



N°2027/19.

Année : 2018 – 2019

THESE

**Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

DAKOUO SEMITE JOKEBED


(INTERNE DES HOPITAUX)

**VALEURS PLASMATQUES DE L'HOMOCYSTEINE CHEZ LES
DIABETIQUES DE TYPE 2 SUIVIS AU SERVICE
D'ENDOCRINOLOGIE-DIABETOLOGIE DU CENTRE
HOSPITALIER UNIVERSITAIRE (CHU) DE YOPOUGON**

Soutenue publiquement le 30 Juillet 2019

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MONNET Dagui, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Madame AKE-EDJEME N'guessan Angèle, Maître de conférences agrégé
Assesseurs	: Madame SACKOU-KOUAKOU Julie, Maître de conférences agrégé
	:Monsieur EFFO KOUAKOU Etienne, Maître assistant



ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN
Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas

Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André

Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba

Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc

Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle

Pharmacologie

MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie – Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé

Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation

	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

	TANO-H-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N’Ghorand	Chimie Générale
	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
	YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
	ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGÉES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N’gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOUE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
------------	---------------	---

Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
	BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Maître-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KAMAGATE Tairatou	Assistant
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
	TRE Eric Serge	Assistant
	YAO Adjoa Marcelle	Assistante
	YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
	YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistante
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante

LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO-KOUASSI Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal Professeur	Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant
	TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	DIAKITE Aissata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

A

I'ETERNEL DIEU TOUT PUISSANT

EL NISSI, I'ETERNEL ma bannière,

Celui par qui je remporte les victoires

Soient Gloire, Force, Puissance, Sagesse, Honneur, Richesse.

Je t'exalte ô **JESUS-CHRIST**, toi qui de la poussière retire le pauvre,

du fumier relève l'indigent pour le faire asseoir avec les grands.

Tout ce que je suis, je te le dois.

Que le nom de l'**ETERNEL** soit béni dès maintenant et à jamais.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE LÉGRÉ MINIGNA AURÉLIE

Qu'aurais - je été si tu n'avais pas été là?

Merci pour tous tes sacrifices consentis qui ont fait de moi ce que je suis. Que Dieu te bénisse et te garde longtemps près de moi pour que tu puisses bénéficier du fruit de tes labeurs. Je t'aime Maman.

A MON PÈRE FEU DAKOUO MAZAWA ALFRED

Merci pour la vie que tu m'as donné.

A MON FIANCÉ GUEI DESLEU JACQUES-AIMÉ

Tu as été là dans les bons et les moins bons moments. Grâce à ta présence à mes côtés j'ai pu atteindre le bout du tunnel. Je crois que nous irons plus loin main dans la main et atteindrons le plan de Dieu pour nos vies. Merci d'exister chéri.

AUX FAMILLES DIETTER, FAN ET ALLIÉS

Ce travail est le résultat de votre soutien spirituel, matériel et financier. Que notre Seigneur vous bénisse abondamment bien au – delà de vos attentes.

A MA TANTE MME YAO IPE LYDIE

Je n'ai pas de mots pour exprimer toute ma reconnaissance à ton égard. Merci pour ton amour, tes sages conseils, ton soutien, tes soins. Merci d'avoir été une mère pour moi.

A MES ONCLES ET TANTES

Vous m'avez donnée le courage d'avancer et de réussir dans la vie. Je vous dédie, à vous aussi, le fruit de ce travail, avec toute ma reconnaissance.

A MA SŒUR SAN THAE CARINE CECILIA

Merci de m'avoir supportée pendant mes épisodes de bosse acharnée, de stress, de découragement, de joie. Je te dédie ce travail

A MES AMIS DE LA FAC

Docteurs Allouka Ella, N'guessan Pascaline, Digbé Raphaëlle je bénis le Seigneur pour que cette amitié dure toute la vie et le prie pour qu'il ne cesse de vous bénir. Je vous dédie ce travail, fruit de votre soutien.

A LA 34^{ème} PROMOTION DES PHARMACIENS DE COTE D'IVOIRE

Je vous dédie ce travail en souvenir des bons moments passés ensemble.

A L'ADEPHARM

AU GEEAD

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS QUE JE N'AI PU CITER

Que ce travail soit pour vous un vrai motif de fierté.

Que Dieu vous bénisse.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier du fond du cœur tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail, en particulier :

- **Professeur DOSSO**, Directrice de l’Institut Pasteur de Côte d’Ivoire, qui nous a permis l’accès à sa structure.
- Le directeur du CNTS d’Abidjan qui, sans hésitation, a donné son accord pour l’accès à sa structure.
- **Dr BALLY** du CNTS d’Abidjan qui nous a permis d’avoir accès aux donneurs réguliers de sang comme sujets témoins de notre étude.
- **Professeur ABODO**, chef du service d’endocrinologie diabétologie du CHU de Yopougon, ainsi qu’à l’ensemble de son personnel, pour leur accueil chaleureux, leurs disponibilités et leurs conseils.
- **Professeur DJAMAN** ainsi qu’à l’ensemble de ses collaborateurs qui n’ont ménagé aucun effort à nous accompagner dans la phase technique de cette étude.
- **Professeur MONNET**, chef de service de la pharmacie du CHU de Cocody, pour son implication à la réussite de ce travail.
- Tous les donneurs de sang qui ont accepté de prendre part à notre étude.
- Nos maîtres de l’UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
- Le personnel administratif de l’UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
- **M. Somplei, M. Konan Jules, Mme Api, Mme Djeté, Mme Koné** membres du personnel de l’Institut Pasteur de Côte d’Ivoire site de Cocody.

A nos maîtres et juges

A notre maître et président de jury

Monsieur MONNET Dagui

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) de Biologie clinique*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

Cher maître,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse, malgré vos nombreuses occupations et responsabilités.

Vos qualités académiques et professionnelles et votre courtoisie font de vous un maître remarquable.

Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous garde encore longtemps.

A notre maître et directeur de thèse

Madame AKE-EDJEME N'guessan Angèle

- *Maître de conférences agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny- Cocody, Abidjan*
- *Doctorat d'Université de Reims Champagne Ardenne (France)*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle*
- *CES de Biochimie Clinique*
- *Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie*
- *Responsable chargée de la formation à l'Unité Biochimie Clinique et Hématologie à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacienne Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au CHU de Cocody*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance aux Anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*

Chère maître,

Vous avez bien voulu accepter de diriger ce travail ; nous en sommes honorées.

Votre disponibilité, votre esprit d'ouverture, votre rigueur scientifique et votre abnégation, associés à votre qualité de maître formateur font de vous un modèle à suivre. Veuillez accepter, chère maître, nos remerciements pour votre disponibilité tout au long de ce travail.

Que Dieu vous garde encore longtemps.

A notre maître et juge
Madame SACKOU-KOUAKOU Julie

- *Docteur en Pharmacie ;*
- *Maître de conférences agrégé en hygiène et santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody- Abidjan- Département d'Hygiène de l'Environnement, Santé Publique et Toxicologie ;*
- *Thèse Unique en Santé Publique Université Félix Houphouët Boigny Abidjan ;*
- *Diplôme Universitaire d'Education pour la Santé Université Paris 13 Nord-Bobigny Sorbonne-Cité ;*
- *Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS) en Hygiène Alimentaire Université de Cocody Abidjan ;*
- *Ancien interne des Hôpitaux ;*
- *Membre de l'Union Internationale pour la Promotion et l'Education en Santé (UIPES) ;*
- *Membre de la société française de santé publique (SFSP)*

Chère maître,

Toujours ouverte, disponible et accueillante, vos qualités d'enseignante doublée de vos qualités humaines nous imposent une grande admiration et un profond respect.

Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

Que Dieu vous bénisse.

A notre maître et juge
Monsieur EFFO KOUAKOU Etienne

- *Enseignant-chercheur à l'université Felix Houphouet Boigny de cocody*
- *Maître-assistant de pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacien au service de pharmacie du CHU de Treichville*
- *Titulaire d'un Doctorat d'Université en Pharmacologie de l'université FHB de Cocody*
- *DES de Pharmacologie*
- *DEA de Pharmacologie*
- *Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie*
- *Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie*
- *Membre de la Société ivoirienne de Pharmacologie*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire*

Cher Maître,

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez répondu à notre sollicitation.

Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion de vous exprimer notre gratitude, grand respect et admiration profonde, qu'en vous demandant de juger notre travail.

Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Que DIEU vous comble de bénédictions.

TABLE DES MATIERES

	<u>PAGES</u>
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	XXIX
LISTE DES FIGURES.....	XXXII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXIII
INTRODUCTION.....	-1-
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	-5-
CHAPITRE I : LE DIABETE SUCRE.....	-6-
I. Définition	- 6 -
II. Classification	- 6 -
II.1. Diabète de type 1 (DT1)	- 6 -
II. 2. Diabète de type 2 (DT2)	- 7 -
II.3. Diabète gestationnel	- 7 -
II.4. Autres types de diabète.....	- 8 -
III. Epidémiologie.....	- 8 -
IV. Physiopathologie du diabète de type 2	- 9 -
IV.1. Insulino-résistance.....	- 9 -
IV.2. Insulinopénie relative	- 10 -
V. Etiopathogénie du diabète de type 2	- 11 -
V.1. Facteurs génétiques	- 11 -
V.2. Facteurs d'environnement	- 11 -
V.3. Les autres facteurs.....	- 12 -
VI. Diagnostic du diabète de type 2.....	- 12 -
VI.1. Diagnostic clinique.....	- 12 -
VI.2. Diagnostic Biologique.....	- 13 -
VII. Complications du diabète de type 2	- 16 -
VII.1. Complications métaboliques ou aiguës	- 16 -
VII.2. Complications Dégénératives ou chroniques	- 18 -
VII.3. Autres complications.....	- 20 -
VIII. La prise en charge du diabète de type 2	- 21 -
VIII.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	- 21 -

VIII. 2. Les antidiabétique oraux.....	-22-
VIII.3. L'insulinothérapie	- 25 -
IX. Surveillance de la prise en charge du diabète de type 2	- 26 -
IX. 1. Surveillance clinique	- 26 -
XI.2. Surveillance biologique.....	- 26 -
CHAPITRE II : HOMOCYSTEINE, DIABETE DE TYPE 2 ET RISQUE	
VASCULAIRE.....	-26-
I. L'homocysteine	- 27 -
I.1. Historique.....	- 27 -
I.2. Origine et structure de l'homocystéine	- 27 -
I.3. Fonctions biologiques de l'homocystéine.....	- 29 -
I.4. Métabolisme.....	- 29 -
II. Relation entre homocysteine et diabete de type 2.....	- 38 -
III. Relation entre diabète de type 2, homocystéine et risque vasculaire.....	-36-
IV. Les marqueurs de risque cardiovasculaire	- 42 -
IV.1. Les marqueurs lipidiques.....	- 42 -
IV.2. Les marqueurs non lipidiques.....	- 43 -
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	-43-
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....	-44-
I. Matériel.....	- 47 -
I.1. cadre et type de l'étude.....	- 47 -
I.2. Population de l'étude	- 47 -
II. Méthodes	- 50 -
II.1. Recueil des échantillons	- 50 -
II.2. Paramètres déterminés	- 50 -
II.3. Méthodes de dosage.....	- 51 -
III. ETUDES STATISTIQUES.....	-53-
CHAPITRE II: RESULTATS.....	-54-
I. Données anthropométriques.....	-54-
I.1. Repartition des sujets étudiés selon le sexe.....	-54-
I.2. Repartition selon l'âge moyen des sujets témoins et des sujets diabétiques.....	-55-
I.3. Repartition selon l'indice de masse corporelle	-56-

I.4.	Repartition selon l'hémoglobine glyquée.....	57-
I.5.	Repartition selon la durée d'évolution du diabète.....	58-
II.	Données biologiques.....	59-
II.1.	Caractéristiques biochimiques.....	59-
II.2.	Association entre l'homocystéine et le diabète de type 2.....	61-
II.3.	Etude des corrélations.....	66-
II.4.	Analyse des valeurs diagnostiques de l'homocystéine couplée au paramètres lipidiques et inflammatoire.....	70-
DISCUSSION.....		-71-
CONCLUSION.....		-80-
RECOMMANDATIONS		-82-
REFERENCES.....		-85-
ANNEXES.....		115
RESUME		

SIGLES ET ACRONYMES

Ac	: anticorps
ApoA1	: apolipoprotéine A1
ApoB	: apolipoprotéine B
ATP	: adénosine triphosphate
AVC	: accident vasculaire cérébral
BHMT	: bétaine-homocystéine méthyl transférase
CBS	: cystathionine- β -synthase
C-HDL	: cholestérol- HDL
CHU	: centre hospitalier universitaire
C-LDL	: cholestérol -LDL
CNTS	: centre national de transfusion sanguine
CRP	: C reactive protein
CRPhs	: C reactive protein -high sensitivity
CT	: cholestérol total
DT1	: diabète de type 1
DT2	: diabète de type 2
EDTA	: éthylène diamine tetra acétique
FID	: fédération internationale du diabète
g	: gramme
GAD	: Glutamate acid decarboxylase
GLDH	: Glutamate déshydrogénase
H	: heure
Hb	: hémoglobine
HbA1c	: hémoglobine glyquée
Hcy	: homocystéine
HDL	: high density lipoprotein
HNF	: Hepatocyt nuclear factor
HGPO	: hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	: hypertension artérielle
IA2	: insulinoma antigen 2
IDL	: intermediary density lipoprotein

IMC	: indice de masse corporelle
IPF1	: insulin promotor factor 1
ITG	: intolérance au glucose
IL	: interleukine
Kg	: kilogramme
l	: litre
LDL	: low density lipoprotein
m²	: mètre carré
MAT	: méthionine adénosyl transférase
MCV	: maladie cardiovasculaire
mg	: milligramme
ml	: millilitres
mmol	: millimoles
mn	: minute
MODY	: maturity-onset diabetes of the young
mOsmo	: milliosmole
MS	: méthionine synthase
MTHFR	: méthyl tetra hydrofolate reductase
NAD	: nicotiamide adénine dinucleotide
NADH	: dihydronicotinamide adenine dinucleotide
NADP	: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
ng	: nanogramme
OMS	: organisation mondiale de la santé
SAH	: s-adénosyl homocystéine
SAHH	: s-adénosyl homocysteine hydrolase
SAM	: s-adénosylméthionine
TG	: triglycérides
µg	: microgramme
VIH-SIDA déficitaire	: virus de l'immunodéficience humaine – syndrome immuno acquis
VLDL	: very low density lipoprotein

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure de l'homocystéine	27
Figure 2: Voies du métabolisme de l'homocystéine	31
Figure 3: Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'hyperhomocystéinémie à l'origine des conséquences pathologiques	38
Figure 4: Méthode enzymatique cyclique du dosage de l'homocystéine.....	51
Figure 5: Répartition des sujets témoins selon le sexe.....	54
Figure 6: Répartition des sujets diabétiques de type 2 selon le sexe	54
Figure 7: Répartition des sujets témoins et diabétiques de type 2 selon l'âge moyen.....	55
Figure 8: Répartition des sujets selon l'indice de masse corporelle.....	56
Figure 9: Répartition selon la durée d'évolution du diabète	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Valeurs normales et pathologiques de l'homocystéine	32
Tableau II : Les différentes valeurs de l'indice de masse corporelle selon l'OMS	56
Tableau III : Répartition des sujets diabétiques de type 2 selon l'hémoglobine glyquée	57
Tableau IV: Comparaison des concentrations moyennes sériques des paramètres biochimiques chez les sujets témoins et chez les sujets diabétiques de type 2	59
Tableau V : Comparaison des concentrations sériques moyennes de la protéine C réactive ultrasensible chez les sujets témoins et chez les sujets diabétiques de type 2	60
Tableau VI : Comparaison des concentrations moyennes plasmatiques de l'homocystéine chez les sujets témoins et chez les sujets diabétiques de type 2	61
Tableau VII : Relation entre l'homocystéine et la glycémie.....	63
Tableau VIII : Relation entre l'homocystéine et l'équilibre du diabète.....	64
Tableau IX : Relation entre l'homocystéine et l'indice de masse corporelle	65
Tableau X : Relation entre l'homocystéine et le tour de taille.....	65
Tableau XI : Relation entre l'homocystéine et les triglycérides	65
Tableau XII : Relation entre l'homocystéine et la protéine C réactive ultrasensible.....	66
Tableau XIII: Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoires en fonction du sexe chez les sujets témoins.....	67
Tableau XIV: Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoires en fonction du sexe chez les sujets diabétiques de type 2	67
Tableau XV : Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoires en fonction de l'âge chez les sujets témoins.....	68
Tableau XVI : Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoires en fonction de l'indice de masse corporelle chez les sujets témoins.....	69
Tableau XVII : Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoires en fonction de l'indice de masse corporelle chez les sujets diabétiques de type 2	69
Tableau XVIII : Concordance diagnostique entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques	70



INTRODUCTION

Le diabète sucré peut être défini comme un groupe de maladies métaboliques, caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline [5, 8, 51, 74]. C'est l'une des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde. Elle constitue un véritable problème de santé publique [29]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) indique qu'en 2015, le diabète a été la cause directe de 1,6 million de décès dans le monde et 90% des diabètes étaient des diabètes de type 2 [76, 124]. La fédération internationale du diabète (FID) prévoit 592 millions de malades en 2035 ; 80% des personnes atteintes du diabète vivent dans des pays à faible et moyen revenu [62], et particulièrement en Afrique subsaharienne [72]. En Côte d'Ivoire, selon le ministère en charge de la santé, la prévalence était de 4,8% en 2017 [5]. Environ 18 millions d'individus meurent chaque année de maladies cardiovasculaires principalement liées entre autres à des facteurs de risque comme le diabète sucré ou l'hypertension artérielle [87]. Les personnes atteintes du diabète sont prédisposées aux maladies cardiovasculaires du fait des complications [14]. Ces données justifient donc la prise en charge de cette affection. La prise en charge biologique explore classiquement le risque cardiovasculaire lié aux lipides [118]. Cependant, l'évaluation du risque cardiovasculaire a connu des évolutions. En plus des paramètres de référence que constituent les lipides, il a été montré également que des protéines notamment celles de l'inflammation, la protéine C réactive ou CRP [139] et les acides aminés dérivés de l'alimentation, l'homocystéine ou Hcy jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'athérosclérose [57]. En effet, de nombreuses études [57, 139, 159] ont montré un lien entre la CRP et le syndrome métabolique dans la survenue du diabète de type 2 ou DT2 et du risque cardiovasculaire. La CRP constitue donc un marqueur sensible dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 associé aux paramètres lipoprotéiques classiques [57,139,159].


Par ailleurs, depuis plus de 30 ans, des études cliniques tant rétrospectives que prospectives [165] ont retrouvé une relation entre l'homocystéine et les maladies cardiovasculaires. L'Hcy est un acide aminé soufré intermédiaire du métabolisme de la méthionine. L'une des causes majeures d'une hyperhomocystéinémie est généralement une déficience nutritionnelle en vitamine B6, B12 ou en folates car ces vitamines sont les cofacteurs des enzymes clés dans le métabolisme de l'Hcy [49, 135]. L'hyperhomocystéinémie constitue un facteur de risque quantitatif et indépendant de survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de démence et de maladie thromboembolique veineuse [165]. L'Hcy participe à la pathogenèse de l'athérosclérose [165]. L'association de l'Hcy à un risque vasculaire est liée d'une part à son action délétère sur la fonction endothéliale et d'autre part à la thiolation des lipoprotéines de basse densité par son groupement thiol libre [46, 165]. L'Hcy induit également un état pro-inflammatoire et pro-coagulant et participe à la dérégulation du tonus vasculaire. Aussi, l'Hcy participe à la survenue du syndrome métabolique et partant le diabète de type 2. En effet, il a été démontré que l'Hcy induit la production de cytokines notamment les interleukines 6 et 8 (IL6 et IL8) [57, 151]. Ces cytokines sont les médiateurs de l'insulino-résistance liés à l'obésité androïde en inhibant le signal insulinique bloquant la translocation du glut-4 donc du transport du glucose attestant un lien entre l'inflammation chronique et l'Hcy d'une part et entre l'inflammation et le diabète de type 2 d'autre part, médié par les cytokines pro-inflammatoires [39, 43].

C'est dans ce contexte que cette étude a été réalisée dont l'objectif général a été de déterminer les valeurs plasmatiques de l'homocystéine chez des sujets diabétiques de type 2.

Les objectifs spécifiques de cette étude étaient :

- Déterminer les variations de concentration plasmatiques de l'homocystéine chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins ;
- Etudier l'association entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et le diabète de type 2.
- Etablir la corrélation entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et les marqueurs lipidiques.

Ce travail sera présenté en deux grandes parties. La première partie sera consacrée à la revue bibliographique puis la seconde partie constituera l'étude expérimentale avec un premier chapitre décrivant le matériel et méthodes utilisés, un second chapitre abordera les résultats obtenus et la discussion qui en découle. Enfin une conclusion et des recommandations mettront fin à notre exposé.



PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LE DIABETE SUCRE

I. DEFINITION

L'OMS définit le diabète sucré lorsqu'une glycémie plasmatique à jeun est égale ou supérieure à 1,26 g/l ou 7,00 mmol/l ou à un moment quelconque de la journée si elle est supérieure à 2 g/l ou 11,1mmol/l sur au moins deux dosages dans des conditions différentes [4, 5]. Le diagnostic peut également être posé sur la base d'une valeur égale ou au-delà de 2g/l (11,1mmol/l) à la 120ème minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale [51, 62, 78, 142].

II. CLASSIFICATION

La classification actuelle du diabète se fonde sur les critères étiologiques [51, 103, 119, 142]. Elle définit quatre grandes catégories mais les principaux types rencontrés sont le diabète de type 1 ou DT1 et le diabète de type 2 ou DT2 [19, 169].

II.1. DIABETE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 ou DT1 est la conséquence d'une affection auto-immune dirigée contre les cellules β des îlots de Langerhans ; cellules dont le rôle est de synthétiser l'insuline. Il est remarquable par son début brutal avec syndrome cardinal associant polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement et asthénie physique chez un sujet jeune, avec cétonurie associée à une glycosurie. Le risque de transmission génétique de ce type de diabète est faible. Il survient essentiellement avant 20 ans [74, 111]. Les patients atteints de diabète de type 1 montrent un nombre normal de cellules bêta à la naissance, mais perdent des cellules bêta par exposition initiale à des facteurs environnementaux tels les

infections, l'alimentation qui représentent « l'événement déclencheur » [26]. La destruction d'un petit nombre de cellules bêta sous l'action de l'événement déclencheur lance un processus auto-immun qui entraîne une réduction de la masse des cellules bêta [26]. L'hyperglycémie se produit quand plus de 80% des cellules bêta sont détruits. Le DT1 peut être aussi d'origine idiopathique [26].

II.2. DIABETE DE TYPE 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est la forme la plus courante de la maladie. Il est caractérisé par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans avec surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale [62]. Il présente une composante génétique forte. Il est très souvent associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie [75, 79]. Le DT2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité dont l'expression dépend de facteurs environnementaux tels que la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides mais également la sédentarité [19, 142, 155]. L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du DT2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinaire ou hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance [11, 19].

II.3. DIABETE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance au glucose, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse [50]. C'est un trouble de gravité variable apparaissant le plus souvent entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse et disparaissant après l'accouchement [50].

Ce trouble survient parce que l'action de l'insuline est inhibée, probablement par les hormones produites par le placenta, ce qui provoque une

insulino-résistance [154]. Toutefois, les femmes qui ont développé un diabète gestationnel risquent davantage d'être de nouveau atteintes de ce trouble lors de grossesses suivantes et/ou de développer un diabète de type 2 plus tard au cours de leur vie [50, 142].

II.4. AUTRES TYPES DE DIABETE

- **Maturity-onset diabetes of young (MODY)** dû à un défaut génétique de la fonction des cellules β . Il existe quatre types : MODY I (chromosome 20, défaut de hepatocyt nuclear factor (HNF) 4 α), MODY II (chromosome 7), MODY III (chromosome 12 HNF-1 α), MODY IV (chromosome 13, défaut de l'insulin promotor factor1(IPF1)) [4, 11, 75].
- **Diabète africain** : on observe une expression clinique proche du DT1 mais avec absence de stigmates de l'immunité [19].

III. EPIDEMIOLOGIE

Le diabète sucré est l'une des maladies les plus répandues au monde. Selon l'OMS le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions (4,7%) en 1980 à 422 millions (8,5%) en 2014 [112, 125] et prévoit 622 millions de diabétiques dans le monde d'ici 2040 [124, 171]. Cette prévalence a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

La Fédération internationale du diabète ou FID quant à elle indique 425 millions de personnes atteintes du diabète dans le monde et qualifie ce phénomène de véritable pandémie, car la progression est considérable [63]. La prévalence du diabète en France estimée à 4,6 % en 2012, a été actualisée à 5,0% en 2015, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète [76, 113]. En Côte d'Ivoire, la prévalence est estimée à 5,19%, selon la FID rapportant les statistiques d'une étude réalisée en 2013 soit 700.000 personnes atteintes [62].

Le diabète de type 2 étant la forme la plus rencontrée, nous nous sommes intéressés à ce dernier.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

Les mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 sont complexes. L'hyperglycémie observée au cours de cette pathologie est la conséquence de l'association de deux anomalies interdépendantes : une insulino-résistance et une perturbation de l'insulino-sécrétion ou insulinopénie relative [15, 75, 78, 93].

IV.1. INSULINO-RESISTANCE

L'anomalie principale qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance, qui se définit comme la diminution de l'activité de l'insuline sur les tissus cibles [115]. L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinaire secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. Il s'agit d'une insulino-résistance essentiellement musculaire [115]. Elle survient sur terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants. Cette insulino-résistance résulterait des mutations au niveau des récepteurs insuliniques des effecteurs responsables de la transmission cellulaire du signal insulinaire, des transporteurs de glucose ou même des enzymes impliquées dans le métabolisme intracellulaire du glucose [40]. L'insulino-résistance sur le plan métabolique est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral [40, 51]. Ce dernier libère une grande quantité d'acides gras libres ce qui favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse [40, 51]. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé ; les acides gras libres sont oxydés en priorité entraînant une production accrue d'acétylCoA [98]. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation

des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase [98].

Il existe une résistance à l'action de l'insuline au niveau de ces organes et tissus cibles : le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Elle se manifeste par une augmentation de la néoglucogenèse hépatique à l'origine de l'hyperglycémie à jeun ; une diminution des capacités de captation de glucose par les muscles, compensée par l'hyperglycémie et une lipolyse exagérée avec élévation du taux d'acides gras libres plasmatiques [7, 28]. Le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire, alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogenèse [51].

IV.2. INSULINOPENIE RELATIVE

La progression du diabète de type 2 a été définie en cinq phases. Durant la première phase, l'insulino-résistance est compensée par une augmentation de la sécrétion de l'insuline, qui résulte d'une augmentation de la quantité de cellules β pancréatiques et de l'activité de ces cellules. Lors de la deuxième phase, dite d'adaptation, les cellules β ne sont plus capables de compenser l'insulino-résistance et une hyperglycémie apparaît. La troisième phase est la phase de décompensation : l'insulino-sécrétion est alors trop importante et l'hyperglycémie provoque une glucotoxicité qui empêche la sécrétion normale d'insuline par les cellules β , ce qui augmente la glucotoxicité [109]. Lors de la quatrième phase, la faible sécrétion d'insuline encore présente permet de limiter l'acidocétose due à l'accumulation de corps cétoniques. La dernière étape correspond à une décompensation sévère : la diminution de la production d'insuline telle que l'acidocétose ne peut être contenue. Le sujet devient alors dépendant d'un apport exogène d'insuline [109]. Dans le DT2, il existe toujours une insuffisance de sécrétion d'insuline compte tenu du niveau de la glycémie.

C'est donc une carence relative. Ce trouble est évolutif, inéluctable, s'aggravant avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au diabète insulino-nécessitant.

V. ETIOPATHOGENIE DU DIABETE DE TYPE 2

V.1. FACTEURS GENETIQUES

Il existe un contexte héréditaire très riche. Des antécédents familiaux de diabète de type 2 sont retrouvés chez plus de la moitié des parents ; à l'inverse, le risque de devenir soit même diabétique si on a un parent diabétique de type 2 est d'environ 40% [44, 161]. Si les deux parents le sont ; ce risque augmente de 70%. Un antécédent familial de diabète constitue donc un facteur de risque important de développer la maladie [75, 111].

V.2. FACTEURS HYGIENO-DIETETIQUES

- l'Obésité

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30Kg/m². Dans des populations diverses, il a été observé une relation étroite entre la prévalence de l'obésité et celle du diabète sucré [44]. Le principal et le plus puissant facteur prédisposant est l'obésité de type androïde appréciée grossièrement par le rapport du périmètre de la ceinture mesurée au niveau de l'ombilic sur le périmètre des hanches. On parle d'obésité androïde lorsque le rapport chez la femme est supérieur à 0,8 et supérieur à 1 chez l'homme. L'effet diabéto-gène provient du fait que l'obésité induit ou aggrave une insulino-résistance préexistante [44].

- la sédentarité

La sensibilité à l'insuline est améliorée par des exercices réguliers. Cet effet est non seulement protecteur sur le développement du diabète, mais fait également

partie intégrante du traitement de la maladie. La sédentarité multiplie le risque de diabète par 2 [44, 75].

- les facteurs nutritionnels

L'alcool, le tabagisme favorisent la topographie androïde des graisses [44].

V.3. LES AUTRES FACTEURS

- les médicaments : l'administration de certains médicaments à des cures prolongées et répétées peut contribuer à l'installation du DT2. On peut citer les corticoïdes, diurétiques hypokaliémiants, β bloquants non cardiosélectifs, oestroprogestatifs, sympathomimétiques, les anti protéases, les antidépresseurs [44].

- les facteurs physiologiques tels que l'âge, la grossesse. Le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulino-résistance [44].

VI. DIAGNOSTIC DU DIABETE DE TYPE 2

Le diagnostic du diabète sucré est établi par l'examen clinique et par des tests urinaires et sanguins [51].

VI.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le début est insidieux. Le malade peut même rester asymptomatique pendant des années. Elle est souvent découverte de façon fortuite lors d'un bilan biologique ou lors de l'apparition des signes cliniques ou d'une complication. L'examen clinique du diabète sucré s'appuie sur des symptômes de diabète caractéristiques ou signes cardinaux que sont [51] :

➤ **Le syndrome polyuro-polydipsique**

Il se caractérise par l'augmentation de la quantité d'eau bue par jour et l'augmentation de la quantité d'urines émises par jour [9]. Il est > 3 l/24H, avec nycturie, d'installation brutale ou progressive, il est lié à

l'hyperglycémie quand le seuil rénal est dépassé : glycémie >1,80g/l [19]

➤ **La polyphagie**

Elle se caractérise par une sensation excessive et insatiable de faim [9]. Elle est moins fréquente, observée surtout au début de la maladie. Elle est souvent masquée par la polydipsie [19].

➤ **L'amaigrissement**

Il contraste avec la polyphagie ; il est d'intensité variable et traduit un hyper catabolisme lié à une carence en insuline [19].

➤ **L'asthénie**

Elle est d'intensité variable. Elle est physique, psychique et sexuelle [19].

VI.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

❖ LA GLYCEMIE

La glycémie est la concentration de glucose ou sucre dans le sang. Les valeurs usuelles chez l'adulte à jeun varient de 0,75 à 1,10 g/l ou 4,2 à 6,1 mmol/l [120]. Le diagnostic du diabète est porté sans ambiguïté lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l ou 7,7mmol/l, résultat confirmé par au moins deux dosages différents dans des conditions différentes.

❖ LA GLYCOSURIE

La glycosurie est la présence anormale de glucose dans les urines. Physiologiquement aucune glycosurie ne doit être mise en évidence. La présence de glycosurie signifie que le seuil rénal de glucose (1,80 g/l ou 9,9 mmol/l) est dépassé [51].

❖ LA RECHERCHE DES CORPS CETONIQUES

Les corps cétoniques proviennent du catabolisme lipidique lorsque les cellules manquent de glucose. On peut les observer dans deux circonstances : en cas de diabète sucré décompensé ou en cas d'hypoglycémie se traduisant par une cétose de jeûne [51].

❖ Les épreuves dynamiques

- l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Cette épreuve dynamique d'exploration permet de mettre en évidence des troubles du métabolisme glucidique que les méthodes statiques (glycémie, glycosurie) ne permettent pas de déceler. L'épreuve d'HPGO permet de confirmer le diagnostic du diabète sucré, de diabète gestationnel et de mettre en évidence une anomalie de tolérance au glucose [51, 145, 154].

La technique proposée par l'OMS consiste à administrer en moins de 5 mn par voie orale une charge de 75 grammes de glucose anhydre dilué dans 300 ml d'eau chez un sujet adulte ou 100 g chez la femme enceinte à jeun depuis au moins 10 heures. Un prélèvement sera effectué juste avant l'épreuve pour déterminer la glycémie de base puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures après ingestion de la solution de glucose afin de déterminer la concentration du glucose dans ces échantillons. On porte le diagnostic du diabète sucré lorsque la glycémie à la deuxième heure est supérieure à 2 g/l. Si cette glycémie à 2 heures est comprise entre 1,20 g/l (6,6mmol/l) et 1,80 g/l (9,9mmol/l), on parle d'intolérance au glucose [53].

- Test de O'Sullivan

C'est une HGPO qui permet de dépister un diabète gestationnel chez la femme enceinte réalisé entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse [47, 50, 153].

Le test de O'Sullivan consiste à mesurer la glycémie une heure après ingestion de 50g de glucose dilué dans 100 ml d'eau. La définition d'un test de dépistage positif est une glycémie après surcharge supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) [47, 153]. Le diagnostic de diabète gestationnel est affirmé lorsque la glycémie dépasse les valeurs seuils pour deux temps au moins du test : à jeun 0,95 g/l (5,2mmol/l) ; à 1 h 1,80 g/l (9,9mmol/l) ; à 2 h 1,55 g/l (8,5mmol/l) ; à 3 h 1,40 g/l (7,8mmol/l) [47, 50, 153].

❖ L'INSULINEMIE

Le dosage de l'insuline circulante se fait par une méthode radio-immunologique. Il peut être utile pour connaître la capacité du pancréas à sécréter l'insuline. Cette analyse peut être effectuée en cas d'hypoglycémies répétées et peut permettre de déceler un insulinome. L'intérêt du dosage est limité en clinique dans le diabète sucré. De plus il ne peut être pratiqué chez les diabétiques traités par l'insuline. En revanche dans le DT2, les dosages d'insuline permettent d'étudier le taux de l'insulinémie basale, pic d'insulinémie précoce et la réponse à une stimulation [36].

❖ LE PEPTIDE-C

Les dosages se font également par méthode immuno-enzymatique. Les dosages du C-peptide permettent de remplacer les dosages d'insuline lorsque ceux-ci ne peuvent être réalisés par exemple lorsque les sujets reçoivent de l'insuline en injection. En effet le C-peptide est sécrété par les cellules bêta des îlots de Langerhans en même temps et en même quantité molaire que l'insuline. On étudie souvent le peptide-C sous stimulation du pancréas endocrine par le test au glucagon (1mg par voie IV ou IM) à jeun. La dynamique de la sécrétion permet d'étudier les différents types de diabètes [36].

❖ Autoanticorps

La recherche d'auto anticorps anti GAD, anti IA2, anti cellules d'ilots (ICA) et anti-insuline n'est réalisée qu'en cas de doute sur l'étiologie du diabète. Ils peuvent être utilisés pour le diagnostic de la phase de pré diabète pour les enfants ou la fratrie d'un diabétique de type 1 afin de permettre une prise en charge plus précoce ou chez des sujets jeunes présentant une glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/L [137].

VII. COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2

Le cours évolutif de la maladie diabétique peut être émaillé de complications aiguës ou chroniques qui en font la gravité. Ces complications sont distinguées en trois grands types : - les complications métaboliques ou aiguës

- les complications dégénératives ou chroniques

- les autres complications

VII.1. COMPLICATIONS METABOLIQUES OU AIGUËS

VII.1.1. LE COMA HYPOGLYCEMIQUE

L'hypoglycémie est considérée comme le niveau de glycémie à partir duquel apparaît un dysfonctionnement de la physiologie nerveuse. Le coma survient au stade d'hypoglycémie sévère avec une glycémie inférieure à 0,5g/l ou 2 mmol/l. La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie présente une tachycardie, une respiration calme sans dyspnée, une hypersudation, des contractures, des malaises, des palpitations, des convulsions, des confusions, un délire, une sensation de faim, un coma. Le traitement est le resucrage [122].

VII.1.2. L'ACIDOCETOSE DIABETIQUE

L'acidocétose diabétique résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation, catécholamines,

glucagon, cortisol et hormone de croissance [160]. Pour compenser la carence insulinique, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse des triglycérides en acides gras libres dans le tissu adipeux comme source d'énergie. Captés par le foie, ces acides gras libres sont transformés en corps cétoniques qui abaissent le pH sanguin inférieur à 7,34, d'où l'apparition d'une acidose qui est aggravée par une déshydratation [9]. Le signe clinique caractéristique est l'odeur acétonique de l'haleine dite en pomme de reinette.

Au plan biologique, elle se caractérise par l'hyperglycémie supérieure à 3g/l ou 20mmol/l et la présence de corps cétoniques dans le sang et dans les urines. On observe également des désordres hydro électrolytiques en l'occurrence une hyponatrémie et une hypokaliémie.

Le traitement repose sur l'insulinothérapie, la réhydratation, le maintien d'un équilibre électrolytique.

VII.1.3. COMA HYPEROSMOLAIRE

Le coma hyperosmolaire est une forme grave de décompensation du diabète sucré définie par une hyperglycémie supérieure à 3g/l ou 30 mmol/l, une déshydratation majeure avec hyper osmolarité plasmatique supérieure à 320mOsm/l et des troubles de la conscience, sans cétose [25]. Les bicarbonates plasmatiques sont supérieurs à 15 mmol/l et le pH artériel supérieur à 7,30. Le coma hyperosmolaire est le résultat d'un cercle vicieux d'hyperglycémie massive entraînant une polyurie. Cette polyurie entraîne une hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle à l'origine d'une rétention sodée et d'une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie se majore et la glycosurie persiste, entraînant une oligoanurie [25].

Le traitement a pour but de restaurer la volémie, équilibrer les électrolytes et traiter l'hyperglycémie [104].

VII.1.4. L'ACIDOSE LACTIQUE

L'acidose lactique est défini comme l'accumulation dans l'organisme d'acide lactique en situation d'anoxie tissulaire [134]. Elle peut survenir chez un sujet diabétique dans les mêmes circonstances que chez le non diabétique [134]. Mais cette complication au cours du diabète peut être induite par un traitement aux antidiabétiques oraux notamment la metformine chez les diabétiques sous ce traitement [134]. L'acidose lactique correspond à un taux de lactates supérieur ou égal à 5-6 mmol/l.

VII.2. COMPLICATIONS DEGENERATIVES OU CHRONIQUES

Les complications dégénératives du diabète sucré sont la résultante d'un excès prolongé de sucre dans le sang. En effet, cet excès de sucre peut entraîner de façon silencieuse et indolore, une altération de la paroi interne des artères de petit comme de gros calibre et des conséquences nombreuses. Selon le calibre de l'artère concernée ainsi que les organes concernés, l'on distingue la macro-angiopathie de la micro-angiopathie.

VII.2.1. LA MACRO -ANGIOPATHIE

La macro-angiopathie diabétique désigne l'atteinte des artères de plus gros calibre. Elle est à l'origine des complications les plus graves du diabète et constitue la première cause de mortalité des patients diabétiques [9]. Les atteintes macro-vasculaires, en lien avec le diabète concernent principalement les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs. Toutes ces pathologies sont secondaires au phénomène d'athérosclérose. Il est établi depuis plusieurs décennies que le diabète augmente le risque de maladie cardiovasculaire [11]. Environ 65% des individus diabétiques de type 2 décèdent d'une cause cardiovasculaire comme un infarctus

du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [117].

VII.2.2. LA MICRO ANGIOPATHIE

La micro-angiopathie correspond à l'atteinte des vaisseaux de petit calibre ; artérioles et capillaires. Elle se traduit cliniquement :

- Au niveau des yeux par une rétinopathie. C'est la complication la plus fréquente du diabète. Elle se caractérise par une atteinte ou une lésion des vaisseaux sanguins qui alimentent la rétine. En effet, l'hyper osmolarité causée par l'hyperglycémie chronique du diabète occasionne une hyperhydratation cellulaire qui fragilise les cellules de la rétine et entraîne leur nécrose. La survenue d'une baisse de l'acuité visuelle témoigne de lésions oculaires très avancées [143].
- Au niveau des reins par une néphropathie qui est la cause principale d'insuffisance rénale. La néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies fonctionnelles de la fonction rénale (hyper filtration glomérulaire, micro albuminurie) à une phase lésionnelle entraînant à terme une insuffisance rénale [143].
- Au niveau des nerfs, on parle de neuropathie. La neuropathie diabétique est définie comme étant une altération fonctionnelle et/ou structurelle des nerfs suite à la destruction de la myéline qui les entoure. Cette destruction est provoquée par une hyperglycémie chronique [11].

Cliniquement elle se distingue par des fourmillements, douleurs aux membres, éjaculation rétrograde, plaie plantaire ou pied diabétique.

VII.3. AUTRES COMPLICATIONS

➤ Complications infectieuses

L'infection déséquilibre le diabète, favorisant ainsi la survenue de complications. Les complications infectieuses sont l'une des principales causes d'insulino-résistance [161].

Les infections cutanées : les furoncles, les infections au point d'injection de l'insuline, les abcès cutanés, les mycoses cutané-viscérales

Les infections pleuropulmonaires : la tuberculose pulmonaire, les bronchopneumonies, les abcès du poumon, les gangrènes, les pneumopathies virales.

Les infections urinaires : deux à quatre fois plus fréquentes chez les femmes diabétiques que dans la population générale. Elles se compliquent le plus souvent de pyélonéphrite.

Les infections gynécologiques : Le diabète fait partie des causes à rechercher devant une candidose génito-urinaire [161].

Les infections odonto-stomatologiques : la carie dentaire, la parodontopathie

Les infections oto-rhino-laryngologiques : Ces infections sont dominées par l'otite externe due à une infection par *Pseudomonas aeruginosa*.

➤ Complications rhumatologiques

Ces maladies articulaires et tendineuses sont dues à la glycation excessive du collagène qui provoque alors une rigidité et un vieillissement accéléré [161].

VIII. LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

Le traitement du diabète vise à court terme, à supprimer les manifestations cliniques et à normaliser la glycémie, et à long terme, à prévenir les complications. La prise en charge du diabète inclut des mesures hygiéno-diététiques, l'insulinothérapie, ou l'administration d'hypoglycémisants oraux.

VIII.1. MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

Le traitement hygiéno-diététique comprend le régime alimentaire et l'activité physique [51]

VIII.1.1. Prise en charge diététique

La diététique est souvent considérée comme la pierre angulaire du traitement du diabète [115]. Elle a pour objectif la perte de 5% à 10% du poids au diagnostic de la maladie en cas de surcharge pondérale. Une perte de poids modérée améliore la glycémie, la sensibilité à l'insuline, la valeur de l'HbA1c et le profil de risque cardio-vasculaire. Des études ont montré l'amélioration de la glycémie avec une baisse de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 2 unités [115].

VIII.1.2. Activité physique

L'activité physique régulière est un élément essentiel du traitement [115]. La

pratique régulière d'une activité physique augmente la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Elle améliore les anomalies de la glycorégulation.

Le mécanisme de cette amélioration passe, au niveau du muscle strié, par une translocation vers la membrane cytoplasmique des transporteurs GLUT4, une augmentation du débit sanguin et une augmentation de la mise en réserve de glucose sous forme de glycogène par activation de la glycogène synthase. En plus de son activité hypoglycémiante intrinsèque, l'activité physique favorise l'amaigrissement et/ou la stabilisation pondérale même chez le sujet âgé [10]. Sur le plan pratique, il est conseillé de pratiquer des exercices physiques réguliers, au moins trois jours par semaine pour cumuler 150 minutes d'activités, et ne pas rester inactifs plus de deux jours de suite [94, 115].

VIII.2. LES ANTIDIABETIQUES ORAUX

Ils constituent la première ligne thérapeutique en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. On distingue six classes :

- les **sulfamides hypoglycémiants**

Les sulfamides hypoglycémiants agissent en stimulant l'insulino-sécrétion et facilitant l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles [29]. On note des effets extra- pancréatiques

- Diminution de la sécrétion du glucagon
- Potentialisation des effets de l'insuline au niveau du foie et des tissus périphériques en particulier le muscle
- Inhibition de la libération hépatique du glucose
- Action directe sur la captation et l'oxydation du glucose du muscle

La principale complication du traitement par les sulfamides hypoglycémiants est l'hypoglycémie.

*exemples de molécules

Sulfamides à durée d'action moyenne : GLIPIZIDE

Sulfamides à longue durée d'action : GLIBENCLAMIDE, GLIMEPIRIDE

Sulfamides à très longue durée d'action : CARBUTAMIDE

- les **Glinides**

Comme les sulfonylurées, les glinides ou métiglinides agissent sur la cellule β des îlots de Langerhans en fermant les canaux potassiques et ouvrant les canaux calciques mais leur action est plus rapide et plus brève. Ils réduisent les glycémies à jeun et surtout les glycémies postprandiales et donnent moins d'hypoglycémie.

Exemple : REPAGLINIDE

- les **Biguanides**

Les biguanides diminuent la résorption intestinale du glucose, inhibent la néoglucogénèse, augmentent l'utilisation périphérique du glucose. Pas d'action sur la production d'insuline [115].

Exemple : METFORMINE

- Les **Incrétinomimétiques**

Ils miment l'action des incrélines. Ces dernières elles même sont responsables de la sécrétion d'insuline.

Exemples

Analogues du glucagon-like-peptide-1 : EXENATIDE, LIRAGLUTIDE

Inhibiteurs de la Dipeptidyl-peptidase : SITAGLIPTINE, VILDAGLIPTINE

- Les **inhibiteurs des alpha glucosidases intestinales**

Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides puis par les alpha-glucosidases en monosaccharides. En effet, seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent dans la lumière intestinale en inhibant le dernier stade de la digestion des glucides réduisant ainsi la glycémie post prandiale [129].

Exemple : ACARBOSE, MIGLITOL

- Les **Glitazones**

Les glitazones ou thiazolidinediones sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR γ (Peroxisome proliferator activated receptor gamma), qui réduisent la glycémie en diminuant l'insulino-résistance, au niveau du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie. Elles stimulent le captage des acides gras, ce qui bloque la production du glucose par le foie [129].

VIII.3. L'INSULINOTHERAPIE

La thérapie à l'insuline sans utilisation concomitante d'agents oraux est généralement utilisée quand les mesures diététiques, l'exercice physique, les changements dans les habitudes de vie et les anti-hyperglycémiantes oraux sont sans effet ou sont contre-indiqués [4]. Cependant, l'insuline peut aussi être utilisée comme thérapie initiale, spécialement en cas d'hyperglycémie marquée [156].

L'insuline peut être aussi utilisée temporairement en cas de maladie, de grossesse, de stress, de problème médical ou de chirurgie intercurrents [115]. Immédiatement après un repas, l'injection d'insuline exogène s'accompagne d'une baisse de la glycémie. L'action hypoglycémiant résulte de deux effets principaux Celle-ci augmente alors la captation du glucose par les cellules sensibles (muscle squelettique et tissus adipeux) tout en diminuant la glycogénolyse et la néoglucogenèse [157].

Type d'insuline :

-insuline rapide administrée en sous cutané, intramusculaire, intraveineux

Exemple : ACTRAPID

- insuline intermédiaire administrée en IM OU IV

Exemple : INSULATARD, MIXTARD

- analogues de l'insuline

Analogue ultrarapide Exemple : NOVORAPID, HUMALOG

Analogue à action ultra prolongée Exemple : LANTUS

IX. SURVEILLANCE DE LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

IX.1. SURVEILLANCE CLINIQUE

Il faut surveiller :

- l'indice de masse corporelle
- la répartition des graisses androïde ou gynoïde

IX.2. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Dans le sang, elle impose de doser [66, 67] :

- la glycémie à jeun
- l'hémoglobine glyquée
- la fructosamine
- l'urée et la créatinine
- l'acide urique
- les lipides et lipoprotéines

Dans les urines l'on dose :

- la protéinurie des 24 h
- l'albumine et la micro albuminurie
- le glucose et l'acétone.

Il convient en outre de pratiquer un examen cyto bactériologique des urines avec un antibiogramme

CHAPITRE II : L'HOMOCYSTEINE, DIABETE DE TYPE 2 ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

I. L'HOMOCYSTEINE

I.1. HISTORIQUE

Au cours de la dernière décennie, un nombre important d'études a porté sur la physiopathologie de l'hyperhomocystéinémie et sur ses conséquences pour le système vasculaire. Les observations initiales mettant en relation l'homocystéine (Hcy) et l'athérosclérose ont été rapportées en 1969 par **Mc Cully [113]** après la mise en évidence de lésions athéromateuses avancées lors d'autopsie de sujets atteints d'homocystinurie. Déjà, en 1962, **Carlson et Neil [31]** ont publié des travaux établissant un lien entre une anomalie du métabolisme des acides aminés soufrés conduisant à une élimination urinaire importante d'Hcy et un retard mental, accompagnés entre autres, d'anomalies thromboemboliques [31].

I.2. ORIGINE ET STRUCTURE DE L'HOMOCYSTEINE

L'homocystéine est un acide aminé soufré non constitutif des protéines (**figure 1**), dérivant de la déméthylation de la méthionine alimentaire. L'Hcy n'est pas codée génétiquement et est absente des protéines [130]. Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme. Son catabolisme se produit principalement dans le foie et les reins par deux voies ; la voie de la reméthylation et celle de la transsulfuration. Elle circule sous deux formes constituant un pool d'homocystéine appelée homocystéine plasmatique totale. L'homocystéine peut être soit liée aux protéines par des ponts disulfures ou peptidiques, non filtrée par le rein représentant 75-80% du pool total, soit libre et filtrée par le rein [71]. La forme libre existe majoritairement à l'état oxydé représenté par le disulfide L-homocystéine-homocystéine ou homocystine, par des disulfides mixtes, notamment la L-homocystéine-cystéine et par la L-homocystéine thiolactone. La forme libre réduite constitue l'homocystéine proprement dite [46].

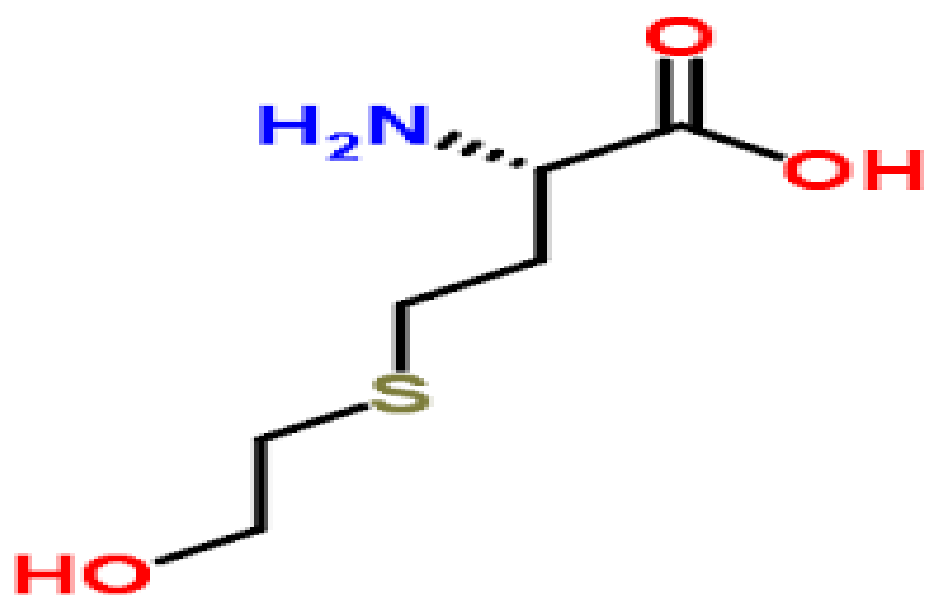


Figure 1: Structure de l'homocystéine [44]

I.3. FONCTIONS BIOLOGIQUES DE L'HOMOCYSTEINE

L'homocystéine présente quatre fonctions biologiques [65] :

- précurseur de la cystathionine, de la cystéine et de plusieurs autres métabolites comme la taurine un acide aminé non incorporé dans la synthèse des protéines
- intermédiaire dans le cycle de la méthionine
- récepteur de groupement méthyl dans la réaction de la bétai~~ne~~ne-homocystéine méthyl transférase (BHMT)
- substrat pour le recyclage des folates

I.4. METABOLISME

Le métabolisme de l'Hcy dans l'organisme se fait suivant deux voies : la voie de la reméthylation et la voie de la trans sulfuration (**figure 2**).

I.4.1. La voie de la reméthylation ou cycle de la méthionine

Elle constitue la voie majoritaire du métabolisme de l'homocystéine et se déroule dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Elle assure la reméthylation de l'homocystéine selon deux réactions enzymatiques distinctes. Le but de cette voie est la synthèse de la méthionine par apport d'un groupement méthyl à l'homocystéine.

La principale réaction fait intervenir la 5- méthyl tétrahydrofolate-homocystéine méthyl transférase ou méthionine synthase (MS) dont le cofacteur est la méthyl cobalamine qui est un dérivé de la vitamine B12 (**figure 2**). Dans cette voie de reméthylation, le groupement méthyl est apporté par le 5-méthyl tétrahydrofolate, dont la formation est sous la dépendance de la 5-10 méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR).

Le transport du groupement méthyl est assuré par la cobalamine ou vitamine B 12 qui dévient la méthyl cobalamine, cofacteur incontournable de la MS pour la synthèse de la méthionine [90]. La MS est l'enzyme ubiquitaire de la reméthylation de l'Hcy. Elle fonctionne concomitamment avec le cycle des folates et celui de la méthionine car elle assure la déméthylation du 5-méthyltétrahydrofolate apportant ainsi un groupement méthyle à l'Hcy pour son recyclage en méthionine [85].

L'autre réaction se déroule en grande partie dans le foie. Elle est de faible activité et fait intervenir une enzyme hépatique, la bêtaïne-homocystéine méthyl transférase (BHMT) (**figure 2**). Dans ce cas, le groupement méthyl est apporté par la bêtaïne dont la formation est sous la dépendance de la choline déshydrogénase. Cette voie est moins importante que la précédente au niveau de la paroi vasculaire et même absente de certains tissus comme le tissu myocardique [33].

Dans ce cycle, la transformation de la méthionine en Hcy passe par la formation d'un intermédiaire, la S-adenosyl méthionine (SAM) sous l'action de la méthionine adénosyl transférase (MAT). La SAM est transformée en S-adenosyl homocystéine (SAH), puis en Hcy par la S-adenosyl homocystéine hydrolase (SAHH). Néanmoins, cette conversion est réversible et la réaction enzymatique est en faveur de la synthèse de la SAH plutôt que celle de l'homocystéine et de l'adénosine (**figure 2**).

I.4.2. La voie de la transsulfuration

Contrairement à la reméthylation ubiquitaire de l'homocystéine, cette voie est irréversible et ne survient que dans un nombre limité de tissus chez les mammifères. Le cerveau possède la cystathionine- β -synthase (CBS) mais présente un déficit en cystathionase, d'où sa capacité très limitée à réaliser cette réaction [131].

L'intérêt de la transsulfuration repose sur l'apport d'un atome de soufre de la part de l'homocystéine permettant la formation de cystéine, acide aminé constitutif des

protéines. Par conséquent, les tissus dans lesquels la transsulfuration n'a pas lieu, nécessitent une source exogène de cystéine.

Lors de la transsulfuration, la cystathionine- β -synthase (CBS) en présence de la vitamine B6 aboutit à la synthèse de la cystathionine à partir d'homocystéine et de sérine, un acide aminé non essentiel à l'organisme ; puis la γ -cystathionase en présence de vitamine B6 transforme la cystathionine en cystéine (**figure 2**). La vitamine B6 ou pyridoxine ou pyridoxal joue le rôle de cofacteur des deux enzymes : la CBS et la γ -cystathionase [21]. C'est seulement sous la forme de phosphate de pyridoxal que la vitamine B6 sera coenzyme. La transsulfuration est vitamine B6 dépendante.

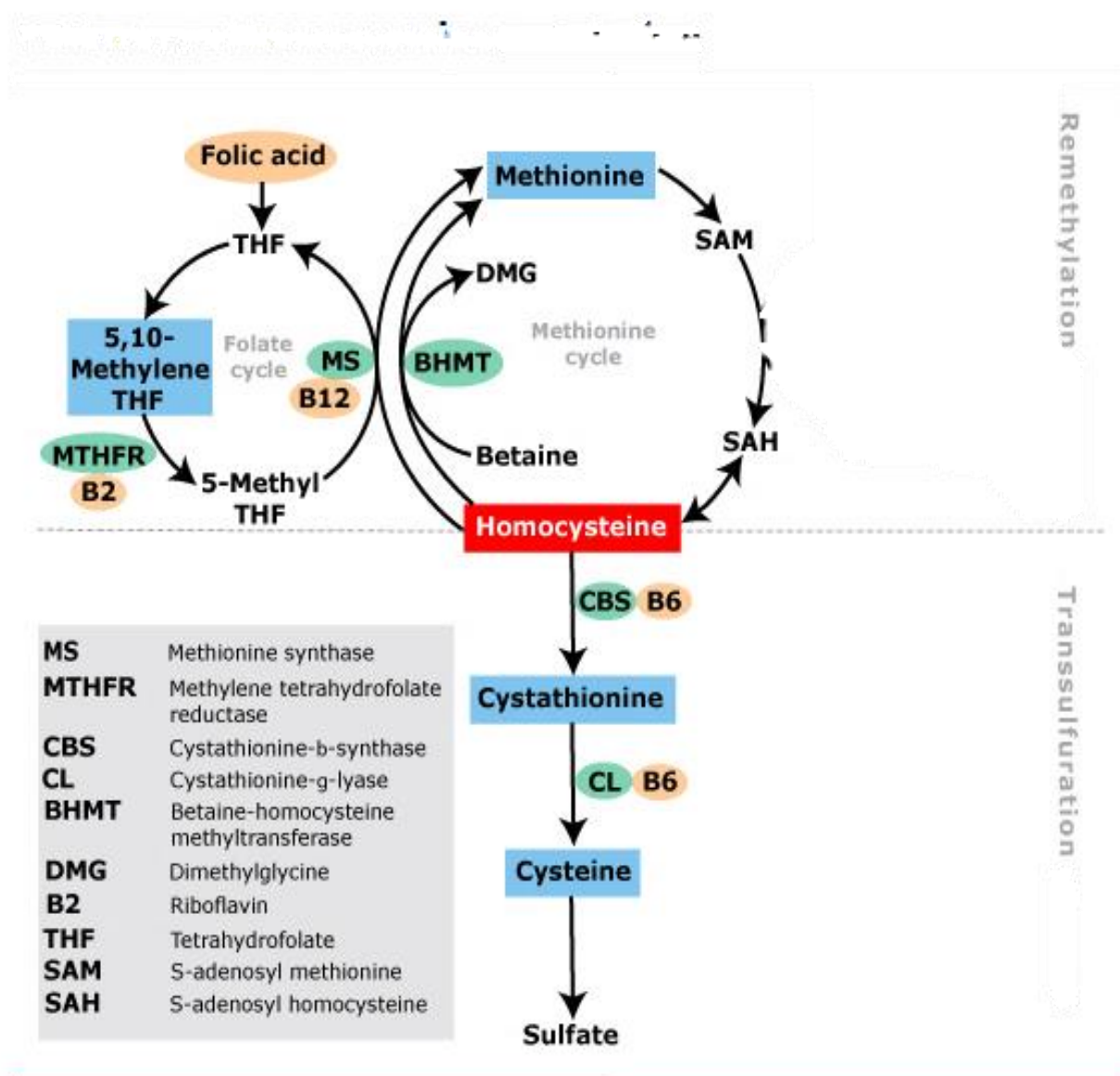


Figure 2: voies du métabolisme de l'homocystéine [131]

I.4.3. La régulation


Les facteurs limitants du métabolisme de l'homocystéine sont les activités enzymatiques de la CBS et la MTHFR et des cofacteurs que sont les vitamines B6, B9, B12. En cas d'apport protéique excessif, la voie de transsulfuration est favorisée par rétrocontrôle positif de la CBS et rétrocontrôle négatif de la MTHFR, avec pour régulateur allostérique la SAM. Dans ce cas, la cystéine formée à partir de l'Hcy est incorporé dans le glutathion ou converties en sulfates qui sont excrétés dans les urines [46]. A l'inverse, en cas de déficit protéique, la voie de reméthylation est privilégiée pour assurer un pool cellulaire suffisant de méthionine [46].

Dans les deux cas, la concentration intracellulaire en homocystéine est toujours faible puisque l'homocystéine est métabolisée dès sa formation [46].

La régulation du métabolisme de l'homocystéine est étroitement liée à la CBS, à la MTHFR et aux vitamines B6, B9 et B12. Si une anomalie enzymatique survient sur l'une des deux voies du métabolisme ou sur le cycle des folates ou si l'organisme est carencé en vitamines B, il en résultera une accumulation d'homocystéine [171].

I.5. Homocystéine et les vitamines B

La valeur plasmatique de l'Hcy est en grande partie vitamino B dépendante du fait de la présence impérative de vitamine B pour son métabolisme. En effet, la reméthylation ou cycle de la méthionine nécessite en dehors des enzymes, la vitamine B9 ou acide folique comme donneur de groupement méthyle et la vitamine B12 pour assurer le transport de ce groupement à l'Hcy pour sa transformation en méthionine. La trans sulfuration deuxième voie du métabolisme



de l'Hcy est vitamino B6 dépendante. De ce fait, une hyperhomocystéinémie constitue un paramètre modifiable par apport de complexe vitaminique B [165].

I.6. Les causes d'hyperhomocystéinémies

Chez le sujet sain, la concentration normale de l'homocystéine est comprise entre 5 et 15 $\mu\text{mol/L}$ [163]. La valeur seuil pathologique est de 10 $\mu\text{mol/L}$ [90, 131]

Tableau I: Valeurs normales et pathologiques de l'homocystéine [130, 162]

Interprétation	Valeur de l'Homocystéine ($\mu\text{mol/L}$)
Normale : peu de risque	5-15
Souhaitable : pas de risque	< 10
Hyperhomocystéinémie	
Modérée : risque faible	16-25
Intermédiaire : risque élevé	26-100
Sévère : risque très élevé	≥ 100

L'hyperhomocystéinémie a plusieurs étiologies [165].

- la composante génétique : le polymorphisme génétique de la MTHFR aboutissant à un variant thermolabile de l'enzyme est incriminé et prédispose l'individu à une hyperhomocystéinémie
- la composante vitaminique : la carence en cofacteur vitaminique (B6 ou B12) ou en donneur de groupements méthyles (vitamine B9) entraîne un risque d'accumulation de l'homocystéine. Les besoins de l'organisme en vitamine varient au cours de la vie selon les situations physiologiques.

Carence en vitamine B6

Les cas les plus fréquents de carence en vitamine B6 sont des situations d'alcoolisme chronique [106] et des traitements par isoniazide [101]. Cette molécule est capable de neutraliser la vitamine B6 par formation d'une hydrazone avec une protéine liant une pénicilline (PLP). Le coenzyme B6 est apporté par l'alimentation (végétale et animale), les compléments alimentaires et les formules polyvitaminiques.

Valeurs normales : 20-90 µg/L

Carence en vitamine B9

Les carences en vitamine B9 s'expliquent le plus fréquemment par un déficit d'apport car l'Homme ne peut synthétiser cette molécule. Les réserves en vitamine B9 sont limitées à environ 3 à 4 mois dans l'organisme [101]. Il existe également des carences liées à des affections intestinales à l'origine d'une malabsorption (maladie cœliaque de l'adulte, intolérance au gluten) ou à des résections du grêle. Enfin certains médicaments peuvent être incriminés : le méthotrexate ; antagoniste compétitif de la dihydrofolate réductase, de l'absorption intestinale et du transport plasmatique et les antiépileptiques tels que le phénobarbital, également par altération de l'absorption [101].

Les aliments les plus riches en folates sont les légumes verts (épinards, asperges, salade verte, petits pois...), les fruits (orange, pamplemousse), les céréales et les fruits secs.

Valeurs normales : 5-15 µg/L chez l'adulte

Carence en vitamine B12

La vitamine B12 est exclusivement synthétisée par les micro-organismes. Elle est retrouvée à l'état de trace dans les abats, les poissons, les fruits de mer, les œufs, le fromage et la viande [101]. Une carence d'apport est uniquement observée chez les végétaliens par absence de consommation de tout aliment d'origine animale. Le plus souvent, le défaut en vitamine B12 concerne des cas de malabsorption et de trouble de son métabolisme [17].

Valeur normales : 200- 1000 ng/L.

Des augmentations relatives en Hcy sont observées dans les cas suivants :

- états physiologiques : Age élevé, sexe masculin, ménopause,
- états pathologiques : dysfonctionnement hépatique, diabète, cancers, hypothyroïdie, psoriasis, anémie pernicieuse, insuffisance rénale chronique
- Causes thérapeutiques : Prise de médicaments antagonistes des folates et de la vitamine B12, anticonvulsivants, metformine, diurétiques thiazidiques, hypolipémiants (glitazones, fibrates, acide nicotinique), méthotrexate, azaribine théophylline, oxyde nitrique
- autres : fumeurs, consommateurs de quantité importante de café.

II. RELATION ENTRE HOMOCYSTEINE ET DIABETE DE TYPE 2

L'Hcy concourt à l'augmentation du stress oxydatif par production de radicaux libres lors de son auto oxydation en homocystine [46]. De plus sous sa forme oxydée Hcy-thiolactone, l'Hcy altère le signal insulinique en inhibant d'une part la phosphorylation de la tyrosine qui constitue le substrat récepteur d'insuline [173]. D'autre part l'Hcy- thiolactone inhibe l'activité du phosphatidyl inositol 3-kinase ; responsable de la transmission du signal insulinique [173]. L'Hcy-thiolactone induit de ce fait un défaut d'action de l'insuline [74, 170]. Ce défaut d'action pourrait être responsable d'une insulino-résistance point de départ pour la survenue d'un DT2. De même au cours du diabète une hyperhomocystéinémie pourrait favoriser l'athérombose d'une part en accélérant directement les effets cytotoxiques du glucose et d'autre part en augmentant le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie sur les cellules endothéliales [38]. L'organisme possède deux types de défense anti oxydantes l'une d'origine endogène constituée par les enzymes et l'autre d'origine exogène constituée de vitamines, d'oligoéléments et principalement de protéines. L'albumine, protéine majeure du plasma produit au cours du mécanisme de défense de l'organisme contre le stress oxydant, des composés soufrés notamment l'Hcy [27, 77]. L'Hcy est donc impliqué dans un cercle vicieux avec le DT2 car celui-ci peut non seulement induire la survenue du diabète de type 2 mais l'amplifier [135]. Le métabolisme de l'Hcy est dépendant des vitamines B12, B6 et l'acide folique.

III. DIABETE DE TYPE 2, HOMOCYSTEINE ET RISQUE **CARDIOVASCULAIRE**

III.1. Relation entre diabète de type 2, homocystéine et risque vasculaire

L'athérosclérose est une lésion des artères de gros ou moyen calibre [9, 80]. Plusieurs auteurs [13, 14, 64, 81, 97, 104] ont mis en évidence une corrélation significative entre l'existence de l'inflammation, le phénomène d'insulino-résistance d'une part et la survenue du diabète de type 2 d'autre part. D'autres études ont également montré un lien entre l'homocystéine et l'inflammation dans la survenue du risque vasculaire [46, 57, 171]. En effet, l'Hcy par production de peroxyde d'hydrogène lors de son auto oxydation entraîne une diminution de la disponibilité de monoxyde d'azote (NO).

Le NO intervient dans l'altération de la vasodilatation normale, en augmentant ainsi la perméabilité endothéliale et en activant la croissance des cellules musculaires lisses [37]. L'Hcy induit grâce à la production de radicaux libres une oxydation des phospholipides membranaires [38]. De ces deux phénomènes résulte une dysfonction endothéliale favorisant une accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'intima ; point de départ de la formation d'une plaque d'athérome [46, 52]. Cette dysfonction endothéliale induit un état pro-coagulant, pro-inflammatoire et dérègle le tonus vasculaire [46, 92]. La phase d'infiltration lipidique est suivie de modifications oxydatives des LDL. L'oxydation des LDL se déroule dans l'espace intimal, et l'Hcy oxyde les LDL à partir de son groupement thiol terminal [21, 46, 165]. L'Hcy induit un état pro inflammatoire, par stimulation de plusieurs facteurs pro-inflammatoires tels que le monocyte chemoattractant protein-1 ou MCP-1

nécessaire au passage des monocytes entre les cellules endothéliales ; d'interleukine 8 ou IL-8, possédant une activité chimioattractante stimulant les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T via l'activation du facteur de

transcription NF-kB [21, 168] et IL-6 augmentant le recrutement des cellules de l'inflammation et la production de CRP [57, 110, 151]. L'homocystéine est également capable de moduler la réponse inflammatoire en régulant la synthèse de molécules d'adhésion comme VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), ainsi que celle du PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) [46]. Au total, les lésions induites par l'homocystéine via une augmentation de la production de molécules d'adhésion, de cytokines, et de chémokines participent au maintien d'une inflammation chronique. Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage puis en cellule spumeuse. Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, il s'en suit une réaction inflammatoire chronique qui sera d'une importance capitale pour la croissance de la plaque [168]. Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activation endothéliale, favorisent l'adhésion de nouveaux monocytes ainsi que leur passage entre les jonctions endothéliales. L'Hcy amplifie l'inflammation par la stimulation de la production de néoptérine, substance activant les cellules de l'immunité [171]. De plus par son activité pro coagulante, l'Hcy potentialise l'activation des facteurs V, XII et du facteur tissulaire. A contrario, l'Hcy inhibe la fibrinolyse par altération de l'activateur tissulaire du plasminogène [171]. Cette activité pro coagulante entraîne l'activation des plaquettes et leur adhésion à la plaque car les plaques très évoluées sont aussi souvent la conséquence de l'incorporation de matériel thrombotique s'étant formé lors d'une rupture silencieuse. L'Hcy participe donc de façon active à la formation de la plaque athéromateuse en dépit des autres facteurs favorisants. Une hyperhomocystéinémie vient donc amplifier le risque vasculaire (**figure 3**).

.

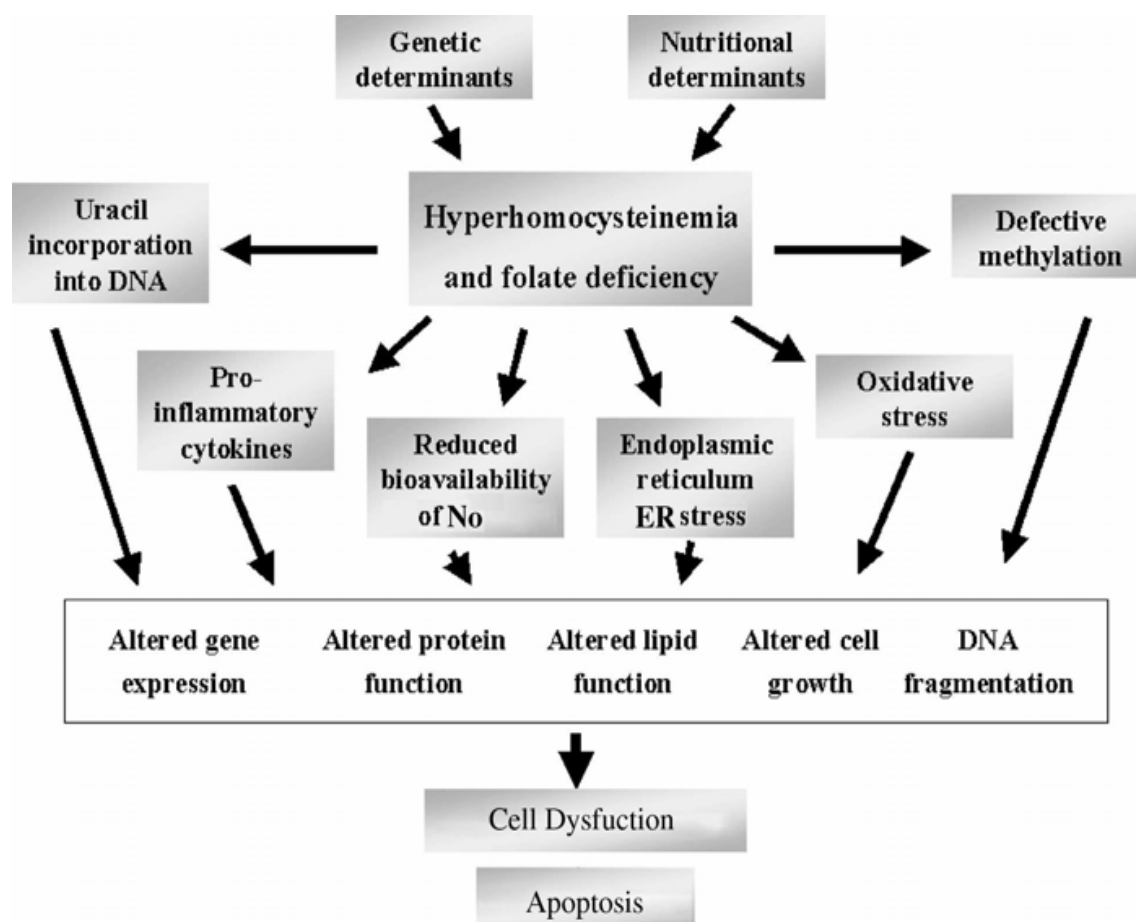


Figure 3: mécanismes cellulaires et moléculaires de l'hyperhomocystéinémie à l'origine des conséquences pathologiques [85].

III.2. LES MARQUEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

La connaissance des facteurs de risques a deux applications principales : le dépistage des sujets et population à risque particulièrement élevé de maladies cardiovasculaires et la détermination des causes des maladies cardiovasculaires. Ces facteurs de risque peuvent être repartis en modifiables ou non modifiables. Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, le sexe, la ménopause et l'hérédité. Les facteurs de risque modifiables qui font l'objet d'une prise en charge thérapeutique sont : les dyslipidémies, l'HTA, le tabagisme, le surpoids et obésité viscérale. Néanmoins de nouveaux facteurs de risques en dehors de l'homocystéine existe et sont : les facteurs de l'hémostase, les marqueurs inflammatoires tels la CRP ultrasensible, et les vitamines dont la vitamine D.

III.2.1. LES MARQUEURS LIPIDIQUES

Les troubles du métabolisme des lipides exposent à un risque cardiovasculaire. Le risque athérogène ou formation de plaque d'athérome dépend non pas tant du cholestérol lui-même mais de la nature des lipoprotéines auxquelles il est associé [77, 82]. On distingue deux grandes classes de lipoprotéines aux propriétés antagonistes :

- les lipoprotéines LDL (Low density lipoprotein ou protéine de faible densité), athérogènes car favorisent le dépôt de cholestérol dans les artères
- les HDL (high density lipoprotein ou protéines de hautes densité), non athérogènes car ont un rôle protecteur en captant le cholestérol

Le risque cardiovasculaire est proportionnel à la concentration des LDL-cholestérol car il existe une relation forte entre la concentration du cholestérol total et le cholestérol contenu dans les LDL, de sorte qu'une élévation du cholestérol plasmatique peut être assimilée à une élévation du LDL-cholestérol [32]. Par ailleurs, l'excès de masse grasse intra abdominale détermine un profil lipidique

plasmatique athérogène caractéristique qui fait des lipides, les marqueurs de référence du risque cardiovasculaire [99]. En effet, l'excès de tissus adipeux viscéral est à l'origine d'une élévation des triglycérides, une baisse de la concentration de cholestérol HDL, une augmentation du pourcentage des LDL petite et dense [117, 164]. L'augmentation des triglycérides plasmatiques résulte de plusieurs mécanismes physiopathologiques à savoir la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase qui conduit à une accumulation de lipoprotéines riches en triglycéride et en Apo B, l'augmentation du flux portal d'acide gras libres stimulant la synthèse hépatique des triglycérides et celles des VLDL [164].

La formation de LDL petites et denses est la conséquence du remodelage des lipoprotéines induites par l'hypertriglycémie. Les LDL petites et denses, mal ou non reconnues par les récepteurs de Brown et Goldstein (récepteurs aux LDL du foie), stagnent dans la circulation et sont alors sujettes aux phénomènes d'oxydation. Epurées par les récepteurs éboueurs des macrophages, elles contribuent alors significativement à la stimulation générale du processus d'athérogenèse, phénomène amplifié par la diminution des HDL plasmatiques qui normalement inhibent l'oxydation des LDL et l'expression des molécules d'adhésion à l'endothélium des monocytes tout en promouvant le transport inverse du cholestérol [117, 164].

III.2.2. LES MARQUEURS NON LIPIDIQUES

III.2.2.1. LES FACTEURS DE L'HEMOSTASE

Les toutes premières études avaient conduit à faire des lésions pariétales l'un des trois principaux facteurs responsables de la maladie vasculaire occlusive [117]. Mais d'autres études plus récentes ont démontré que toute une série de métabolites produits par ces cellules endothéliales peuvent avoir une action empêchant ou favorisant la formation d'un thrombus [117]. Quand l'équilibre homéostatique est rompu entre ces substances il peut se produire une thrombose.

La formation d'un thrombus est l'aboutissement d'interactions entre la paroi vasculaire lésée, certains éléments figurés du sang et les facteurs de l'hémostase [117]. Chez les patients diabétiques divers mécanismes interviennent dans la formation du thrombus [138] :

- l'altération de la fonction plaquettaire par une augmentation de l'expression membranaire de la glycoprotéine Ib et du complexe IIb/IIIa. Ces glycoprotéines permettent l'interaction avec le facteur de Willebrand sur les cellules endothéliales et le fibrinogène entraînant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire [138].
- la diminution de la production de la prostacycline et du NO favorisant l'agrégation plaquettaire [138]
- l'altération des propriétés de coagulation d'une part, par augmentation de l'expression de facteurs pro-coagulants tels que le facteur tissulaire ou de facteurs plasmatiques de la coagulation tels que le facteur VII. D'autre part par diminution des taux des facteurs anticoagulants tels que l'antithrombine III [138].
- L'altération de la fibrinolyse en raison des taux élevés de PAI-1 [138].

III.2.2.2. LA PROTEINE C REACTIVE ULTRASENSIBLE

L'inflammation joue un rôle essentiel dans la pathogénèse de l'athérosclérose. De nombreuses études ont démontré l'intérêt du dosage de la CRP dans les valeurs basses au cours de l'inflammation au sein de la plaque d'athérome [70, 110, 140]. Des données récentes suggèrent qu'outre sa synthèse hépatique, la CRP serait produite au sein même de la plaque d'athérome. Par divers mécanismes, la CRP serait responsable de sa progression. Le dosage de la CRP ultrasensible est proposé essentiellement dans le dépistage et l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire [96].

- un taux $< 1\text{mg/l}$ est associé à un risque faible de développer une maladie cardiaque
- un taux compris entre 1 et 3 mg/l est associé à un risque modéré

- un taux > 3 mg/l est associé à un risque élevé.

III.2.2.3. LES VITAMINES

La vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement en assurant un flux calcique transmembranaire et un pool calcique cytosolique optimal [121]. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D à activer le peroxysome proliferator activateur receptor gamma (PPAR γ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [143].

De ce fait, une carence ou une insuffisance vitaminique D pourrait entraîner un trouble du métabolisme lipidique et partant un risque vasculaire [143].

Les carences en vitamines B surtout B9, B6, B12 entraînent une accumulation de l'homocystéine dans la paroi vasculaire, responsable d'effets cardiovasculaires [46, 165].

DEUXIEME PARTIE : ETUDE

EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

I.1. CADRE ET TYPE DE L'ETUDE

Il s'est agi d'une étude descriptive et transversale encadrée par le département de Biochimie et de Biologie Moléculaire de l'Unité de Formation et de Recherche Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan.

L'étude s'est déroulée du 11 mars au 18 juillet 2018 dans deux centres. Pour le recueil des échantillons, nous avons eu recours d'une part au service d'endocrinologie-diabétologie du centre hospitalier universitaire de Yopougon qui est un centre de prise en charge des sujets diabétiques et d'autre part au centre national de transfusion sanguine pour le recrutement des sujets présumés sains non diabétiques constituant le groupe témoin.

L'analyse des échantillons a été réalisée à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire site de Cocody.

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et anthropométriques a été effectué au moyen d'une fiche d'enquête rédigé (voir annexe) après avoir obtenu l'accord de principe des sujets.

I.2. POPULATION ETUDIEE

I.2.1. SUJETS TEMOINS

Critères d'inclusion

Il s'est agi de 33 sujets présumés sains recrutés au centre national de transfusion sanguine (CNTS) de Treichville, donneurs réguliers de sang depuis au moins 2 ans âgés de 18-60 ans.

Critères de non inclusion

N'ont pas été retenus, les sujets ayant l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, les antécédents d'évènements cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, les pathologies inflammatoires, les hémoglobinopathies, l'asthme, la grossesse. De même n'ont pas été retenus les sujets sous contraceptifs oraux, vitamines, inhibiteurs de la pompe à protons, anticonvulsivants, levodopa, fibrates, statines, et bêtabloquants susceptibles d'influencer les résultats des paramètres dosés.

La sélection des donneurs réguliers de sang visait également à exclure les sujets porteurs d'infection chronique tels l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH-SIDA.

I.2.2. SUJETS DIABETIQUES

Critères d'inclusion

Il s'est agi de 45 sujets diabétiques de type 2 suivis régulièrement depuis au moins 03 ans au service d'endocrinologie-diabétologie du CHU de Yopougon. Les sujets étaient sous traitement incluant les antidiabétiques oraux, l'insuline, et les mesures hygiéno-diététiques.

Critères de non inclusion

N'ont pas été retenus, les sujets diabétiques souffrant de pathologies telles : l'anémie, les hémoglobinopathies, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la gastroentérite chronique. De même, les sujets diabétiques sous traitement tels : les contraceptifs, les corticoïdes, les diurétiques, les inhibiteurs de la pompe à protons ou anti H2, les anticonvulsivants, la théophylline, la levodopa, les fibrates, les statines, les bêtabloquants, la thérapie thyroïdienne, la supplémentation vitaminique, la metformine.

Critères d'exclusion

Dans notre population d'étude, ont été exclus les sujets dont la concentration sérique de CRP hs était supérieure à 10 mg/l signalant une affection inflammatoire aiguë. Aussi, ont été exclus les sujets ayant présenté une créatininémie supérieure à 20 g/l traduisant une pathologie rénale.

I.3. MATERIEL UTILISE

- corps vacutainer et aiguille
- glacière
- tubes rouge, gris, violet
- thermomètre
- centrifugeuse non réfrigérée
- automate COBAS C311
- échantillons : sang total, sérum, plasma

Les sujets de cette étude ont été catégorisés selon leur indice de masse corporelle suivant la classification de l'OMS :

Tableau II: Les différentes valeurs de l'index de masse corporelle selon l'OMS [73]

Valeurs de l'IMC (Kg/m ²)	
Maigre	< 18,5
Normal	18,5 – 25
Surpoids	25 – 30
Obèse	≥ 30

II. METHODES

II.1. RECUEIL DES ECHANTILLONS

Les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude chez les sujets diabétiques et les sujets témoins à jeun depuis au moins 12 heures. Le sang veineux a été recueilli dans trois tubes :

- Un tube ne contenant pas d'anticoagulant ou tube à bouchon rouge type BD-plymouth.PL6 7BP.UK ;
- Un tube contenant de l'EDTA ou tube à bouchon violet ;
- Un tube contenant du fluorure de sodium ou tube à bouchon gris ;

Les prélèvements ont été centrifugés à 3500 tours par minute pendant cinq minutes dans une centrifugeuse non réfrigérée (Jouan centrifuge B4i).

Le sérum issu du tube à bouchon rouge a été utilisé immédiatement pour le dosage des paramètres lipidiques, la créatinine et la CRPhs.

Le plasma obtenu à partir du tube gris a été utilisé immédiatement pour le dosage de la glycémie et celui issu du tube EDTA a été reparti en aliquotes de 1ml et conservé à -20°C pour le dosage ultérieur de l'homocystéine.

II.2. PARAMETRES DETERMINES

Le dosage des échantillons a été fait à l'aide d'un analyseur multiparamétrique, l'automate COBAS C311 (Roche®) à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. Les paramètres biochimiques qui ont été dosés étaient les suivants : la glycémie, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, les triglycérides, la CRP-hs, la créatinine et l'homocystéine.

II.2.1. METHODES DE DOSAGE

Dosage de la glycémie : Méthode enzymatique à l'hexokinase [23, 120].

Principe du dosage

L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP pour former le glucose-6-phosphate et de l'ATP. Une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH. La concentration de NADPH formée est directement proportionnelle à la concentration de glucose. On mesure l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

Hémoglobine glyquée (HbA₁C) : méthode immunoturbidimétrique [20].

Principe

Sur les analyseurs cobas C311, l'Hb totale est dosée dans l'hémolysât par une méthode colorimétrique basée sur la formation de chromophore vert-brunâtre dans une solution détergente alcaline. L'intensité de la lumière est proportionnelle à la concentration en Hb dans l'échantillon et elle est déterminée par la mesure de l'absorbance à 552nm.

L'HbA₁C est dosée sur les analyseurs cobas C311 à l'aide d'Ac monoclonal fixé aux particules de latex. Les Ac se lient à la partie β-N-Terminale de l'HbA₁C. Les Ac libres restants sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la structure β-N-Terminale de l'HbA₁C. La variation de turbidimétrie est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéine liée et est mesurée par méthode turbidimétrie à 552nm. Le résultat final est exprimé en % d'HbA₁C et calculé à partir du ratio HbA₁C /Hb à l'aide de l'équation de conversion établissant le rapport avec la méthode PLC de référence.

$$\text{HbA}_1\text{C} (\%) = (\text{HbA}_1\text{C} / \text{Hb}) * 175,8 + 1,73$$

Cholestérolémie totale : Méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [3,4].

Principe

La cholestérol-estérase hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. La cholestérol-oxydase catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4-one-3 et en H_2O_2 . En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif de phénol et de la 4-amino-antipyrine pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 520 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol total dans l'échantillon.

Cholestérolémie HDL : Méthode colorimétrique enzymatique directe selon le procédé décrit par Kyowa [157].

Principe

La méthode colorimétrique directe est basée sur l'adsorption des poly-anions synthétiques à la surface des lipoprotéines. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons sont transformés en une forme résistante au détergent, tandis que les HDL ne le sont pas. L'action combinée de polyanions et de détergents solubilise le cholestérol des HDL mais pas celui des LDL, des VLDL et des chylomicrons. Le cholestérol des HDL solubilisé est oxydé par action enzymatique séquentielle de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine et la 4-aminoantipyrine en présence de peroxydase pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 552 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol HDL dans l'échantillon.

Cholestérolémie LDL : Méthode colorimétrique enzymatique directe selon le procédé décrit par Kyowa [157].

Principe

Les HDL, les VLDL et les chylomicrons sont hydrolysés de façon spécifique par un détergent 1. Le cholestérol libéré contenu dans ces lipoprotéines réagit immédiatement à l'action enzymatique de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase pour former un peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est consommé par une peroxydase en présence de 4-aminoantipyrine pour former un produit non coloré. Lors de cette première étape, les particules de LDL demeurent intactes. La réaction du cholestérol LDL est amorcée par l'addition d'un autre détergent 2 ainsi qu'un coupleur, le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine. Le second détergent libère le cholestérol des particules de LDL qui sont soumises à la réaction enzymatique en présence de coupleur pour former un dérivé coloré. L'absorbance est mesurée à 552 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol-LDL dans l'échantillon.

Triglycéridémie : Méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [3].

Principe

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3- phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par le glycérol kinase. L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par le glycérol-phosphate-oxydase pour former du dihydroxy-acétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4 amino-phénazone pour former un colorant quinonémine rouge qui est mesuré à 512 nm. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de triglycéride dans l'échantillon.

Protéine C réactive ultrasensible : Le dosage quantitatif sérique a été réalisé à l'automate par immunoturbidimétrie avec des particules de latex sensibilisées par les anticorps spécifiques [56, 136, 149].

Principe du dosage

La CRP humaine réagit dans une réaction d'agglutination avec les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP. Le précipité est mesuré par méthode turbidimétrique à 552 nm [54].

Homocystéine : méthode enzymatique cyclique [48, 152]

Principe du dosage

L'Hcy oxydée liée aux protéines est d'abord réduite en Hcy libre. L'Hcy réagit ensuite avec un co-substrat, la S-adénosyl-homocystéine (SAH) catalysée par une S-homocystéine-méthyl-transférase (HMTase). La SAH est évaluée dans des réactions enzymatiques couplées lors desquelles la SAH est hydrolysée en adénosine et Hcy sous l'action de SAH hydrolase. Hcy est introduite dans une réaction de conversion d'Hcy pour former un cycle réactionnel qui amplifie le signal de détection. L'adénosine formée est immédiatement hydrolysée en inosine et ammoniac (NH₃), qui réagit avec la glutamate déshydrogénase ou GLDH avec conversion concomitante de NADH en NAD⁺. La concentration d'Hcy dans l'échantillon est directement proportionnel à la quantité de NADH converti en NAD⁺. La lecture en UV se fait à 340 nm.

La **figure 4** présente la méthode enzymatique cyclique du dosage de l'Hcy.

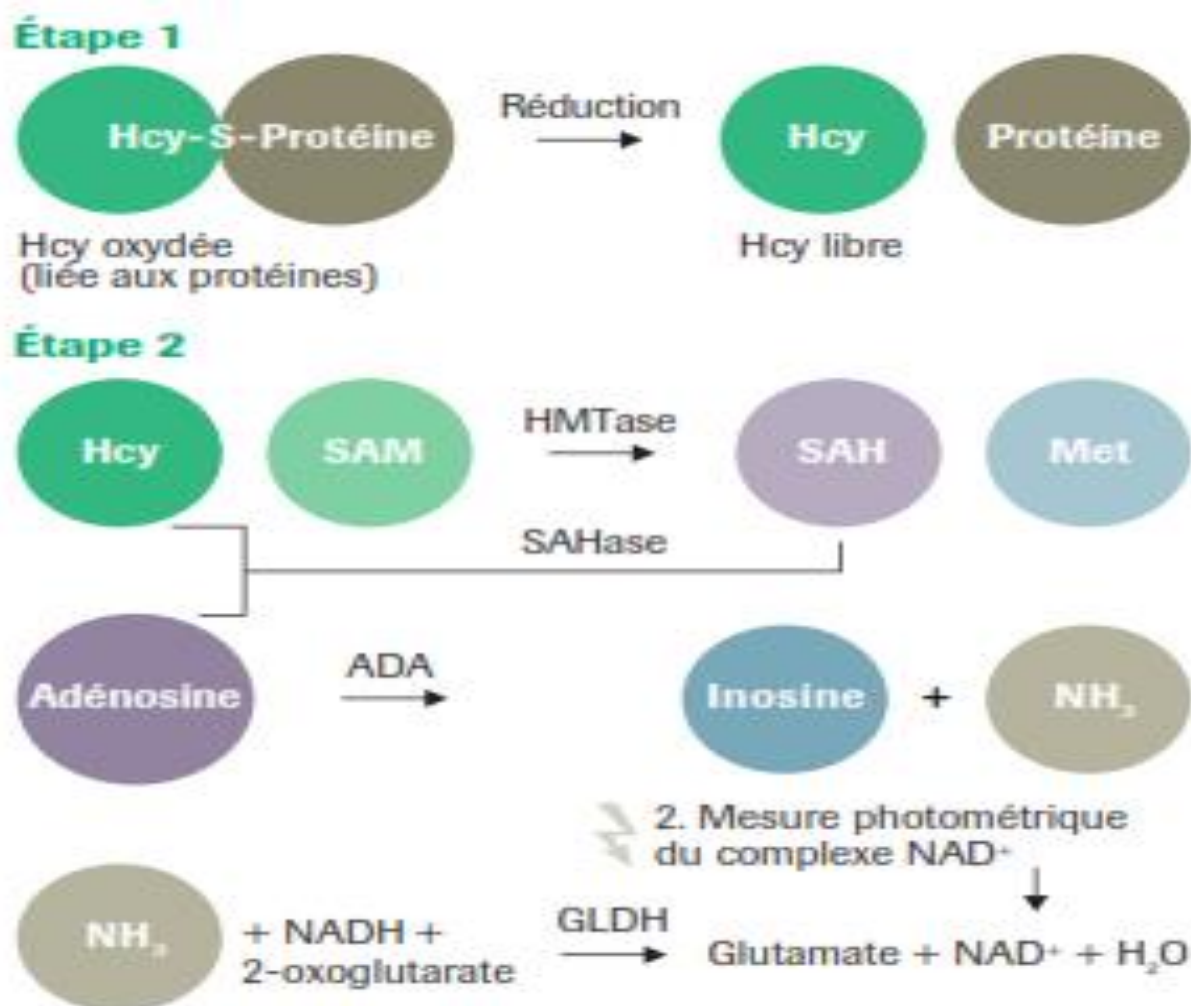


Figure 4 : méthode enzymatique cyclique du dosage de l'homocystéine [141]

Valeurs de référence : Pour l'interprétation des résultats, nous avons utilisé les valeurs de référence de Yapo et *al* [172] pour les autres paramètres biochimiques, Faeh et *al* [60] pour l'homocystéine, Kelley et *al* [91], pour la CRP hs.

CT : 1,06 - 2,50 g/l

c-HDL : $\geq 0,40$ g/l

c-LDL : $< 1,60$ g/l

TG : 0,30 - 1,34 g/l

CT/c-HDL : $< 4,4$

CRPhs : ≤ 3 mg/l

Créatinine : 6 -13 mg/l

Glycémie : 0,7 – 1,1 g/l

Hb A1C : $\leq 6,5$ %

Homocystéine : 5 – 15 μ mol/l

Concernant l'interprétation du tour de taille nous avons utilisé les valeurs de référence de l'OMS [123] < 100 cm chez les hommes et < 88 cm chez les femmes.

III. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et traitées à l'aide des logiciels Microsoft Office Word 2016 pour le traitement des textes, et Microsoft Excel 2016 pour la conception des tableaux.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel XLSTAT pour Windows 10. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyennes, écart-type, de médiane et de valeurs extrêmes. Les différentes variables socio- démographiques et biologiques ont été ensuite comparées dans le groupe des diabétiques de type 2 et des sujets témoins.

Les variables qualitatives ont été définies en termes de pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de STUDENT-FISHER lorsque ces variables suivaient une distribution normale ou par le test U de MANN WHITNEY dans le cas contraire ou lorsque l'effectif était faible.

L'analyse de la variance (ANOVA) a été adoptée lorsqu'il s'agissait de comparer plus deux variables. La relation entre l'Hcy et le diabète de type 2 a été étudiée par le test de KHI DEUX. Pour l'étude des corrélations entre l'Hcy et les paramètres lipidiques et inflammatoires, le coefficient de corrélation r de Pearson a été utilisé.

Un test de concordance (par la méthode de Bland et Altman (2010)) a été aussi utilisé pour définir l'accord entre la HCY, le c-HDL, le c-LDL, le CRP-hs et l'indice d'athérogenicité CT/c-HDL. Le seuil de significativité des calculs statistiques a été fixé à $\alpha=0.05$.

CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES

I. DONNEES ANTHROPOMETRIQUES

I.1. REPARTITION DES SUJETS ETUDIES SELON LE SEXE

Les **figures 5 et 6** présentent la répartition des sujets selon le sexe respectivement chez les sujets témoins et les sujets diabétiques de type 2.

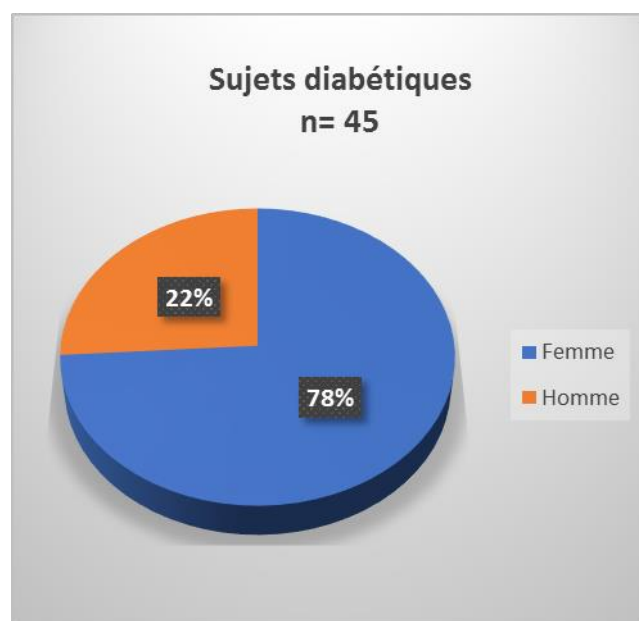
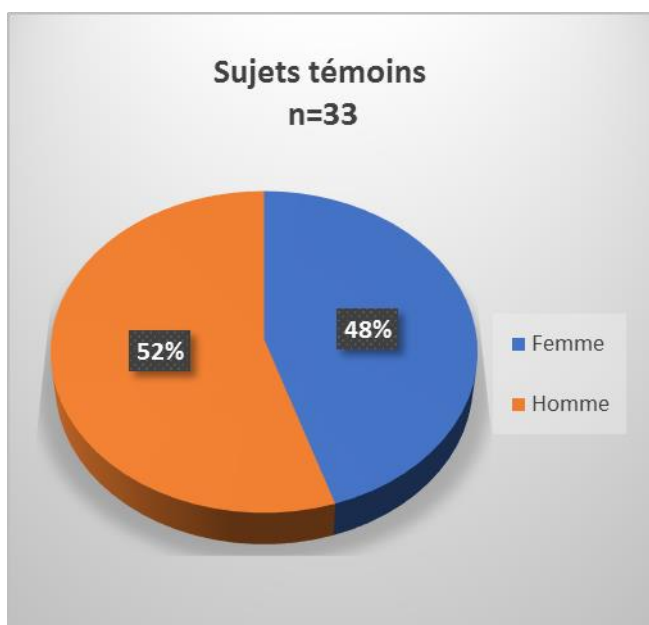


Figure 5:Répartition des sujets témoins selon le sexe **Figure 6:**Répartition des sujets diabétiques selon le sexe

- Les sujets témoins étaient composés de 52% d'hommes et 48 % de femmes soit un sex ratio de 1,08.
- Chez les sujets diabétiques, les hommes ont représenté 22% ; soit un sex ratio de 0,28.

I.2. REPARTITION SELON L'AGE MOYEN DES SUJETS TEMOINS ET DES SUJETS DIABETIQUES

La figure ci-dessous présente la répartition des sujets témoins et diabétiques de type 2 selon l'âge moyen

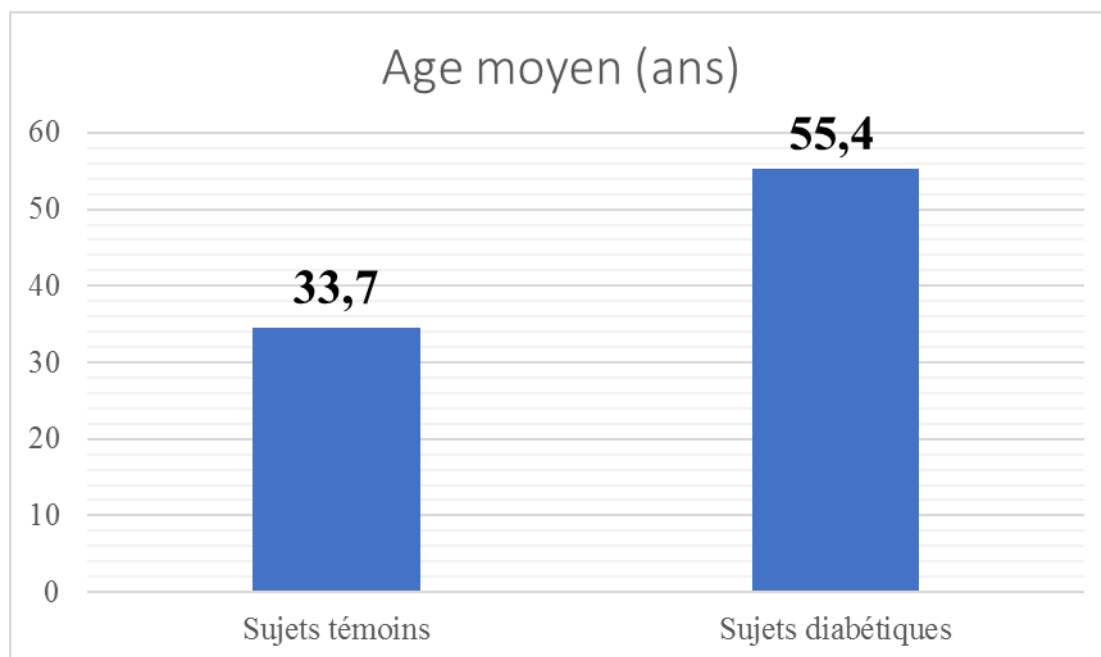


Figure 7: Répartition des sujets témoins et diabétiques selon l'âge moyen

L'âge moyen des sujets témoins était de $33,7 \pm 9,52$ ans tandis que celui des sujets diabétiques était de $55,4 \pm 10,24$ ans. L'âge moyen des sujets diabétiques était significativement plus élevé comparativement à celui des sujets témoins : $55,4 \pm 10,24$ *versus* $33,7 \pm 9,52$, $p = 0,00000$.

La fréquence des sujets des deux populations était inversée. Les sujets témoins qui avaient un âge inférieur à 40 ans étaient de 63,63% et 36,36% pour ceux qui avaient un âge supérieur à 40 ans. Chez les sujets diabétiques, la majorité avait un âge supérieur à 40 ans soit 66,66 % et 33,33% avaient un âge était inférieur à 40 ans.

I.3. REPARTITION SELON L'INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)

Les sujets de cette étude ont été catégorisés selon leur indice de masse corporelle suivant la classification de l'OMS.

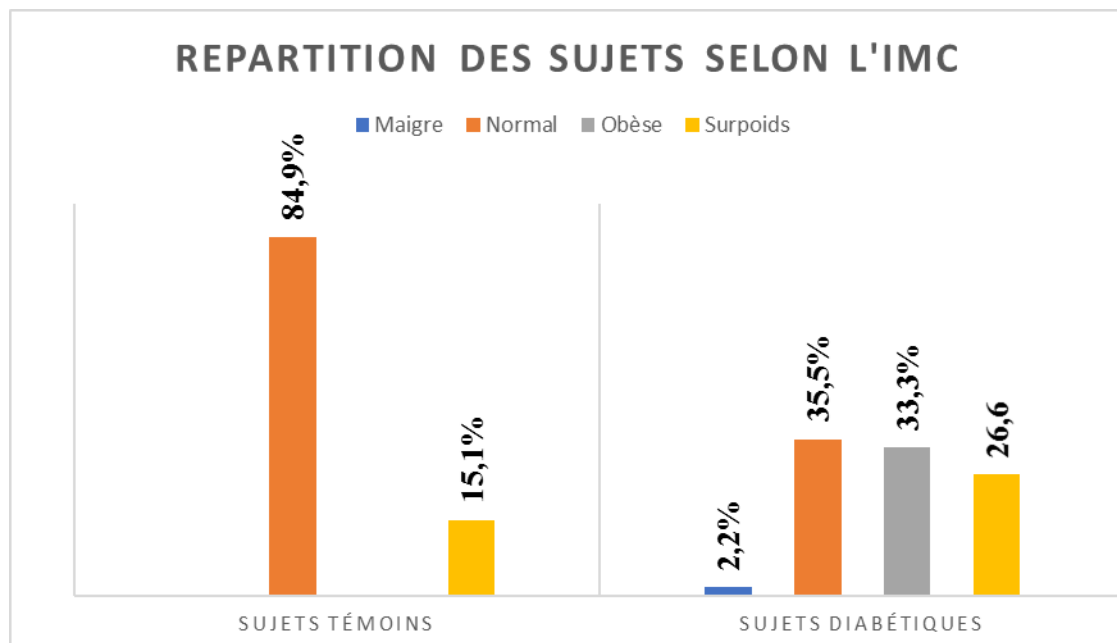


Figure 8: Répartition des sujets selon l'indice de masse corporelle

La plupart des sujets témoins avait un IMC normal soit 84,9% des sujets. Concernant les sujets diabétiques de type 2, 35,5% ont présenté un IMC normal, tandis que 26,6 % étaient en surpoids et 33,3% obèses. Remarquons que seulement 2% étaient des sujets maigres.

I.4. REPARTITION SELON L'EQUILIBRE DU DIABETE

L'équilibre du diabète a été évalué par le dosage de l'HbA₁C (**Tableau III**). La valeur moyenne de HbA₁C était significativement plus élevée chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport à celle des sujets témoins : $9,93 \pm 2,74\%$ *versus* $5,76 \pm 0,49 \%$, $p = 0,00002$.

Sur un total de 45 diabétiques de type 2, 22,2% étaient équilibrés.

Tableau III: Répartition des sujets diabétiques de type 2 selon l'hémoglobine glyquée

Hémoglobine glyquée (HbA ₁ C)	Sujets DT2 (n = 45)	
	Effectif	pourcentage (%)
Sujets DT2 équilibrés HbA ₁ C $\leq 6,5 \%$	10	22,2
Sujets DT2 non équilibrés HbA ₁ C $> 6,5\%$	35	77,7

Diabétiques de type 2 : DT2

I.5. REPARTITION SELON LA DUREE D'EVOLUTION DU DIABETE

Cette figure présente la répartition des sujets diabétiques de type 2 selon la durée d'évolution du diabète

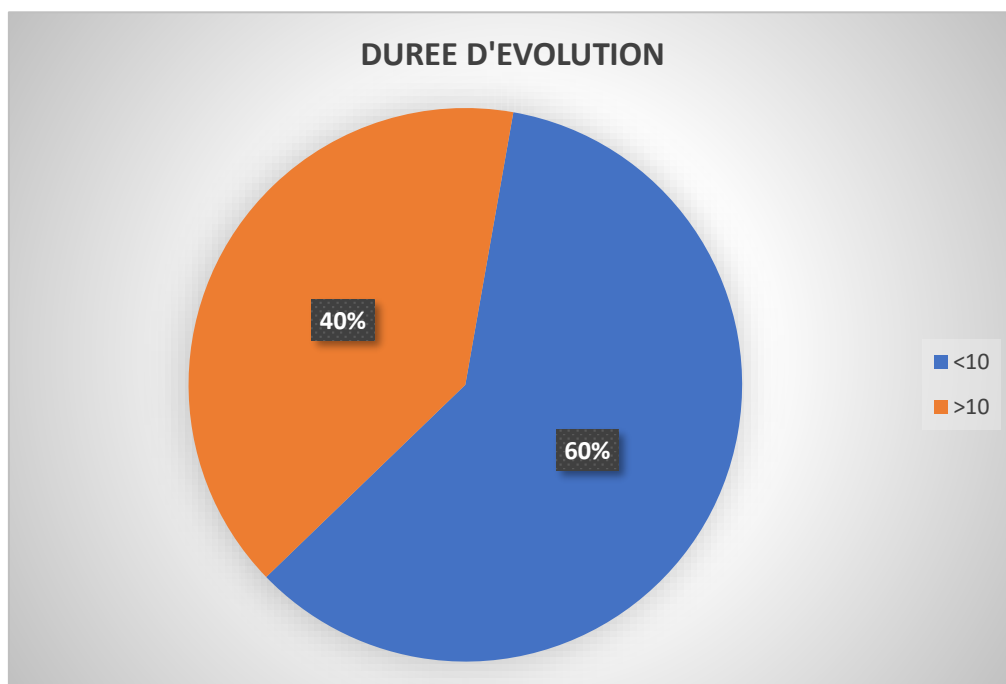


Figure 9: Répartition selon la durée d'évolution du diabète

Les sujets diabétiques de type 2 avec une durée d'évolution inférieure à 10 ans constituaient 60% soit 27 diabétiques tandis que ceux avec une durée supérieure à 10 ans étaient de 40% soit 18 diabétiques

II. DONNEES BIOLOGIQUES

II.1. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES

Le **tableau IV** compare les concentrations moyennes sériques et plasmatiques des paramètres biochimiques dans les deux populations étudiées.

Tableau IV: Comparaison des concentrations moyennes sériques et plasmatiques des paramètres biochimiques chez les sujets témoins et les sujets diabétiques de type 2

Paramètres	Sujets témoins n = 33		Sujets diabétiques de type 2 n = 45		p value Student- Fischer
	Moy \pm ET	Valeurs extrêmes	Moy \pm ET	Valeurs extrêmes	
Glucose (g/l)	0,84 \pm 0,07	0,72 - 0,96	1,77 \pm 1,09	0,69 - 4,85	0,0000
Créatinine (g/l)	9,12 \pm 1,99	5-13	8,20 \pm 1,85	5-13	0,960
TG (g/l)	0,73 \pm 0,32	0,36 -1,69	1,09 \pm 0,58	0,42 - 3,93	0,002
CT (g/l)	1,69 \pm 0,43	0,59 - 2,53	2,07 \pm 0,44	1,25 - 2,98	0,0004
c-HDL (g/l)	0,55 \pm 0,12	0,34 - 0,87	0,55 \pm 0,16	0,27 - 0,97	0,997
c- LDL (g/l)	1,15 \pm 0,35	0,68 - 1,99	1,35 \pm 0,41	0,73 - 2,27	0,026
CT/ HDL	3,12 \pm 0,83	1,19 - 5,39	4,02 \pm 1,47	1,98 - 7,92	0,002

Moy = moyenne, ET = écart-type

L'analyse des paramètres dosés (**Tableau IV**) a montré que les sujets témoins ont présenté un bilan glucidique, protidique et lipidique normal tandis que les sujets diabétiques de type 2 ont présenté une perturbation du bilan lipidique et glucidique.

Concernant, les paramètres lipidiques dosés, les concentrations sériques

moyennes des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol-LDL, et du ratio CT/c-HDL étaient significativement plus élevées ($p < 0,05$) chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport à celles des sujets témoins. Par contre, la concentration moyenne sérique du c-HDL chez les sujets diabétiques n'était pas significativement différente ($p > 0,05$) par rapport à celle des sujets témoins. Cependant, les valeurs des paramètres lipidiques déterminés étaient comprises dans les valeurs de références établies.

Le **tableau V** ci-dessous présente les concentrations moyennes sériques de la CRP-hs chez les sujets DT2 comparés aux sujets témoins.

Tableau V: Comparaison des concentrations moyennes sériques de la protéine C réactive ultrasensible chez les sujets témoins et chez les sujets diabétiques de type 2

Paramètre	Sujets témoins n= 33		Sujets diabétiques de type 2 n = 45		p value Mann- Whitney
	Moy \pm ET (Me)	Valeurs Extrêmes	Moy \pm ET (Me)	Valeurs extrêmes	
CRP-hs (mg/L)	1,05 \pm 0,89 (0,72)	0,15 - 3,56	2,85 \pm 2,16 (1,95)	0,18 - 7,85	< 0,0001

Moy = moyenne, ET = écart-type, Me = médiane

L'analyse du **tableau V** a montré que les valeurs médianes des concentrations moyennes sériques de la CRP-hs étaient significativement plus élevées ($p < 0,0001$) chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. Néanmoins, les valeurs sériques de CRP-hs des sujets diabétiques et des sujets témoins sont comprises dans les limites des valeurs normales.

Le **tableau VI** montre la comparaison des concentrations moyennes plasmatiques de l'homocystéine dans les deux populations étudiées.

Tableau VI: Comparaison des concentrations moyennes plasmatiques de l'homocystéine chez les sujets témoins et les sujets diabétiques de type 2

Paramètre	Sujets témoins n= 33		Sujets diabétiques de type 2 n = 45		p value Student- Fischer
	Moy ± ET	Valeurs Extrêmes	Moy ± ET	Valeurs extrêmes	
Hcy (µmol/l)	9,03 ± 2,28	2,03 - 15,66	10,66 ± 4,48	6,6 - 24,39	0,02

Hcy : Homocystéine, Moy = moyenne, ET = écart-type

L'analyse des valeurs plasmatiques de homocystéine présentées dans le **tableau VI** a montré que la valeur moyenne plasmatique de l'homocystéine était statistiquement plus élevée ($p = 0,02$) chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport à celle des sujets témoins. De plus, chez les sujets diabétiques, ces valeurs étaient supérieures à la valeur seuil de risque.

Cependant, quelle que soit les sujets étudiés, les valeurs plasmatiques de l'homocystéine étaient comprises dans les limites de valeurs de références établies.

II.2. ASSOCIATION ENTRE LE DIABÈTE DE TYPE 2 ET L'HOMOCYSTÉINE

Le but de cette analyse a été d'étudier la relation entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et les paramètres biologiques qui définissent le diabète de type 2. Ainsi, nous avons étudié l'association entre l'homocystéine et la glycémie, l'hémoglobine glyquée, les paramètres inflammatoires et adipocytaires notamment la CRP-hs, le tour de taille, l'IMC, les triglycérides.

II.2-1 Relation entre l'homocystéine et la glycémie

Tableau VII : Relation entre l'homocystéine et la glycémie

Glycémie \ Hcy	Hcy		Total	p value Test Khi deux
	≤ 15 (μmol/L)	> 15 (μmol/L)		
< 1,26 (g/L)	5 (8,4)	9 (5,6)	14	0,02
≥ 1,26 (g/L)	22 (18,6)	9 (12,4)	31	
TOTAL	27	18	45	

Hcy : Homocystéine, (effectif théorique)

Chez les sujets diabétiques, 14 avaient une glycémie inférieure à 1,26 g/l par contre 31 avaient une glycémie supérieure à 1,26 g/l. On a également observé 18 sujets diabétiques avec une hyperhomocystéinémie supérieure 15 μmol/l et 27 ayant une homocystéinémie normale. Parmi ceux qui avaient une homocystéinémie supérieure à 15 μmol/l, nous avons observé 9 personnes ayant une hyperglycémie et les 9 autres avaient une glycémie normale. Cependant, un lien a été observée entre la glycémie et l'Hcy ($p = 0,02$) (**Tableau VII**).

II.2-2 Relation entre l'homocystéine et l'hémoglobine glyquée

Tableau VIII : Relation entre l'homocystéine et l'équilibre du diabète

Hb A1C \ Hcy	Hcy		TOTAL	p value Test de Khi deux
	≤ 15 (μmol/L)	> 15 (μmol/L)		
≤ 6,5 %	17 (13,2)	5 (8,8)	22	0,02
> 6,5 %	10 (13,8)	13 (9,2)	23	
TOTAL	27	18	45	

Hb A₁C : hémoglobine glyquée , (Effectif théorique)

Chez les 18 sujets diabétiques, qui avaient présenté une hyperhomocystéinémie, 5 étaient équilibrés et 13 non équilibrés. Par contre parmi les 27 qui avaient une homocystéinémie normale, 17 étaient équilibrés et 10 non équilibrés. Un lien significatif ($p = 0,02$) et positif a été observé entre l'Hcy et l'Hb glyquée donc avec l'équilibre du diabète (**Tableau VIII**).

II.2-3 Relation entre l'homocystéine et l'index de masse corporelle

Le tableau ci-dessous présente l'étude de la relation entre l'Hcy et l'indice de masse corporelle.

Tableau IX : Relation entre l'homocystéine et l'indice de masse corporelle (IMC)

Hcy IMC			Total	p value Test Khi deux
	≤ 15 µmol/L	> 15 µmol/L		
Normal	16 (10,8)	2 (7,2)	18	0,005
Surpoids	6 (8,4)	8 (5,6)	14	
Obésité	5 (7,8)	8 (5,2)	12	
Total	27	18	45	

Hcy : Homocystéine, IMC : indice masse corporelle, (Effectif théorique)

Parmi les sujets ayant une hyperhomocystéinémie, les sujets diabétiques de type 2, étaient en majorité en surpoids ou obèse par contre chez les 27 sujets ayant une homocystéine normale, la plupart avait un IMC normal. Aussi, l'Hcy a présenté une association statistiquement significative ($p = 0,005$) avec l'IMC chez les sujets diabétiques de type 2 (**Tableau IX**).

II.2-4 Relation entre l'homocystéine et le tour de taille

Tableau X : Relation entre l'homocystéine et le tour de taille

Tour Taille \ Hcy			Total	p value Test de Khi Deux
	≤ 15 µmol/L	> 15 µmol/L		
Normal	21 (16,8)	7 (11,2)	28	0,008
Élevé	6 (10,2)	11 (6,8)	17	
Total	27	18	45	

Hcy : homocystéine ; (effectif théorique)

Parmi les sujets ayant une hyperhomocystéinémie, 11 avaient un tour de taille élevé. Cependant chez les 27 sujets ayant une homocystéimie normale, la majorité avait un tour de taille normal. L'Hcy a présenté une association statistiquement significative ($p = 0,008$) avec le tour de taille (**Tableau X**).

II.2-5 Relation entre l'homocystéine et les triglycérides

Tableau XI : Relation entre l'homocystéine et les triglycérides

TG \ HCY	≤ 15 µmol/L	> 15 µmol/L	TOTAL	p value Test de Khi deux
≤ 1,34 (g/L)	20 (16,43)	8 (11,56)	28	0,02
> 1,34 (g/L)	7 (10,56)	10 (7,43)	17	
TOTAL	27	18	45	

Hcy : homocystéine ; TG : triglycérides ; (Effectif théorique)

Les sujets ayant une hyperhomocystéinémie, ont présenté une hypertriglycéridémie alors que ceux qui avaient une homocystéine normale avaient des valeurs de triglycéridémie normale. Aussi les résultats ont montré un lien significatif entre les paramètres adipocytaires et l'Hcy ($p = 0,02$) (**Tableau XI**).

II.2-6 Relation entre l'homocystéine et la protéine C réactive ultrasensible

Tableau XII : Relation entre l'homocystéine et la CRP ultrasensible

<div> <div></div> <div>CRP-hs</div> </div>	Hcy	≤ 15 µmol/L	> 15 µmol/L	TOTAL	p value Test de Khi Deux
≤ 3mg/L		22 (18,6)	9 (12,4)	31	
> 3 mg/L		5 (8,4)	9 (5,6)	14	0,02
TOTAL		27	18	45	

Hcy : homocystéine ; CRP-hs : CRP ultrasensible ; (effectif théorique).

II.3. ÉTUDE DES CORRÉLATIONS

Le but de cette analyse a été d'étudier la relation entre les lipides, paramètres de référence d'évaluation du risque cardiovasculaire, la CRPhs, paramètre d'évaluation de l'inflammation et l'homocystéine plasmatique.

Les **tableaux XIII** et **XIV** présentent l'étude de la corrélation entre l'Hcy et les paramètres lipidiques et inflammatoires respectivement chez les sujets témoins et chez les sujets diabétiques de type 2 en fonction du sexe.

Tableau XIII : Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoire en fonction du sexe chez les sujets témoins

COMPARAISON	Féminin (n=17)		Masculin (n=16)	
	Coefficient (r) de Pearson	p value	Coefficient (r) de Pearson	p value
HCY vs c-HDL	- 0,032	0,05	- 0,551	0,026
HCY vs c-LDL	0,290	0,025	0,441	0,036
HCY vs CT/c-HDL	0,349	0,016	0,230	0,043
HCY vs CRP-hs	0,250	0,042	0,340	0,019

Une corrélation faible, négative et significative ($p= 0,05$) a été observée entre l'Hcy et le c-HDL chez les sujets de sexe féminin et une corrélation significative ($p=0,026$) et négative a été observée chez les sujets masculins. Une corrélation positive et significative ($p<0,05$) a été observée entre l'Hcy, c-LDL, CT/c-HDL, CRPhs chez les sujets de sexe féminin. Une corrélation significative et positive a été observée entre l'Hcy, le ratio CT/c-HDL, la CRPhs et le c-LDL chez les témoins masculins.

Tableau XIV: Corrélation entre l'homocystéine les paramètres lipidiques et inflammatoire en fonction du sexe chez les sujets diabétiques de type 2

COMPARAISON	Féminin (n=27)		Masculin (n=18)	
	Coefficient (r) de Pearson	p value	Coefficient (r) de Pearson	p value
HCY vs c-HDL	-0,101	0,056	-0,415	0,020
HCY vs c-LDL	0,446	0,008	0,409	0,021
HCY vs CT/c-HDL	0,240	0,017	0,011	0,057

Hcy vs CRP-hs	0,135	0,044	0,381	0,024
---------------	-------	-------	-------	-------

Une corrélation significative ($p < 0,05$) positive mais faible a été observée entre l'Hcy, le ratio CT/HDL, la CRP-hs et le LDL, chez les sujets diabétiques de type 2 quel que soit le sexe. Par ailleurs une corrélation significative ($p < 0,05$) et négative a été observée chez les sujets diabétiques de type 2 indépendamment du sexe entre l'Hcy et c-HDL. La corrélation la plus forte a été observée entre le c-LDL et l'Hcy et dans les deux sexes.

Les **tableaux XV et XVI** présentent l'étude des corrélations entre l'Hcy et les paramètres lipidiques et inflammatoires respectivement chez les sujets témoins et chez les sujets diabétiques de type 2 en fonction de l'âge.

Tableau XV: Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoire en fonction de l'âge chez les sujets témoins

COMPARAISON	Age < 40 ans (n=21)		Age ≥40 ans (n=12)	
	Coefficient (r) de Pearson	p value	Coefficient (r) de Pearson	p value
Hcy vs c-HDL	-0,302	0,014	-0,625	0,037
Hcy vs c-LDL	0,411	0,040	0,086	0,043
Hcy vs CT/c-HDL	0,127	0,044	0,352	0,039
Hcy vs CRP-hs	0,005	0,048	0,419	0,030

Une corrélation significative ($p < 0,05$) et positive a été observée entre l'Hcy, le ratio CT/c-HDL, la CRPhs et c-LDL chez les sujets témoins quel que soit l'âge tandis que l'Hcy et c-HDL ont montré une corrélation négative et significative ($p < 0,05$) quel que soit l'âge. Une corrélation forte a été observée entre l'Hcy et le c-LDL chez les sujets témoins.

Tableau XVI: Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoire en fonction de l'âge chez les sujets diabétiques de type 2

COMPARAISON	Age < 40 ans (n=15)		Age ≥ 40 ans (n=30)	
	Coefficient (r) de Pearson	p value	Coefficient (r) de Pearson	p value
HCY vs c-HDL	-0,440	0,045	- 0,290	0,048
HCY vs c-LDL	0,579	0,030	0,283	0,046
HCY vs CT/c-HDL	0,641	0,024	0,045	0,048
HCY vs CRP-hs	0,040	0,044	0,215	0,018

Chez les sujets diabétiques de type 2 une corrélation positive significative ($p < 0,05$) a été observée entre l'Hcy, le ratio CT/HDL, la CRP-hs et le LDL, cependant l'Hcy et le c-HDL ont montré une corrélation significative ($p = 0,04$) et négative chez les sujets diabétiques quel que soit l'âge.

Le tableau ci-dessous présente l'étude de la corrélation entre l'Hcy et les paramètres lipidiques et inflammatoires en fonction de l'indice de masse corporelle chez les sujets diabétiques de type 2.

Tableau XVII : Corrélation entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoire en fonction de l'indice de masse corporelle chez les sujets diabétiques de type 2

COMPARAISON	Sujets de poids normaux (n=17)		Sujets en surpoids (n=12)		Sujets obèses (n=16)	
	Coefficient (r) de Pearson	p value	Coefficient (r) de Pearson	p value	Coefficient (r) de Pearson	p value
Hcy vs c-HDL	-0,231	0,035	-0,855	0,0007	- 0,163	0,045
Hcy vs c-LDL	0,631	0,004	0,076	0,042	0,299	0,025
Hcy vs CT/c-HDL	0,567	0,013	0,505	0,011	0,880	0,008
Hcy vs CRP-hs	0,417	0,045	0,055	0,047	0,084	0,052

Chez les sujets diabétiques de type 2 de poids normal une corrélation significative ($p < 0,05$) et positive a été observée entre l'Hcy, le ratio CT/c-HDL, la CRP-hs et le c-LDL, par contre l'Hcy et le c-HDL ont montré une corrélation faible significativement ($p=0,03$) négative. Une corrélation significative ($p < 0,05$) et faiblement positive a été observée entre l'Hcy, le ratio CT/c-HDL, la CRP-hs et le c-LDL, chez les sujets diabétiques en surpoids et chez les sujets obèses. Par ailleurs, une corrélation fortement négative et significative ($p=0,0007$) a été observée entre l'Hcy et c-HDL chez les sujets en surpoids tandis qu'une corrélation faiblement négative et significative a été observée chez les sujets obèses.

II.4. ANALYSE DES VALEURS DIAGNOSTIQUES DE L'HCY COUPLÉE AU C-HDL, C-LDL, ET AU RATIO CT/C-HDL

Le but de cette analyse est d'étudier la concordance diagnostique entre les paramètres lipidiques et l'homocystéine.

Tableau XVIII: Concordance diagnostique entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques et inflammatoire

	Concordance n (%)	Discordance n (%)
HCY vs TG	70 (90%)	8 (10%)
HCY vs CT	70 (90%)	8 (10%)
HCY vs HDL	70 (90%)	8 (10%)
HCY vs LDL	70 (90%)	8 (10%)
HCY vs CT/HDL	70 (90%)	8 (10%)
HCY vs CRPHS	70 (90%)	8 (10%)

Comparés deux à deux la concordance entre l'Hcy, c-HDL, c-LDL, TG, CRP-hs et le ratio CT/c-HDL dans l'évaluation du risque athérogène était excellente.

Norme : 50% : nulle

70 – 80 % : bonne

80 – 90% : excellente

DISCUSSION

L'objectif de cette étude a été de déterminer les valeurs plasmatiques de l'homocystéine chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement à des sujets témoins. Les résultats majeurs de cette étude ont révélé que concentrations plasmatiques de l'homocystéine étaient plus élevées chez les sujets diabétiques de type 2 comparées à celles des sujets témoins. De plus, cette étude a également montré une association entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et le diabète de type 2. Enfin, nous avons observé une anomalie du bilan lipidique chez les sujets diabétiques de type 2 et une corrélation positive entre l'homocystéine et le c- LDL et une corrélation inverse avec le c-HDL.

I. LES DONNEES ANTHROPOMETRIQUES ET CLINIQUES

Cette étude a révélé que les sujets diabétiques étaient significativement plus âgés que les témoins. Aussi la proportion de femmes diabétiques était plus élevée que celle des hommes. Nos résultats sont comparables à ceux de **Duboz et al** [53], de **Khelif** [93]. Cette différence s'expliquerait par l'épidémiologie du diabète de type 2 qui survient chez les sujets âgés [95] d'une part, et par l'âge des sujets qui fréquentent le CNTS d'autre part. Concernant la proportion élevée de sujets diabétiques de type 2 de sexe féminin, la ménopause jouerait en défaveur des femmes les exposant ainsi davantage au diabète de type 2. Les travaux en santé cardiovasculaire [132] semblent montrer que la majorité des femmes sont à l'abri des maladies cardiovasculaires avant la ménopause. Cependant, ce n'est pas nécessairement le cas des femmes diabétiques de type 2 [132], comme le montrent nos résultats.

Nos résultats obtenus en termes d'IMC et de tour de taille indiquent que la proportion de sujets diabétiques présentant une obésité était significativement plus élevée que celle des sujets témoins. Nos résultats concordent avec ceux de **Wang Y. et al** [166] et viennent confirmer que l'obésité est le socle du développement du diabète de type 2. La littérature rapporte que les personnes atteintes du diabète de type 2 ont un excès de poids ou sont obèses [115].

L'American Heart Association (AHA) [55] a défini en 1998, l'obésité comme étant un facteur de risque majeur de la maladie cardiovasculaire. De nombreuses études ont démontré qu'un excès de tissu adipeux viscéral était étroitement associé à plusieurs altérations métaboliques prédictives d'un risque accru de développer le diabète de type 2 et la maladie cardiovasculaire [22, 100].

II. LES DONNEES BIOLOGIQUES

1. PROFIL LIPIDIQUE

Les sujets témoins ont présenté un profil lipidique normal tandis qu'une dyslipidémie a été observée chez les sujets diabétiques de type 2. En effet, les concentrations moyennes sériques de TG, de CT, de c-LDL, et du ratio CT/c-HDL étaient plus élevées chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. Par contre, nous n'avons pas observé de différence significative entre la concentration moyenne de c-HDL des sujets témoins et des sujets diabétiques de type 2. Toutefois, comparés aux sujets témoins, les sujets diabétiques ont présenté des valeurs lipidiques significativement plus élevées, mais qui sont restées en dessous des valeurs seuil de risque cardiovasculaire. Nos résultats sont en accord avec les travaux de **Bédikou** [16], de **Khelif** [93], de **Andreelli et Jacquier** [6]. L'hypertriglycémie est l'anomalie majeure observée chez les sujets diabétiques de type 2. L'hypertriglycémie du sujet diabétique pourrait être expliquée par deux effets conjoints. D'une part, cette élévation est liée à une augmentation de la synthèse des VLDL hépatiques [6] mais également à l'augmentation du flux portal des acides gras libres qui stimulent la synthèse des triglycérides et des VLDL hépatiques [61]. D'autre part, l'augmentation des concentrations sériques des triglycérides est attribuée à une baisse de leur catabolisme liée à une moindre activité de la lipoprotéine lipase hormonosensible et dont l'activité est dépendante de l'insuline [164]. La lipoprotéine lipase est l'enzyme qui catabolise l'hydrolyse des triglycérides, des chylomicrons et des

VLDL [164]. En présence d'une insulino-résistance, l'on observe une activité enzymatique réduite et par conséquent une hypertriglycémie [164]. L'augmentation des concentrations sériques du cholestérol total et des LDL chez les diabétiques de type 2 pourrait s'expliquer par une modification des LDL [41, 104]. En effet, les LDL au cours du diabète de type 2 sont issues du cycle enrichissement / hydrolyse des triglycérides dans la formation des LDL à partir des VLDL conduisant progressivement à l'appauvrissement du cœur hydrophobe des LDL et à l'émergence de LDL petites et denses [99, 158]. Elles sont athérogènes car ces changements de composition s'accompagnent de changements conformationnels de l'Apo B entraînant une diminution de leur catabolisme et une augmentation de leur temps de résidence dans le plasma [99]. Cela favorise leur oxydation et leur captation par les macrophages. Ainsi, les LDL subissent une glycation liée à l'hyperglycémie chronique. Les LDL glyqués ainsi modifiés sont phagocytés par les macrophages et par conséquent ne sont pas reconnus par leurs récepteurs spécifiques, le récepteur des LDL, le LDL r ou récepteur de l'ApoB, E ou récepteur de Goldstein ce qui diminue leur catabolisme [41, 79]. L'élévation significative de la concentration des triglycérides, des LDL et du cholestérol total suggère un profil plus athérogène chez les diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins.

2. PROFIL INFLAMMATOIRE

Concernant les marqueurs de l'inflammation, nous avons observé une élévation significative des concentrations sériques de CRP-hs chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. L'élévation des concentrations sériques de CRP-hs chez les sujets diabétiques de type 2 a été retrouvée dans des travaux antérieurs de **Sertic et al** [150] et de **Bedikou** [16]. Ces résultats montrent l'importance de l'inflammation chronique dans la pathogenèse du diabète de type 2. En effet, il a été démontré que dans le diabète de type 2, les concentrations de plusieurs médiateurs de la phase aiguë de l'inflammation sont élevées entre autres la CRP, les cytokines dont le TNF α , l'IL-6 [158] et ceci est corrélé avec l'insulino-

résistance, l'obésité, le syndrome métabolique et la sévérité du diabète de type 2 [34]. Dans cette étude, les concentrations moyennes sériques de CRP-hs étaient de 2,85 mg/l chez les sujets diabétiques, les exposants à un risque cardiovasculaire modéré [139, 140]. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Bedikou** [16], de **Fukuhara et al** [70], **Khelif** [93] qui montrent que la CRP est un marqueur de prédiction d'évènements cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 [153].

3. PROFIL PROTEIQUE

3.1. Variations de l'Hcy

La présente étude a montré une concentration moyenne de l'Hcy élevée chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. Ces résultats sont similaires à ceux de **Kram** [95]. Cependant, les concentrations de l'Hcy étaient comprises dans l'intervalle de référence dans les deux populations bien que l'Hcy chez les diabétiques soit nettement supérieure à la valeur seuil de risque qui est de 10 μ mol/L. Ces résultats sont similaires à ceux de **Diagou et al** [49] et de **Heydari-Zarnagh et al** [86] qui confirment la présence d'une hyperhomocystéinémie chez les patients diabétiques. Ces résultats montrent la relation entre le diabète de type 2 et l'Hcy. L'hyperhomocystéinémie observée chez les sujets diabétiques pourrait s'expliquer par une relation entre l'homocystéine et l'insulino-résistance [13, 73, 171]. En effet l'Hcy sous sa forme oxydée (Hcy-thiolactone), altère le signal insulinique en inhibant d'une part la phosphorylation de la tyrosine, d'autre part l'activité du phosphatidylinositol-3- kinase ; ceci entraîne un défaut d'action de l'insuline responsable d'une insulino- résistance [73, 171]. Aussi une hyperhomocystéinémie peut être la conséquence d'une insulino-résistance car celle-ci est produite au cours de la réponse de l'organisme au stress oxydatif, conséquence d'une insulino-résistance [6].

Les valeurs plasmatiques de l'Hcy étant élevées chez les sujets diabétiques nous avons recherché l'association entre l'Hcy et les paramètres définissant le diabète de type 2.

3.2. Relation homocystéine et le diabète de type 2

Les résultats de cette étude ont montré une corrélation entre l'HbA1c et l'Hcy. Ainsi, il existe un lien entre l'équilibre du diabète et l'Hcy. Nos résultats s'accordent avec ceux de **El-Sammak et al [58]** qui ont évalué l'association entre l'équilibre glycémique, l'âge, la mutation du gène de la Méthylène tétrahydrofolate réductase C677T et les concentrations plasmatiques de l'Hcy chez les sujets Egyptiens. Les résultats indiquaient une corrélation positive entre l'Hcy et l'équilibre du diabète [58]. **Passaro et al [126]** ont également recherché la relation entre l'Hcy et l'équilibre glycémique. Les résultats ont montré une corrélation positive significative [126]. En revanche, nos résultats s'opposent à ceux de **Hoogeven et al [88]**, de **Aghamohammadi et al [1]**, et de **Saihk et al [152]**. La relation entre l'équilibre du diabète et l'Hcy pourrait s'expliquer par l'insulino-résistance induite par l'Hcy. En effet, il a été démontré que l'Hcy induit une production de cytokines IL6 et IL8 [57, 151] par la synthèse de molécules d'adhésion comme VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), ainsi que celle du PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) [46]. Ces cytokines sont des médiateurs de l'insulino-résistance liée à l'obésité. Elles inhibent la transmission du signal de l'insuline au niveau de la phosphorylation de insulin receptor substrat 1 ou l'IRS-1 et de l'activation de la phosphatidyl-inositol-3 kinase, bloquant ainsi la translocation du Glut-4 et donc le transport du glucose induit par l'insuline. Aussi l'Hcy sous sa forme oxydée Hcy-thiolactone altère également le signal insulinique en inhibant le médiateur de l'insuline avec pour conséquence un défaut d'action de l'insuline [73, 171]. Les résultats de cette étude ont également montré un lien entre l'inflammation et l'Hcy. Ils sont similaires à ceux de **Sahu et al [143]**. En

effet l'homocystéine est liée à l'inflammation par sa capacité à stimuler les facteurs pro-inflammatoires (Monocyte chemoattractant protein-1, IL6), moduler la réponse inflammatoire par la synthèse de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1). Aussi l'Hcy amplifie l'inflammation par la stimulation de la production de néoptérine, substance activant les cellules de l'immunité [46, 148, 171].

Il a été également observé une association significative entre l'Hcy et les paramètres adipocytaires dans cette étude. En effet, la majorité des diabétiques présentant une hyperhomocystéinémie étaient en surpoids ou obèses. Nos résultats s'accordent avec ceux de **Wang et al** [167] qui ont montré un lien positif entre l'Hcy et l'IMC. L'obésité est généralement associée à une consommation élevée de graisse présente dans les aliments. Elle augmente la concentration plasmatique de l'Hcy par la régulation négative de l'activité de la CBS hépatique et de la cystathionine γ lyase [167]. Au cours de l'obésité abdominale, l'Hcy entraîne la sécrétion de résistine et de leptine [18, 105]. La résistine contribue à augmenter la résistance à l'insuline et la leptine participe à l'élévation de la pression artérielle [147]. Notons également que la leptine augmente l'Hcy-thiolactone l'une des formes nocives de l'Hcy par la diminution plasmatique des deux enzymes responsables de l'hydrolyse de l'Hcy-thiolactone à savoir la paraoxonase extracellulaire 1 (PON1) et la cysteinyl protéase intracellulaire ou bléomycine hydrolase (BLH) [18]. L'Hcy induit l'expression de la résistine par une augmentation intracellulaire de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la stimulation de la protéine kinase C (PKC), et une augmentation de l'activité de la DNA-binding du nuclear factor-Kb [18]. A l'inverse, l'on assiste à une diminution de la sécrétion d'adiponectine dont le rôle est d'accroître la sensibilité à l'insuline [18, 147]. De ce fait l'obésité induit une insulino-résistance de même que l'hyperhomocystéinémie [167].

Les résultats de cette étude ont également montré une corrélation entre l'Hcy et les TG. Nos résultats concordent avec ceux de **Momin et al** [116] qui ont trouvé une association entre les TG et l'Hcy. Par son induction d'insulino-

résistance, l'Hcy entraînerait une baisse du catabolisme des TG liée à une moindre activité de la lipoprotéine lipase hormonosensible dont l'activité est dépendante de l'insuline.

Cette étude a montré une association entre l'Hcy et les paramètres définissant le diabète de type 2 à savoir les paramètres adipocytaires et inflammatoires.

3.3. Relation homocystéine et les paramètres lipides

Le but de cette étude était d'étudier la corrélation entre l'homocystéine et les paramètres de références du risque cardiovasculaire que sont les lipides.

Dans cette étude, une corrélation inverse a été observée entre l'Hcy et le c-HDL d'une façon générale. Cependant une corrélation forte et significative a été observée avec le c-LDL chez les sujets diabétiques indépendamment du sexe. Chez les sujets moins de 40 ans, l'Hcy était bien corrélée avec le LDL dans les deux populations. Par ailleurs avec l'indice d'athérogénicité, l'Hcy était fortement corrélée chez les sujets diabétiques. L'Hcy était fortement corrélée au LDL chez les diabétiques de poids normal et les sujets obèses. Une corrélation forte a été également observée avec l'indice d'athérogénicité chez les sujets en surpoids et chez ceux qui avaient un poids normal.

Dans cette étude, la corrélation entre l'homocystéine et les lipides athérogènes (LDL) et l'indice d'athérogénicité était positive et significative. Cette corrélation était plus élevée chez les patients diabétiques. Par contre une corrélation négative entre homocystéine et les lipides non athérogènes (HDL) a été observée. Ces résultats s'accordent avec ceux de **Ebrahimpour et al [54]**, **Monin et al [116]** qui ont montré une corrélation forte et négative entre l'Hcy et le HDL puis une corrélation fortement positive de l'Hcy avec le LDL. De nombreuses études ont soutenu que l'hyperhomocystéinémie affecte le métabolisme des lipides par divers mécanismes entre autre la diminution de la régulation des enzymes clés telles Apo-A1, lécithine- cholestérol acyl transférase (LCAT) acteurs de la production

des HDL et réduit l'expression hépatique de l'Apo-A1 mRNA [116]. Aussi au cours du DT2, la lipase hépatique voit son activité s'accroître ce qui va conduire à la production de LDL petites et denses [99]. Ces LDL se lient moins bien aux récepteurs de LDL entraînant leur catabolisme mais interagissent plus fortement avec les composants formant les matrices des parois des vaisseaux sanguins. Cette interaction facilite leur accumulation aux endroits clés pour l'initiation et le développement des plaques athéromateuses. Il a également été démontré que les LDL de petite taille sont plus facilement oxydées et glycosylées, deux modifications qui accentuent davantage leurs propriétés physiopathologiques [171]. L'Hcy oxyde les LDL à partir de son groupement thiol terminal [46, 165]. L'analyse des concordances diagnostiques entre l'Hcy et les paramètres lipidiques classiques (c-LDL, c-HDL et le ratio CT/c-HDL) dans la mise en évidence du risque cardiovasculaire a révélé l'existence d'une bonne concordance entre l'Hcy et le c-LDL, le c-HDL et le ratio CT/c-HDL. De ce fait, l'homocystéine pourrait indiquer un risque vasculaire.

Cependant, rappelons qu'une hyperhomocystéinémie est généralement due à un déficit en vitamines B6, B12 et/ ou acide folique. Du fait que nous n'ayons pas dosé ces vitamines, nous ne pouvons conclure à un risque vasculaire dû à une hyperhomocystéinémie vraie dans cette étude.

CONCLUSION

L'objectif de cette étude a été de déterminer les valeurs plasmatiques de l'homocystéine chez les sujets souffrant de diabète sucré de type 2. L'étude a porté sur 78 sujets repartis en deux groupes dont 45 sujets souffrant de diabète de type 2 suivis régulièrement au service d'endocrinologie du CHU de Yopougon. Le deuxième groupe était constitué de 33 sujets présumés sains recrutés au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) d'Abidjan constituant les témoins. Les résultats de cette étude ont montré une perturbation du profil lipidique au cours du diabète de type 2. Nous avons noté une élévation des concentrations sériques des triglycérides, du cholestérol total et sa fraction LDL sans variation de la cholestérolémie HDL. De plus, une élévation de la concentration plasmatique de l'Hcy a été observée chez les sujets souffrant de diabète de type 2 comparativement aux sujets témoins. Outre la détermination des valeurs plasmatiques de l'Hcy, nous avons procédé à l'étude du lien entre l'Hcy et le diabète de type 2 d'une part et d'autre part à la corrélation avec les paramètres lipidiques. Un lien entre l'Hcy, l'équilibre du diabète, l'IMC et le tour de taille, les triglycérides et la CRP hs a été observé. Une corrélation significative et négative existe entre les niveaux de l'Hcy et ceux du c-HDL chez les sujets diabétiques de type 2. Par contre une corrélation significative et positive a été observée entre l'Hcy et le c-LDL chez les sujets diabétiques. Comparés deux à deux, le test de concordance a montré qu'il existait une bonne concordance entre les concentrations des lipides sériques et l'Hcy.

Nous pouvons conclure à une association entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et le diabète de type 2. L'augmentation de la concentration plasmatique de l'homocystéinémie chez le diabétique de type 2 est corrélée avec l'augmentation du cholestérol-LDL et la

diminution du c-HDL suggérant un profil athérogène.

RECOMMANDATIONS et PERSPECTIVES

A l'issue de cette étude, il nous paraît judicieux, afin d'améliorer la prise en charge des sujets diabétiques de type 2, d'aider à dépister le plus tôt possible le risque cardiovasculaire et de prévoir au mieux les complications qui en découlent, de formuler des recommandations et des perspectives suivantes à l'endroit :

Des sujets diabétiques de type 2 :

- Respecter rigoureusement les prescriptions ainsi que les rendez-vous de suivis clinique et biologique des praticiens
- Signaler les événements cliniques survenant au cours de leurs prises en charge aux médecins.
- Avoir une bonne hygiène de vie en pratiquant régulièrement une activité physique.

Des chercheurs :

- Augmenter la taille de l'échantillon
- Doser les vitamines hydrosolubles B6, B12 et acide folique afin d'évaluer le risque cardiovasculaire lié à l'homocystéine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.Aghamohammadi V, Pourghassem Gb, Aliasgharzadeh A.

Evaluation of the level of plasma homocysteine in patients with type 2 diabetes mellitus under metformin treatment and its correlation with serum total antioxidant capacity, malondialdehyde, creatinine, insulin resistance and glycemic control.

J Zanzan Univ Med Sci 2011; 19(76): 111

2. Ahmed BH, Bouzid K, Hassine M, Saadi O, Bahlous A, Abdelmoula J et al.

Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires non conventionnels chez les sujets diabétiques tunisiens.

Presse med. 2014; 43(1):9-16.

3. Allain CC, Poon LS, Chan CS, et al.

Enzymatic determination of total serum cholesterol.

Clin. Chem. 1998; 20: 470-475.

4. American Diabetes Association. Virginie

Standards of medical care in diabetes 2014.

Diabetes Care.2014; 37 (1) :14-80.

5. American Diabetes Association.Virginie

Standards of Medical Care in Diabetes 2012.

Diabetes Care. 2011; 34: 11–61.

6. Andreelli F, Jacquier D.

Place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines.

Hépatogastro-entérologie. 2006; 13:185–190.

7. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, et al.

Obésité, inflammation et insulino-résistance : quel rôle pour les adipokines ?

Thérapie. 2007; 62:285–292.

8. Aouni Z, Oudi M, Ourtani H, et al

Inflammation chronique subclinique et insulino-résistance chez les diabétiques non insulino-dépendants.

Immuno-Anal Biol Spéc. 2008; 23:353–357.

9. Baalbaki Layal

Les traitements innovants du diabète de type 1: focus sur la greffe des îlots de Langerhans.132p

Th Pharm :Grenoble 2012

10. Baillot A

Réentraînement à l'effort chez des sujets atteints du syndrome métabolique : impact sur les réponses hormonales et la qualité de vie.132p

Th Sce et Tech : Orléans. 2010.

11. Banga M J C.

Morbi-mortalité du diabète sucré chez l'adulte de Kisangani. 70p

Mém Biol et Med : Kisangani. 2012.

12. Barter P J, RyeFrom K A

Homocysteine and cardiovascular disease is HDL the Link ?

Heart Research Institute.2006 ;99 :565-566.

13. Basoglu O K, Sarac F, Sarac S, et al.

Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome.

Ann Thorac Med. 2011; 6(3): 120.

14. Bastard J-P, Maachi M, Van Nhieu JT et al

Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro.

J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:2084–2089.

15. Beckman JA, Creager MA, Libby P

Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management.

JAMA. 2002; 287:2570–2581.

16. Bedikou BD

Valeurs sériques de la protéine C réactive ultrasensible et évaluation du risque cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 suivis au centre antidiabétique de l'INSP.103P

Th. Bioch: Université Felix Houphouet Boigny. 2017.

17. Beljean-Leymarie M., Bourlioux C., Doutremepuich C., et al.,

Les anémies macrocytaires.2^e Ed.

Courty : Groupe Liaisons Santé, 2000.109-116. (Collection Le Moniteur Internat)

18. Beltowski J, Tokarzewska D

Adipose tissue and homocysteine metabolism

Biomed Rev. 2009 ; 20 : 7-15.

19. Benmohammed K.

Définition, classification et exploration du diabète sucré.

Cours Med. Constantine 2012 ; 8p.

20. Bibi A, Sboui A, Ouali F et al

Évaluation de trois techniques de dosage de l'hémoglobine A1c: Corrélations et étude des interférences.

Feuill Biol. 2007; 48:25–31.

21. Blacher J., Czernichow S., Horellou M.H., et al.

Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B et risque cardiovasculaire.

Arch Mal Cœur Vaiss.2005 ;98 : 145-152

22. Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, et al.

Viscéral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese-Americans.

Diabètes Care 1995; 18: 174-181.

23. Bondar RJ, Mead DC

Evaluation of glucose-6-phosphate deshydrogenase from leuconostoc mesenteroides in the hexokinase method for determining glucose in serum.

Clin. Chem. 1974; 20: 586-590.

24. Boren J, Gustafsson M.

Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis.

Curr Opin Lipidol. 2000 ; 11: 451- 456.

25. Borot S, Kleinclauss C, Penfornis A

Coma hyperosmolaire.

EMC endocrinologie-nutrition. 2007; 10-366-H-30

26. Bouhours-Nouet N, Coutant R

Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant.

EMC-Pédiatrie. 2005; 2:220–242.

27. Bourdon E, Blache D.

The importance of proteins in defense against oxidation.

Antioxid Redox Signal. 2001; 3: 293–311.

28. Brun JF, Bringer J, Raynaud E et al

Interrelation de la masse grasse viscérale et du muscle dans le diabète non insulino-dépendant (type II): implications pratiques.

Diabetes Metab. 1997; 23:16–34.

29. Camara A

Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique sub-saharienne.147p.

Th Biol : Rennes, 2014; 0203.

30. Campbell PN., Smith AD.,

Biochimie illustrée. 2^e édition.

Paris : Ed. Maloine,2006 : p11,249,251.

31. Carson N. A. J., Neil D. W

Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in northern ireland.

Arch Dis Child. 1992 ; 37 : 505-513

32. Chapman J, Lesnik P

Impact des lipoprotéines athérogènes sur les composants cellulaires de la paroi artérielle.

Réalités cardiologiques.2006 ; (214) :1-8.

33. Chen J., Giovannuci E. L., Hunter D. J

MTHFR polymorphism, methyl replete diet and the risk of carcinoma and adenoma among U.S men and women : an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis.

J Nutr.1999; 129 : 560S-564S.

34. Chen H

Cellular inflammatory responses: novel insights for obesity and insulin resistance.
Pharmacol Res. 2006; 53:469–477

35. Chen S, Lansdown AJ, Moat SJ, et al.

Metformin: Its effect on B12 status and peripheral neuropathy.
Br J Diabetes Vasc Dis. 2012. 1-2.

36. Chevenne D, Fonfrède M

Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète.
Immuno-Anal Biol Spéc. 2001; 16:215–229.

37. Chinbo M, Choukai W, Anwar W , et al.

Rôle du monoxyde d’azote dans l’athérosclérose.
Journal de Biologie Médicale 2012; 1(2) : 133-137

38. Cisse F, Diallo F, Diatta A, et al.

Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2.
Rev. Cames Santé.2015. 3(1). 9-11

39. Clément K, Vignes S

Inflammation, adipokines et obésité.
Rev Méd Int. 2009; 30:824–832.

40. Dagorne C, Range H.

Diabète et maladies parodontales.
AOS. 2014 ; 267: 27-34.

41. Dallongeville Jean

Le métabolisme des lipoprotéines.

Cahiers Nutr. Diét. 2006 ; 46(1) : 55-60.

42. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al

Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation.

Circulation. 2005; 111:1448–1454.

43. Das UN

Metabolic syndrome X: an inflammatory condition?

Curr Hypertens Rep. 2004; 6 :66–73.

44. De Clerk. M

Le diabète sucré en Afrique

Médias Paul. 2000 ;198.

45. Delattre J., Durand G., Jardillier J. C.

Biochimie pathologique, aspects moléculaires et cellulaires.

Paris : Ed Med Sce. Flammarion.2003. 317p.

46. Demuth K , Drunat S, Paul JL,et al.

Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.

Médecine/Sciences.2000 ;16(10) :1081-1090

47. Desch G.

Aspects Biochimiques et Analytiques du Diagnostic et de la Surveillance du Diabète.

Méd. Nucl. 2001; 25(2) : 61-72.

48.Diagnostic systems GmbH. Holzheim

Réactif de diagnostic in vitro pour la détermination quantitative de l'homocystéine dans le sérum ou le plasma sur systèmes photométriques. Homocystéine fluide stable. 2014 : 1-2.

49. Diagou JJ, Ocho-Anin Atchibri AI, Gbougouri GA, et al.

Link between hyperhomocysteinemia, glycemic and lipid profiles, in type 2 diabetes in Côte d'Ivoire.

Int J Diabetol Vasc Dis Res. 2018 ; 6(2) :217-222.

50. Djohan YF, Niamke AG, Monde AA et al.

Dépistage du diabète gestationnel par le screening test de O'sullivan.

J. Sci. Pharm. Biol. 2008; 9(2): 77-83.

51. Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, et al.

Diagnostic et classification du diabète sucré.

Diabetes Métab. 1999 ; 25(1):72-83.

52. Ducluzeau P H, Demiot C , Custaud M A

Syndrome métabolique et dysfonction endothéliale

Sang Thrombose Vaisseaux. 2007; 17(2) :83-92

53. Duboz P, Chapuis-Lucciani N, Boëtsch G, et al

Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population.

Diabetes Metab. 2012; 38(4):332–336.

54. Ebrahimpour A, Vaghari-tabari M, Qujeq D et al.

Direct correlation between serum homocysteine level and insulin resistance index patients with subclinical hypothyroidism increase in the risk of diabetes and cardiovascular disease together?

Diab Met Synd: Clin Res Rev. 2018; (990) :1-5.

55. Eckel RH, Krauss RM.

American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease.

Circulation.1998; 97: 2099-2100.

56. Eda S, Kaufmann J, Roos W, et al.

Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for c-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range.

J. Clin. Lab. Anal. 1998; 12: 137-144.

57. El Oudi M , Aouni Z , Mazigh C, et al.

Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome.

Exp Clin Cardiol 2010;15(2):e25-e28.

58. El-Sammak M, Kandil M, El-Hifni S, et al.

Elevated plasma homocysteine is positively associated with age independent of C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in selected Egyptian subjects.

Int J Med Sci 2004; 1(3): 181.

59. Expert Panel on Detection E, others

Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).

Jama. 2001; 285:2486.

60. Faeh D, Chiolero A, Puccaud F

Homocysteine is a risk factor for vascular disease : should we still worry about it ?
Swiss Med Wkly.2006 ; 136(47- 48) :745-756

61. Farnier M

La dyslipidémie chez le diabétique.
Diabète et Obésité. 2011 ;6(49) : 170-175.

62. Fédération internationale du diabète (FID). Bruxelles.

Atlas du diabète de la FID. 6^{ème} éd.
FID, 2013.160 p.

63. Fery F, Paquot N

Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2.
Rev Médicale Liège. 2005; 60:361–368.

64. Fève B, Bastard J-P

Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino-résistance.
MT Cardio. 2007; 3:24–38.

65. Finkelstein J.D., Martin J.J.

Homocysteine.
Int J Biochem Cell Biol. 2000 ; 32 : 385-389

66. Fonfrede M

Un résultat d'hémoglobine A1c est-il toujours interprétable?
Spectra Biol. 2006; 152:48.

67. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L

Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France, en 2013.

Bull Epidémiol Hebd. 2015 ; 34:645–654.

68. Frantzen F, Faaren A L, Alfheim I, et al.

Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum.

Clin Chem.1998 ; 44 (2) :311-316.

69. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.

Estimation de la concentration de lipoprotéines de basse densité du cholestérol dans le plasma, sans utilisation de l'ultracentrifugation préparative.

Clin. Chem. 1972; 18: 499 -502.

70. Fukuhara M, Matsumura K, Wakisaka M et al

Hyperglycemia promotes microinflammation as evaluated by C-reactive protein in the very elderly.

Intern Med. 2007; 46:207–212.

71. GIRS N, GIET D

Le dosage de l'homocystéine intéresse-t-il le médecin généraliste ?

Rev Med Liège. 2006 ;61(5-6) : 352-361

72. Gning SB, Thiam M, Fall F, et al.

Le diabète sucré en Afrique subsaharienne. Aspect épidémiologiques, difficultés de prise en charge.

Med. Trop. 2007 ; 67 (6) : 607 – 611.

73. Gori AM, Sofi F, Marcucci R, et al.

Association between homocystein, vitamin B 6 concentration and inflammation.

Clin Chem Lab Med. 2007 ; 45(12) : 1728 – 1736.

74. Grimaldi A

Diabétologie question d'internat.

Paris: Université Pierre et Marie-curie, 2000. 142p.

75. Grimaldi A.

Traité de diabétologie. 2^{ème} éd

Paris : Méd-Sce Flammarion, 2009. 106p

76. Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I et al

Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.

Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:137–149

77. Guerin-dubourg A.

Etudes des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risques de complications vasculaires p 57-61.

Th Bioch : Réunion. 2014.

78. Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M

Physiopathologie du diabète de type 2.

Rev Médecine Interne. 2003; 24:730–737.

79. Guimont Marie-Christine

La lipoprotéine Lp(a): son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique.

Thèse Pharm. Paris 1998; 285p.

80. Habbal R, Zoubidi M., Chraïbi N.

Obésité, facteur de risque cardiovasculaire.

Espérance médicale. 1999; 6 : 55-65

81. Haffner SM

The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease.

Am J Cardiol. 2006; 97:3–11.

82. Halimi S

Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance.

Néphrologie. 2000; 21:345–348.

83. Harrison

Principal of internal medicine. 16 th edition

Paris : Flammarion, 2005. 800p

84. Harrison

Manuel of medicine interne. 16 th edition,

Paris : Flammarion, 2005. 830p

85. Hayden M R , Tyagi C S

Homocystein and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atheroscleropathy : The pleiotropic effects of folate supplementation.

Nutrition Journal. 2004 ; 3: 2.

86. Heydari-Zarnagh H, Nejat-Shookohi A, Nourozi A

Effect of glycemic control on homocystein levels in diabetic patients without cardiovascular disease.

Zahedan J Res Med Sci. 2014; 16(1):23-27

87. Hossain P, Kavar B, Nahas Me

Obesity and Diabetes in the developing world a growing challenge.

N. Eng. J. Med. 2007; 356: 213-215.

88. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al.

Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study.

Circulation. 2000 ; 101(13) : 1506-11.

89. James RW

Particularités de la dyslipidémie du diabète.

Rev.Med Suisse.2002. 2: 21994

90. Kadeche S., Mokhnache I

Effets des facteurs environnementaux sur l'homocystéine chez le sujet sain.74p

Mém Bioch : Constantine. Université de Constantine I, 2014.

91. Kelley-Hedgpeeth A, Lloyd-Jones DM, Colvin A.

Ethnic differences in c-reactive protein concentrations.

Clin. Chem. 2008; 54: 1027-1037.

92. Khan NA

Inflammation et immunité: implications dans l'obésité et le diabète de type 2.

Ol Corps Gras Lipides. 2006; 13:343–351.

93. Khelif N

Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète de type 2.

PhD Thesis: Constantine. Université el hadj lakhder-batna, 2013.

94. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or

Thèse de doctorat d'Etat en pharmacie

DAKOUO Sémité JOKEBED

metformin.

N. Engl. J. Med. 2002; 346: 393-403.

95. Kram R, Madaci Y

Etude de la relation : taux plasmatiques de l'homocystéine, et la survenue de complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 à l'est Algérien. 76p
Th Bioch : Constantine. Université des Frères mentouri constantine, 2016.

96. Laboratoire Dr Collard

CRP et CRP ultrasensible,
Synlab. 2010;1-2.

97. Lacquemant C, Vasseur F, Leprêtre F et al

Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète.
MS Medecine Sci. 2003; 19:809–817.

98. Laville MÀ

La recherche des mécanismes de l'insulino-résistance.
Ol Corps Gras Lipides. 2003; 10:115–118.

99. Lecerf J M

Lipides et diabète: comprendre, interpreter et traiter une dyslipidémie chez un diabétique de la physioloie à la pathologie.
Act. Med. Int. –Metabolisme- Hormones- Nutrition.2000; 4(2):63-68.

100. Lemieux S, Despres JP.

Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment.
Diabete Metab. 1994; 20: 375-393.

101. Le moel G., Saverot-dauvergne A., Gousson T., et al.

Acide folique In : Le statut vitaminique.
Cachan : Editions Médicales Internationales.1998 : 287-302.

102. Leroyer A

Pathogénèse de l'athérosclérose.82p

PhD : Marseille. 2012.

103. Les critères biologiques du diabète sucré

Définition et classification du diabète.

Médecine Nucl-Imag Fonct Métabolique. 2001. 25:91.

104. Letho, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M.

Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle aged patients with NIDDM.

Diabetes 1997; 46: 1354-1359.

105. Li Y, Jiang C, Wang N, et al.

Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes in vivo and in vitro.

Diabetes.2008 ; 57(4) : 817- 827.

106. Lucas-Amichi A, Andronikof M.

Coma hyperosmolaire.

Urgences.2015 ; 24 : 1-8

107. Majumbar SK., Sahw GK., O'gorman P., et al.

Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver disease.

Int J Vit Nutr Res. 1982 ;52, 266-271

108. Majumber M, Mollah FH, Fariduddin M, et al.

Serum homocysteine and its association with lipid profile in type 2 diabetic patients.

J Shaheed suhrawardy Med Coll. 2017 ; 9 (1) :42 - 46.

109. Marion H

Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur de transport du glucose le [^{125}I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose.

Thèse biotech. Grenoble 2011; 170p.

110. Marnell L, Mold C, Du Clos Tw.

C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation.

Clin. Immunol. 2005; 117(2): 104-111.

111. Martin buysshaert,

Diabétologie clinique. 4^{ème} éd,

Bruxelles :De Boeck, 2011.199p.

112. Mathers CD, Loncar D.

Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.

PLoS Med, 2006, 3(11):e442.

113. Mc cully K. S

Vascular pathology of homocysteinemia : implication for the pathogenesis of atherosclerosis.

Am J Pathol 1969. 59 : 111-128

114. Menon E, Ribeiro C.

Les comas diabétiques.

Urgences. 2011 ; 102 :1141-1156.

115. Modibo Traoré

Impacts nutritionnels et métaboliques du jeûne du mois de ramadan chez des maliens diabétiques de type 2. 232p

Th Philo: Laval, 2013

116. Momin M, Jia J, Fan F et al

Relationship between plasma homocysteine level and lipides profiles in a community-based Chinese population.

Lipids health Dis.2017 ; 16(1) :54.

117. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK et al

Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.

Diabetologia. 2001;44 (suppl2): S14-21.

118. National Cholesterol Education Program (NCEP)

Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report.

Circulation. 2002; 106: 3143-3421.

119. National Diabetes Data Group

Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.

Diabetes. 1979; 28(12): 1039-1057.

120. Neely WE

Simple automated determination of serum or plasma glucose by a hexokinase/glucose-6-phosphate deshydrogenase method.

Clin. Chem. 1972 ; 18(6): 509- 515.

121. Nissoul A

Statut de la vitamine D chez les diabétiques de type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique.190p

Th Med : Marrakech.

Université Cadi Ayyad, 2017.

122. Oban J-C, Ichai C.

Complications métaboliques aiguës du diabète.

Réanimation. 2008 ; 17(8) : 761-767.

123. OMS. Genève

Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires nouveaux domaines de recherche.

Série de Rapports Techniques.1994 : 841-843

124. OMS. Genève

Diabetes Atlas IDF. 8e Ed

Genève: Aide mémoire OMS n 312, 2017.160p

125. Oga ASS, Tebi A, Aka J, et al.

Le diabète sucré diagnostiqué en Côte d'Ivoire : des particularités épidémiologiques

Méd. Trop. 2006; 66(3): 241-246.

126. Passaro A, Calzoni F, Volpato S, et al.

Effect of metabolic control on homocysteine levels in type 2 diabetic patients: a 3 year follow up.

J Intern Med 2003; 254(3): 264-71.

127. Paul A, Ko KW, Li L et al

Thèse de doctorat d'Etat en pharmacie

- 109 -

DAKOUO Sémité JOKEBED

C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E–deficient mice.

Circulation. 2004; 109:647–655.

128. Pellegrin M, Mazzolai L, Berthelot A, et al.

Endothelial dysfunction and cardiovascular risk. Exercise protects endothelial function and prevents cardiovascular disease.

Science et Sport.2009 ;24 :63-73

129. Perlemuter L, Perlemuter G

Guide de Thérapeutique, 6^e éd

Paris : Elsevier Masson, 2010. 2272p.

130. Peyrin-biroulet L

Déterminants génétiques et nutritionnels de l’homocystéine au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.106p

Th biol moléc : Université Henri Poincaré-Nancy-I, 2008

131. Picard V

Les excès en homocystéines et les carences en vitamines B : intérêt d’une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine.93p

Th Pharm :Nancy. Université Henri Poincaré-Nancy 1, 2009.

132. Piche Marie-Eve,

Etude des facteurs de risque associés à la maladie cardiovasculaire et au diabète de type 2.

Thèse Nutri. Laval 2007; 495p.

133. Pickup JC

Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes.

Diabetes Care. 2004; 27:813–823.

134. Pillon F, Buxeraud J

Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger.

Actual Pharm. 2013; 52:36–37.

135. Platt E, Essa Hariri, Pascale Salameh, et al.

Type II diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia: a complex interaction.

Diabetology Metabolic Syndrome. 2017 ; 9 :19.

136. Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG

Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immuno-assay for c-reactive protein.

J. Immunol. Methods. 1987; 99: 205-211.

137. Reaven GM

Role of insulin resistance in human disease.

Diabetes. 1988; 37:1595–1607.

138. Renard C , Fredenrich A, Van Obberghen E

L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques.

Met. Hor. Diab. Nutr.2004;8(3):134

139. Ridker PM

Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?

Ann Intern Med. 1999; 130:933–937.

140. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al

C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.

N Engl J Med. 2000; 342(12):836–843.

141. Roche Diagnostic.Suisse

Test in vitro pour déterminer la quantité d'homocystéine- L totale dans le serum et le plasma humains.

Suisse: Roche Diagnostic, 2014.

142. Rodier M.

Définition et classification du diabète.

Med. Nucl. 2001; 25(2): 91-93.

143. Sahu A, Gupta T, Karvishwar A, et al

Cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes : role of homocysteine as an inflammation marker.

Ukr.Biochem.J .2016 ; 88(2) : 35 - 40

144. Samara L, Karikas G A, Kalkani E, et al.

Negative correlations of serum total-homocysteine and HDL-c levels in ICU patients.

Health Science Journal. 2010 ; 4(3) : 1-20

145. Scheen AJ, Luyckx FH

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) revisitée

Médecine des Maladies métaboliques. 2010 ; 4(5): 569-574.

146. Scheen A

Le syndrome métabolique: physiopathologie et traitement.

Athérosclérose Athérombose. 2006; 162–190.

147. Schlienger J-L, Luca F, Griffon C.

Déficit en vitamine D et risque de diabète.

Méd Mal Mét. 2010. 4(5). 1-20.

148. Schroecksadel K, Grammer T B, Boehm B O, et al

Total homocysteine in patient with angiographic coronary artery disease correlates with inflammation markers.

Thrombosis and haemostasis.2010; 103: 926-935

149. Senju O, Takagi Y, Gomi K, et al.

The quantitative determination of CRP by latex agglutination photometric assay.

Jap. J. Clin. Lab. Automation. 1983; 8: 161-169.

150. Sertic J, Slavicek J, Bozina N et al

Cytokines and growth factors in mostly atherosclerotic patients on hemodialysis determined by biochip array technology.

Clin Chem Lab Med. 2007;45: 1347–1352.

151. Shai I, Stampfer M J, Ma J, et al.

Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors.

Atherosclerosis.2004 ;177 : 375–381

152. Shaikh MK, Devrajani BR, Shaikh A, et al.

Plasma homocysteine level in patients with diabetes mellitus.

World Appl Sci J. 2012; 16(9): 1269-73.

153. Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S et al

Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases.

Curr Top Med Chem. 2012; 12:1132–1148.

154. Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada. Canada

Dépistage du diabète sucré gestationnel.

Directives Cliniques de la SOGC. 2002;121:1-10.

155. Spinass GA, Lehmann R.

Diabète sucré : diagnostic, classification et pathogénèse.

Forum Méd Suisse.2001 ; 20 :519-525.

156. Spranger J, Kroke A, Möhlig M et al

Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study.

Diabetes. 2013; 52:812–817.

157. Sugiuchi H, Irie T, Uji Y, et al

Homogeneous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and α -cyclodextrin sulfate.

Clin Chem. 1998; 44:522–531.

158. Tanguy B, Aboyans V

Dyslipidémie et diabète.

Réalités cardiologiques. 2014 ; 303 : p 37.

159. Tchobroutsky G., Slama G., Assan R., et al.

Traité de diabétologie,

Paris : Ed. Bradel, 1990.p182-185,p329-346

160. Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H.

L'acidocétose diabétique: diagnostic, prise en charge, prévention.

Rev Med Suisse. 2010; 31: 71-76.

161. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabetes Care. 1997 ; 20 : 1183-1193.

162. Ueland PM., Refsum H., Stabler S. P., et al.

Total homocystein in palsa or serum : Methods and clinicals applications.

Clin Chem.1993 ; 39 : 1764-1779.

163. Vangelder E, Delecourt F, Cardozo M B, et al.

Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2.

Ann Biol Clin. 2006 ; 64(5) : 485-489

164. Vergès B

Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Nutr Clin Métabolisme. 2007; 21:9–16.

165. Vesin C, Horellou M H, Mairesse S, et al.

Homocystéine et risque vasculaire.

Sang Thromboses Vaisseaux. 2007 ; 19(3) :143-149

166. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ et al

Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men–.

Am J Clin Nutr. 2005; 81:555–563.

167. Wang X, Ye P, Cao R, et al

The association of homocysteine with metabolic syndrome in a community-Dwelling population: homocysteine might be concomitant with metabolic syndrome.

PLoS ONE. 2014. 9(11) : e113148.

168. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al

Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.

J Clin Invest. 2003; 112:1796–1808.

169. WHO.Geneve

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation Part 1.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus,1999; (2): 1-20

170. Wilas-Boas W, Veloso C B A, Figuiero C V et al

Association of homocysteine and inflammatory-related molecules in sickle cell anemia.

Hematology.2016;21(2):126-131.

171. Wu JT

Circulating homocystein is an inflammation marker and a risk factor of the life-threatening inflammatory diseases.

J Biomed Lab Sci.2007.19(4) : 107-111

172. Yapo AE, Assayi M, Monnet D et al.

Les valeurs de références de 21 constituants biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte présumé sain.

Afr Med Pub.1990 ;(110) :49-57

173. Yajib S, Sanchez-Margalet V,

Homocysteine-thiolactone inhibits insulin signaling and glutathione has protective effect.

Journal of molecular endocrinology.2001; 27: 85-91.

174. Zhang H, Yang J

Diagnostic value of serum homocysteine and blood lipid level in different types of coronary atherosclerosis cardiopathy.

Biomed res.2018 ; 29 (3): 1-20.

ANNEXES

Questionnaire

Ce présent questionnaire vise à recueillir des données pour notre thèse de doctorat d'état en pharmacie. Elle consistera à étudier les facteurs influençant la survenue de complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre contribution à la recherche scientifique. Aussi nous vous garantissons la stricte confidentialité des informations qui seront obtenues.

Partie I : identification du patient

Données générales

Nom:

Prénoms:

.....

Age :

Sexe : Homme Femme

Profession :

Lieu de

résidence :

Tél :

Données cliniques

- Poids :

-Taille :

-Tour de taille :

- IMC :

- TA :

Partie II : variables d'étude

- Homocystéine :

- Paramètres lipidiques

HDL :

LDL :

CHOL TOT :

TG :

- Glycémie à jeun :..... -Hbglyquée :..... -
Créatinine :.....

Partie III : corps du questionnaire

- 1- Etes-vous diabétique ? Si oui depuis combien de temps ?
OUI NON
.....
- 2- Avez-vous bénéficié d'un suivi ? indiquez la durée
OUI NON
.....
- 3- Etes -vous sous un traitement antidiabétique ? Précisez le nom du médicament
OUI NON
.....
- 4- Avez-vous des antécédents de maladies cardiovasculaires ?
HTA AVC AUTRES A
PRECISER.....
- 5- Souffrez-vous d'une autre maladie ?
Insuffisance Rénale Insuffisance Hépatique maladie rétinienne
gastroentérite chronique
- 6- Existe-t-il chez vous une Autre maladie à signaler ? laquelle ?
.....
.....
- 7- Etes-vous tabagique ou alcoolique ? nombre de cigarettes ou de verres /jour
.....
.....
- 8- Parmi les médicaments cités lesquels utilisez-vous actuellement ?
Théophylline statines fibrates Levodopa IPP ou anti H2

Anticonvulsivants contraceptifs Corticoïdes neuroleptiques

Diurétiques bêtabloquant supplémentation vitaminique
- 9- Si autre traitement actuel. Préciser

.....
.....

10- Nombre de repas /jour

.....
.....

11- Quel est l'élément majeur dans la composition de vos repas quotidien ?

Sucres graisses protéines fruits et légumes

12- Activité physique ? lequel ? Fréquence à préciser

.....
.....
.....
.....

Résumé

Une hyperhomocysténémie est considérée comme un facteur de risque important de la maladie vasculaire. L'objectif de cette étude a été de déterminer les valeurs plasmatiques de l'homocystéine (Hcy) afin d'étudier l'association entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et le diabète de type 2 d'une part et d'autre part la corrélation entre l'homocystéine et les lipides afin d'évaluer le risque cardiovasculaire. Cette étude a été réalisée chez 45 sujets diabétiques de type 2 régulièrement suivis au service d'endocrinologie-diabétologie du CHU de Yopougon et 33 sujets présumés sains recrutés au centre national de transfusion sanguine (CNTS) constituant le groupe témoin. L'homocystéine a été dosée par méthode enzymatique.

Les résultats de cette étude ont montré que :

Les concentrations plasmatiques de l'homocystéine étaient significativement plus élevées chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport à celles des sujets témoins ($10,66 \pm 3,46$ versus $9,03 \pm 2,28$; $p = 0,02$). L'étude de l'association entre les valeurs plasmatiques de l'homocystéine et le diabète de type 2 a montré un lien significatif entre l'hyperhomocysténémie et l'hémoglobine glyquée ($p=0,02$) d'une part et d'autre part entre les concentrations plasmatiques élevées de l'homocystéine et les paramètres adipocytaires notamment le tour de taille ($p=0,008$), l'index de masse corporelle ($p=0,005$), les triglycérides ($p=0,02$). De plus, une association significative ($p=0,02$) a été retrouvée entre la protéine C réactive ultrasensible et l'homocystéine plasmatique. L'étude a également montré une corrélation inverse et significative ($p < 0,05$) entre l'hyperhomocysténémie et le cholestérol-HDL sérique puis une corrélation positive avec le cholestérol-LDL sérique. Enfin, une concordance excellente a été retrouvée entre l'homocystéine et les paramètres lipidiques dosés ($\kappa=90\%$, $p = 0,00001$).

Nous pouvons conclure à une association entre l'hyperhomocysténémie et le diabète de type 2 et l'hyperhomocysténémie est associée à un profil athérogène chez le diabétique de type 2.

Mots clés : Homocystéine , lipides, diabète de type 2, risque cardiovasculaire.

