les organes ont été mis dans un bain de xylène pendant 20 min.

C. Imprégnation :

Elle consiste à préserver les organes dans des blocs solides, afin que l'échantillon soit déshydraté, l'imprégnation se fasse dans 2 bains de paraffine pure (1 heures et demi pour chacun) dans l'étuve à 60 °C.

D. Inclusion :

Les organes traités, ont inclus dans de paraffine pure. Cette opération est effectuée à l'aide de barres Leuckart placées de manière à former un moule dans lequel la paraffine fondue sera versée.

Quand la paraffine commence à durcir sur les bords, on saisit l'organe avec une pince,
Puis on remplit le reste de paraffine. Après le refroidissement, on mis les blocs dans le réfrigérateur (de 12 à 24h).

E. Confection des coupes et étalement :

Le bloc est ensuite fixé sur le microtome (lieca) afin que les bords des faces soient parallèles à ceux du rasoir. Des coupes de 3 à 5 µm d'épaisseur sont ramassées sous forme de ruban recueilli à l'aide de pinces dans un bain-marie préchauffé à 50 °C. Contenant de l'eau distillée, puis les rubans sont répartir sur les lames et séchés sur une plaque chauffante à 40 °C.

F. Déparaffinage et réhydratation :

Les coupures exigent de la réhydratation. Elle débute par un déparaffinage dans un bain de xylène pendant 5 min, puis la réhydratation effectuée en passant par des bains d'alcool à des degrés décroissants (100°, 96°, 70°) pendant 1 min 30 pour chaque, et rincer à l'eau distillée pendant 2 minutes.

G. Coloration des coupes :

La coloration topographique à l'hématoxyline éosine (HE) permet de coloré les noyaux en bleu ou violet et le cytoplasme en rose, la coloration (HE) se fait par le passage des lames dans un bain de hématoxyline pendant 2 min après on rincé avec l'eau de robinet et on mit la lame dans un bain de l'éosine pendant 30 seconds. Par la suite en rincer les lames avec l'eau distillée.

H. Montage et observation :

Après la coloration on déshydraté encours une fois par le passage dans l'alcool (70°, 96°, 100°) et suivis d'un bain de xylène pendant quelque secondes. Puis à l'aide d'un baume d'inclusion (Eukit), on monté les lamelles sur les lames et on les observé et photographiées avec un microscope (Zeiss, Jena, Germany).

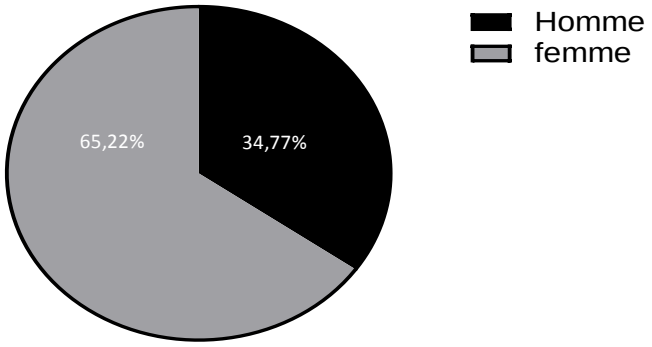
Chapitre III : Résultat et discussion

1 Partie épidémiologie :

1.1 Facteurs de risque modifiables :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 348 patients diabétiques de type 2 dont 121 hommes et 227 femmes, avec un Sex-ratio de M/F =121/227=0.53. Dans le souci d'une présentation intelligible des résultats obtenue la stratégie de traitement de ces derniers devait suivre la chronologie décrite comme suit :

1.1.1 Distribution du diabète selon le sexe :



Total=348

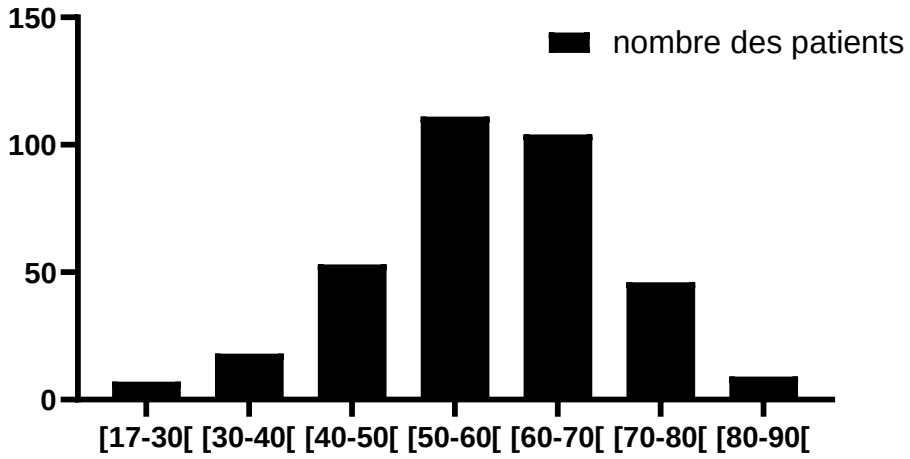
Notre étude révèle que les femmes représentent 65,22 % de notre population. Prévalence plus élevée chez les sujets de sexe féminin comparativement aux sujets de sexe masculin, ce qui représente 34,77 % **(Figure 16).**

Cette prédominance s'explique que notre étude a été menée du matin au midi, lorsque la majorité des hommes sont au travail, contrairement aux femmes qui consultent régulièrement des comparaisons avec d'autres études.

En Maroc, une étude épidémiologie effectué en 2015, une prévalence très élevés a retrouvé chez les femmes que les hommes, respectivement 77.7% chez les sujets féminines et 22.3% chez les hommes **(Selihi et al., 2015).**

Selon une étude réalisé en Cuba (Havane), ils ont retrouvé que la prévalence féminine était plus significative 20% chez les femmes contre 7.3% chez les hommes **(Andrade, 2009).** Ces résultats sont similaires aux nôtres où nous avons démontré que la prédominance est nettement féminine avec un pourcentage de 65.22 %

1.1.2 Distribution du diabète selon l'âge :



L'âge de nos patients se situait dans l'intervalle 17 et 90 ans **(Figure 17)**. On a pu classer les 348 patients de notre population d'étude en tranches d'âge réparties en 07 intervalles comportant une dizaine d'années chacun. Les tranches d'âges les plus représentées sont les [50-60] ans avec un pourcentage de 31.89%, la deuxième tranche est de [60-70] ans qui représentent 29.88% des sujets enquêtées.

La population est majoritairement féminine (65.22%), avec 227 de femmes pour 121 d'hommes. Le test statistique montre que la relation est hautement significative entre DT2 et l'âge.

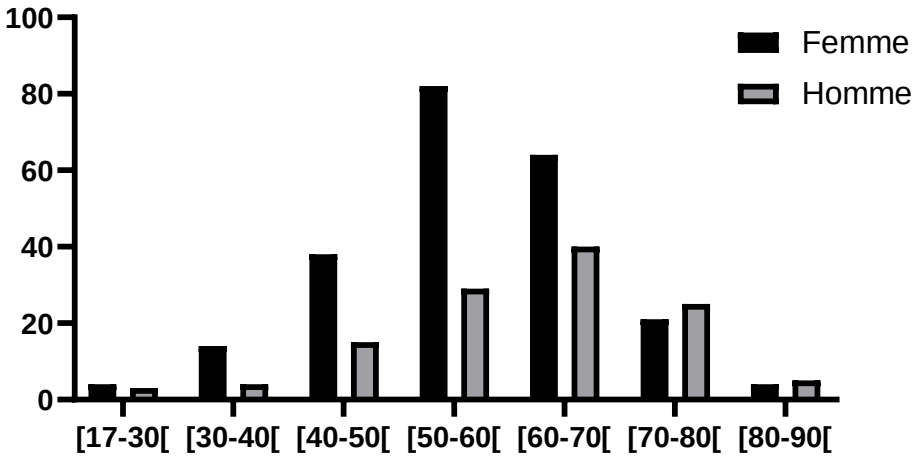
L'âge est considéré comme un facteur de risque de développement de diabète (dit non modifiable), notamment type 02 **(Lettre & Bihan, 2011).**

Les patients diabétique est âgée : la médiane se situe à 66 ans et la moyenne à 65 ans, et un quart (26%) ont 75 ans ou plus. L'âge moyen des patients diabétiques à l'échelle nationale est de 65 ans. D'après l'étude faite en 2007, les médianes et moyennes n'ayant pas évolué. Un peu plus de la moitié des personnes diabétiques (54 %) sont des hommes, lesquels sont un peu plus jeunes que les femmes diabétiques **(Bories & Bories, 2012).**

Chez les diabétiques âgé, il y a une diminution dans la sécrétion d'insuline et augmentation dans la résistance l'insulino-résistance **(Lechat, 2008),** dans ce cas le pancréas augmente sa productivité insulinique, Quand l'organe atteint ses limites de production, il devient diabétique **(Fagot-Campagna et al., 2010).**

Ainsi, la sécrétion de l'insuline n'est plus compatible avec la résistance à l'insuline aggravée par le vieillissement cellulaire, la perte de la masse musculaire (sarcopénie), la sédentarité marquée et, parfois, par la prise de médications sont les causes majeurs de diminution de la sensibilité à l'insuline **(Scheen et al., 2014).**

1.1.3 Distribution du diabète selon le sexe et l'âge :

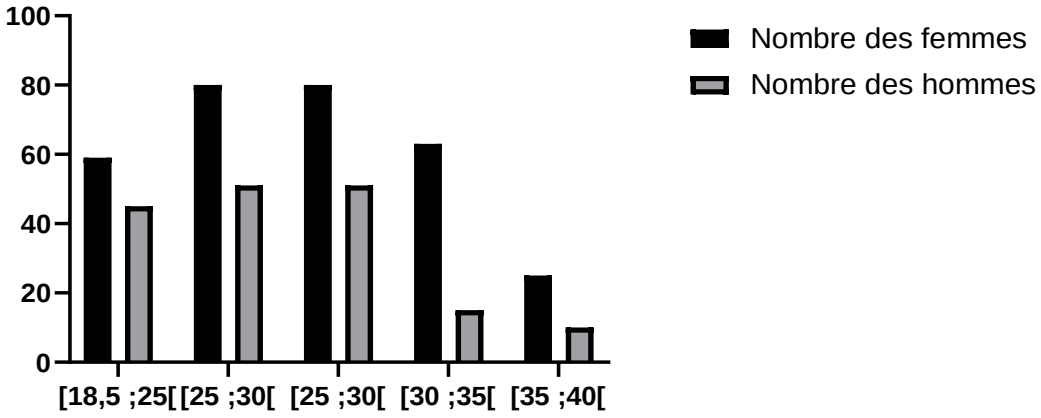


Dans la présente étude, la population étudiée est âgée de 17 à 90 ans avec une moyenne d'âge de 58 ans. Nous avons subdivisé notre population en 7 tranches afin de mettre en exergue celle qui serait la plus sujette au diabète **(Figure 18)**.

La figure .montre que la tranche d'âge la plus touché est celle de [50-60[ans qui atteint 32% par rapport à la tranche la moins touché qui est entre [20-30[qui atteint 2%, plus une personne est âgée, plus elle est susceptible de développer un diabète de type II. Toutefois, la tranche de [40-50[ans obéirait aussi bien à la même tendance soit une prédominance féminine des cas.

D'après une enquête algérienne réalisée à Oran, cela aurait également été confirmé dans une fourchette d'âge de 45.12 ± 10.13. Cela s'explique au mode de vie souvent sédentaire de la femme au foyer, les troubles de l'alimentation qui y sont associés, généralement responsables d'un syndrome métabolique, ajoutons que les troubles hormonaux sont tous responsables de l'apparition du diabète **(Chentli et al., 2014).**

1.1.4 Distribution du diabète selon l'IMC et le sexe :



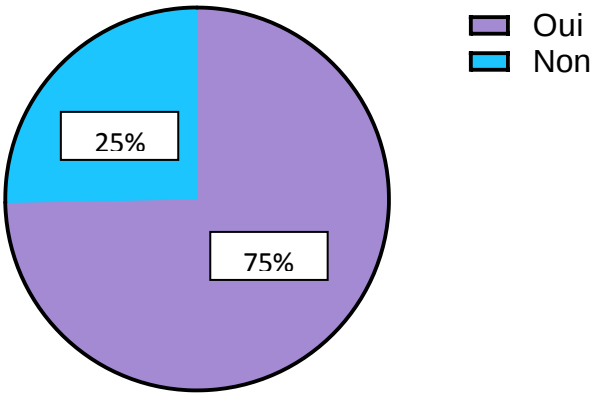
Le calcul de l'indice de masse corporelle **(IMC = poids/taille ²)** nous a permis de repartir notre échantillon d'étude selon quatre catégories à savoir celle qui correspondrait à un IMC normal **(IMC≤25)**, celle en surpoids **(25<IMC<IMC40)**.

Toutefois, selon nos observations **(Figure 19)**, 29.88% des diabétiques avaient un poids normal, 36.64% étaient en surpoids, 22.41% en obésité modérée et 10% montraient une obésité sévère. L'essentiel de la population (131 patients sur 348) soit 37.64% aurait un IMC supérieur à 25 kg/m². Selon nos observations (244 patients qui ont un IMC supérieur à 25). Nos résultats concorderaient que le diabète et l'obésité sont des maladies chroniques de plus en plus fréquentes dans le monde. L'IMC est étroitement relié au diabète et à la résistance à l'insuline **(Al-Goblan et al., 2014).** L'étude statistique ne montre pas de différence significative des valeurs de l'IMC dans le temps.

La prédominance féminine largement observée (79.59%) serait probablement du à l'âge avancée de ce genre (60%) coïncidant majoritairement avec la ménopause génératrice d'une prise de poids incontournable surtout abdominale ou à l'origine d'une obésité androïde favorisant l'apparition d'un diabète.

Parmi les autres facteurs prédisposant, mentionnons le vieillissement des populations, une nutrition déséquilibrée, l'urbanisation et une activité physique réduite, aurait inévitablement contribué à l'augmentation du taux de diabète dans notre population en mettant l'accent sur la gente féminine qui est toujours aux prises avec des modes de vie sédentaires, les premiers signes de cette maladie **(Chentli et al., 2014).**

1.2 Distribution du diabète selon le caractère familial :



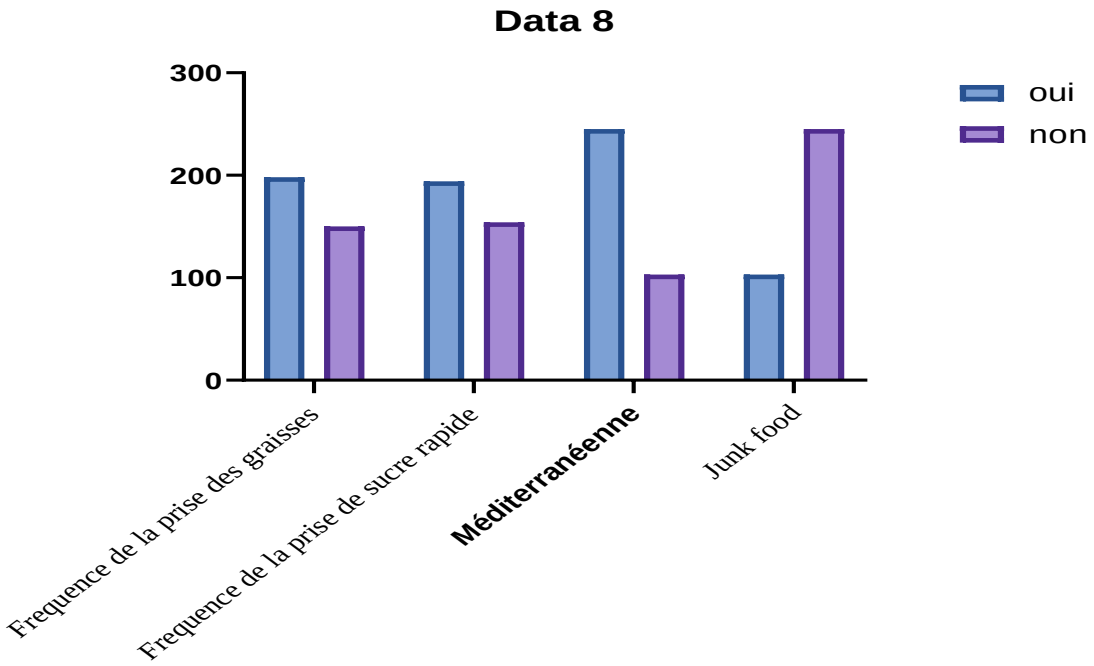
La fréquence de diabète type 2 en fonction des antécédents familiaux montre que 75% des sujets ont affirmé avoir eu des antécédents familiaux diabétiques. Alors que 25 % en étaient indemne **(Figure 20)**. Ce qui confirme dans notre étude la présence d'un terrain familiale de cette pathologie. Le caractère héréditaire de diabète de type 2 est indéniable. Cependant, l'ensemble des mécanismes et des gènes impliqués reste tous jours inconnus, et il semble que le caractère héréditaire de la maladie n'est pas associé à un gène unique, mais à une multitude de gènes. Quand un des parents a le diabète de type 2, le risque de transmission à la descendance est de 30% **(Kahn, 2002).**

Selon une enquête algérienne mené dans la région de Tlemcen, montre que plus de 50% des personnes atteintes de diabète sont atteintes d'au moins un membre de leur famille **(Zaoui et al., 2007).** D'autres études effectuées dans l'ouest algérien en 2011, Si l'on tient compte des antécédents familiaux du sujet interrogé, le facteur héréditaire semble très présent **(Dali-Sahi et al., 2012).**

1.3 Distributions du diabète selon l'hygiène de vie :

1.3.1 Alimentation :

D'après les questions que nous avons posées aux patients, nous avons sélectionné les leurs habitudes alimentaires et les résultats sont illustrés dans l'histogramme suivant :



Une alimentation à caractère hyper lipidique et hyper glucidique a été largement retrouvée chez notre population (**Figure 21).** Cependant, 70.40% était de type méditerranéen contre 29.60% de type Junk Food .D'autre part, on a observé une nette consommation de sucre avoisinant les 56.89% comparativement à celle des graisses qui n'était que de 55%.

L'étude statistique montre une variation significative, $p < 0{,}0001$.

certains chercheurs ont suggéré la consommation excessive d'aliments riches en matières grasses et en sucres comme facteur de risque de diabète de type 02 **(Imamura et al., 2015).**

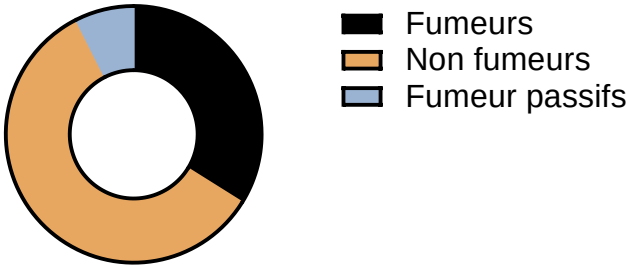
D'après **(Hallab et al., 2012)** qui réalisée une étude au sein de la population marocaine entre 2010 et 2011, rapporté que l'apport énergétique excédentaire en rapport avec la quantité globale d'aliments consommés se trouve chez tous les patients, avec une consommation calorique totale moyenne de 2600 ± 170 kcal/jour.

Cela provoque une augmentation de l'insuline et du glycémie l'accumulation de lipide dans le foie et les muscles **(Hu, 2011)**, qui va d'une part, celui-ci contribuera à la prise de poids **(Ley et al., 2014).**

En revanche, la résistance à l'insuline de ces tissus augmente la demande d'insuline et de longue durée peut entraîner une perte de fonction des cellules β **(DeFronzo & Tripathy, 2009).**

Beaucoup d'études ont conclu que les personnes atteintes de diabète peuvent consommer des sucres sans affecter leur contrôle métabolique et de l'autre côté la plupart des personnes diabétiques pensent que si un diabétique prend des médicaments, il n'a pas besoin de prêter attention à son régime alimentaire, cela entraînerait nécessairement une augmentation du nombre de cas de diabète type 02 **(Hallab et al., 2012).**

1.3.2 Le tabac :



A ces facteurs de risque cités précédemment, s'ajoute le tabagisme qui concernerait exclusivement selon notre enquête le genre masculin **(Figure 22).**

L'analyse des données de cette enquête montre que 33.88% des sujets diabétiques du sexe masculin ont déclaré être des fumeurs potentiels, parmi lesquels 7.43% étaient des fumeurs passifs. Aucun cas féminin n'a été signalé. Toutefois ceci n'exclu aucunement l'existence d'un tabagisme passif chez les femmes de notre échantillon. Ceci pourrait faire l'objet d'études ultérieures.

L'étude statistique retrouve de variation très significative, avec une P value globale à 10^

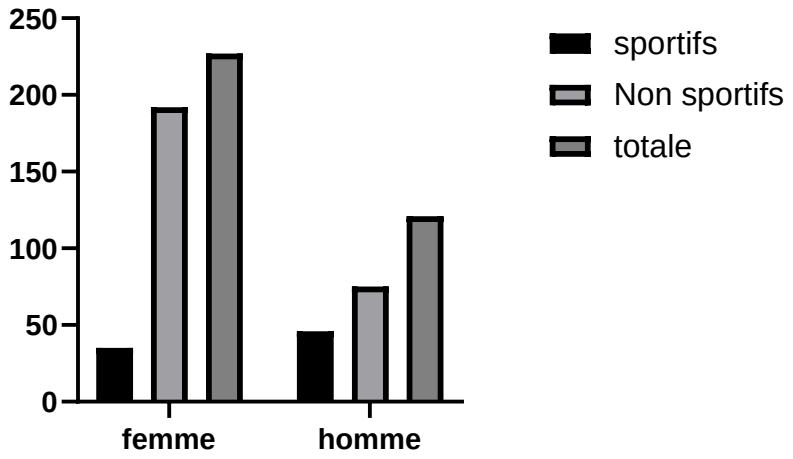
Une étude sur 393 sujets diabétiques réalisée dans l'ouest algérien exactement à Sidi Bel-Abbes, en 2012. Montre que le concept du tabagisme était présent dans 57,0 % des hommes, dont 8,5 % étaient encore des fumeurs actifs. En ce qui concerne les femmes, aucune d'entre elles ne s'est déclarée fumeuse, actuelle ou ancienne **(Chami et al., 2015).**

Le tabac empire la résistance a l'insuline, ce qui donne une cause additionnel en faveur de son éviction chez les sujets à risque de développer un diabète de type 2 **(Scheen & Giet, 2005).**

Sans oublier que le tabagisme accroître le risque de complications dégénératives du diabète **(Mohamed et al., 2017).**

Le tabagisme passif est lié à l'augmentation du risque de développer le diabète de type 02. Cela signifie que les familles avec des fumeurs seraient en danger **(Hayashino et al., 2008).**

1.3.3 Activité physique :



On a observé un contraste remarquable par rapport à l'activité physique. Cette dernière était presque négligeable chez la sous population féminine contrairement à celle masculine **(Figure 23).**

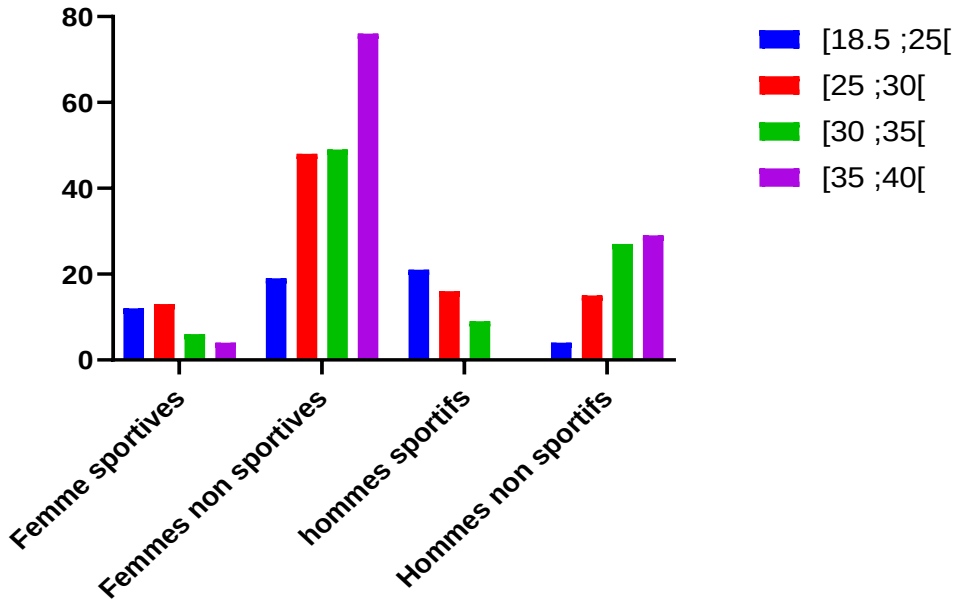
L'activité physique protège de la survenue du diabète de type 2. Elle était pratiqué chez 10.05% (n=35) des femmes et 13.21% (n=46) des hommes autrement dit 23.26% de la population total.

Par contre 76.72% ne pratiquaient aucune activité physique dont les femmes ayant un pourcentage de 55.17% (n=192) et les hommes 21.55% (n=75). La relation entre la fréquence de DT2 et le pratique d'une activité physique statistiquement n'est pas significative.

L'activité physique aide à empêcher les maladies chroniques (notamment le diabète de type 2), l'activité physique permet également de mieux contrôler la glycémie, réduit la résistance à l'insuline, abaisse la pression artérielle et améliore les niveaux de lipides dans le sang, **(Agence de la santé publique du Canada, 2011).**

En outre, plusieurs études ont étudié la relation entre l'activité physique et les taux d'hémoglobine glycosylée dans la population diabétique. Ces travaux, regroupés dans une méta-analyse, ont révélé que, l'HbA1c moyen avait diminué de façon significative de 0,66 % **(Boulé et al., 2001).**

1.3.4 Relation entre IMC et activité physique :

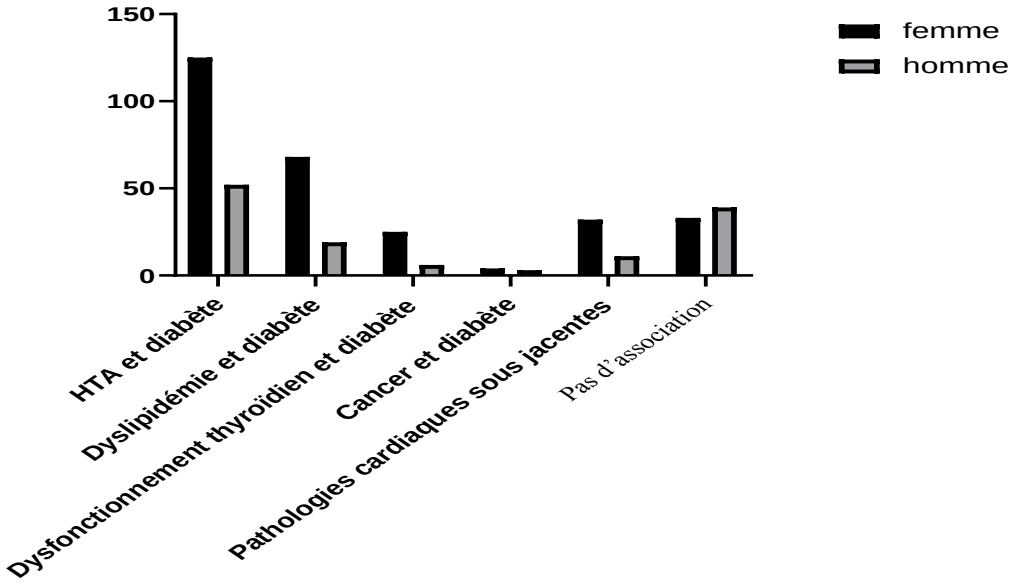


Il existe un lien entre l'obésité et l'activité physique **(Figure 24).** Le taux d'obésité est de 30.17% chez les personnes physiquement inactives durant leurs loisirs, et de 6 % chez les personnes actives.

Il y a un lien étroit entre l'obésité et l'activité physique. Le manque d'activité physique est actuellement considéré comme un élément fondamental de la prise de poids au cours du temps et, par conséquent, de la prévention de l'obésité. L'inactivité physique influe également de manière significative sur le développement des principales co-morbidités de l'obésité **(Oppert, 2006).**

Pour les patients atteints de diabète de type2, quelle que soit la perte de poids, l'activité physique régulière a des effets positifs sur le métabolisme du glucose et les facteurs de risque cardiovasculaires associés **(Oppert & Gautier, 2000).**

1.4 Distribution du diabète selon les pathologies associées :



Nous avons trouvé dans notre population de diabétiques, 177 sujets hypertendus soit 50.86 % repartis entre 125 femmes soit 35.91 % et 52 hommes soit 14.95 % **(Figure 25)**.

On se souviendra que l'hypertension artérielle est un facteur de risque, néanmoins, ce risque est deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, surtout chez les sujets obèses **(Zhu et al., 2002).**

Cela s'explique par le fait qu'en Algérie, les femmes sont sédentaires, La prévalence féminine de l'HTA pourrait s'expliquer par l'association multifactorielle chez les femmes, y compris l'obésité, l'usage de contraceptifs, le stress permanent et la mauvaise gestion quotidienne.

Une étude faite en 2005 par Krzesinski and Weekers démontre que l'accroissement de la prévalence de l'hypertension artérielle est associé à l'accroissement de la prévalence du diabète, aussi bien que à l'augmentation du taux de glucose sanguin **(Krzesinski & Weekers, 2005).**

Cependant, l'étude statistique ne montre pas de différence significative des valeurs de HTA.

Malheureusement, la présence de diabète et d'hypertension associée accroîtrait le risque de maladies cardiovasculaires **(Krzesinski & Weekers, 2005).**

Selon notre étude, en trouve que 9% des sujets présente un dysfonctionnement thyroïdien. Le lien entre le diabète et le dysfonctionnement de la thyroïde est bien connu, les premières études ayant été publiées en 1979. Dés lors, beaucoup études ont été réalisées dans plusieurs pays pour évaluer la prévalence du dysfonctionnement thyroïdien chez les sujets diabétiques. La prévalence du dysfonctionnement thyroïdien au sein de la population générale varie considérablement, allant de

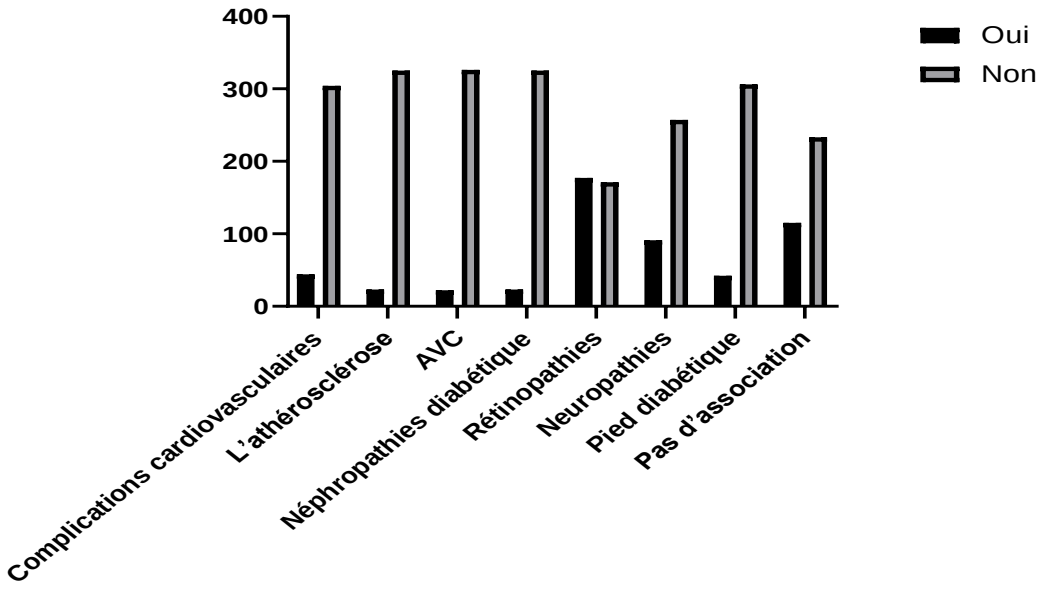
6,6 % à 13,4 %, chez les patients diabétiques, la prévalence est encore plus élevée et se situe entre 10 % et 24 % **(Brenner et al., 2004).**

Les facteurs de risque les plus significativement associés sont l'obésité et le niveau de LDL cholestérol. Ceci souligne l'intérêt d'un dépistage régulier notamment chez les personnes à risque, le test statistique montre que la relation est hautement significative entre DT2 et les pathologies associées.

1.5 Les complications liées au diabète :

1.5.1 Répartition des patients selon les complications :

Il est important de rappeler que les micro-angiopathie englobent les néphropathies, les rétinopathies et les neuropathies diabétiques. Alors que les macro-angiopathie englobent les complications cardiovasculaires et l'athérosclérose.



Parmi les 348 patients inclus dans l'étude, plusieurs complications liées au diabète ont été signalées **(Figure 26)**. Ces derniers comptaient 186 patients présentant au moins deux types de complications liées au diabète soit 53.44%. Alors que 115 patients soit 33% de la population en étaient indemne avec un bon état général. Cependant ces derniers ne montrent pas de différence significative.

La prévalence des complications chez nos patients pourrait s'expliquer par un manque d'éducation, un traitement inadéquat, un suivi irrégulier et surtout l'ignorance. Et pour éviter ces complications, il faudrait mieux sensibiliser les patients à cette maladie.

- **Rétinopathie diabétique :**

L'examen du fond d'œil et la mesure de l'acuité visuelle ont été pratiqués aux moins une fois par an chez l'ensemble des patients. Une rétinopathie diabétique a été diagnostiquée chez 51% (n=177) des diabétiques versus 49 % pour qui tels n'a pas été le cas.

La rétinopathie diabétique est une complication micro-vasculaire fréquemment observée chez les diabétiques. La rétinopathie est identifiée dans un tiers des personnes diabétiques et lié à un risque accru de complications vasculaires systémiques potentiellement mortelles **(Cheung et al., 2010).**

- **Néphropathie diabétique :**

La neuropathie qui vient en deuxième position avec un pourcentage de 26.14% (n=91), la néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies fonctionnelles de la fonction rénale (hyper filtration glomérulaire, excrétion augmentée de l'albumine ou micro-albuminurie) à une phase de néphropathie lésionnelle, avec protéinurie persistante puis insuffisance rénale.

Le reste de notre population d'étude représente 22.86% serait distribuée entre les complications cardiovasculaires 12.64%. Strictement liée à l'HTA qui est considérait comme un facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquemment associé au diabète **(Chami et al., 2015).**

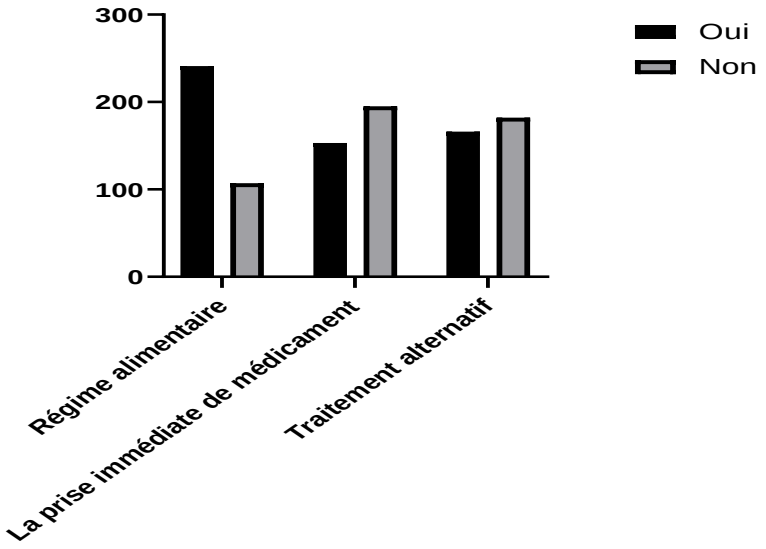
Les complications cardiovasculaires, AVC et l'athérosclérose sont des complications macro angiopathie représentent 12.65% ,6.60% et 6.32% respectivement. L'athérosclérose se caractérise par l'accumulation excessive de LDL petites et denses au niveau des coronaires et les parois des artères et contribues à la formation d'une plaque athérogène responsable des complications macro vasculaire et des AVC.

Au sein de notre population étudiée, 12.06%. Des patients avaient le problème de pied diabétique.

Par contre, l'épidémiologie du pied diabétique est difficile à identifier à cause de problèmes méthodologiques : les études varient en fonction des sources d'information, du type de population étudiée, de leur origine ethnique, de la nature rétrospective ou prospective des enquêtes, le degré d'intégralité de la collecte des données, ce qui explique la forte variabilité des chiffres **(Richard & Schuldiner, 2008).**

1.6 Prise en charge individuelle du DT2 :

1.6.1 Répartition de la population selon le régime alimentaire, la prise immédiate de médicament et le traitement alternatif :



A partir de notre graphe on constate que 69.25% (n=241) des individus on été dirigé vers un régime alimentaire sous la surveillance des diabétologues avant la prise de médicaments mais malheureusement 30.75% (n=107) ne l'ont pas respecté **(Figure 27)**.

La mise en place d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique adaptée au patient avant d'initier le traitement par les antidiabétiques oraux doit permettre de réguler notamment la glycémie pour éviter l'hypoglycémie et les pics hyper glycémiques et permet aussi d'éviter les complications à long terme liées à l'utilisation des médicaments.

Un rééquilibrage alimentaire dans le sens d'un régime hypocalorique a démontré qu'une perte de poids, même modérée, peut prévenir ou retarder le développement d'une insulino-résistance.

Une étude finlandaise sur la prévention et le Programme de prévention du diabète a montré de manière concluante que l'intensité des interventions sur le mode de vie a diminuée le risque global de diabète à 58%. Les interventions sur le mode de vie comprenaient une réduction de poids de 5% ou plus, réduction de l'apport total en graisses à < 30% des calories totales, et augment activité physique (≥ 4heures/semaine) **(Franz, 2007).**

Le test statistique montre que la relation est n'est pas significative entre DT2 et la prise en charge.

1.6.2 Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète :

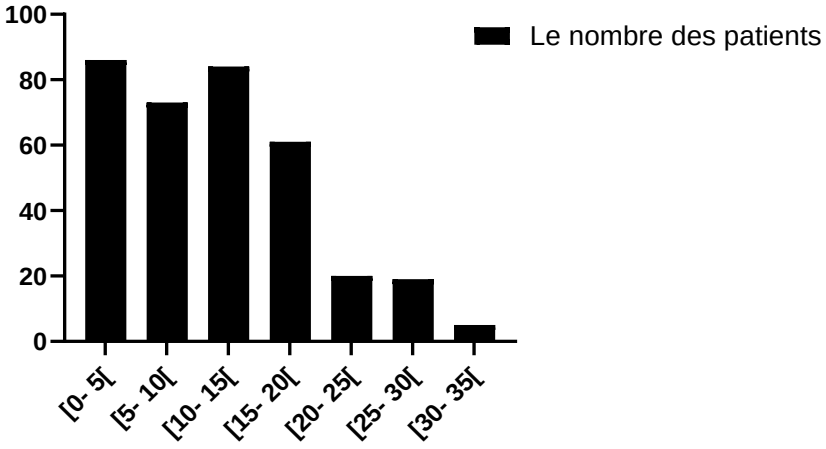


Figure 28. Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète

La distribution de l'ancienneté du diabète s'est faite selon le dessein suivent :

- 86 patients 24.71 % avaient un âge du diabète entre 0 à 05 ans.
- 73 patients 20.97 % avaient un âge du diabète entre 06 à 10 ans.
- 84 patients 24.13 % avaient un âge du diabète entre 11 à 15 ans.
- 61 patients 17.52 % avaient un âge du diabète entre 16 à 20 ans.
- 20 patients 5.75 % avaient un âge du diabète entre 21 à 25 ans.
- 19 patients 5.45 % avaient un âge du diabète entre 26 à 30 ans.
- 05 patients 1.43 % avaient un âge du diabète entre 31 à 35 ans.

La moyenne de l'ancienneté du diabète était de 11.17 années avec des extrêmes de 03 mois à 30 ans. La majorité des patients 69.83 % avaient une ancienneté du diabète de 5 à 9 ans et de 15 à 19 ans **(Figure 28).** L'étude statistique retrouve de variation très significative.

On observe une majorité d'effectif au sein de la tranche entre 0 et 19 ans rappelant l'existence d'un control régulier bien respecté chez les diabétologues largement absent sinon inexistant chez l es trois dernières tranches entre 20 et 34 ans probablement due aux facteurs socioculturels.

Nos résultats se rapprochent des études réalisées en Afrique qui confirment l'impact socioculturel difficultés à diagnostiquer, à surveiller et à traiter le diabète **(Beran & Yudkin, 2006).**

1.6.3 Caractéristiques biologiques (Glycémie, HbA1c, HDL, triglycéride, LDL) :

Concernant les Bilans biochimiques, les résultats obtenus montrent que tous les paramètres biochimiques étudiés sont plus élevés chez quelques sujets diabétiques.

Evaluation du métabolisme glucidique :

Tableau 2. Le taux de glycémie à jeun :

Le taux de glycémie	effectif	pourcentage
Normale 70-115g/l	59	16,95%
Hyperglycémie >115g/l	275	79,02%
Hypoglycémie <70g/l	14	4,02%

Pour le métabolisme glucidique, la glycémie à jeun a été obtenue chez 348 patients et parmi eux, seuls 59 avaient une glycémie à jeun équilibrée (entre 0,70 et 1,15 g/l) soit 16.95 %, 4.02 % présentaient des hypoglycémies, alors que 79.02 % des patients restants présentaient des chiffres glycémiques élevés (supérieur à 1,15g/l).

Ce fort pourcentage de patients mal équilibrés s'explique par la difficulté du respect du régime alimentaire chez nos patients et la moindre adhésion au traitement continu. La glycémie a été contrôlée de façon régulière chez la majorité des patients du fait qu'elle est le véritable indicateur de diagnostic et d'appréciation de l'évolution de leur diabète.

Tableau 3. L'équilibre du diabète (HbA1c):

Equilibre du diabète (HBA1c)	effectif	pourcentage
Equilibré <7	127	36.49%
Déséquilibré > 7	221	63.50%

En fonction des valeurs d"HbA1c mesurées, les patients sont repartis en deux groupes : Équilibrés (HbA1c ≤ 7%), Mal équilibrés (HbA1c >7%). Cette étude nous montre que % des patients représentent des taux d"HbA1c inferieurs à 7%, contre % qui ont des taux supérieurs à 7%, ce qui explique que la population étudiée est moyennement déséquilibrée et cela est due à de nombreux facteurs tels que : obésité, la sédentarité et une alimentation mal équilibrée.

Evaluation du métabolisme lipidique :

Tableau 4. Evaluation du métabolisme lipidique de HDL :

Taux de HDL	effectif	pourcentage
Normale >35g/dl	240	68.96%
<35g/dl	108	31.04%

Concernant le taux de HDL, on a constaté que la plus part des patients qui représentent % ont un taux normal contre % qui ont HDL <35g/dl.

Tableau 5. Evaluation du métabolisme lipidique de Triglycéride :

Taux de triglycéride	effectif	pourcentage
Normale <150mg/l	234	67.24%
>165g/l	104	29.88%

Le taux de triglycéride des patients diabétiques est dans les limites de la normale chez la majorité des patients. La population de notre série d'étude comptait 33.17% de cas ayant une haute de taux de la Triglycéride.

Tableau 6. Evaluation du métabolisme lipidique de LDL :

Taux de LDL	effectif	pourcentage
Normal <130 g/dl	261	75%
>130g/l	87	25%

Chez 75 % de notre population le LDL est normal alors que 25% ont un taux inférieur à 130g/l. Les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients DT2, ces anomalies sont expliquées par l'altération de l'action de l'insuline qui présente un effet majeur dans le métabolisme lipidique.

La dyslipidémie constitue un facteur de risque chez le patient DT2. Plusieurs études ont prouvé l'implication des anomalies lipidiques dans la survenue d'événements cardiovasculaires. Sa prise en charge nécessite en plus de l´amélioration de l'équilibre glycémique, la suppression des autres facteurs de risque associés **(Beressi, 2009).**

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. Les principales anomalies quantitatives, observées chez patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Le LDL-C n'est pas le seul responsable du risque cardiovasculaire des patients atteints de diabète de type 2. Les anomalies des triglycérides et du HDL-C que l'on désigne sous le nom de dyslipidémie **(Caulfield & Philippe, 1997).**

2 Partie expérimentale :

2.1 Evaluation du poids corporel et des poids des organes (masse adipeuse viscérale, foie, pancréas) :

Le suivi régulier de l'évolution du poids corporel (PC) pendant 16 semaines, chez les 2 groupes de souris, nous a permis de dresser un graphe représentatif de l'évolution pondérale des souris.

Les résultats de notre expérimentation montrent une nette augmentation de poids corporel chez les souris soumise au régime hyper lipidique de **22,83±0,89** g au début de l'expérimentation jusqu'à **47,78±7,468** à la fin d'expérimentation comparativement aux contrôles dont le poids final était **34,62 ±1,824.**

Nos résultats révèlent que l'exposition chronique (16 semaines) des souris au régime hyper lipidique (RHL) entraine une augmentation significative **(P< 0,05)** du poids corporel à partir de la 8 ème semaine d'expérimentation et se poursuit jusqu'à la fin du régime comparativement aux contrôles.

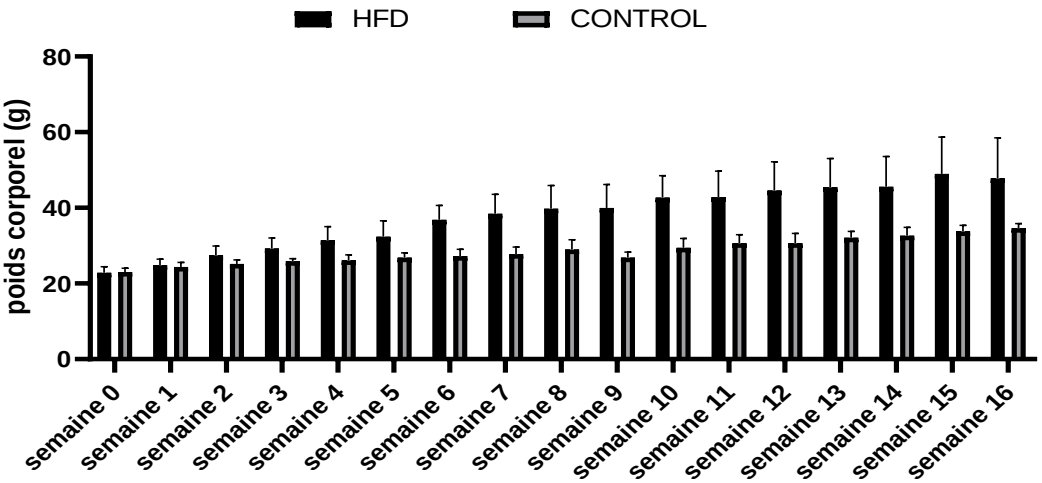


Figure 29. L'évolution pondérale des souris pendant 16 semaines.

Chaque valeur représente la moyenne ± ES. **Control :** souris nourris au régime standard. **HFD :** souris nourries au régime hyper lipidique. Une augmentation du poids corporel des souris sous alimentation hyper lipidique à la fin de l'expérience, contrairement aux souris témoins où l'évolution du poids corporel reste relativement stable. L'analyse statistique est effectuée par le test T, **(P< 0,05).**

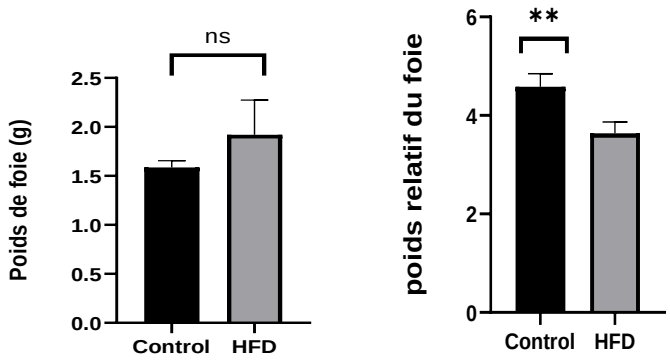
2.1.1 Le poids relatif des organes :

Après chaque sacrifice, les organes (masse adipeuse viscérale, foie et pancréas) des souris ont été pesées et rapportés à la masse de l'animal.

2.1.1.1 Le poids relatif de foie :

La **figure 30** montre les graphes de poids des organes et le poids relatif de foie des souris de 2 lots (**RHL**) et (**Control**).

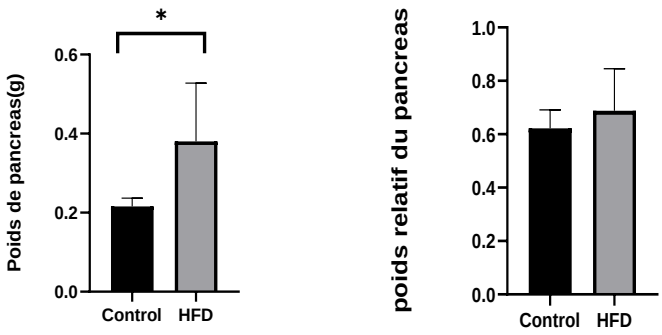
Comparativement aux souris contrôles, nous avons observé une augmentation de poids absolu de foie chez le groupe nourris au RHL qui est statistiquement non significatif.



Chaque valeur représente la moyenne de poids de foie et le poids relatif du foie ± ES. **Control :** souris nourris au régime standard. **HFD :** souris nourries au régime hyper lipidique. Un accroissement non significatif du poids de foie chez les souris nourries au régime hyper lipidique comparativement aux souris témoins a la fin de l'expérimentation. Une augmentation de poids relatif du foie des souris témoins en comparaison aux souris sous alimentation hyper lipidique à cause de la formule de calcule de poids relatif des organes **($Poids\ relatifs = \frac{poids\ de\ l'organe \times 100}{poids\ d'animal}$).** L'analyse statistique est effectuée par le test T, **(P< 0,05).**

2.1.1.2 Le poids relatif de pancréas :

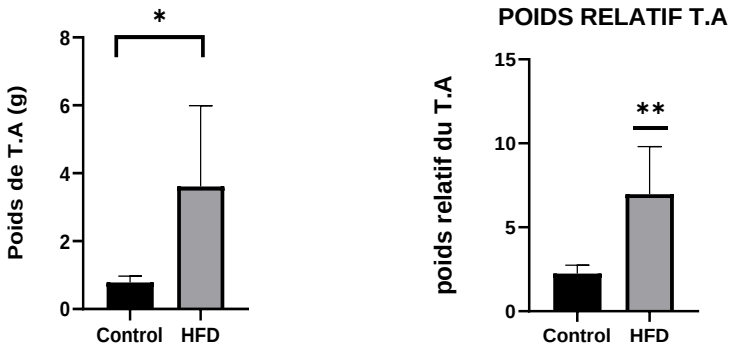
Dans le deuxième graphe **(Figure. 31)** qui présent le poids de pancréas et le poids relatif du pancréas, on remarquant une augmentation significative de pancréas chez le souris qui consomment le RHL par rapport aux souris control. En revanche, les souris ayant reçu l'alimentation RHL ne montre aucune différence significative des poids relatif moyens de leur pancréas par rapport à aux souris témoin.



Chaque valeur représente la moyenne de poids de foie et le poids relatif du foie ± ES. **Control :** souris nourris au régime standard. **HFD :** souris nourries au régime hyper lipidique. Une proche augmentation non significative de poids relatif du pancréas entre les deux groupes des souris (control et RHL) était remarquée **(P< 0,05).**

2.1.1.3 Le poids relatif de tissu adipeux :

La **figure 32** montre qu'une alimentation riche en graisse RHL, pendant 16 semaines, induit une augmentation très significative de la masse graisseuse avec hypertrophie de tissu adipeux, alors que le poids du tissu adipeux de lot control reste en faible masse. En effet, on observe une augmentation très significative du poids relatif du tissu adipeux de l'ordre (6±0.005 g). Ainsi, le rapport tissu adipeux sur poids de l'animal est plus important chez les animaux des groupes RHL par rapport au groupe Contrôle.



Chaque valeur représente la moyenne de poids de foie et le poids relatif du foie ± ES. **Control :** souris nourris au régime standard. **HFD :** souris nourries au régime hyper lipidique. Une augmentation très significative de tissu adipeux par rapport aux souris control qui reste en masse graisseuse stable. Il y'a une augmentation remarquable et significative de poids relatif du T.A chez les souris HFD devant les souris témoins qui reste stable. L'analyse statistique est effectuée par le test T, **(P< 0,05).**

2.2 Evaluation de la glycémie :

L'évolution de la glycémie au cours du temps est résumée sur **la figure 33.**

Nous constatons une augmentation significative de la glycémie chez les souris ayant reçu un régime hyper lipidique à partir de 8 ème semaine d'expérimentation, cette élévation se poursuit jusqu'à la fin d'expérimentation pour atteindre 189 mg/dl confirmant l'installation du diabète comparativement aux contrôles ou on observe une stabilisation de glycémie entre 100 et 132 mg/dl durent les 16 semaines de l'expérience.

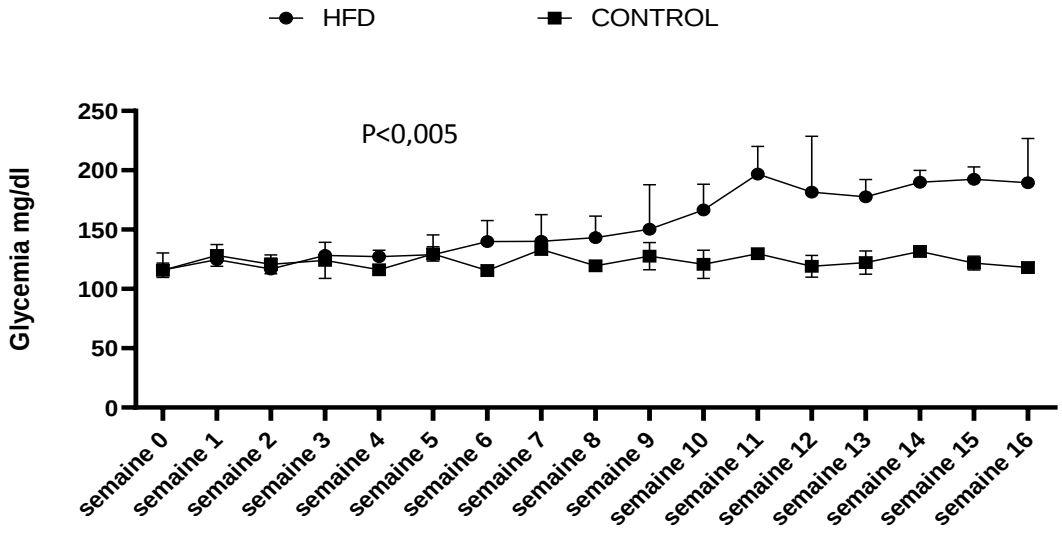


Figure 33. Variation de la glycémie chez le groupe témoin et le groupe RHL. Comparaison avec groupe témoin *p < 0.05

2.2.1 Test de Tolérance au Glucose Orale:

Afin d'étayer les résultats de suivi de la glycémie, un test de tolérance au glucose orale a été effectué sur les souris témoin et les souris soumis au RHL à la fin de l'expérimentation.

Habituellement, une souris en bonne santé avec une tolérance normale au glucose montre une augmentation rapide de glucose dans le sang caractéristique, atteignant un pic de ~300 mg/dl 15 min après l'injection de glucose, immédiatement suivie d'une baisse progressive atteignant les niveaux basaux environ 120 minutes après l'injection de glucose indiquant une absorption subséquente du glucose, principalement par les tissus musculaires, graisseux et hépatiques, entraîne une baisse progressive de la glycémie.

Par contre, Le taux de glucose de groupe RHL étaient significativement élevé à jeun ainsi qu'après l'injection de la solution glucosée. Cette augmentation a atteint son maximum après 15 min de l'injection de la solution glucosée, suivie d'une diminution lente et retardé, ce qui indique une résistance à l'insuline comparativement au groupe control ou la glycémie s'est normalisé après 1h de temps. Les variations des résultats sont hautement significatives ($p<0.001$) **(figure 34).**

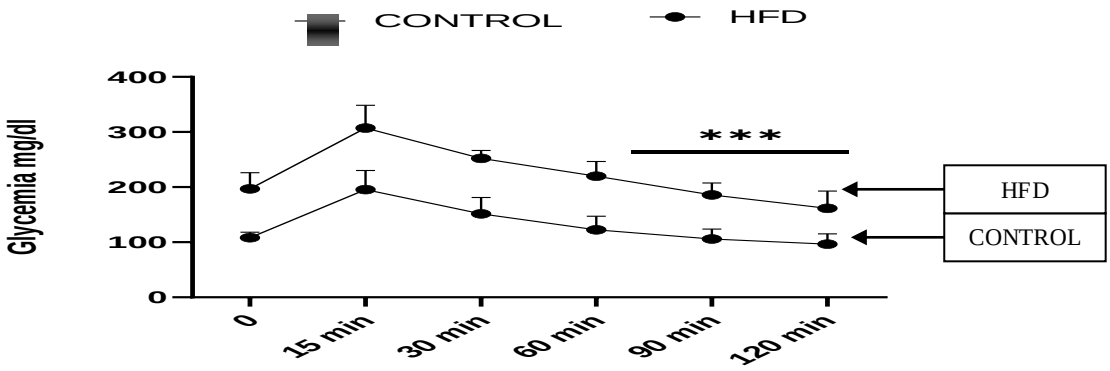
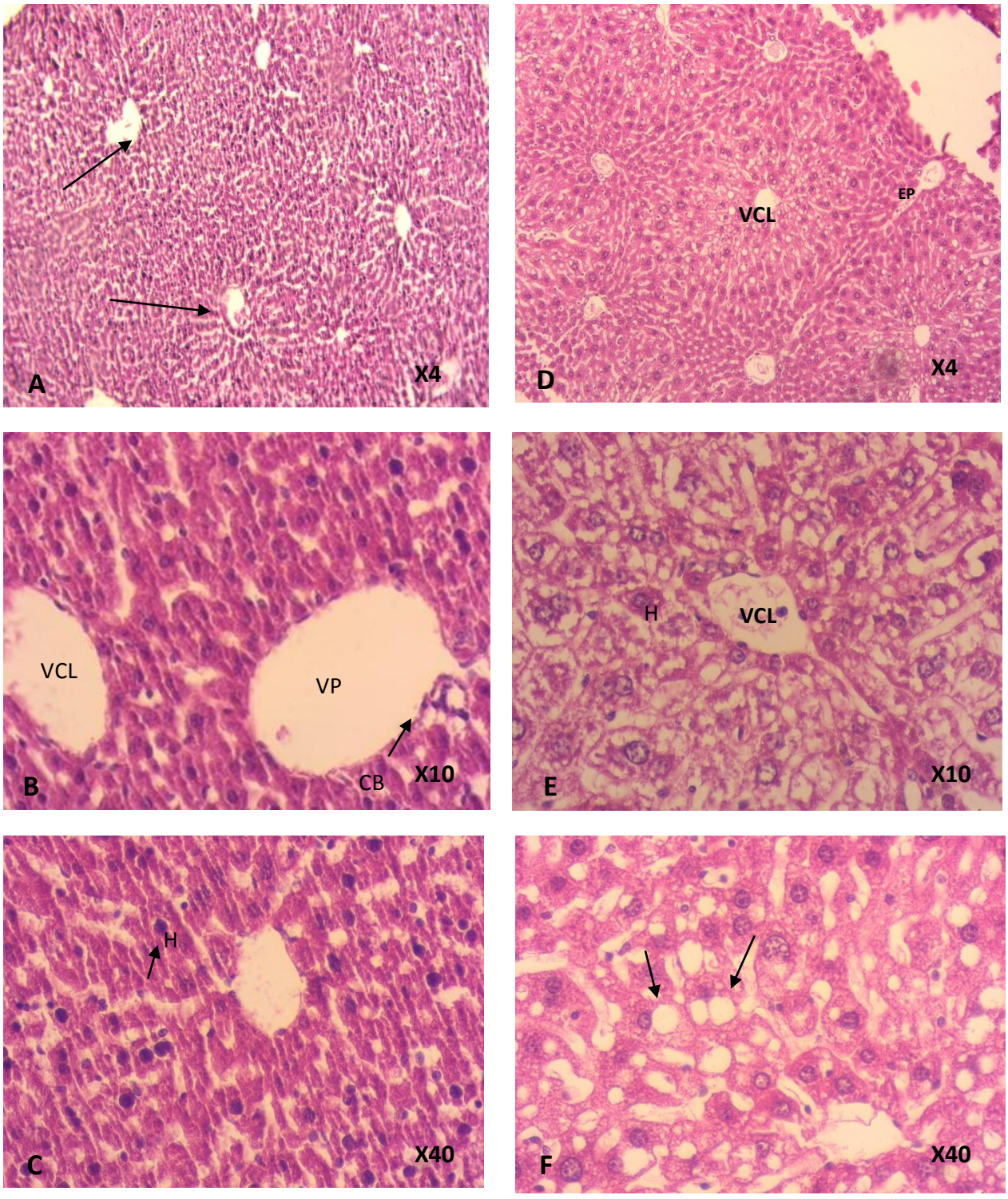


Figure 34. Les variations de test de tolérance au glucose oral **(TTGO).**

2.3 Aspect histologique du foie des souris témoin et celle soumise au RHL :

2.3.1 Coloration histologique de l'hématoxyline éosine (HE) :

Control **RHL**



Les coupes histologiques du foie observées au microscope optique M.O et colorées par l'hématoxyline et l'éosine montrent chez les contrôles une architecture hépatique normale. Les hépatocytes (H) sont disposés en cordons cellulaires avec une disposition radiaire qui converge vers une Veine Centro Lobulaire (VCL) qui représente le centre de chaque lobule dont les limites sont occupées par les espaces portes (EP) (veinule, artériole, canalicule biliaire) et séparés par des capillaires sinusoïdaux **(Figure 35 A, B, C).**

L'administration d'un régime hyper lipidique pendant 4 mois a altéré la structure du foie comparativement à celle de l'animal control, nos observations ont mis en évidence une altération du parenchyme hépatique induite par RHL qui se manifeste par des modifications de structures en travées du foie, une dilatation des sinusoïdes **(Figure 35, D)**. De surcroît, une accumulation des lipides et la présence d'une stéatose micro vacuolaire (nombreuses petites vacuoles intra hépatocytaire) et macro vacuolaire péricentrale du lobule hépatique caractérisée par des zones optiquement vides **(Figure 35, E, F).**

Discussion :

L'augmentation de l'apport alimentaire avec une diminution de la dépense énergétique liées au style de vie moderne provoquent actuellement l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type II **(Moreno-Aliaga et al., 2005).** Un déséquilibre alimentaire constitue un facteur de risque majeur de nombreuses pathologies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, et l'obésité **(Hashim et al., 2016)**.

L'objectif de ce travail est d'étudier le développement d'un diabète et d'une insulino-résistance sur un modèle de soumis rendus obèses par un régime hyper lipidique.

Un modèle expérimental animal de diabète de type II qui représente les caractéristiques métaboliques et l'histoire naturelle de développent de la maladie chez l'homme est nécessaires pour mieux comprendre la pathogenèse de diabète de type II et pour étudier les effets de traitements potentiels sur cette maladie. Les souris sont considérées comme un bon modèle animal pour étudier les maladies métaboliques **(Preguiça et al., 2020).**

Effet de régime Hyper lipidique sur le poids corporel :

Les régimes alimentaires contenant plus de 30% des apports énergétiques sous forme de lipides entrainent en effet le développement d'une obésité chez les rats, due à une augmentation de la prise calorique, accumulation de tissu adipeux et à une prise de poids aussi bien chez l'homme que chez le rat **(Hariri & Thibault, 2010).**

Dans notre étude, l'administration d'un régime alimentaire riche en lipides induit chez les souris des perturbations métaboliques qui se manifestent par une augmentation hautement significative **($p<0,01$)** du poids corporel associée à une inflation de la masse adipeuse viscérale et à l'augmentation de la masse du foie et du pancréas, qui résulte un phénotype obèse. Cela est du à la concentration élevés de lipides qui permet d'augmenter la palatabilité et provoquer l'hyperphagie des animaux et induit une augmentation de l'énergie absorbée et conduit à une prise de poids rapide **(Armani et al., 2010).** Ces résultats sont en accord avec l'étude de **(Hong et al., 2017)** qui a utilisé le régime hyper lipidique dont 60% des calories provient des lipides.

Les lipides forment un élément qui a le plus d'impact sur la satiété et la prise de poids. Il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en graisses diminue la satiété et provoque la sensation de faim et augmente le poids corporel **(Robert-hoarau et al., 2014).**

Un excès de lipides provoque leurs stockages majoritairement dans le tissu adipeux ce qui provoque l'augmentation de la taille des adipocytes. Ainsi, la masse du tissu adipeux peut s'accroître non seulement par l'augmentation du volume des adipocytes (hypertrophie), mais aussi par l'augmentation du nombre d'adipocytes qui le compose (hyperplasie).

Ce qui explique le taux significativement élevé de tissu adipeux chez les souris recevant le régime gras. ci est en accord avec d'autres études qui montre la haute teneur en lipides provoque des caractéristiques de d'obésité et d'insulino résistance chez les souris avec augmentation de poids corporel et de taux de graisses **(Ahre, 2004) (Hong et al., 2017)** et **(Park et al., 2022).**

De plus les lipides ont un faible pouvoir satiétogènes qui est en grande partie responsable de l'effet d'hyperphagie, une surconsommation d'aliments, un gain de poids et un insulino résistance. Nos résultats confirment que le modèle des animaux recevant le régime hyper lipidique est un modèle animal efficace pour étudier l'insulino-résistance associé à l'obésité.

Nos résultats montrent aussi que le poids absolu de foie a augmenté de façon significative chez souris recevant le régime RHL. L'utilisation de nourriture à haute teneur en graisses, affecte le métabolisme hépatique conduit à l'augmentation de la masse corporelle et à l'accumulation de triglycérides dans le foie **(Bonet et al., 2013).**

Effet de régime Hyper lipidique sur la glycémie et le profil lipidique :

Les résultats de l'étude épidémiologique ont révélé que près de 60% des sujets diabétiques présentent un excès pondéral associé à une hyperglycémie persistante. Les résultats du suivi de la glycémie chez les souris soumis au RHL montrent une hyperglycémie par rapport àleurs témoins. Les régimes riches en graisses peuvent entraîner une réduction du nombre total de récepteurs de l'insuline sans modification de l'affinité des récepteurs **(Gheibi et al., 2017)**. De plus, les régimes enrichis en graisses diminuent l'autophosphorylation des récepteurs de l'insuline et la phosphorylation de l'IRS-1 **(Youngren et al., 2001).** Ainsi que l'activation de PI3K **(Gheibi et al., 2017).** Et la phosphorylation et l'activité d'Akt **(J. Y. Kim et al., 2000)**. Ceci est suivi d'une accumulation accrue de lipides intra-myocellulaires probablement due à une réduction de la capacité oxydative mitochondriale **(Iossa et al., 2003) (J. K. Kim et al., 2000).** Ont établi que l'accumulation des triglycérides dans le muscle et le foie est liée à l'insulino-résistance, provenant d'une perturbation de la signalisation insulinique dans ces tissus ce qui conduit à une oxydation accrue des AGL qui stimulent la néoglucogenèse et la synthèse des triglycérides au niveau du foie, ceci entraine la production accrue du glucose et favoriser l'hyperglycémie à jeun **(Gastaldelli et al., 2000)**. Ces résultats sont en accord avec ceux de **(He, 2019)** et **(Shi et al., 2021).** Qui ont rapportés que les rats soumis à un régime riche en matière grasse développent une insulinorésistance et une hyperglycémie confirmée.

En réponse à cette insulino résistance, le pancréas s'adapte aux changements métaboliques en augmentant le taille de ces cellules (hypertrophie) **(Barth et al., 2022)**, ainsi les cellules bêta du pancréas compensent en secrétant d'avantage d'insuline, Cet état d'hyper insulinémie

compensatoire permet le maintien d'une glycémie dans les valeurs plus au moins normales en premier lieu.

Le passage de la résistance à l'insuline à une hyperglycémie persistante est dû à la diminution de l'activité sécrétrices des celles beta et une mort cellulaires.

Les résultats de test de tolérance ont confirmé la présence d'une résistance à l'insuline, cette dernière observée en présence d'une obésité abdominale se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline, entraînant un défaut de captage du glucose par les tissus insulino-dépendant et l'augmentation de taux de glucose circulants suivi par une diminution lente et retardé, en accord avec plusieurs études **(Guo et al., 2018)** et **(Hafizur et al., 2015)**, nous avons observé que le RHL induit également des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines . En effet, les souris obèses consommant le régime hyper gras présentent une augmentation des teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides, et une diminution du HDL cholestérol, comparés aux souris contrôles.

Par ailleurs, Le niveau plasmatique de cholestérol-HDL demeure non significatif par rapport au taux relevé chez les animaux contrôles.

Cette dyslipidémie observée chez nos souris est attribuée à la forte teneur en lipide dans l'alimentation. L'obésité et la résistance à l'insuline sont caractérisé par un excès de tissu adipeux, qui favorise l'accélération du flux d'acides gras libres qui arrive de la veine porte vers le foie, favorisant l'augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL1 **(Vergès, 2007).** Celle-ci apparaît liée à plusieurs facteurs dont une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement à une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte **(Taskinen, 2003)** et **(Malmström et al., 1997)** responsable des concentration plasmatique élevée de triglycérides Les concentrations de triglycérides sont à leur tour responsables de plusieurs désordres métaboliques, en perturbant le métabolisme des particules LDL et des HDL en diminuant leur taille et en augmentant leur densité **(Grundy et al., 2006).** La carence en insuline dans les cellules en cas d'insulino-résistance se traduit par une réduction de l'inhibition de l'ACAT (Acyl CoA Cholestérol Acyl Transférase) au sein des HDL et donc par une augmentation de synthèse et de sécrétion de cholestérol estérifié par l'anthérocyte **(Jung et al., 2016),** cet effet est lié à la perte de l'effet positif de l'insuline sur le catabolisme des LDL, et donc apparait une diminution importante du HDL-cholestérol et augmentation du LDL-cholestérol **(Ballantyne, 2019).**

Conclusion :

Ce travail a été mené pour évaluer l'incidence de diabète de type II dans la wilaya de Médéa et étudier la survenue de perturbations métaboliques et l'installation d'une résistance à l'insuline sur un modèle de souris suite à une consommation excessive d'un régime hyper gras.

Nos résultats de l'étude épidémiologique réalisée sur 348 patients diabétiques de type II montrent une prédominance féminine, qui sont majoritairement des femmes au foyer qui ne font pas d'activité physiques et soufrent d'une obésité morbide suite à la consommation d'une alimentation déséquilibré excessive en sucre et en lipides. Nous avons constaté que 51% des diabétiques présentent la rétinopathie diabétique comme complication liée au diabète, s'ajoutent l'hypertension artérielle et une dyslipidémie comme des pathologies majeures associées au diabète.

D'après notre étude expérimentale, on peut conclure que le régime alimentaire hyper lipidique utilisé sur les souris à conduit à l'induction une insulino-résistance associée à des perturbations métaboliques qui se manifestent essentiellement par, un surpoids lié à une adiposité accrue, une dyslipidémie et une hyperglycémie. L'approche histologique révèle la présence des vacuoles lipidiques au niveau hépatique associé à une altération structurale du foie.

Nos résultats confirment qu'une alimentation déséquilibrée et hypercalorique, riche en gras et/ou en sucre serait à l'origine d'une obésité, d'insulino résistance et d'un diabète de type II, représentant les trois éléments centraux de syndrome métaboliques.

Cette étude reste préliminaire et superficielle, l'idéal après ce travail serai d'élargir l'étude épidémiologique et voir l'incidence de diabète de type II dans d'autres wilaya en Algérie. En ce qui concerne la partie expérimentale, le travail doit toutefois être complété et poursuivi, il serait judicieux d'étudier l'effet de RHL sur d'autres organes tels que le cœur, le pancréas et le tissu adipeux. Il serait également souhaitable de mesurer les marqueurs de l'inflammation à fin de confirmer la présence d'une inflammation à bas grade.

Suggestions:

- Aux personnels soignants :

Pour Accompagner les soignants en éducation thérapeutique confrontés à des patients diabétiques de type 2 :

- De Sensibiliser les gens au dépistage précoce du diabète, surtout s'il Ya des antécédents familiaux.
- De former une équipe de psychologie spécialisée pour aider les diabétiques à contrôler leur humeur.
- De Mise à disposition d'un nutritionniste thérapeutique scientifiquement qualifié pour traduire le régime alimentaire pour les patients.
- De Sensibiliser les patients aux risques du diabète pour éviter ses complications.

- **Aux autorités :**
  - De créer des centres spécialisés pour la prise en charge du diabète avec toutes les fournitures spéciales dont le patient a besoin.
- **Aux malades diabétiques :**
  - D'éviter la négligence dans la prise des médicaments destinés à leur prise en charge médicale
  - De comprendre l'importance du respect de leur régime alimentaire, en vue d'assurer par leur propre comportement une part non négligeable de la réussite de leur prise en charge.
  - pratiquer une activité physique régulière
  - De se faire dépister précocement s'il ya un antécédent de diabète dans la famille ou l'existence d'un facteur de risque notamment l' HTA.
  - En fin, pour clore, nous ne sommes pas le premier à aborder ce sujet comme problème soumis à l'étude; nous demandons aux autres chercheurs soucieux de continuer ce parcours.

Référence bibliographique :

Abidjan, C. A. D., Ake-tano, S. O. P., Ekou, F. K., Konan, Y. E., Ake-tano, S. O. P., Ekou, F. K., Konan, Y. E., & Tetchi, E. O. (2017). *Pratiques alimentaires des diabétiques de type 2 suivis au Centre Antidiabétique d ' Abidjan Dietary habits among type 2 diabetic patients attending the Abidjan Diabetes Centre*. https://doi.org/10.3917/spub.173.0423

Agence de la santé publique du Canada. (2011). *Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres*. http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf

Ahre, B. (2004). *The High-Fat Diet–Fed Mouse*. *237*, 215–219.

Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A., & Khan, M. Z. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *7*, 587–591. https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400

Alexis Guerin- Dubourg. (2014). *Etude 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*. 170.

Amadou, A. (2006). *Étude d'une recette trditionnelle des écorces de tronc de Sclerocarya birrea Hosch et de Uapaca togoensis Pax utilisées dans le traitement du diabète*. 1-1'41.

Andez, P. E. F. E. R. N. (2000). *Gene Expression of Tumor Necrosis Factor ⎵ and TNF-Receptors , p55 and p75 , in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients*. *2000*(September), 1158–1163. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29628

Andrade, F. (2009). Estimating diabetes and diabetes-free life expectancy in Mexico and seven major cities in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, *26*(1), 9–16. https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000700002

Archambeaud, F., & Fougere, É. (2017). Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé. *Actualites Pharmaceutiques*, *56*(571), 42–46. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.031

Armani, A., Mammi, C., Marzolla, V., Calanchini, M., Antelmi, A., Rosano, G. M. C., Fabbri, A., & Caprio, M. (2010). Cellular models for understanding adipogenesis, adipose dysfunction, and obesity. *Journal of Cellular Biochemistry*, *110*(3), 564–572. https://doi.org/10.1002/jcb.22598

Astrup., A. (2001). The role of dietary fat in the prevention and treatment of obesity. Efficacy and safety of low-fat diets. *International Journal of Obesity*, *25*(S1), 46–50.

Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., & Kaestner, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, *63*(10), 1966–1973. https://doi.org/10.1007/S00125-020-05203-7

Axis, E. E. (2010). Physiology of the pancreas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *690*, 13–27. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9060-7_2

Ballantyne, M. D. (2019). *Clinical lipidology*.

Barquissau, V., & Morio, B. (2011). Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, *25*(3), 114–130. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2011.07.003

Barry I Posner, O. (2016). Insulin Signalling : The Inside Story Endothelium of Brain Microvessels. *Canadian Journal of Diabetes*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.07.002

Barth, R., Ruoso, C., Ferreira, S. M., de Ramos, F. C., Lima, F. B., Boschero, A. C., & Santos, G. J. dos. (2022). Hepatocyte Nuclear Factor 4-α (HNF4α) controls the insulin resistance-induced pancreatic β-cell mass expansion. *Life Sciences*, *289*, 120213. https://doi.org/10.1016/J.LFS.2021.120213

Bastard, J., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., & Feve, B. (2006). Recent advances in the relationship between obesity. *European Cytokine Network*, *17*(March), 4–12.

Bataille, D. (2022). *Mécanismes moléculaires de l'insulinosécrétion*. *1101675*, 7–13.

Baumgard, L. H., Hausman, G. J., & Sanz Fernandez, M. V. (2016). Insulin: Pancreatic secretion and adipocyte regulation. *Domestic Animal Endocrinology*, *54*, 76–84. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2015.07.001

Bayon, V., Léger, D., & Laaban, J. P. (2010). Troubles du sommeil non respiratoires et diabète. *Medecine Du Sommeil*, *7*(1), 23–27. https://doi.org/10.1016/j.msom.2010.01.003

Beran, D., & Yudkin, J. S. (2006). Diabetes care in sub-Saharan Africa. *Lancet*, *368*(9548), 1689–1695. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69704-3

Beressi, J. P. (2009). P109 Étude Persée : Apport du stylo Solostar® en termes de satisfaction dans l'aide à l'éducation thérapeutique des patients diabétiques. *Diabetes & Metabolism*, *35*, A54. https://doi.org/10.1016/s1262-3636(09)71907-x

Berg, A. H., Terry, P., & Scherer, P. E. (2002). *ACRP30 / adiponectin : an adipokine regulating glucose and lipid metabolism*. *13*(2), 84–89.

Berthouze-Aranda, S. E., & Reynes, E. (2011). La sédentarité: un processus physio-psychologique et un facteur de risque pour la santé pour tous. *Science and Sports*, *26*(4), 191–196. https://doi.org/10.1016/j.scispo.2011.06.003

Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualites Pharmaceutiques*, *60*(605), 57–61. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.013

Beziaud, F., Halimi, J. M., Lecomte, P., Vol, S., & Tichet, J. (2004). Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism*, *30*(2), 161–166. https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70102-7

Boirie, Y. (2009). Urgences 200 9. *Urgences*, *8*, 151–158.

Bonet, M. L., Oliver, P., & Palou, A. (2013). Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1831*(5), 969–985. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.12.002

Bonnet, F. (2013). *Diabète de type 2 : données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques*. 9–12.

Bories, T., & Bories, T. (2012). *Prise en charge th ´ erapeutique des patients diab ´ etiques de type 2 par les m ´ edecins g ´ en ´ eralistes de l ' Eure PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2 PAR LES*.

Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of the American Medical Association*, *286*(10), 1218–1227. https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218

Brenner, M., Hoistad, D. L., & Hain, T. C. (2004). Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Ménière's Disease. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *130*(2), 226–228. https://doi.org/10.1001/archotol.130.2.226

Buchanan, T. A., Xiang, A., Kjos, S. L., & Watanabe, R. (2007). What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, *30*(SUPPL. 2). https://doi.org/10.2337/dc07-s201

Capeau, J. (2003). *de signalisation de l ' insuline : mécanismes affectés dans l ' insulino-résistance*. *19*, 834–839.

Cassel, R., Cassel, R., Universite, D. D. E. L., & Bernard, C. (2015). *To cite this version : HAL Id : tel-01199297 THESE de Science pancréatiques*.

Caulfield, A., & Philippe, J. (1997). Dyslipidémie et diabète. *Medecine et Hygiene*, *55*(2167), 1222–1225.

Céline Savoye, Rouen, C. H. U., Echographie, D. I. U., Ultrasonores, T., & Echo, M. (2015). *Echographie de la rate*.

Chami, M., Zemmour, L., Midoun, N., & Belhadj, M. (2015). Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. *Médecine Maladies Métaboliques*, *9*(2), 210–215. https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30046-8

Champagne-ardenne, U. D. E. R., Formation, U. D. E., & Recherche, E. T. D. E. (2009). *Microsphères d ' embolisation pour la vectorisation de principes actifs : Etude de la libération in vivo par microspectroscopies optiques*.

Chentli, F., Azzoug, S., Meskine, D., & El Gradechi, A. (2014). Gender discrimination for women with diabetes mellitus in Algeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *18*(6), 804–810. https://doi.org/10.4103/2230-8210.141351

Cheung, N., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *The Lancet*, *376*(9735), 124–136. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3

Clair, C., Berlin, I., & Cornuz, J. (2011). Tabagisme, obésité et diabète: Une interaction cliniquement importante. *Revue Medicale Suisse*, *7*(319), 2338–2342.

Collin de l'Hortet, G. (2018). Physiopathologie du diabète. *Soins; La Revue de Reference Infirmiere*, *24*(4), 7–10. https://doi.org/10.1016/s1773-035x(18)30145-x

Dali-Sahi, M., Benmansour, D., Aouar, A., & Karam, N. (2012). Étude De L'Épidémiologie Du Diabète De Type 2 Dans Des Populations Endogames De L'Ouest Algérien. *Leban Sci J*, *13*(2), 17.

Damasceno, D. C., Netto, A. O., Iessi, I. L., Gallego, F. Q., Corvino, S. B., Dallaqua, B., Sinzato, Y. K., Bueno, A., Calderon, I. M. P., & Rudge, M. V. C. (2014). Streptozotocin-induced diabetes models: Pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed Research International*, *2014*. https://doi.org/10.1155/2014/819065

Defraigne, J. O. (2005). Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète? *Revue Medicale de Liege*, *60*(5–6), 472–478.

DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *32 Suppl 2*. https://doi.org/10.2337/dc09-s302

Fagot-Campagna, A., Romon, I., Fosse, S., & Roudier, C. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France d'origine et de la zone. *Santé Publique France*, 1–12. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-france.-synthese-epidemiologique

Faucher, P., & Poitou, C. (2015). Physiopathologie de l'obésité. *Revue Du Rhumatisme Monographies*. https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.08.002

Feldman-Billard, S. (2019). Prise en charge du diabète et de ses complications oculaires. *Revue Francophone d'Orthoptie*, *12*(2), 69–76. https://doi.org/10.1016/j.rfo.2019.04.010

Ferré, P. (2005). *Double jeu pour les canaux*.

Fineberg, D., Jandeleit-Dahm, K. A. M., & Cooper, M. E. (2013). Diabetic nephropathy: Diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, *9*(12), 713–723. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.184

Franz, M. J. (2007). The dilemma of weight loss in diabetes. *Diabetes Spectrum*, *20*(3), 133–136. https://doi.org/10.2337/diaspect.20.3.133

Fumeron, F. (2006). De l'obésité au diabète de type 2: Épidémiologie et physiopathologie. *Pratiques En Nutrition*, *25*(6), 51–56.

Garcia, C., Feve, B., Ferré, P., Halimi, S., Baizri, H., Bordier, L., Guiu, G., Dupuy, O., Bauduceau, B., & Mayaudon, H. (2010). Diabète et inflammation: aspects fondamentaux et implications cliniques. *Diabetes and Metabolism*, *36*(5), 327–338. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.07.001

Gastaldelli, A., Baldi, S., Pettiti, M., Toschi, E., Camastra, S., Natali, A., Landau, B. R., & Ferrannini, E. (2000). Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output humans. A quantitative study. *Diabetes*, *49*(8), 1367–1373. https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1367

Gerich, J. E., Meyer, C., Woerle, H. J., & Stumvoll, M. (2001). (No Title). In *DIABETES CARE* (Vol. 24, Issue 2). http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/24/2/382/587122/0240382.pdf

Gheibi, S., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2017). A practical guide for induction of type-2 diabetes in

rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *95*(24), 605–613. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.098

Ginter, E. (2012). *CHAPTER 6 TYPE 2 DIABETES MELLITUS , PANDEMIC IN 21st CENTURY Emil Ginter *, l and Vlado Simko ".* 42–50.

Gondoin, A., Morzyglod, L., Desbuquois, B., & Burnol, A. F. (2014). Control of insulin signalisation and action by the Grb14 protein. *Biologie Aujourd'hui*, *208*(2), 119–136. https://doi.org/10.1051/jbio/2014013

Grant, R. W., Moore, A. F., & Florez, J. C. (2009). Genetic architecture of type 2 diabetes: Recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, *32*(6), 1107–1114. https://doi.org/10.2337/dc08-2171

Grosclaude, M., & Ziltener, J. L. (2010). Les bienfaits de l'activité physique (et/ou les méfaits de la sédentarité). *Revue Medicale Suisse*, *6*(258), 1495–1498.

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Spertus, J. A., & Costa, F. (2006). Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, *21*(1), 1–6. https://doi.org/10.1097/01.hco.0000200416.65370.a0

Guo, X. xuan, Wang, Y., Wang, K., Ji, B. ping, & Zhou, F. (2018). Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *Journal of Zhejiang University: Science B*, *19*(7), 559–569. https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254

Hafizur, R. M., Raza, S. A., Chishti, S., Shaukat, S., & Ahmed, A. (2015). A 'Humanized' rat model of pre-diabetes by high fat diet-feeding to weaning wistar rats. *Integrative Obesity and Diabetes*, *1*(2), 44–48. https://doi.org/10.15761/iod.1000111

Hallab, L., Chadli, A., Nsame, D., Elaziz, S., El Ghomari, H., & Farouqi, A. (2012). Beliefs and food practices of obese type 2 diabetics in Morocco. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, *6*(3), 244–248. https://doi.org/10.1016/s1957-2557(12)70406-6

Hariri, N., & Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, *23*(2), 270–299. https://doi.org/10.1017/S0954422410000168

Hashim, Y. Z. H. Y., Kerr, P. G., Abbas, P., & Mohd Salleh, H. (2016). Aquilaria spp. (agarwood) as source of health beneficial compounds: A review of traditional use, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, *189*, 331–360. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.055

Hayashino, Y., Fukuhara, S., Okamura, T., Yamato, H., Tanaka, H., Tanaka, T., Kadowaki, T., & Ueshima, H. (2008). A prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of workers. *Diabetes Care*, *31*(4), 732–734. https://doi.org/10.2337/dc07-1905

He, M.-Q. (2019). *Chronic Diseases and Translational Medicine - 2020 - He - High- fat diet- induced adipose tissue expansion occurs prior to.pdf*.

Henry, B. M., Skinningsrud, B., Saganiak, K., Pękala, P. A., Walocha, J. A., & Tomaszewski, K. A. (2019). Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of Anatomy*, *221*, 115–124. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.09.008

Herbourg, C. (2018). *Elaboration d ' un programme d ' éducation thérapeutique du diabète de type*

2 adapté au milieu carcéral To cite this version : HAL Id : hal-01732902 soutenance et mis à disposition de l ' ensemble de la Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.

Hong, S. J., Lee, J. H., Kim, E. J., Yang, H. J., Park, J. S., & Hong, S. K. (2017). Anti-obesity and anti-diabetic effect of neoagarooligosaccharides on high-fat diet-induced obesity in mice. *Marine Drugs*, *15*(4), 1–12. https://doi.org/10.3390/md15040090

Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, *34*(6), 1249–1257. https://doi.org/10.2337/dc11-0442

Idelman, S., & Verdetti, J. (2001). Endocrinologie et communications cellulaires. In *Endocrinologie et communications cellulaires*. https://doi.org/10.26530/oapen_519667

Imamura, F., O'Connor, L., Ye, Z., Mursu, J., Hayashino, Y., Bhupathiraju, S. N., & Forouhi, N. G. (2015). Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: Systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ (Online)*, *351*, 1–12. https://doi.org/10.1136/bmj.h3576

INSERM. (2019). *Diabète de type 2*. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2

Iossa, S., Lionetti, L., Mollica, M. P., Crescenzo, R., Botta, M., Barletta, A., & Liverini, G. (2003). Effect of high-fat feeding on metabolic efficiency and mitochondrial oxidative capacity in adult rats. *British Journal of Nutrition*, *90*(5), 953–960. https://doi.org/10.1079/bjn2003000968

Isnard, H., & Fagot-campagna, A. (2002). *N° 20-21/2002 21*. 85–92.

Jennifer Rieusset. (2017). *L ' insulino-résistance musculaire Une multitude de facteurs en cause et autant de pistes thérapeutiques musculaire , une multitude de de pistes thérapeutiques*. *12*.

Jensen, J., Rustad, I., Kolnes, A. J., Lai, Y.-C., Huikuri, H. V., Giorgino, F., Degli Studi Di Bari, U., Moro, A., & Jessen, N. (2011). *The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise*. https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00112

Jung, U. J., Cho, Y. Y., & Choi, M. S. (2016). Apigenin ameliorates dyslipidemia, hepatic steatosis and insulin resistance by modulating metabolic and transcriptional profiles in the liver of high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients*, *8*(5). https://doi.org/10.3390/nu8050305

Kahn, A. (2002). « Le diabète est héréditaire. ». *Diabetes*, 2–5.

Kim, J. K., Gavrilova, O., Chen, Y., Reitman, M. L., & Shulman, G. I. (2000). Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(12), 8456–8460. https://doi.org/10.1074/jbc.275.12.8456

Kim, J. Y., Hickner, R. C., Cortright, R. L., Dohm, G. L., & Houmard, J. A. (2000). Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *279*(5 42-5), 1039–1044. https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.5.e1039

King, A. J. F. (2012). *The use of animal models in diabetes research*. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x

Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., Sevastianova, K., Groop, L., Melander, M. O., & Järvinen, H. Y. K. I. (2009). TRACT Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using. *YGAST*, *137*(3), 865–872. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005

Koye, D. N., Magliano, D. J., Nelson, R. G., & Pavkov, M. E. (2018). The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, *25*(2), 121–132. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011

Krzesinski, J. M., & Weekers, L. (2005). Hypertension et diabète. *Revue Medicale de Liege*, *60*(5–6), 572–577.

LAVERDET, B. (2013). *Physiopathologie du pancréas : Rôle de l ' inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine*. 98.

Lechat, P. (Service de pharmacologie). (2008). Université Pierre et Marie Curie. *Biochimie, January*, 349. http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Histologie+:+les+tissus#0

Lettre, L., & Bihan, H. (2011). *MISE AU POINT Alimentation et incidence du diabète de type 2 1 Dietary intake and incidence of type 2 diabetes. 2.*

Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, *383*(9933), 1999–2007. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9

Liau, K. H., Blumgart, L. H., & DeMatteo, R. P. (2004). Segment-oriented approach to liver resection. *The Surgical Clinics of North America*, *84*(2), 543–561. https://doi.org/10.1016/J.SUC.2003.12.003

Longnecker, D. S., Gorelick, F., & Thompson, E. D. (2018). *Anatomy , Histology , and Fine Structure of the Pancreas - Gross Anatomy*. 10–23.

Malmström, R., Packard, C. J., Caslake, M., Bedford, D., Stewart, P., Yki-Järvinen, H., Shepherd, J., & Taskinen, M. R. (1997). Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia*, *40*(4), 454–462. https://doi.org/10.1007/s001250050700

Matsuno, S. (2008). *diseases of the pancreas*.

Mavrakanas, T., & Bastide, D. (2009). Peptide C : un coproduit de la biosynthèse de l'insuline ou une hormone peptidique active ? *La Presse Médicale*, *38*(1), 68–72. https://doi.org/10.1016/J.LPM.2008.07.015

Meslier, N. (2011). Syndrome d'apnées et hypopnées obstructives dusommeil et diabète de type 2. Interactionsréciproques. *Medecine Du Sommeil*, *8*(1), 21–31. https://doi.org/10.1016/j.msom.2010.02.003

Mills, G. W., Mccarthy, P. J. A. M. I., Levy, A. T. H. J. C., Sampson, G. A. H. M., & Walker, M. (2004). *Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes*. 732–738. https://doi.org/10.1007/s00125-004-1338-2

Mohamed, R. Ben, Harrabi, T., Mhidhi, S., Omri, M., Sebai, I., Cheikh, M. Ben, Temessek, A., & Mami, F. Ben. (2017). Le patient diabétique type 2 qui fume : quels effets sur les complications dégénératives du diabète ? *Annales d'Endocrinologie*, *78*(4), 423. https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.07.672

Moreno-Aliaga, M., Campión, J., Milagro, F., Berjón, A., & Martínez, F. (2005). Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes*, *1*(March 2019), 1–16.

Mugabo, Y. (2016). *Métabolisme du glucose et du glycéro l dans la cellule pancréatique β et les hépatocytes et identification des voies de détoxification du glucose . par*.

Neuschwander-Tetri, B. A., & Caldwell, S. H. (2003). Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, *37*(5), 1202–1219. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50193

Niswender, Benoit, S. C., Kemp, C. J., Elias, C. F., Abplanalp, W., Herman, J. P., Migrenne, S., Lefevre, A. L., Cruciani-Guglielmacci, C., Magnan, C., Yu, F., Kevin, Irani, B. G., Holland, W. L., & Clegg, D. J. (2011). Erratum: Palmitic acid mediates hypothalamic insulin resistance by altering PKC-? subcellular localization in rodents (Journal of Clinical Investigation (2010) 120, 1 (394) DOI: 10.1172/JCI36714C1). *Journal of Clinical Investigation*, *121*(1), 456. https://doi.org/10.1172/jci45846

OMS. (2016). *ATLAS du DIABÈTE de la FID*.

Oppert, J. M. (2006). Méthodes d'évaluation de l'activité physique habituelle et obésité. *Science and Sports*, *21*(2), 80–84. https://doi.org/10.1016/j.scispo.2006.03.008

Oppert, J. M., & Gautier, J. F. (2000). Rôle de l'activité physique dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2. *Métabolismes - Hormones - Nutrition*, *IV*, 4–11.

Orive, M. R., Etiexhe, M. R. L., Cheen, A. J. S., & Iegler, O. Z. (2005). *OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2*. *1*, 374–382.

Ouafaa, B. (2017). *Le Cancer Du Pancreas, Traitements Actuels Et Perspectives*.

Park, S. J., Kim, J. L., Park, M. R., Lee, J. W., Kim, O. K., & Lee, J. (2022). Indian gooseberry and barley sprout mixture prevents obesity by regulating adipogenesis, lipogenesis, and lipolysis in C57BL/6J mice with high-fat diet-induced obesity. *Journal of Functional Foods*, *90*, 104951. https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104951

Petcoff, G. M., Díaz, A. O., Escalante, A. H., & Goldemberg, A. L. (2006). Histology of the liver of Oligosarcus jenynsii (Ostariophysi, Characidae) from Los Padres Lake, Argentina. *Iheringia. Série Zoologia*, *96*(2), 205–208. https://doi.org/10.1590/S0073-47212006000200010

Picardie, U. D. E., & Verne, J. (2018). *Thèse Pour Le Diplôme D ' État De Docteur En Pharmacie Pour Le Diplôme D ' État De Docteur En Pharmacie*. *33*(0), 1–162.

Portha, B. (2000). *Insuline : de la production au mode d ' action L ' essentiel de la question • La sécrétion d ' insuline par les cellules bêta pancréatiques suit les variations des concentrations plasmatiques*.

Preguiça, I., Alves, A., Nunes, S., Gomes, P., Fernandes, R., Viana, S. D., & Reis, F. (2020). Diet-induced rodent models of diabetic peripheral neuropathy, retinopathy and nephropathy. *Nutrients*, *12*(1), 1–18. https://doi.org/10.3390/nu12010250

Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition , Classification and Diagnosis of Diabetes , Prediabetes and Metabolic Syndrome Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes*, *42*, S10–S15. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003

Ralph A, DeFronzo, Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(July), 1–23. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19

Richard, J. L., & Schuldiner, S. (2008). Épidémiologie Du Pied Diabétique. *Revue de Medecine Interne*, *29*(SUPPL. 2), 222–230. https://doi.org/10.1016/S0248-8663(08)73949-3

Robert-hoarau, C., Santé, A., & Équilibre, U. N. E. Q. D. (2014). *Alimentation santé, alimentation plaisir, une question d'équilibre*.

Romani, J. D. (2005). La neuropathie diabétique. *Les Cahiers Du College de Medecine Des Hopitaux de Paris*, *8*(2), 99–112.

Saisho, Y., Butler, A. E., Meier, J. J., Monchamp, T., Allen-Auerbach, M., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2007). Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clinical Anatomy*, *20*(8), 933–942. https://doi.org/10.1002/ca.20543

Salemi, O. (2010). *Étude de quelques cas à Oran (Algérie)*. 318–319.

Saltiel, A. R., & Pessin, J. E. (2002). *Insulin signaling pathways in time and space*. *12*(2), 65–71.

Scheen, A. J., & Giet, D. (2005). Prévention du diabète de type 2: Un nouveau défi de santé publique. *Revue Medicale de Liege*, *60*(5–6), 383–390.

Scheen, A. J., Letiexhe, M. R., & Ernest, P. (2003). Prevention du diabète de type 2: Style de vie ou médicaments? *Revue Medicale de Liege*, *58*(4), 206–210.

Scheen, A. J., Paquot, N., & Bauduceau, B. (2014). Le diabète du sujet âgé: Du défi épidémiologique à une approche personnalisée. *Revue Medicale de Liege*, *69*(5–6), 323–328.

Schlienger, J.-L. (2013). *Complications du diabète de type 2 Correspondance*. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.313

Schulze, M. B., & Hu, F. B. (2005). Primary prevention of diabetes: What can be done and how much can be prevented? *Annual Review of Public Health*, *26*, 445–467. https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144532

Schwenger, K. J. P., & Allard, J. P. (2014). Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(7), 1712–1723. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1712

Selihi, Z., Berraho, M., El Rhazi, K., El Achhab, Y., Lyoussi, B., & Nejjari, C. (2015). Fréquence, types et déterminants des complications dégénératives du diabète de type 2 au Maroc: Données d'inclusion de la cohorte « EpiDiaM ». *Eastern Mediterranean Health Journal*, *21*(6), 448–450. https://doi.org/10.26719/2015.21.6.448

Shi, Y., Liu, Z., Gai, L., Gao, Y., He, Y., Liu, C., Zhang, C., Zhou, G., Yuan, D., & Yuan, C. (2021). The preventive effect of total saponins from Panax japonicus on inflammation and insulin resistance in adipose tissue of mice induced by a high-fat diet. *Journal of Functional Foods*, *78*, 104369. https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104369

Sibulesky, L. (2013). Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease*, *2*(SUPPL. 1), 2012–2014. https://doi.org/10.1002/cld.124

Soler, L., Delingette, H., Malandain, G., Montagnat, J., Ayache, N., Koehl, C., Dourthe, O., Malassagne, B., Smith, M., Mutter, D., & Marescaux, J. (2001). Fully automatic anatomical, pathological, and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery. *Computer Aided Surgery : Official Journal of the International Society for Computer Aided Surgery*, *6*(3), 131–142. https://doi.org/10.1002/IGS.1016

Sowers, J. R., & Frohlich, E. D. (2004). Insulin and insulin resistance: *Medical Clinics of North America*, *88*(1), 63–82. https://doi.org/10.1016/s0025-7125(03)00128-7

Steinberg, H., & Baron, A. (2002). Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*, *45*(5), 623–634. https://doi.org/10.1007/s00125-002-0800-2

Steyn, N., Mann, J., Bennett, P., Temple, N., Zimmet, P., Tuomilehto, J., Lindström, J., & Louheranta, A. (2004). Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition*, *7*(1a), 147–165. https://doi.org/10.1079/phn2003586

Stout, R. W. (1993). Diabetes and atherosclerosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *47*(1), 1–2. https://doi.org/10.1016/0753-3322(93)90029-K

Taskinen, M. R. (2003). Diabetic dyslipidaemia: From basic research to clinical practice. *Diabetologia*, *46*(6), 733–749. https://doi.org/10.1007/s00125-003-1111-y

Tréhoux, S. (2015). *Identification de nouveaux miARN régulateurs de la mucine MUC1, détermination de leurs rôles fonctionnels dans la cancérogenèse pancréatique et dans la chimiorésistance*. http://www.theses.fr/2015LIL2S003/document

Vaxillaire, M., & Froguel, P. (2003). *Dossier Diabète Facteurs génétiques et gènes candidats Diabète*. *Vii*, 252–262.

VERGÉS.B. (2001). *Insulinosensibilité et lipides*. *1101675*, 223–227.

Vergès, B. (2007). Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, *21*(1), 9–16. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2007.01.011

Vionnet, N., Hani, E. H., Dupont, S., Gallina, S., Francke, S., Dotte, S., De Matos, F., Durand, E., Leprêtre, F., Lecoeur, C., Gallina, P., Zekiri, L., Dina, C., & Froguel, P. (2000). Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: Evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosiome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *American Journal of Human Genetics*, *67*(6), 1470–1480. https://doi.org/10.1086/316887

Virtanen, K. A., Iozzo, P., Hällsten, K., Huupponen, R., Parkkola, R., Janatuinen, T., Lönnqvist, F.,

Viljanen, T., Rönnemaa, T., Lönnroth, P., Knuuti, J., Ferrannini, E., & Nuutila, P. (2005). Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: A positron-emitting tomography study. *Diabetes*, *54*(9), 2720–2726. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2720

Williams, R. (2019). 20200302_133352_2406-Idf-Atlas-French-Book. In *Atlas du diabète de la FID: Vol. 9ème éditi*.

Youngren, J. F., Paik, J., & Barnard, R. J. (2001). Impaired insulin-receptor autophosphorylation is an early defect in fat-fed, insulin-resistant rats. *Journal of Applied Physiology*, *91*(5), 2240–2247. https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.5.2240

Zaharieva, D. P., & Riddell, M. C. (2017). Insulin Management Strategies for Exercise in Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, *41*(5), 507–516. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.07.004

Zaoui, S., Biémont, C., & Meguenni, K. (2007). Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen (Western Algeria). *Cahiers Sante*, *17*(1), 15–21. https://doi.org/10.1684/san.2007.0060

Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., Bixby, H., Cowan, M. J., Ali, M. K., Taddei, C., Lo, W. C., Reis-Santos, B., Stevens, G. A., Riley, L. M., Miranda, J. J., Bjerregaard, P., Rivera, J. A., Fouad, H. M., Ma, G., … Cisneros, J. Z. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*, *387*(10027), 1513–1530. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8

Zhu, S. K., Wang, Z. M., Heshka, S., Heo, M., Faith, M. S., & Heymsfield, S. B. (2002). Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: Clinical action thresholds. *American Journal of Clinical Nutrition*, *76*(4), 743–749. https://doi.org/10.1093/ajcn/76.4.743

Annexes:

Annexe01 : Questionnaire

• Renseignements personnels

- Nom :…….

- Prénom :……..

- Age : ……. ans.

- Sexe : Féminin Masculin

• Examen clinque

- Poids : …kg.

-Taille : …cm

-Tour de taille:..... cm

- IMC:..... Kg / m^2

-Activité physique :……

-Présence d'un trouble métabolique constitutif ou acquis……

- Présence d'une maladie auto-immune : Oui Non

- si oui laquelle :……..

- Type d'alimentation : Méditerranéenne Junk Food

-fréquence de la prise des graisses ……

- fréquence de la prise de sucres rapides par jour : 02

Petit déjeuner sucré, collation sucrée, boisson gazeuse et sucres à chaque repas principal.……
……..

- combien de repas vous prenez par jour ……

- Avez-vous l'habitude de grignoter en dehors des repas ?

Oui Non

- Avez-vous l'habitude de consommer des fibres dans votre alimentation (Légumes, céréales, pain complet...

Oui Non

Si vous êtes une femme :

- Avez-vous donné naissance à un enfant de plus de 4 kg ?

Oui Non

- Avez-vous déjà fait un diabète gestationnel ?

Oui Non

- Êtes-vous stressé ?

Oui Non

-présence de pathologies digestives chroniques …….....……

…….....

-présence d'un trouble d'absorption ou de digestion:…….

……

-carence en vitamine (Hypovitaminose D)…….....

……..

- métabolisme lent (hypothyroïdie)……..

- qualité du sommeil : bonne ou mauvaise

……..……

-insomnies ou travail de nuit ……..

- s'agit il d'un diabète de grossesse persistant : ……

• Examen biologique

- **Pour le diagnostic/suivi**

- Glycémie : … g/l - Hba1c : … (%)

- **Pour les complications et les pathologies associées :**

- Un bilan lipidique

- HDL: …….. g/l - Triglycerides : …… g/l - LDL : …… g/l

- Un bilan pour les néphropathies diabétiques

- Créatininémie:…….g/l - Créatininurie :……g/l

• Qualité de vie :

- La date de découverte de la maladie : …….

- La date de la première consultation : ……

- La date de la dernière consultation : ……..

- Tabac : Oui Non

- Antécédents familiaux de diabète de type 02 :

Oui Non

-précisez ? : .....

- **Pathologies associées :**

-HTA **:** Oui Non

-dyslipidémie : Oui Non

-pathologies cardiaques sous jacentes:……

-dysfonctionnent thyroïdien : Oui Non

- cancer +diabète ……..

……

- **Complications liés au diabète**

Macro angiopathies :

- Complications cardiovasculaires
  ……
- Les troubles cérébrales (exemple: AVC)……
- L'athérosclérose ……

Micro angiopathies :

- Néphropathies diabétiques …….
- Rétinopathies ……..
- Neuropathies :……
  ……
- pied diabétique : Oui Non

- **Traitement : Prise en charge :**

• la prise de médicament à t'elle été immédiate ou elle se fait après un régime alimentaire :(Détails)……
……
……

- Le rééquilibrage alimentaire a-t-il été respecté……
  ……
- Présence d'un traitement alternatif si oui lequel…….....
  …….

- **Médicaments :**

- Metformine/Glucophage ……
- Insuline : oui Non
- Seule ou associée à la Metformine : ……..
- Nombre d'injections par jour :…….

Annexe 02 : les tableaux

Tableau 01. Le protocole de régime alimentaire des souris.

Lots	Régime consommé	Préparation
Lot 1 Control	Régime standard	100% régime standard (ONAB)
Lot 2 RHL	Hyper lipidique	64% de lipides + 24% de carbohydrates

Tableau 02. Le taux de glycémie a jeun.

Le taux de glycémie	effectif	pourcentage
Normale 70-115g/l	59	16,95%
Hyperglycémie >115g/l	275	79,02%
Hypoglycémie <70g/l	14	4,02%

Tableau 03. L'équilibre de diabète HbA1c.

Equilibre du diabète (HBA1c)	effectif	pourcentage
Equilibré <7	127	36.49%
Déséquilibré > 7	221	63.50%

Tableau 04. Evolution du métabolisme lipidique HDL

Taux de HDL	effectif	pourcentage
Normale >35g/dl	240	68.96%
<35g/dl	108	31.04%

Tableau 05. Evolution du métabolisme lipidique Triglycéride

Taux de triglycéride	effectif	pourcentage
Normale <150mg/l	234	67.24%
>165g/l	104	29.88%

Tableau 06. Evolution du métabolisme lipidique LDL

Taux de LDL	effectif	pourcentage
Normal <130 g/dl	261	75%
>130g/l	87	25%

Tableau 07. Répartition de la population selon le sexe

Le sexe	Effective	Pourcentage
Homme	121	34,77%
femme	227	65,22%
totale	348	100,00%

Tableau 08. Répartition de la population selon l'âge

Les tranches d'âges	nombre des patients
[17-30[	7
[30-40[	18
[40-50[	53
[50-60[	111
[60-70[	104
[70-80[	46
[80-90[	9

Tableau 09. Répartition de la population selon l'IMC et le sexe :

IMC	Nombre des femmes	Nombre des hommes	Pourcentage des femmes	Pourcentage des homme
[18,5 ;25[	59	45	26%	37,19%
[25 ;30[	80	51	35,24%	42,14%
[30 ;35[	63	15	27,75%	12,39%
[35 ;40[	25	10	11,01%	8,26%
Totale	227	121	100,00%	100,00%

Tableau 10. Répartition de la population selon le caractère familial :

Antécédents familiaux	femme	homme	totale	pourcentage
Oui	173	87	260	74,71%
Non	54	34	88	25,28%
total	227	121	348	100,00%

Tableau 11. Répartition de la population selon le tabagisme

Le tabac	Le nombre	pourcentage
Fumeurs	41	33,88%
Non fumeurs	71	58,67%
Fumeur passifs	9	7,43%
totale	121	100,00%

Tableau 12. Répartition de la population selon l'activité physique et le sexe

activité physique / le sexe	sportifs	Non sportifs	totale
femme	35	192	227
homme	46	75	121
totale	81	267	348

Tableau 13. Répartition de la population selon les habitudes alimentaires (type d'alimentation et fréquence de la prise des graisses et sucre rapide)

les habitudes alimentaires	oui	non
Frequence de la prise des graisses	198	150
Frequence de la prise de sucre rapide	194	154
Méditerranéenne	245	103
Junk food	103	245

Tableau 14. Répartition de la population selon l'activité physique, l'IMC , les 2 types d'alimentation et le sexe

Activité physique	IMC				Type d'alimentation		Total
	[18.5 ;25[	[25 ;30[	[30 ;35[	[35 ;40[	Méditerranéenne	Junk food	
Femme sportives	12	13	6	4	76	18	129
Femmes non sportives	19	48	49	76	56	34	282
hommes sportifs	21	16	9	0	62	22	130
Hommes non sportifs	4	15	27	29	51	29	155
Total	56	92	91	109	245	103	696

Tableau 15. Répartition de la population selon l'activité physique, l'IMC

	IMC				Total
	[18.5 ;25[	[25 ;30[	[30 ;35[	[35 ;40[	
Femme sportive	12	13	6	4	35
Femmes non sportives	19	48	49	76	192
hommes sportifs	21	16	9	0	46
Hommes non sportifs	4	15	27	29	75

Tableau 16. Répartition de la population selon l'activité physique, les 2 types d'alimentation et le sexe

Activité physique	Type d'alimentation	
	Méditerranéen	Junk food
Femme sportives	76	18
Femmes non sportives	56	34
Hommes sportifs	62	22
Hommes non sportifs	51	29
Total	245	103

Tableau 17. Répartition de la population selon les pathologies associées

Le sexe	les pathologies associées					
	HTA et diabète	Dyslipidémie et diabète	Dysfonctionnement thyroïdien et diabète	Cancer et diabète	Pathologies cardiaques sous jacentes	Pas d'association
femme	125	68	25	4	32	33
homme	52	19	6	3	11	39
Total	177	87	31	7	43	72

Tableau 18. Répartition de la population selon l'âge du diabète

L'âge du diabète	Le nombre des patients
[0 - 5[	86
[5 - 10[	73
[10 - 15[	84
[15 - 20[	61
[20 - 25[	20
[25 - 30[	19
[30 - 35[	5

Tableau 19. Répartition de la population selon le régime alimentaire, la prise immédiate de médicament et le traitement alternatif

Prise en charge	Régime alimentaire	La prise immédiate de médicament	Traitement alternatif
Oui	241	153	166
Non	107	195	182

Tableau 20. Répartition de la population selon les complications liées au diabète

Le sexe	les pathologies associées					
	HTA et diabète	Dyslipidémie et diabète	Dysfonctionnement thyroïdien et diabète	Cancer et diabète	Pathologies cardiaques sous jacentes	Pas d'association
femme	125	68	25	4	32	33
homme	52	19	6	3	11	39
Total	177	87	31	7	43	72