

N° d'ordre :

N° de série :



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE EL-CHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED**  
**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

**THEME**

**INFLUENCE DES CERTAINS HORMONES SUR LE  
DEVELOPPEMENT DE L'OBESITE ET DU DIABETE  
DE TYPE 2 DANS LA REGION  
D'EL-OEUD (ENQUETE EPIDEMIOLOGIE)**

**Dérogé par :**

TOUMI Ikram

**Présenté par:**

-ABEKHTI Chaima

-ATOUSI Asma

-BEN AHMED Roumaissa

-SELKH Mebarka Siham

## REMERCIEMENTS

### **MERCI:**

#### **A Madame TOUMI Ikram.**

Nous le remercions de nous avoir permis de réaliser la mémoire au sein de son équipe où nous avons pu découvrir le monde du rein et de la recherche. Il nous a toujours soutenu et encouragé dans les moments les plus difficiles de cette mémoire et grâce à son excellent encadrement et ses conseils enrichissants, nous avons pu mener ce travail à bien et finir la mémoire dans les meilleures conditions.

#### **A Dr. KHARRAZ Elbachir**

Nous vous remercions de travailler à vos côtés fut un véritable plaisir. Plaisir partagé pendant ce travail de mémoire, merci pour votre implication, votre disponibilité, votre présence et de votre humeur.

#### **A Dr. OUTMANI Adel**

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger de notre travail. Nous avons eu la chance de bénéficier de votre service. Nous vous en sommes très reconnaissants. Nous vous remercions pour son précieux dans l'étude statistique.

#### **A Dr. RECHAOUI Mohammed, A Dr. FARTUOL**

qui nous ont accompagnés pendant l'étude. Nous remercions très sincèrement.

Nous remercions les personnes de l'établissement public hospitalier BEN AMOR Djilani ( EPH), du cabinet de Dr Mohammed Faouzi ERROKH et du cabinet médical de Dr Hassen AOUN, qui nous ont aidés durant cette mémoire pour les nombreux conseils scientifiques et informatiques .

Merci, Aux patients, leurs proches et leurs médecins de nous avoir permis de réaliser ce mémoire.

# **RESUME**

## RESUME

Notre étude porte sur 50 patients obèses diabétiques dans la région d'EL-oud au niveau de 03 unités thérapeutiques ( EPH el oued ben Amor Djilani - cabinet Dr ROKH - cabinet Dr AOUN) de sexe différent 17 hommes et 33 femmes , leur âge à partir de 30 à 82 ans.

Le but de cette étude était de déterminer l'effet des hormones sur le développement de l'obésité et de diabète de type 02 , ainsi que la relation entre eux, en premier lieu posant un questionnaire aux patients et en deuxième point une évaluation des marqueurs biologiques: La Glycémie, HbA1c, Cholestérol , Triglycérides , Urée, TSH, T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>.

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une relation étroite entre l'obésité et le diabète de type 02 , que l'association de l'obésité et diabète de type 2 est plus rencontré chez les femmes (66%) que chez les hommes (34%), l'IMC moyen de la population étudiée est 33,96 , la plupart des sujets appartenait à la tranche d'âge 40 – 50 ans (44%). Et souvent ce qui est dû à une augmentation de l'énergie interne par les aliments (46%) ou consommant des pénuries d'énergie dans l'activité physique et vitale (46%) ou en raison de facteurs génétiques (62%) et rare due à des facteurs hormonaux (12%).

**Mots clés :** hormone, obésité ,IMC, diabète type 02, hypothyroïdie .

# **SOMMAIRE**

## SOMMAIRE

Introduction	
<b>PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Chapitre I : Physiologie des hormones</b>	
1. Définition.....	03
2. Classifications des hormones.....	03
2.1. Classification chimique.....	03
2.2. Classification selon le critère du solubilité.....	07
3. Glandes endocrines .....	08
3.1. Hypophyse ou la glande pituitaire.....	08
3.2. Thyroïde .....	09
3.3. Parathyroïdes .....	09
3.4. Glande surrénale .....	09
3.5. Pancréas .....	10
4. Glandes exocrines.....	11
5. Cellules endocrines.....	11
6. Mode d'action des hormones.....	11
7. Régulation de la sécrétion hormonale par rétroaction.....	13
8. Fonctions des hormones .....	14
9. Interactions entre système immunitaire, système nerveux et système endocrinien.....	17
10. Dosage en endocrinologie.....	18
<b>Chapitre II : L'obésité</b>	
1. Définition.....	20
2. Classification.....	20
3. Gènes liés à l'obésité.....	21
4. Epidémiologie : Prévalence de l'obésité.....	22
5. Diagnostic.....	22
6. Physiopathologie.....	23
6.1. Facteurs associés et facteurs étiologiques du surpoids et de l'obésité.....	23
6.2. Tissu adipeux.....	26
7. L'obésité secondaire d'origine endocrinienne.....	30
7.1. L'obésité secondaires à un déficit hormonal.....	30

7.2. L'obésité secondaire à une hypersécrétion hormonale .....	30
8. Complications.....	31
9. Traitement.....	33
9.1. Traitement préventif.....	33
9.2. Pharmacothérapie.....	34
6.3.Chirurgie.....	35
<b>Chapitre III : Diabète</b>	
1.Définition .....	37
2.Régulation de la glycémie.....	38
3. Diabète et insuline.....	39
4. Classification.....	41
4.1. Le diabète insulino-dépendant ou le diabète sucré de type 1 DID.....	41
4.2. Le diabète non insulino-dépendant ou le diabète sucré de type 2 DNID.....	42
4.2.1. Définition.....	42
4.2.2. Origine.....	43
4.2.3. Epidémiologie.....	43
4.2.4. Etiopathogénicité.....	43
4.2.5. Physiopathologie du diabète de type 2 : le paradigme .....	45
4.2.6. Insulinorésistance et diabète de type 2.....	46
4.2.7. déficit de l'insulinosécrétion.....	47
4.2.8. Complication du diabète de type 2.....	48
4.2.9. Diagnostic .....	50
4.2.10. Pronostic.....	52
4.2.11.Traitement du diabète de type 2.....	52
<b>DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>Chapitre I : MATERIELS ET METHODES</b>	
1. Justification de l'étude .....	58
2. Nature et période de l'étude .....	58
3. Cadre de l'étude .....	58
4. Echantillonnage et effectif de l'étude.....	58
5. Pré-questionnaire.....	58
6. Questionnaire et enregistrements.....	58

7. Analyses statistiques .....	59
<b>Chapitre II: RESULTATS ET DUSSCUSION</b>	
1.Aspects Epidémiologiques .....	61
1.1 .Répartition de la population selon le sexe.....	61
1.2. Répartition selon l'âge .....	61
1.3. Répartition selon l'IMC.....	62
2.Aspects Cliniques .....	63
2.1. Répartition selon l'âge de découverte de la maladie.....	63
2.2. Répartition de l'antécédents familiaux obèses diabétiques.....	64
2.3. Répartition de les habitudes alimentaires .....	65
2.4.Réparation selon l'activité physique .....	66
2.5. Réparation selon le traitement de suivi .....	67
2.6. Réparation selon le type de traitement.....	67
3.Aspects Evolutifs.....	68
3.1.Répartition selon les complication de l'association de l'obésité et du diabète .....	68
3.2. Répartition selon l'anomalie lipidique.....	71
4. Paramètres biologiques.....	72
5. Paramètres hormonaux .....	74
Conclusion générale .....	76
Références bibliographiques .....	78
Annexes	
Résumé et mots clés	

**LISTE  
DES TABLEAUX**

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Numéro</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Classification des obésités d'après l'OMS (organisation mondial de la santé).	20
<b>Tableau 2</b>	Nouveaux critères diagnostiques des troubles de la glycorégulation.	37
<b>Tableau 3</b>	stratégie thérapeutique du diabète type 02 selon les dernière recommandations.	55



**LISTE  
DES FIGURES**

## LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
<b>Figure 1</b>	Synthèse protéique et orientation des hormones peptidiques vers la membrane du réticulum endoplasmique (RE).	04
<b>Figure 2</b>	Étapes de biosynthèse des catécholamines.	05
<b>Figure 3</b>	Les étapes de la synthèses hormonale thyroïdienne.	06
<b>Figure 4</b>	biosynthèse des hormones stéroïdiennes.	07
<b>Figure 5</b>	Schéma représentant système endocrine.	08
<b>Figure 6</b>	Schéma théorique de l'hypophyse humaine.	09
<b>Figure 7</b>	Les systèmes endocriniens du pancréas.	10
<b>Figure 8</b>	Représentation schématique de la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique de la membrane cellulaire au noyau.	12
<b>Figure 9</b>	Représentation schématique du mode d'action des hormones stéroïdes.	13
<b>Figure 10</b>	les principale fonctions des hormones.	14
<b>Figure 11</b>	Types d'obésité selon la répartition des graisses.	23
<b>Figure 12</b>	compositions de tissu adipeux.	27
<b>Figure 13</b>	Obésité et lipoatrophies. L'accumulation de lipides dans différents tissus pourrait favoriser l'apparition d'un diabète sucré.	28
<b>Figure 14</b>	Les substances produites par le tissu adipeux.	28
<b>Figure 15</b>	Diagnostic du syndrome de Cushing.	31
<b>Figure 16</b>	Régulation de la glycémie.	38
<b>Figure 17</b>	Sécrétion de l'insuline.	40
<b>Figure 18</b>	Mécanisme biochimique de l'action de l'insuline.	40
<b>Figure 19</b>	diabètes sucrés type I.	41
<b>Figure 20</b>	diabètes sucrés type II.	42
<b>Figure 21</b>	Hypothèses concernant l'étiologie du diabète non insulino-dépendant.	44
<b>Figure 22</b>	Pathogénèse du diabète type 2, rôle de troubles de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance.	45
<b>Figure 23</b>	Les mécanismes de l'insulinorésistance.	46
<b>Figure 24</b>	Mode d'action des médicaments.	55
<b>Figure 25</b>	Répartition selon le sexe.	61
<b>Figure 26</b>	Répartition selon l'âge.	62
<b>Figure 27</b>	Répartition selon l'IMC.	63

<b>Figure 28</b>	Répartition selon l'âge de découverte de la maladie.	63
<b>Figure 29</b>	Répartition selon l'antécédents familiaux des obèses diabétiques.	64
<b>Figure 30</b>	Répartition de les habitudes alimentaires.	65
<b>Figure 31</b>	Répartition selon l'activité physique.	66
<b>Figure 32</b>	Répartition selon le traitement de suivi.	67
<b>Figure 33</b>	Répartition selon le type de traitement.	68
<b>Figure 34</b>	Répartition selon les complications chez les patients.	69
<b>Figure 35</b>	Répartition selon anomalies ou bilan lipidique.	72
<b>Figure 36</b>	Répartition selon l'insuffisante des hormones thyroïdes.	74

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

## LISTE DES ABRESVIATION

**ACTH** : Adrenocorticotrophic hormone.

**ADH** : Hormone antidiurétique.

**ADO** : Antidiabétique oraux.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AMPc** : Adénosine mono phosphorique cyclique.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger.

**ASP** : Acylation stimulatingprotein.

**COUP** : Chicken ovalb uminupstream promoter.

**CV** : Cardiovasculaires.

**DAG** : Diacylglycérol.

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone.

**DID** : Diabète insulino dépendant (diabète de type 1).

**DIT** : Di-iodo-tyrosine.

**DNID** : Diabète non insulino dépendant (diabète de type 2).

**DPP-4** : Dipeptidyl peptidase de type 4.

**FID** : Fédération Internationale du Diabète.

**GH** : Hormone de croissance.

**GDP** : Guanosine diphosphate.

**GLUT 4**: Glucose transporter 4.

**GLP-1**: Glucagon like peptide 1.

**GMPC:** Guanosine monophosphate cyclique.

**GIP:** Gastric inhibitory peptide.

**GTP:** Guanosine triphosphate cytosolique.

**HCG:** Human chorionic gonadotrophin.

**HRE :** Hormone reponse element.

**HAS :** Haute Autorité de santé.

**HbA1c :** Hémoglobine glyquée.

**HTA :** Hypertension artérielle.

**IMC :** Indice de masse corporelle.

**ILESA:** Enzyme link edimmuno sorbent assay.

**IL6 :** Interleukine 6.

**IRA :** Radio immuno assay.

**IRMA :** Immuno radiologic measurement asay.

**IP3 :** Inositol-1,4,5- triphosphate.

**LDL :** Low density lipoproteins.

**LH :** Luteinizing hormone.

**MIT :** Mono-iodo-tyrosine.

**NAD :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

**NADPH :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

**OMS :** Organisation Mondiale de santé.

**PPAR- $\gamma$  :** Peroxysome proliferator activated receptor gamma.

**RE :** Réticulum endoplasmique.

**SF1 :** Steroidogenic factor 1.

**SSN** : Società Svizzera di Nutrizione.

**SREB-1c** : Sterol response element binding protein-1c.

**TSH** : Thyroid stimulating hormone.

**T3** : Tri-iodo-thyronine.

**T4** : Tétraiodo-thyronine.

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Le nombre des diabétiques dans le monde était de 135 millions en 1995, de 150 en 2000 et atteindra 235 en 2025, si les mesures de prévention primaire ne sont pas mises en place.

En Algérie, l'ampleur du problème en matière d'obésité n'est pas encore bien connue. Le premier élément est constitué par l'enquête nationale santé réalisée en 1990 qui a révélé une modification du profil de morbidité en faveur des maladies non transmissibles, d'ailleurs confirmée par l'enquête nationale santé de 2005, ceci dans un contexte de profondes mutations socioéconomiques, culturelles et comportementales.

Le profil de mortalité a également subi des modifications, les principales causes de décès étant constituées par les maladies chroniques (ATEK., 2010). Les déterminants de ce déséquilibre sont environnementaux, comportementaux et biologiques correspondant à des facteurs d'ordre nutritionnel, métabolique, génétique, psychologique et social. Parmi ces déterminants l'alimentation et l'activité physique ont un rôle primordial (CIHEAM et IAMM., 2004).

Face au développement alarmant de la prévalence de l'obésité et de diabète ses conséquences néfastes sur la santé, il est urgent de mettre en place des systèmes pour prévenir le développement de l'obésité et du diabète de type 2 à risque et évaluer les facteurs de risque.

Les objectifs du présent travail consistent en synthèse des données bibliographiques concernant la physiologie des hormones et les différents aspects de l'association entre l'obésité et le diabète type 2 dans la première partie. Une estimation et évolution de la prévalence de l'obésité et du diabète et de type 2 dans 03 établissements thérapeutiques (EPH el oued ben amor djilani -cabinet Dr ROKH -cabinet Dr AOUN). Et une caractérisation de certains paramètres (Age, sexe, IMC, habitude alimentaire, antécédents familiaux, bilan lipidique, activité physique, complications et traitements suivi), pour les d'obèses diabétiques dans la deuxième partie avec une discussion et des résultats.

**SYNTHESE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I :  
PHYSIOLOGIE DES  
HORMONES**

## **CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DES HORMONES**

### **1. Définition**

Le terme « hormone » est apparu dans la langue française en 1911, après avoir été emprunté à l'anglais. Il s'agit d'un terme proposé en 1904 par Bayliss et Starling, venant du grec et qui signifie « mettre en mouvement », pour désigner une substance produite par une glande dite « endocrine » (du latin –endo : en dedans et –crine : sécréter) (SCIPPO., 2007). En physiologie animal, ce terme désigne des messagers chimiques (actifs à très faible concentration) dont la fonction est de coordonner les activités de divers tissus ou cellules (WIDMER et *al.*, 2004). Ce type de communication est indispensable à la coordination de fonctions complexes comme la croissance, la reproduction, le contrôle de constantes métaboliques ou l'homéostasie énergétique (ABIVEN et *al.*, 2004). Ainsi comme RAISONNIER dit : l'hormone est une molécule informationnelle produite par une glande endocrine, transportée dans le milieu extracellulaire et reconnue par un récepteur d'une cellule-cible en vue de produire sur le métabolisme un effet spécifique de cette cellule et de l'hormone (RAISONNIER., 2003).

### **2. Classification**

On peut les classer de deux manière différentes sur le plan chimique et selon le critère de la solubilité :

#### **2.1. Classification chimique**

Les hormones existent sous des formes chimiques diverses : protéines polypeptides, stéroïdes, dérivés d'acides aminés...(SCIPPO, 2007). Ainsi comme ABIVEN dit : Il existe trois groupes différents d'hormones : les hormones peptidiques, les hormones synthétisées à partir d'un seul acide aminé et les hormones stéroïdes (ABIVEN et *al.*, 2004).

##### **2.1.1. Hormones peptidiques**

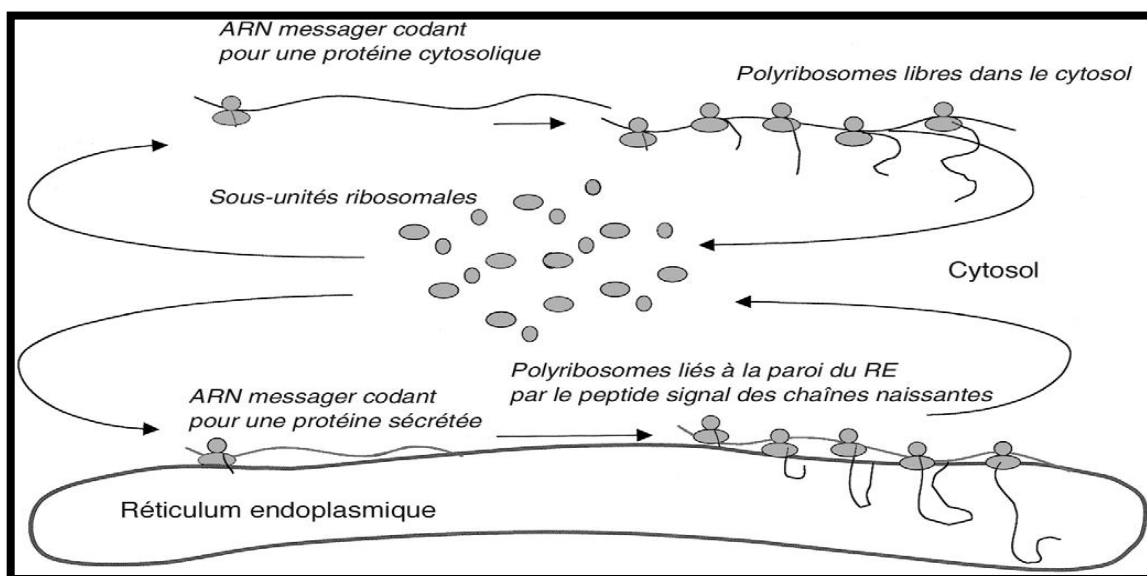
Ce sont les plus nombreuses hormones. Elles ont une taille de 3 à 100 résidus d'acides aminés. C'est le groupe le plus important quantitativement. Il y a les hormones hypothalamo-hypophysaire, hormones pancréatiques...(MOREAU-GAUDRY., 2011).

Certaines sont constituées de deux chaînes peptidiques comme la luteinizing hormone (LH) ou l'insuline (ABIVEN et *al.*, 2004 ).

- **biosynthèse des hormones peptidiques**

Pour les hormones peptidiques en revanche, il existe un processus commun, partagé du reste avec les autres protéines sécrétées. Nous décrirons ici les différentes étapes de cette synthèse en prenant pour exemple une de ces hormones peptidiques : l'adrenocorticotrophic hormone ou ACTH. Les étapes de ce processus comprennent :

- la transcription du gène en acide ribonucléique(ARN) pré-messager ;
- la transformation de celui-ci en ARN messager(ARNm) mature ;
- la traduction de l'ARNm en polypeptide ;
- la maturation de ce polypeptide pendant son cheminement dans les organites de la cellule endocrine ;
- l'exocytose permettant la sécrétion de l'hormone (ABIVEN *et al.*, 2004 ).



**Figure 1** : Synthèse protéique et orientation des hormones peptidiques vers la membrane du réticulum endoplasmique (RE) (ABIVEN *et al.*, 2004 ).

### 2.1.2. Hormones synthétisées à partir d'un acide aminé

Il s'agit des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et des hormones thyroïdiennes, toutes dérivées de la tyrosine (ABIVEN *et al.*, 2004 ).

#### 2.1.2.1. Hormones catécholamines

Les catécholamines sont neurotransmetteurs, synthétisés à partir de la tyrosine, elle-même produite à partir de la phénylalanine.

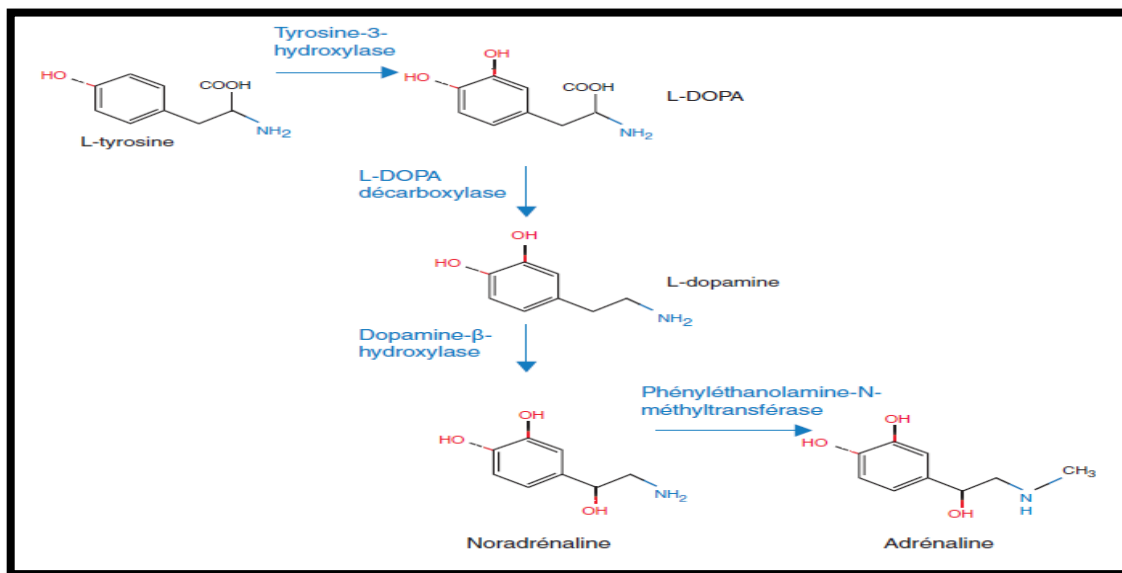
- **biosynthèse des hormones catécholamines**

Les catécholamines sont synthétisés dans le système nerveux central et la médullo-surrénale.

La première réaction de la voie de synthèse des catécholamines est catalysée par la tyrosine hydroxylase. La réaction consomme une molécule O<sub>2</sub> et utilise comme cofacteur le NADPH.

Le produit de la réaction est la DOPA qui porte une fonction hydroxyle supplémentaire sur le cycle. La deuxième réaction est catalysée par la DOPA décarboxylase : il y a départ de la fonction acide et l'on obtient la dopamine qui est la première amine biogène de la voie. Puis intervient la dopamine β hydroxylase qui consomme une molécule O<sub>2</sub> et produit la

noradrénaline. Celle-ci comporte une fonction hydroxyle supplémentaire sur la chaîne latérale en position  $\beta$  de la fonction aminée. Enfin la S-adénosyl méthionine apporte un groupement méthyle qui se fixera sur la fonction aminée avec production d'adrénaline (ou épinéphrine). La réaction est catalysée par PNMT (BORG *et al.*, 2008). Les catécholamines sont mises en réserve dans les granules chromaffines avec les neuropeptides et les granines pour constituer le cœur dense de ces vésicules (TANGUY *et al.*, 2007).



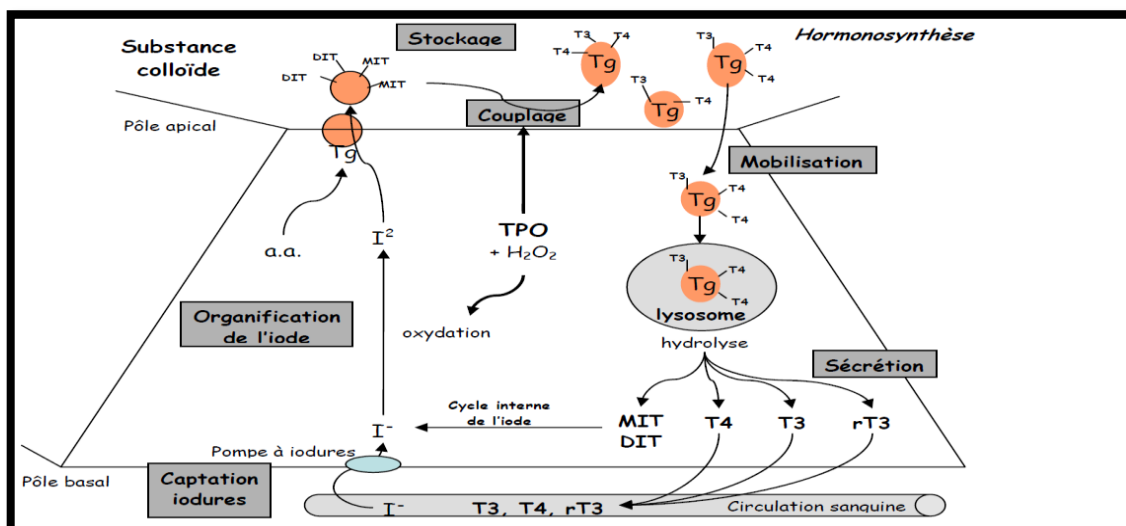
**Figure 2 :** Étapes de biosynthèse des catécholamines (TANGUY *et al.*, 2007).

### 2.1.2.2. Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées dans la glande thyroïde (BORG *et al.*, 2008).

- **Biosynthèse des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes dérivent des résidus tyrosine contenus dans la thyroglobuline. Un ou deux atomes d'iode sont inclus dans ces résidus aboutissant à la formation des iodotyrosines. Par un mécanisme de condensation, les iodothyronines sont formées à partir de deux résidus di-iodo-tyrosine (T4 ou thyroxine ou tétra-iodo-thyronine) ou d'un résidu mono-iodo-tyrosine (MIT) et d'un résidu di-iodo-tyrosine (DIT) (T3 ou tri-iodo-thyronine). Dans les lysosomes, la thyroglobuline est clivée par plusieurs enzymes de façon à libérer les hormones thyroïdiennes (VLAEMINCK-GUILLEM., 2011). La T4 est une pro hormone qui subira une désiodation pour former l'hormone active T3 (BORG *et al.*, 2008).



**Figure 3 :** Les étapes de la synthèses hormonale thyroïdienne ( PEREZ., 2007 ).

### 2.1.3. Hormones stéroïdes

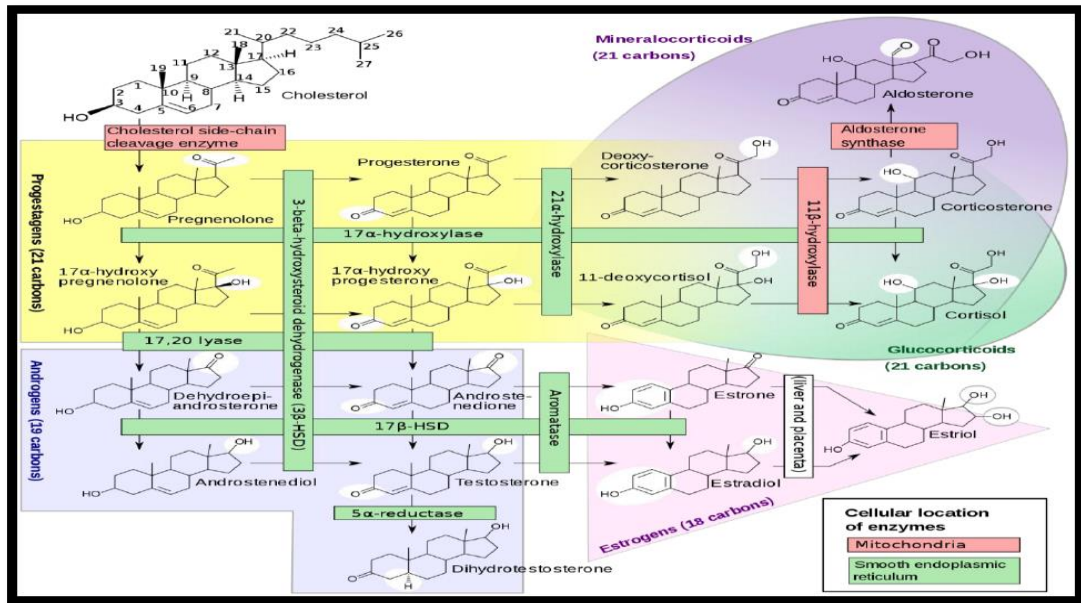
Synthétisées à partir du cholestérol par des cellules spécialisées du cortex surrénal, des ovaires, des testicules, et du placenta (LAMBERT., 2000) . le cortex surrénalien a une importance virale; il produit trois classes d'hormones stéroïdiennes : les glucocorticoïdes, les minéral corticoïdes et les androgènes (MARSHALL et *al.*, 2004) .

- **Biosynthèse des hormones stéroïdes**

Le cholestérol est la substance de base des hormones stéroïdiennes. Il est synthétisé dans le foie et dans les glandes endocrines à partir de l'acide acétique activé (acétyl COA) et en passant par des stades intermédiaires (squalène. lanostérol...). Le placenta. qui produit également des hormones stéroïdiennes (ABIVEN et *al.*, 2004) .

Les hormones stéroïdes exercent leurs effets de deux façons différentes. Premièrement, en diffusant vers le noyau de la cellule, elles modulent l'expression des gènes par une activation ou une inhibition de la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en acide ribonucléique messenger (ARNm) qui dicte la synthèse de nouvelles protéines. Ces effets se manifestent pendant des heures. Deuxièmement, ces hormones peuvent également agir au niveau de la membrane pour réguler l'activité de canaux ioniques. Toutefois, contrairement à la régulation de la transcription des gènes, cet effet s'exerce rapidement en l'espace de quelques secondes ou minutes.

La figure 4 présente un schéma de la biosynthèse de ces hormones dans les gonades (testicules et ovaires) et les tissus périphériques tels que les glandes surrénales (VAN COILLIE., 2011).



**Figure 04 :** biosynthèse des hormones stéroïdiennes ( VAN COILLIE., 2011).

### 1.1. Classification selon le critère de la solubilité

Selon la solubilité, on peut diviser les hormones en deux : hormones hydrosolubles et hormones liposolubles.

#### 1.1.1. Hormones hydrosolubles

Les hormones hydrosolubles (hormones peptidiques et catécholamines) ne traversent pas les membranes lipidiques. Elles sont stockées par les cellules qui les produisent dans des granules de sécrétion et libérées par exocytose, mécanisme soumis à régulation. Elles ne pénètrent pas dans les cellules cibles mais agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Il peut s'agir de récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à des protéines G. La fixation du ligand induit la synthèse d'acide adénosine mono phosphorique cyclique (AMPC) ou la libération de médiateurs lipidiques ou de calcium. D'autres récepteurs sont de « type cytokine » à un seul domaine transmembranaire.

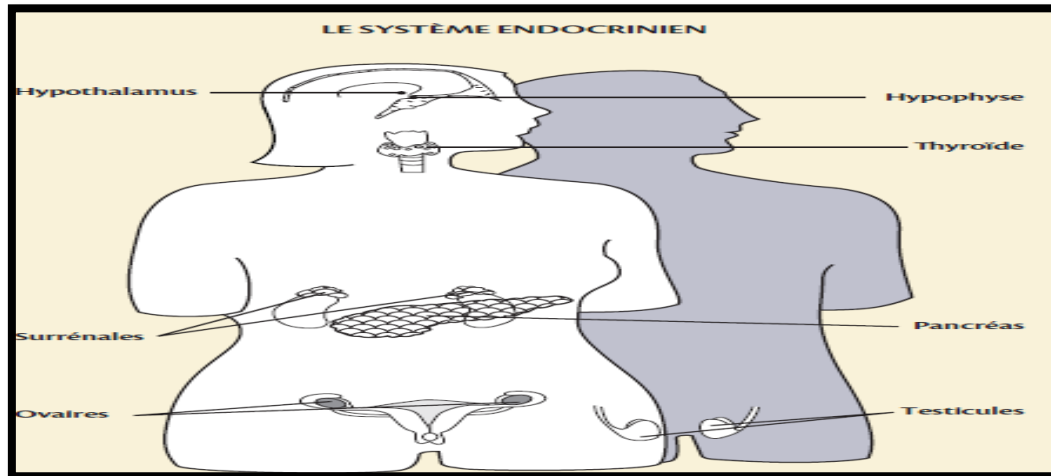
L'activation du récepteur se traduit par une dimérisation, une phosphorylation du récepteur et l'activation de kinases intracellulaires (ABIVEN et *al.*, 2004).

#### 1.1.2. Hormones liposolubles

Les hormones liposolubles (stéroïdes et hormones thyroïdiennes) traversent les membranes lipidiques. Elles sont sécrétées au fur et à mesure de leur synthèse et pénètrent dans les cellules cibles dans lesquelles elles se lient à des récepteurs cytoplasmiques ou nucléaires (ABIVEN et *al.*, 2004). Les hormones hydrophiles; catécholamines et hormones peptidiques, circulent le plus souvent sous forme libre (ABIVEN et *al.*, 2004).

## 2. Glandes endocrines

Ces glandes déversent leurs sécrétions (contenant des hormones) directement dans le sang. La thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales et la glande pituitaire sont des exemples de glandes endocrines. Puisqu'elles déversent leurs sécrétions directement dans le sang, elles ne sont pas munies de canaux d'évacuation (LETARTE et *al.*, 2004).



**Figure 05** : Schéma représentant système endocrine ( PARENT., 2009).

### 2.1. Hypophyse ou glande pituitaire

L'hypophyse est subdivisée en deux parties : l'adénohypophyse (lobe antérieur, lobe cystiforme et lobe tubéral), glandulaire, synthétisant les hormones antéhypophysaires et la neurohypophyse (éminence médiane, tige infundibulaire et lobe postérieur) nerveuse, réservoir d'hormones hypothalamiques (TROUILLAS et *al.*, 2007).

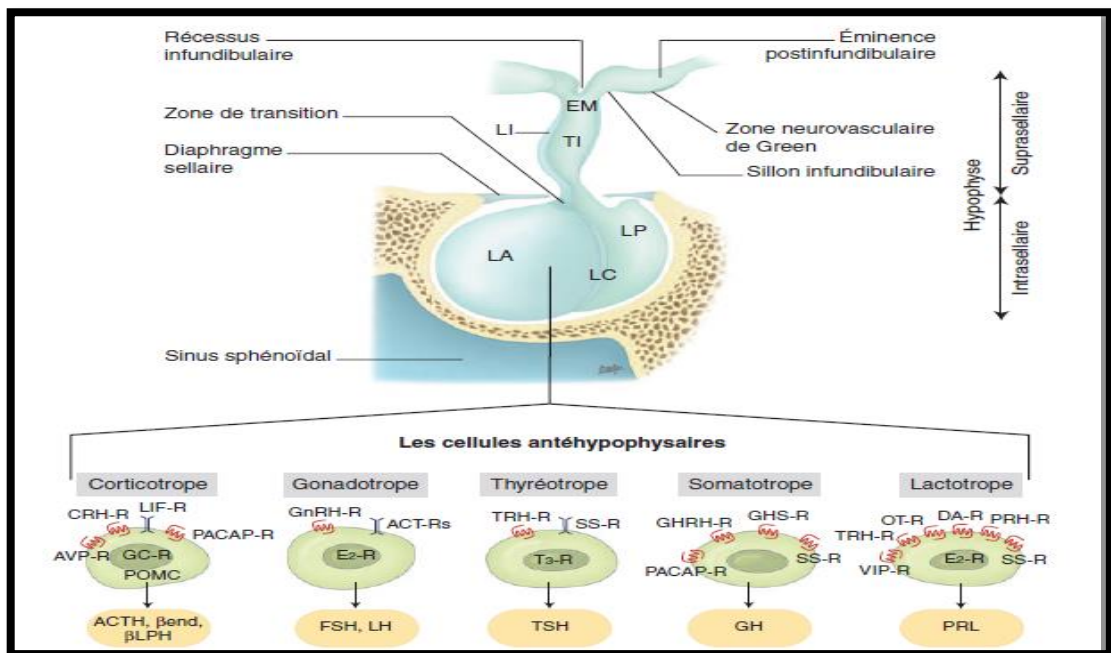
#### 2.1.1. Adénohypophyse (ou antéhypophyse)

L'épithélium glandulaire qui la compose est organisé en cordons constitués de 5 types cellulaires différents :

- cellules lactotropes, où est synthétisée et sécrétée la prolactine,
- somatotropes pour l'hormone de croissance (GH),
- gonadotropes pour les gonadotrophines (FSH et LH),
- corticotropes pour l'ACTH,
- thyrotropes pour la TSH (RAVEROT., 2005).

#### 2.1.2. Neurohypophyse (ou posthypophyse)

Elle est constituée par les terminaisons axonales de neurones de l'hypothalamus antérieur synthétisant des neuro-hormones (en particulier la vasopressine, ou ADH, et l'ocytocine) qui sont stockées puis libérées à ce niveau. Les axones de ces neurones cheminent dans la tige pituitaire. La posthypophyse n'a donc pas une structure glandulaire (RAVEROT., 2005).



**Figure 06** : Schéma théorique de l'hypophyse humaine (TROUILLAS *et al.*, 2007).

## 2.2. Thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine située dans la région cervicale médiane basse, formée de deux lobes reliés par un isthme, pesant entre 15 et 30 g. Elle est organisée en follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres (50 à 500). Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires (thyrocytes) délimitant une cavité - l'espace folliculaire - contenant la substance colloïde. Les thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande.

Il s'agit de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement : exocrine vers la cavité folliculaire et endocrine vers la circulation sanguine.

La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse de thyrocalcitonine (PÉREZ., 2007).

## 2.3. Parathyroïdes

Quatre glandes parathyroïdes situées à la face postérieure de la thyroïde. Ce sont des glandes endocrines qui élaborent l'hormone parathyroïdienne ou parathormone, hypercalcémies. Glande coronale entourée d'une capsule conjonctive. Des cordons anastomoses entre eux séparés par un tissu conjonctif vascularisé et riche en fibres de réticuline (KOHLER., 2011).

## 2.4. Glande surrénale

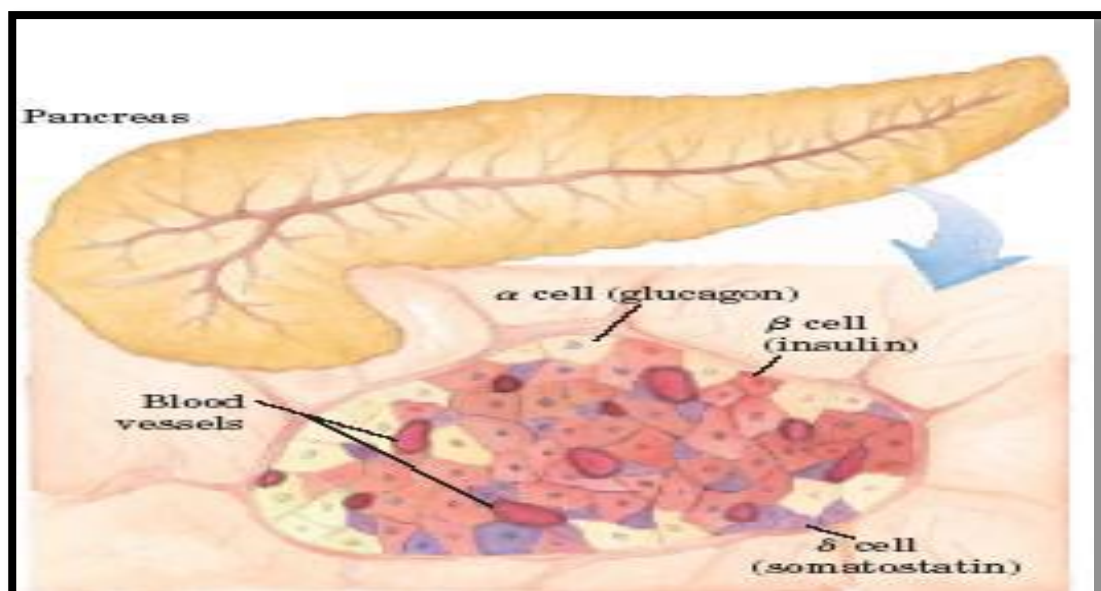
Les surrénales sont deux formations glandulaires situées à la partie supérieure et antérieure de chaque rein (RAVEROT., 2005). Elles sont composées d'une partie centrale, la corticosurrénale se développe à partir du mésoblaste (siège de la synthèse de catécholamines).

En périphérie, la médullosurrénale prend naissance à partir du neuroectoblaste (TISSIER et *al.*, 2007). C' est le siège de la synthèse d'hormones stéroïdiennes de différents types :

- Minéral corticoïdes, dont le produit final est l'aldostérone dans la zone glomérule.
- Glucocorticoïdes, dont le produit final est le cortisol dans la zone fasciculée.
- Androgènes faibles : déhydroépiandrostérone (DHEA) et delta 4 androsténédione dans la zone réticulée (RAVEROT., 2005).

## 2.5. Pancréas

Est une glande double, à la fois exocrine et endocrine, située dans une anse du duodénum. La glande endocrine est représentée par de petits îlots cellulaires disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300  $\mu$ m et dont le total ne représente guère que 1% environ de la glande, soit un poids total de (1 à 2 g). Les sécrétions de l'insuline rejoignent la circulation sanguine via le foie. Le pancréas sécrète plusieurs hormones (KEBIECHE., 2009).



**Figure 07** : Les systèmes endocriniens du pancréas (KEBIECHE., 2009).

### • Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine est la partie glandulaire acineuse composée et comporte donc les acinus pancréatiques et les canaux excréteurs (CATALA et *al.*, 2008).

### • Pancréas endocrine

Les îlots de Langerhans naissent, comme les acinus exocrines du pancréas, de la prolifération cellulaire des extrémités des tubes pancréatiques primitifs issus des bourgeons pancréatiques ventral et dorsal, proliférations endodermiques de la portion caudale de l'intestin antérieur (CATALA et *al.*, 2008).

### **3. Glandes exocrines**

les glandes exocrines dont le produit de sécrétion est acheminé vers l'extérieur ou dans un organe creux par un ou des canaux excréteurs. Parmi les principales glandes exocrines, on retrouve les glandes lacrymales qui sécrètent les larmes, les glandes sudoripares (la sueur), les glandes salivaires (la salive) et les glandes mammaires (le lait) (LETARTE et *al.*, 2004).

On distingue les glandes intra-épithéliales(unicellulaire ou pluricellulaire) et les épithéliums glandulaire situés dans le chorion sous-jacent (KOHLENER., 2011). Les glandes exocrines sont classées selon la nature de la sécrétion, l'organisation des cellules sécrétrices et selon le mode de sécrétion (HAKROUN., 2005).

### **4. Cellules endocrines**

Elles sont localisées principalement au fond des cryptes. Elles sécrètent plusieurs peptides dont les principaux sont le GIP (gastric inhibitory peptide), la sécrétine, la cholecystokinine, le peptide Y, le GLP-1 (glucagon like peptide 1) et l'entéroglucagon riche. Des corps cellulaires neuronaux y sont parfois visibles (SEIGNALET., 2004).

### **5. Modes d'action des hormones**

#### **5.1. Mode d'action par récepteurs transmembranaires**

Les hormones passent par l'espace extracellulaire, jouant le rôle de « signal » ou de «messenger »(premier messenger) et parviennent jusqu'à la cellule-cible. Pour les hormones autres que les hormones lipophiles l'extérieur de la membrane de la cellule-cible possède de récepteurs hormonaux spécifiques à chaque hormone, fixant celle-ci avec une haute affinité. Suite à cette liaison hormone-récepteur, et à certaines réactions entre les protéines cellulaires membranaires (et parfois aussi les phospholipides), il y a libération des seconds messagers à l'intérieur de la cellule. Parmi ceux-ci on distingue l'adénosinemonophosphate cyclique et la guanosine monophosphate cyclique (AMPc, GMPc), l'inositol-1.4.5-triphosphate (IP3) et le 1,2-diacylglycérol (DAG). Bien que la spécificité de l'action hormone soit liée aux récepteurs de la cellule-cible, beaucoup d'hormones peuvent avoir le même second messenger. De plus, la concentration de celui-ci dans la cellule peut être augmentée par une hormone mais diminuée par une autre. Les cellules possèdent souvent différents types de récepteurs pour une même et seule hormone (SILBERNAG et LANG., 2011).

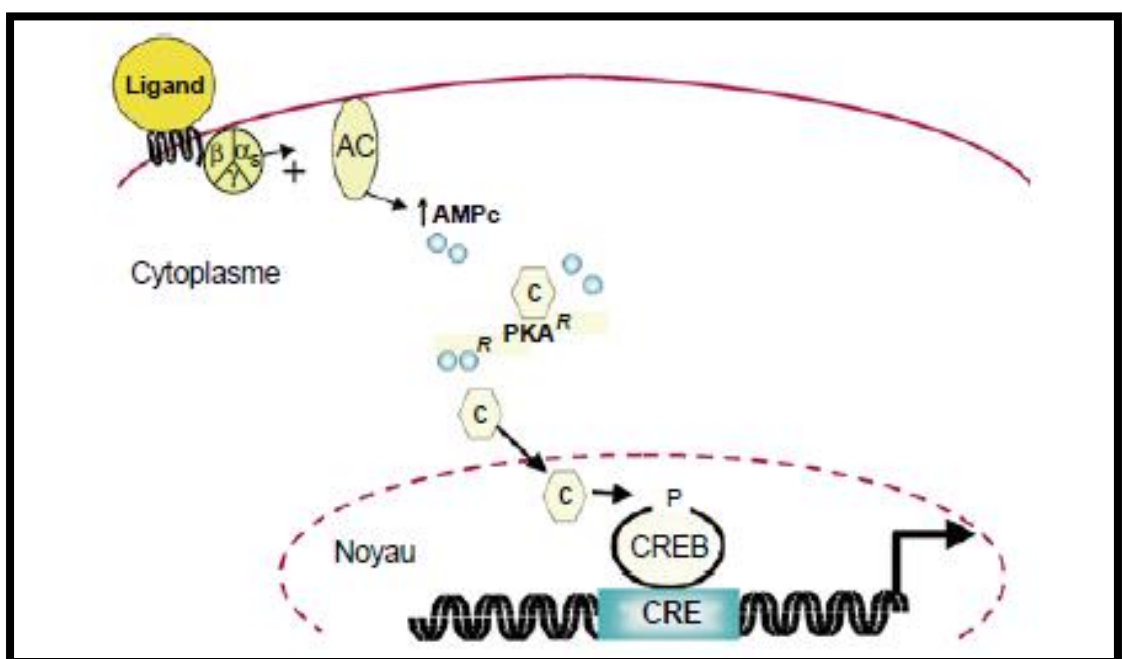
- **L'AMPc comme second messenger**

Pour qu'une réponse cellulaire faisant intervenir l'AMPc ait lieu, la membrane cellulaire de la cellule-cible doit contenir en plus du récepteur une protéine régulatrice des nucléotides liée à la guanidine ; cette protéine peut être stimulante et/ou inhibant, Gs et Gi (A). Ces protéines sont composées de trois sous-unités  $\alpha$  (ouai),  $\beta$  et  $\gamma$ . Au repos,  $\alpha$  est lié à la guanosine diphosphate (GDP). Lorsque l'hormone réagit avec le récepteur, le complexe H-R

ainsi formé se lie à la Gs-GDP (ou Gi-GDP). La GDP est alors remplacée par la guanosine triphosphate cytosolique (GTP) et au même instant  $\beta$ - $\gamma$  et H-R se partagent. Ce mécanisme requiert la présence de  $Mg^{2+}$ . L' $\alpha$ s-GTP ou  $\alpha$ i-GTP ainsi formée active l'adényl-cyclase intramembranaire, avec comme conséquence une élévation de l'AMPc tandis que l' $\alpha$ i-GTP (par l'intermédiaire de cofacteur sin connus, peut-être  $\gamma$ ) l'inhibe (chute de l'AMPc).

L'AMPc active les protéines kinases (type A) responsables de la phosphorylation des protéine.

La réponse spécifique de la cellule dépend de la nature de la protéine phosphorylée. Celle-ci est elle-même contrôlée par la protéine kinase présente dans cette même cellule cible (SILBERNAGL et DESPOPOULOS., 2008).



**Figure 08 :** Représentation schématique de la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) de la membrane cellulaire au noyau (ASSIE et *al.*, 2004) .

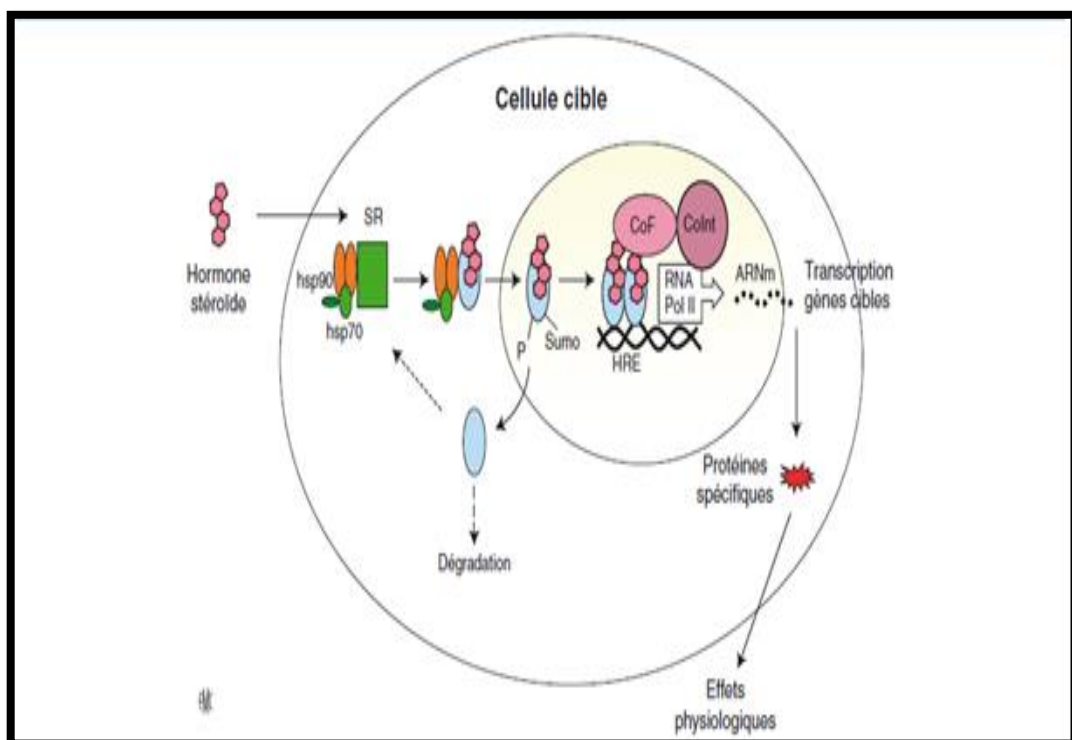
## 5.2. Mode d'action par récepteurs nucléaires

L'activation d'un récepteur nucléaire va induire une série d'événements conduisant à la modulation de l'expression des gènes. L'activité des récepteurs nucléaires est régulée par des coactivateurs et corépresseurs (BERTHERAT., 2004).

Les récepteurs nucléaires se lient à l'ADN dans les séquences régulatrices des gènes qu'ils contrôlent au niveau de séquences propres à chaque type de récepteur et dénommées « hormone response element » (HRE) (SILBERNAGL et DESPOPOULOS., 2008). Ces récepteurs nucléaires sont schématiquement regroupés en quatre types en fonction de la nature de leur ligand et de leur interaction avec l'acide désoxyribonucléique (ADN); le type I associe les récepteurs des hormones stéroïdes, le type II regroupe les récepteurs des hormones

thyroïdiennes, de l'acide rétinoïque, de la vitamine D, et des récepteurs de divers lipides alimentaires ; le type III est composé de récepteurs dit orphelins dont les facteur COUP, et le dernier type est représenté par les récepteurs orphelins monomériques du type SF1 ou NURR1 (LOMBES *et al.*, 2010).

Il en résulte un phénomène complexe de mobilisation de divers facteurs au niveau de l'ADN avec pour conséquence la transcription du gène cible et in fine, la synthèse de la protéine correspondante (SCIPPO *et al.*, 2007) .



**Figure 09** : Représentation schématique du mode d'action des hormones stéroïdes (LOMBES *et al.*, 2010).

## 6. Régulation de la sécrétion hormonale par rétroaction

La rétroaction «feedback » est un processus par lequel la réponse à un signal (par exemple, la réponse de la cellule à une stimulation hormonale) influence, par voie de retour, la structure émettrice du signal (dans l'exemple, la glande endocrine).

Dans la rétroaction positive (rare), la réponse va amplifier le signal original ce qui conduit à une réponse elle-même amplifiée, et ainsi de suite. Dans la rétroaction négative, la réponse du récepteur va réduire le signal déclencheur original. Comme la plupart des mécanismes de régulation de l'organisme, les actions des hormones sont soumises à une telle rétroaction négative. La principale action des hormones sur les cellules-cibles est de contrôler leur métabolisme, ceci de 3 façons :

1) modification de la configuration des enzymes (mécanismes allostériques), qui a pour conséquence une modification directe de l'activité enzymatique.

2) inhibition ou stimulation (induction) de la synthèse enzymatique.

3) modification de la disponibilité du substrat aux réactions enzymatiques, par exemple, par modification de la perméabilité membranaire. L'insuline utilise ces trois voies pour modifier la disponibilité intracellulaire du glucose. Pour cela, un «programme» cellulaire est initié par la phosphorylation intracellulaire des sous-unités  $\beta$  des récepteurs membranaires à l'insuline lorsque cette dernière entre à leur contact (SILBERNAG et LANG., 2011)

## 8. Fonctions des hormones

Les hormones servent au contrôle et à la régulation des fonctions de l'organisme. Leur libération est stimulée (ou inhibée) par des facteurs spécifiques.

Les hormones servent à contrôler le métabolisme, la régulation du milieu intérieur (circulation. pH, température. Equilibre hydroélectrolytique, etc.). De plus, ils dirigent la croissance et la maturation de l'organisme, les fonctions nécessaires à la reproduction, et enfin, les réponses de cet organisme face au milieu extérieur. Dans ce contrôle interviennent des stimulations venant du monde extérieur, des facteurs psycho-émotionnels, et enfin, des mécanismes de rétroaction en provenance de l'organisme lui-même (SILBERNAG et DESPOPOULOS., 2008).

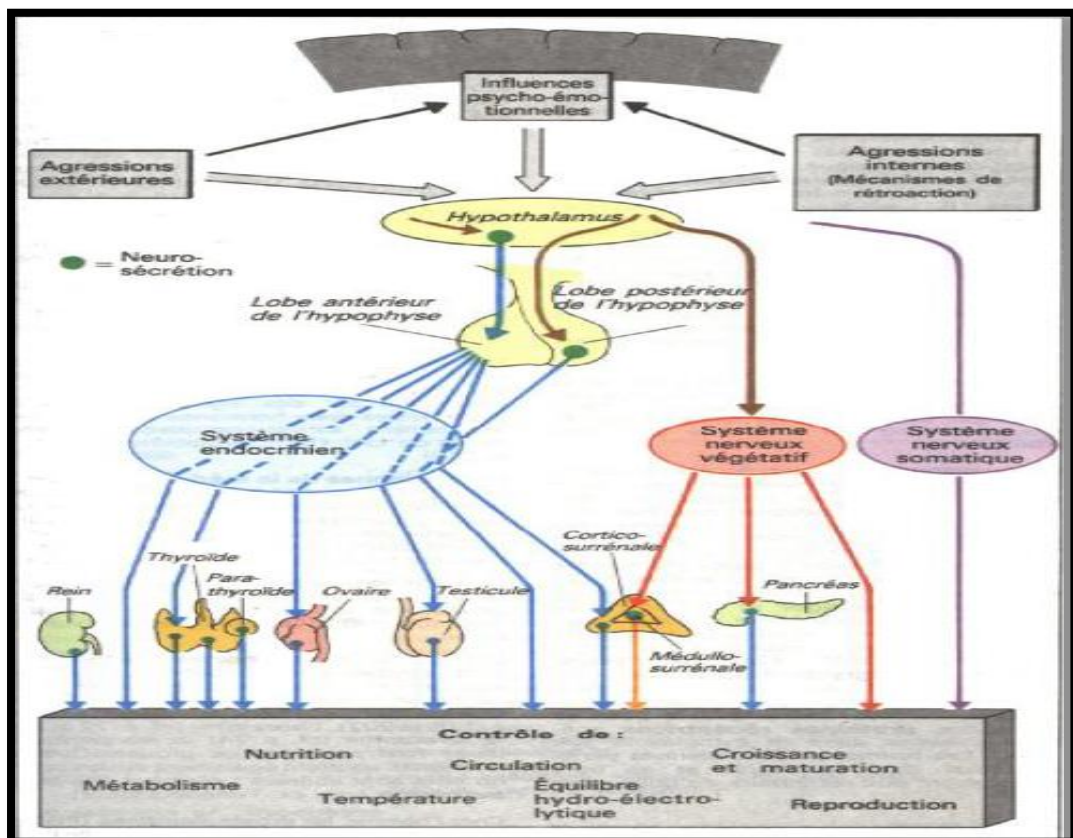


Figure 10 : les principale fonctions des hormones (SILBERNAG et DESPOPOULOS., 2008).

## 8.1. Équilibre hydro électrolytique

- **Hormone antidiurétique**

Elle contrôle en effet la réabsorption d'eau au niveau des tubes contourné distal et collecteur du néphron, assurant une élimination plus ou moins grande d'eau libre par les reins ( METAIS et al., 1990).

- **L'aldostérone**

L'aldostérone stimule la réabsorption du  $\text{Na}^+$  et l'excrétion  $\text{K}^+$  au niveau des cellules transportant le sel (RICHET et al., 1979).

- **Les catécholamines**

Ils augmentent la pression artérielle, donc la filtration glomérulaire et donc la diurèse (VALDIGUEIE ., 2000)

## 8.2. Métabolisme phosphocalcique

- **Parathormone**

Une diminution du  $\text{Ca}^+$  entraîne une augmentation de sécrétion de la parathormone et au contraire une augmentation du  $\text{Ca}^+$  est responsable d'une diminution de sécrétion de la PTH. Au total la PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant (VALDIGUEIE ., 2000).

- **Calcitonine**

Le CT stimule les capacités corporelles à s'adapter à une surcharge calcique. Au total, c'est une hormone hypocalcémiant ( COHEN et al., 2004).

- **Calcitriol**

L'effet du calcitriol est de fournir des quantités suffisantes de calcium et de phosphore au niveau de l'os pour permettre la minéralisation de ce dernier (VALDIGUEIE., 2000).

- **Hormones sexuelles**

Elles augmentent l'absorption intestinale du  $\text{Ca}^+$  et favorisent la synthèse de la trame protéique de l'os ainsi que sa minéralisation (VALDIGUEIE ., 2000).

- **Cortisol**

Il freine la minéralisation de l'os ainsi que la synthèse de la trame protéique. Par ailleurs, il diminue l'absorption intestinale du  $\text{Ca}^+$  (VALDIGUEIE ., 2000).

## 8.3. Métabolisme glucidique

- **L'insuline**

-Au niveau du foie : La phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate, sous l'action de l'hexokinase est contrôlée par l'insuline qui active aussi l'enzyme clef de la glycolyse.

-Au niveau du tissu adipeux: Elle augmente la captation et le métabolisme du glucose par l'adipocyte.

-Au niveau du muscle: Elle active le captage du glucose par la cellule et le métabolisme du glycogène (HENQUIN et GILON., 1995 ).

- **Les catécholamines**

sont favorisent : la glycogénolyse hépatique, la glycogénolyse musculaire et la sécrétion de glucagon ; inhibent l'insulinosécrétion par adrénérgique (VALDIGUEIE., 2000).

- **Le glucagon**

Il provoque une glycogénolyse franche et massive par activation du système des phosphorylases et active la néoglucogénèse et la lipolyse (VALDIGUEIE ., 2000).

- **Le cortisol**

Il active la lipolyse et la protéolyse et stimule la néoglucogénèse à partir des aminoacides (VALDIGUEIE ., 2000).

#### **8.4. Métabolisme lipidique**

- **L'insuline**

- Au niveau des lipides plasmatiques, Ils sont épurés grâce à l'action de la lipoprotéine Upase dont la synthèse tissulaire nécessite la présence d'insuline.

- Au niveau du tissu adipeux, L'insuline stimule la lipogénèse et inhibe la lipolyse.

- Au niveau du foie, l'action est grossièrement comparable à celle du tissu adipeux.

- **Glucagon - ACTH -T3-T4 - Cortisol**

Stimule la lipolyse. Son action hyperglycémiant s'explique par l'augmentation des acides aminés précurseurs de la néoglucogénèse et inhibe la lipogénèse (TURPIN et al., 1995).

#### **8.5. Métabolisme azoté**

- **Insuline**

Elle freine la néoglucogénèse et favorise la biosynthèse protéique en augmentant la production énergétique d'origine glucidique (VALDIGUEIE ., 2000).

- **Hormone de croissance**

Elle stimule la biosynthèse des protéines, provoquant ainsi une rétention azotée et un bilan azoté positif (VALDIGUEIE ., 2000).

- **Androgènes**

Elles entraînent une stimulation générale de la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines (VALDIGUEIE ., 2000).

- **Glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes accélèrent le catabolisme protidique. Ils provoquent une fuite urinaire azotée, augmentent la néoglucogenèse et rendent donc la balance azotée négative (STRYER., 1995).

### **8.6. Effets sur la croissance et le développement**

- **Les hormones thyroïdiennes**

Les HT sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os (VALDIGUEIE., 2000).

- **La testostérone**

La testostérone accélère la vitesse de croissance et la maturation osseuse. Elle est responsable du pic de croissance pubertaire (CROSNIER ., 2008).

### **8.7. Cœur et circulation**

- **Les glucocorticoïdes**

Ils provoquent une augmentation de la force de contraction cardiaque et une vasoconstriction périphérique. Ces deux phénomènes sont dus à une augmentation de l'effet des catécholamines. De plus, les glucocorticoïdes favorisent la formation de l'angiotensinogène (GOICHOT et VINZIO ., 2007).

- **Hormones thyroïdiennes**

Les HT agissent directement sur le cœur et le système circulatoire. La T3 agit après la fixation sur la récepteur nucléaire spécifique des les cellules myocardiques en augmentant la transcription de certains gènes. Un effet extranucléaire a également été rapporté (LORCY et KLEIN., 2005).

## **9. Interactions entre système immunitaire, système nerveux et système endocrinien**

La commande exercée par le système nerveux central sur les glandes endocrines est expliquée depuis longtemps. Le cerveau agit sur l'hypothalamus, l'hypothalamus agit sur l'hypophyse, l'hypophyse agit sur les glandes endocrines : thyroïde, surrénales, testicules et ovaires. Les interactions entre les trois systèmes sont réalisées par des contacts directs entre cellules immunes d'une part, cellules nerveuses ou endocrines.

D'autre part, contacts rendus possibles par des molécules d'adhésion. Cependant le principal moyen de communication est constitué par des messagers qui vont se fixer sur des récepteurs membranaires : Certains médiateurs fabriqués par l'un des systèmes (neuropeptides pour le système nerveux, cytokines pour le système immunitaire et hormones pour le système endocrinien) rencontrent des récepteurs sur les cellules des deux autres systèmes (SILBERNAG et DESPOPOULOS., 2008).

## **10. Dosage en endocrinologie**

L'endocrinologie est une spécialité où la clinique et la biologie sont indissociables : le diagnostic clinique est confirmé par le dosage d'hormones ou de leurs actions sur des effecteurs. Les premiers dosages hormonaux ont été réalisés en mesurant l'effet chez l'animal de l'administration d'un échantillon à tester (dosage biologique) :

on peut citer l'injection d'urine humaine chez la lapine, permettant le dosage de hCG urinaire en comptant les points d'ovulation au niveau des ovaires (technique de Friedman). Ces techniques ont laissé la place à des techniques fondées essentiellement sur l'immunologie et la biochimie (KAMOUN., 1997).

- **Techniques immunologiques**

Ces techniques sont les plus répandues : elles consistent à utiliser des anticorps spécifiques des hormones. Les techniques classiques de dosage sont RIA, IRMA ou Elisa. Aujourd'hui apparaissent, notamment avec l'avènement des automates, des techniques nouvelles dérivées de ces techniques fondamentales (KAMOUN., 1997).

- **Techniques biochimiques**

La biochimie garde une place essentielle dans le dosage des hormones, en permettant de :

- purifier des échantillons avant dosage immunologique : ce procédé permet l'élimination de composés qui interfèrent avec le composé à doser ;
- doser directement certains composés qui possèdent des propriétés physicochimiques particulières (KAMOUN., 1997).

- **Chromatographie**

La chromatographie permet de séparer des hormones d'un échantillon en faisant migrer celui-ci à travers une phase stationnaire, en faisant intervenir des mécanismes physicochimiques variables : séparation selon la taille (chromatographie d'exclusion), selon la charge (chromatographie échangeuse d'ions), selon l'affinité pour une molécule (chromatographie d'adsorption/affinité), selon l'hydrophobicité (chromatographie de partage) (KAMOUN., 1997).

- **Spectroscopie**

La spectroscopie regroupe un ensemble de techniques optiques qui consistent à soumettre une substance en solution à des ondes lumineuses de longueur d'onde définie et à mesurer l'absorption (spectrométrie) ou l'émission de lumière après excitation (spectrofluorimétrie). Ces techniques sont utilisables pour certaines substances qui ont des propriétés d'absorption ou de fluorescence particulières. Ces techniques sont utilisées pour identifier et quantifier une hormone dans une fraction de chromatographie ou pour révéler des immunodosages (ASSIE., 2004).

## **CHAPITRE II : L'OBESITE**

## CHAPITRE II : L'OBESITE

### 1. Définition

L'obésité est définie à partir de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport poids en kilogrammes divisé par la taille exprimée en mètres élevée au carré ( $\text{kg/m}^2$ ) (JOURET et TAUBER., 2004). Chez l'adulte (après 18 ans), l'obésité est définie par un IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , associée à une augmentation du risque de comorbidité et de mortalité. Les seuils sont les mêmes chez l'homme et chez la femme (VAGUE et *al.*, 2003). Chez l'enfant, l'IMC varie au cours de la croissance : après une augmentation dans la première année de vie, l'IMC diminue pour atteindre un nadir vers 4-6 ans. La ré-ascension de l'IMC qui intervient ensuite est appelée « rebond d'adiposité ». Plus le rebond est précoce, plus le risque d'obésité à l'âge adulte est élevé (RABASA-LHORET., 2003). Chez les personnes âgées, l'IMC est naturellement plus élevé au-delà de 65 ans. Parce que la taille diminue et le poids a tendance à augmenter avec l'âge et jusqu'à 70 ans, l'IMC augmente d'à peu près  $1 \text{ kg/m}^2$  tous les 10 ans (VERLAG., 2009). L'obésité est caractérisée par une accumulation de graisses dans le tissu adipeux, provoquant une augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres (HAMZA., 2011). L'obésité est une maladie chronique, sa gravité tient aux complications cardiovasculaires, pulmonaires, ostéo-articulaires et métaboliques qu'elle induit. Elle est à l'origine d'une mauvaise qualité de vie et d'incapacité professionnelle et est associée à une augmentation de l'incidence de certains cancers (sein, colon, endomètre). Son traitement est difficile (SCHLIENGER., 2006). Dans la pratique, le médecin considère le plus souvent l'obésité comme une maladie à trois ou quatre dimensions : aspect génétique, bilan calorique, conséquences psychologiques, complications (PEPELIER et DELBOT., 1998).

### 2. Classification

L'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$  permet de classer le patient comme obèse (tableau 02) (VERLAG ., 2009).

**Tableau 02** : classification des obésités d'après l'OMS (SCHLIENGER et SIMON., 2003).

Classification	IMC	Risque de surmortalité ou de comorbidités
Référence	18,5-24,9	—
Surpoids	25,0-29,9	légèrement augmenté
<b>Obésité</b>		
■ I (modérée)	30-34,9	modérément augmenté
■ II (sévère)	35-39,9	fortement augmenté
■ III (morbide ou massive)	$\geq 40$	augmentation majeure, quasi inéluctable

Il est possible de définir deux types d'obésité l'obésité syndromique, et l'obésité commune. Chacune de ces situations présentent certaines caractéristiques intéressantes.

- **L'obésité syndromique**, consécutive à une atteinte génétique de la production de leptine, d'un déficit des récepteurs de la leptine ou de la mélanocortine (récepteurs MC4) et est une forme d'obésité inhabituelle et rare. Elle se traduit par une obésité morbide d'apparition précoce, une hyperphagie, des troubles du comportement et est parfois associée à un hypogonadisme ou à un déficit en hormone de croissance. Il est important d'évoquer ce diagnostic chez un patient présentant de tels symptômes en particulier une obésité morbide et une hyperphagie, conséquence d'un trouble du sentiment de satiété tel qu'il est rencontré dans le syndrome de Prader-Willi. Les moyens habituellement utilisés pour diminuer la prise alimentaire sont inopérants. Il faut dès lors trouver d'autres stratégies thérapeutiques (LECERF., 2001).

- **L'obésité commune**, par opposition aux maladies décrites ci-dessus due au défaut d'un seul gène, l'obésité commune présente une variation phénotypique continue et de façon prédominante un aspect multifactoriel et polygénique (LECERF., 2001).

### **3. Gènes liés à l'obésité**

#### **3.1. Formes monogéniques d'obésité**

Bien qu'on estime qu'il pourrait exister jusqu'à plus de 250 gènes et/ou loci responsables de l'obésité, très peu ont été directement impliqués dans l'étiologie de l'obésité jusqu'à ce jour. Il existe cependant quelques rares cas d'obésité dont la cause serait monogénique (due à une mutation au niveau d'un seul gène). Parmi les quelque 250 millions de cas d'obésité dans le monde, seulement 78 seraient le résultat de mutations au niveau d'un seul gène. Ces cas sont généralement atteints d'une forme sévère et précoce d'obésité. La grande majorité de ces formes monogéniques d'obésité impliquent des mutations dans le gène MC4R (63 cas sur 78), mutations qui sont dominantes comparativement aux mutations décrites dans les autres gènes, qui sont récessives (PERUSSE., 2004).

#### **3.2. Les gènes candidats**

Les gènes candidats sont des gènes qui sont choisis sur la base de leur rôle physiologique ou métabolique potentiel dans l'étiologie de l'obésité (gènes candidats fonctionnels) ou sur la base de leur position dans une région du génome (gène candidat par position) à proximité d'un locus responsable d'un syndrome génétique d'obésité (syndrome de Prader-Willi sur le chromosome 15q12) ou d'un locus associé à un trait quantitatif identifié par analyse de liaison génétique chez l'animal ou l'humain suite à un criblage génomique (POITOU *et al.*, 2012).

## **4. Epidémiologie**

### **4.1. Selon la zone géographique**

L'obésité existe désormais dans tous les pays du monde. La prévalence, particulièrement élevée dans certains pays industrialisés, augmente aussi dans les pays en voie de développement. L'obésité semble peu fréquente en Afrique et en Asie, mais cela n'est vrai que dans les zones rurales, car la maladie se développe dans les zones urbaines. En Europe, la prévalence de l'obésité est estimée entre 10 et 20 % chez les hommes et 10 à 25% chez les femmes. Toutefois, les résultats varient considérablement selon les pays et les régions. La prévalence de l'obésité est la plus forte en Lituanie et la plus faible en Suède. Elle est particulièrement élevée (20 à 45% ) chez les femmes des pays Européens du Sud, comme l'Espagne ou le Portugal, et de l'Est, comme la Pologne et l'ex-URSS (RACCAH., 2000).

### **4.2. Évolution dans le temps**

La prévalence de l'obésité augmente de façon alarmante dans les pays développés, mais également dans les pays en cours d'industrialisation, comme la Chine. Le phénomène est particulièrement grave aux États-Unis. Cela est observé dans tous les groupes ethniques et dans les 2 sexes. La prévalence de l'obésité est passée de 12% à 19,7% chez les hommes et de 14,8 à 24,7 % pour les femmes (RACCAH., 2000).

## **5. Diagnostic**

L'évaluation de l'obésité repose sur l'analyse de 2 paramètres qui jouent un rôle indépendant par rapport aux complications de la maladie : l'excès de masse grasse et la répartition du tissu adipeux (RACCAH., 2000).

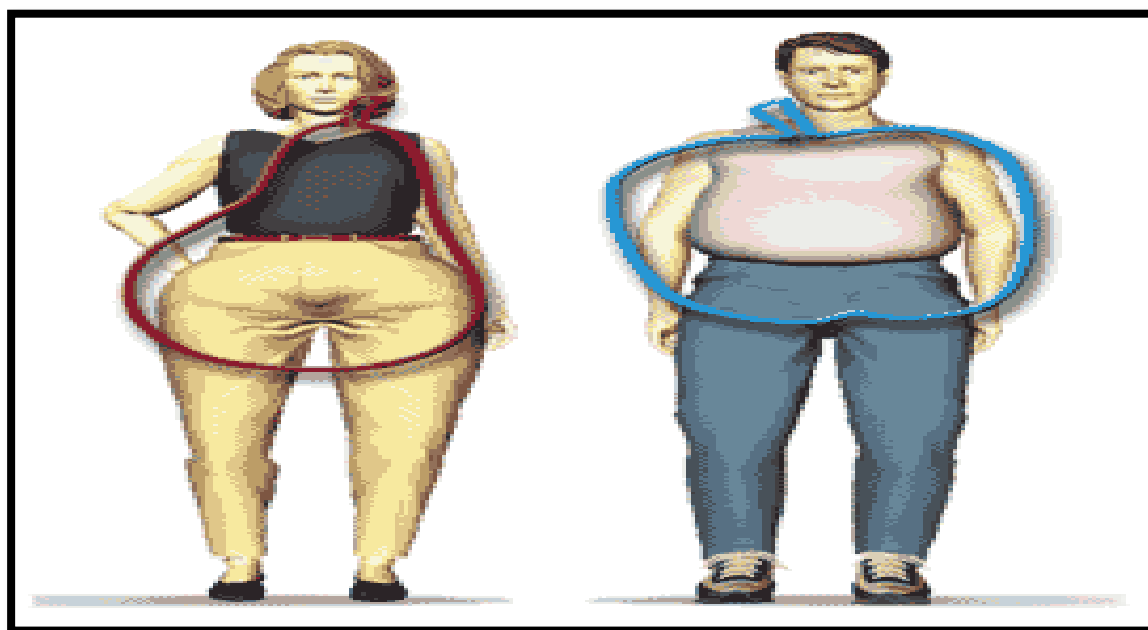
### **5.1. Excès de masse grasse**

L'indice de masse corporelle (IMC) reflète de la corpulence, est couramment utilisé pour estimer l'adiposité (THIBAUT et *al.*, 2011). L'indice de Quételet (poids en kilogramme divisé par la taille, en mètre, élevée au carré) développé en 1869, est universellement accepté pour définir l'obésité chez l'adulte car il est bien corrélé avec la masse grasse ( $r = 0,7-0,8$ ). Le choix chez l'enfant implicite et soucieux de la continuité entre les méthodes, s'est aussi porté sur lui. La capacité de cet indice à détecter l'obésité chez des adolescents de différentes origines ethniques en prenant les plis cutanés comme référence montre une spécificité élevée pour détecter tant le surpoids (86,1-88 %) que l'obésité (96,3-100 %), mais une sensibilité très variable et relativement faible (4,3-75 %) pour le risque de surpoids et pour la présence du surpoids 14,3-60% (FRELUT., 2001). L'utilisation de IMC pour définir l'obésité a néanmoins des limites, car cet indice ne tient pas compte de la composition corporelle qui peut être différente pour un même indice de masse corporelle, notamment en fonction de l'âge, du sexe et de l'activité physique. Par exemple, une valeur élevée de l'indice de masse

corporelle chez un travailleur de force ou un sportif de haut niveau, correspond masse musculaire importante et non pas à un excès de tissu adipeux (DUGAIL et FERRE., 2002).

## 5.2. Répartition du tissu adipeux

C'est Jean Vague qui avait décrit dès 1947 le caractère bipolaire des obésités. Il est maintenant convenu de distinguer d'un côté l'obésité androïde, caractérisée par une répartition du tissu graisseux à la partie supérieure du corps et en particulier abdominale et viscérale (RACCAH., 2000). Et de l'autre côté l'obésité gynoïde ou « glutéale » où l'excès de masse grasse siège principalement en regard des fesses et des cuisses, cette caractéristique importante est définie par un tour de taille (mesuré à midistance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le rebord costal sur la ligne axillaire) supérieur à 100 cm chez l'homme et 90 cm chez la femme. La mesure de ce paramètre anthropométrique doit compléter systématiquement l'IMC pour mieux préciser la nature des risques auxquels est exposé un sujet obèse (SCHLIENGER et SIMON., 2003). La mesure des circonférences au niveau de la taille et des hanches permet de calculer le rapport taille sur hanche. L'obésité androïde est définie chez l'homme par un rapport taille sur hanche supérieur à 1 et chez la femme par un rapport supérieur à 0,85 (RACCAH., 2000).



**Figure 11** : types d'obésité selon la répartition des graisses (ANONYME., 2015).

## 6. Physiopathologie

### 6.1. Facteurs associés et facteurs étiologiques du surpoids et de l'obésité

Bien que résultant d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses, l'étiologie du surpoids et de l'obésité commune (par opposition aux obésités secondaires) est complexe et multifactorielle. De nombreux facteurs, modifiables ou non, ont été identifiés comme étant associés au surpoids et à l'obésité chez l'enfant : facteurs

génétiques, biologiques, psychologiques, socioculturels et environnementaux, dont l'alimentation et la sédentarité (THIBAUT *et al.*, 2011).

#### **6.1.1. Différences en fonction du sexe**

La composition corporelle varie en fonction du sexe. Une femme présente une masse grasse plus importante qu'un homme de même poids et de même taille, soit respectivement 20 à 25 % et 15 à 20 % de la masse corporelle chez l'adulte jeune. Globalement, la prévalence de l'obésité tend à être plus importante chez la femme que chez l'homme dans la plupart des études, et notamment en Europe et aux États-Unis (OLIVIER *et GERARD.*, 1998).

#### **6.1.2. Effets de l'âge**

L'augmentation de la prévalence de l'obésité semble encore plus nette chez les sujets jeunes que chez les adultes. Cependant, les index pondéraux augmentent avec l'âge dans les 2 sexes, mais proportionnellement de manière plus importante chez la femme et ce jusqu'à 60 ans. Après 60 ans, la prévalence de l'obésité diminue. La composition corporelle change aussi avec l'âge, avec une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse. Le vieillissement affecte aussi la répartition du tissu adipeux, avec prédominance du tissu graisseux dans la partie supérieure du corps (DESPRES *et CLEMENT.*, 2013).

#### **6.1.3. Différences raciales et ethniques**

La prévalence de l'obésité est plus importante chez les femmes de race noire que chez les femmes de race blanche, quel que soit l'âge. Par exemple, 48,6 % des femmes de race noire ont un excès pondéral contre 33,2 % des femmes de race blanche aux États-Unis (RACCAH., 2000).

#### **6.1.4. facteurs prénataux**

Qui peuvent entraîner une surcharge pondérale chez les enfants de la naissance à cinq ans. Ils comprennent le tabagisme maternel, le diabète gestationnel et une surcharge pondérale chez la mère, avant et pendant la grossesse (ALISON *et al.*, 2008).

#### **6.1.5. Mode d'alimentation précoce**

Les modifications de conditions de vie telles qu'une alimentation disponible, riche en graisses animales, moins riche en glucides complexes, chez des peuples devenus sédentaires, semblent être un facteur d'augmentation des diabètes et de l'obésité dans le monde (FAGHERAZZI-PAGEL., 2002). L'alimentation des enfants obèses apporte nécessairement plus de calories que la quantité qui sera oxydée. Il est donc toujours nécessaire de comparer les termes de l'équation avant d'incriminer l'alimentation. Comme les adultes obèses, les adolescents obèses sous-déclarent leur consommation d'énergie. Les principaux déséquilibres observés sont dus à une consommation excessive d'aliments à haute densité énergétique,

c'est-à-dire gras et sucrés ou gras et salés. . Les glucides consommés en excès, notamment sous forme de sucreries et de boissons, sont une autre cause évidente de déséquilibre des rations (FRELUT., 2001). Le développement de l'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport et la dépense d'énergie. Ce déséquilibre énergétique chez les enfants provient principalement de l'inactivité physique (l'écoute fréquente de la télévision), de la consommation d'aliments très gras et à haute teneur énergétique (des collations, des boissons avec sucre ajouté, des produits de la restauration rapide) et de la consommation de grandes portions alimentaires.(WABITSCH., 2006). L'OMS rappelle qu'« une mauvaise alimentation est un facteur de risque de maladies non transmissibles et favorise le surpoids et l'obésité. Ce risque apparaît dès l'enfance et se renforce tout au long de la vie (THIBAUT et *al.*, 2011).

#### **6.1.6. Facteurs génétiques**

L'influence de facteurs génétiques a été démontrée à partir d'études portant sur des paires de jumeaux, sur des registres d'adoption et sur des familles. Le degré d'héritabilité de l'excès de masse grasse est de l'ordre de 25 à 40 %, celui de l'obésité abdominale de 50%. Les obésités monogéniques reproduisant certains modèles animaux sont tout à fait exceptionnelles chez l'homme (mutation du gène de la leptine ou de son récepteur MC4R) et se traduisent par des super obésités d'installation très précoce. Dans d'autres cas, l'obésité est un symptôme faisant partie d'un syndrome correspondant à des anomalies congénitales. Dans la grande majorité des cas la génétique détermine une susceptibilité à l'obésité. Les gènes de susceptibilité sont nombreux et probablement associés. L'hérédité est polygénique, même si 70 % des sujets obèses ont au moins un parent obèse.

Au total, l'expression phénotypique dépend souvent d'une interaction des facteurs de l'environnement (alimentation, stress, dépense énergétique) avec ces gènes. De plus, il est vraisemblable que certains gènes coopèrent pour l'apparition de l'obésité abdominale, du diabète, des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle (SCHLIENGER et SIMON., 2003).

#### **6.1.7. Facteurs environnementaux**

Ont joué un rôle considérable dans l'augmentation de l'incidence de l'obésité au cours des 10 dernières années, car les seuls facteurs génétiques ne peuvent expliquer une évolution aussi rapide. Paradoxalement, les apports énergétiques ont diminué, ce qui suggère que l'augmentation de la sédentarité ou d'autres modifications du mode de vie sont en cause (RACCAH., 2000).

#### **6.1.8. Facteurs psychosociaux : sociogénèse**

Dans les pays développés, l'obésité est plus fréquente dans les classes sociales défavorisées et notamment chez les femmes. Ainsi dans une étude anglaise, le BMI moyen des femmes ayant un faible niveau socioéconomique (classes IV et V) est plus élevé de deux

points que celui des femmes des classe I et II (soit 25,8 versus 23,8). La profession ne semble pas jouer de rôle direct. À l'inverse, l'obésité concerne plutôt les classes aisées dans les pays en voie de développement (LAURENT et WAYSFELD., 1998). Les facteurs psychosociaux augmentant potentiellement le risque d'obésité chez l'enfant comprennent le faible statut socio-économique, le fait d'être un enfant unique et de vivre avec un seul parent. Les contextes culturels et psychosociaux peuvent aussi influencer les attitudes alimentaires parentales et les interactions parent-enfant (WABITSCH., 2006).

#### **6.1.9. Durée du sommeil**

De nombreux travaux ont récemment porté sur la relation entre le sommeil et le risque de développer une obésité. La majorité des études transversales rapportent qu'une courte durée de sommeil (généralement moins de 6 heures par nuit) et, dans certaines études, une longue durée de sommeil (généralement plus de 8 heures par nuit) sont associées à la présence d'une obésité. Cette association varie selon l'âge ; elle est plus forte chez les individus plus jeunes. Les quelques études prospectives disponibles sur ce sujet suggèrent également une association inverse entre le nombre d'heures de sommeil rapporté et le gain de poids ou d'IMC dans le temps. Cette relation pourrait être expliquée par des apports caloriques augmentés en rapport avec des anomalies hormonales touchant la leptine et la ghréline (ELISHA et *al.*, 2013).

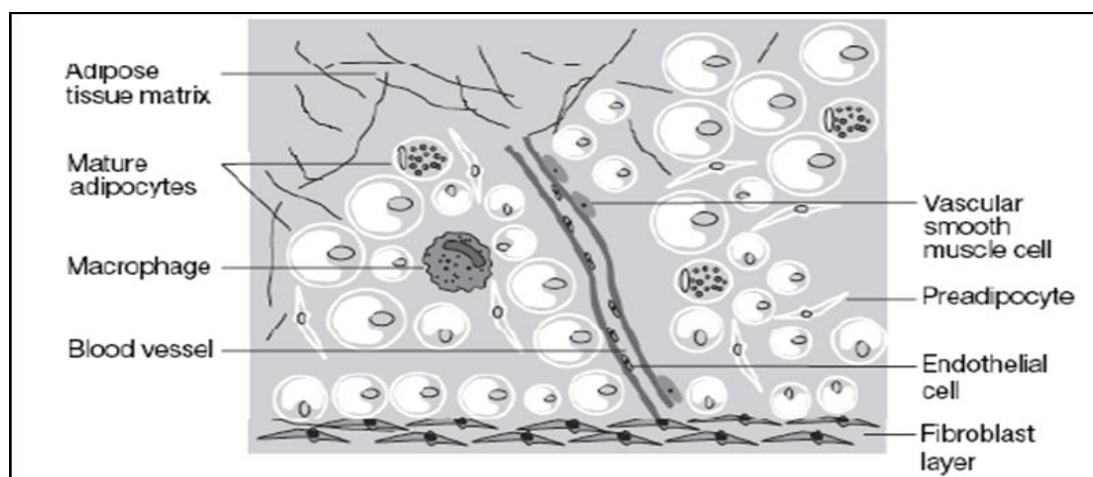
#### **6.2. Tissu adipeux**

Le tissu adipeux est un organe essentiel pour le stockage de l'énergie. Il représente environ 20% du poids du corps d'un sujet normal soit, pour un homme de 70 kg, environ 100 000 Kcal, il n'est plus considéré comme un simple lieu de stockage de l'énergie, mais comme un véritable organe endocrine (GUÉRITÉE et LECLÈRE., 2007). C'est un réservoir d'énergie régulé par des nerfs, des hormones, et des nutriments. Lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses de l'organisme, l'excès calorique est mis en réserve sous forme de triglycérides stockés dans les différents dépôts adipeux. À l'inverse, lorsque les apports caloriques sont insuffisants, les acides gras du tissu adipeux sont mobilisés et mis en circulation dans l'organisme où ils sont oxydés dans les tissus consommateurs d'énergie.

Il existe deux types de tissus adipeux bien distincts, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Le premier constitue la plus grande réserve d'énergie de l'organisme, son rôle essentiel est d'assurer le maintien de l'équilibre énergétique, le second est présent chez presque tous les endothermes nouveau-nés, son rôle majeur est de produire de l'énergie sous forme de chaleur à partir des triglycérides mis en réserve ou des acides gras provenant du tissu adipeux blanc (SOARES., 2005).

Les adipocytes du tissu adipeux blanc sont le site de stockage et de mobilisation des triglycérides, des vitamines liposolubles, du cholestérol mais aussi de certains polluants.

Les avancées les plus récentes ont mis en lumière le rôle de système endocrine (par exemple, sécrétion de leptine) et paracrine (par exemple, sécrétion d'angiotensinogène et de rénine). L'acquisition de nouveaux adipocytes reste possible tout au long de la vie, en dehors donc des périodes critiques classiques. L'obésité survient par hyperplasie (augmentation du nombre d'adipocytes) ou hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) (FRELUT., 2001).



**Figure 12 :** Compositions de tissu adipeux (IRIGARAY., 2012).

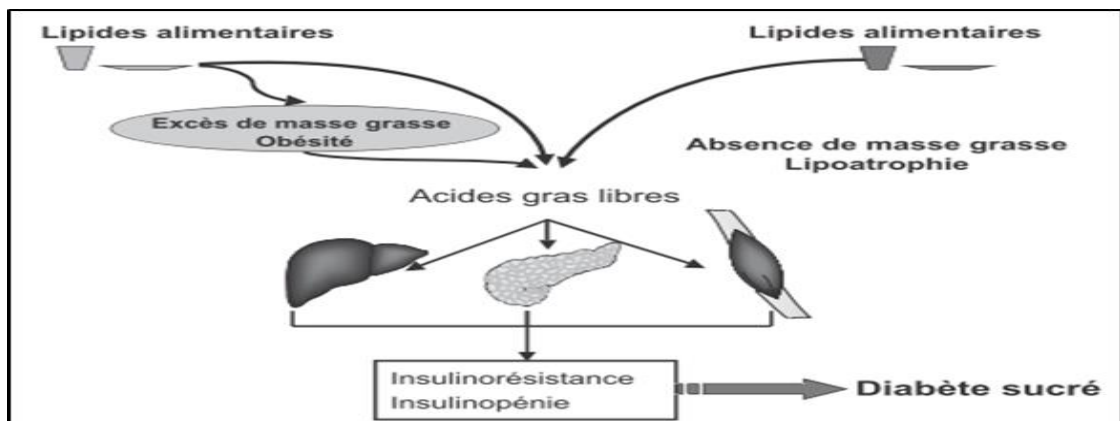
### 6.2.1. Rôle du tissu adipeux

Le tissu adipeux n'est pas un simple site de stockage de la masse grasse, mais aussi un organe qui sécrète de nombreuses substances ayant un rôle endocrine ou paracrine. La liste des substances produites par le tissu adipeux ayant un rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique et/ou l'action de l'insuline s'allonge sans cesse : leptine,  $TNF\ \alpha$ , résistine, adiponectine, IL6, ASP. La réversibilité des anomalies associée aux syndromes lipoatrophiques lors de la greffe de tissu adipeux ou l'amélioration des anomalies présentées par les souris ob/ob (déficientes en leptine) avec des injections de leptine, confirmant le rôle clef du tissu adipeux dans la régulation de l'homéostasie énergétique et l'action de l'insuline.

Deux grands types d'hypothèses existent pour expliquer le rôle délétère du tissu adipeux

-celui-ci sécrète des substances qui affectent le fonctionnement d'autres tissus ayant un rôle important dans le métabolisme glucidique et énergétique : foie, muscle et système nerveux central;

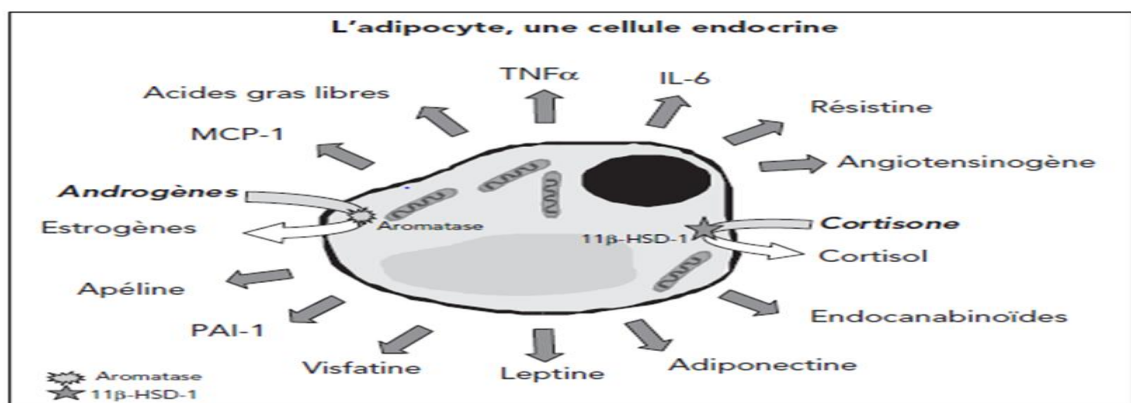
-une fois la capacité maximale de stockage atteinte, le tissu adipeux ne peut faire face à l'arrivée de nouvelles molécules d'acides gras. Ces acides gras se déposent dans différents tissus (foie, muscle, cellules pancréatiques  $\beta$ ), où ils exercent des effets délétères sur la sécrétion et la sensibilité à l'insuline. Une telle hypothèse permet d'expliquer la similarité des anomalies observées dans l'obésité et les lipoatrophies (RABASA-LHORET., 2003).



**Figure 13 :** Obésité et lipoatrophies. L'accumulation de lipides dans différents tissus pourrait favoriser l'apparition d'un diabète sucré (RABASA-LHORET., 2003).

### 6.2.2. Adipokines:

Le terme Adipokines inclue tous les peptides et protéines sécrétées par les adipocytes, c'est-à-dire les cytokines et les hormones, à l'exclusion des signaux exclusivement sécrétés par les autres types de cellules (comme les macrophages). Plus de cinquante adipokines ont déjà été identifiées, avec diverses structures et rôles fonctionnels (IRIGARAY., 2012).



**Figure 14 :** Les substances produites par le tissu adipeux (GUÉRITÉE et LECLÈRE., 2007).

#### a) La leptine

La leptine est principalement exprimée dans le tissu adipeux, mais elle est également produite dans d'autres tissus comme l'hypothalamus, l'hypophyse, le placenta,

l'estomac, le foie, le cerveau et le muscle. Est un puissant signal de satiété envoyé de la périphérie vers l'hypothalamus. Elle contrôle l'appétit et le poids, supprimant la prise alimentaire et stimulant la dépense énergétique (GUÉRITÉE et LECLÈRE., 2007). La leptine augmente l'oxydation des acides gras et inhibe la lipogenèse dans les tissus autres que le tissu adipeux . Elle inhibe également l'expression du SREB-1c dans le foie, le pancréas et le tissu adipeux, inhibant de la sorte la lipogenèse dans ces tissus (SOARES., 2005). Les taux de leptine sont corrélés avec la quantité de la masse grasse ; ils s'abaissent lors du jeûne et s'élèvent rapidement lors de la réalimentation (GUÉRITÉE et LECLÈRE., 2007).

#### **b) Adiponectine**

C'est une protéine synthétisée principalement et sécrétée par le tissu adipeux. L'adiponectine circule dans le plasma sous forme de trimère, d'hexamère ou sous forme multimérique de 12 ou 18 sous-unités. La forme de forte masse moléculaire peut être clivée pour produire des formes de faibles masses moléculaires qui peuvent elles-mêmes donner des éléments plus légers capables d'induire les effets de l'adiponectine aux cellules, en particulier aux hépatocytes. Par ailleurs, la partie globulaire de l'adiponectine peut augmenter l'oxydation des acides gras dans le muscle, probablement par une activation de AMPK .

L'expression transgénique d'adiponectine dans le tissu adipeux se traduit par une inhibition de la production hépatique de glucose et une meilleure tolérance au glucose (SOARES., 2005). Les taux plasmatiques d'adiponectine sont significativement diminués en cas d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et d'hyper-tension. Les obèses, qui sont plus enclins à développer un syndrome métabolique et un diabète de type 2, ont des taux sériques plus élevés de marqueurs inflammatoires issus du tissu adipeux, les adipokines inflammatoires : la CRP, le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 (IRIGARAY., 2012).

#### **c) Résistine**

La résistine est elle aussi produite par le tissu adipeux, elle a été découverte grâce à l'étude des ARN (acides ribonucléiques) messagers supprimés par les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux qui améliore la sensibilité à l'insuline en interagissant avec les récepteurs nucléaires PPAR).

Chez les rongeurs, cette protéine est hyperexprimée par le tissu adipeux dans de nombreux modèles d'obésité. Dans un modèle d'obésité induit par la diète, les taux circulants de résistine sont réduits lors de l'administration d'une thiazolidinédione, et l'administration d'un anticorps antirésistine améliore la glycémie et la sensibilité à

l'insuline. De plus, l'injection de résistine recombinante à ces mêmes animaux altère la glycémie et induit une insulino-résistance (RABASA-LHORET., 2003).

## **7. L'obésité d'origine endocrinienne**

Rentre dans cette catégorie les obésités :

### **7.1. L'obésité secondaires à un déficit hormonal**

il s'agit de déficit en hormone thyroïdienne et en hormone de croissance ou effecteurs de celle-ci. Les pseudo-hypoparathyroïdie sont placées dans le cadre des anomalies génétiques (FRELUT., 2001).

#### **7.1.1. L'hypothyroïdie**

désigne l'hypofonctionnement de la glande thyroïde, elle est responsable d'une diminution de la production hormonale et d'un état d'hypo-métabolisme. Les signes cliniques l'évoquant : frilosité, perte de cheveux, ongles cassants, asthénie et prise de poids inexplicée, et si c'est une adolescente, trouble des règles. L'hypothyroïdie est l'une des pathologies endocriniennes les plus fréquentes, sa prévalence est estimée entre 1% et 2% de la population. Elle touche plus volontiers les femmes que les hommes (sex-ratio de 1/10), son incidence augmente avec l'âge, principalement au-delà de la ménopause. Son installation est souvent lente et insidieuse, et sa symptomatologie est peu spécifique, si bien que le diagnostic peut être posé avec retard (LADSOUS et WEMEAU., 2009). L'hypothyroïdie prouvée biologiquement par la baisse de la thyroxine (T4) et l'augmentation de TSH. L'auto-immunité représente la cause la plus fréquente (LABOUREAU., 2009).

#### **7.1.2. Déficit en hormone de croissance**

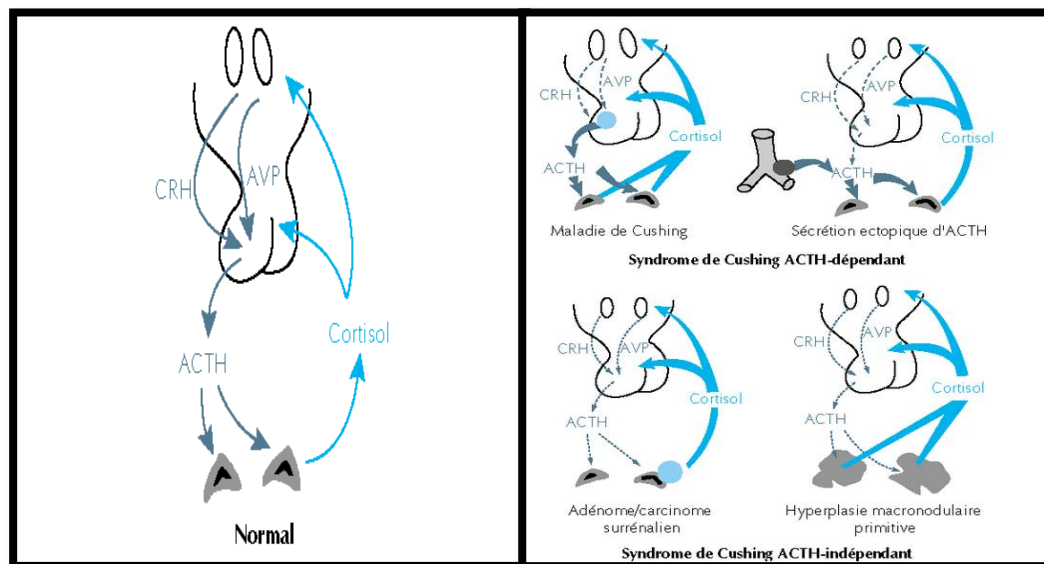
L'enfant a une tendance à la prise pondérale surtout au niveau abdominal avec insuffisance staturale. Le diagnostic positif sera établi par deux tests de stimulation de l'hormone de croissance déficitaire ( $< 20$  mU/L et une IGF-I abaissée). Une IRM hypothalamo-hypophysaire sera réalisée afin de visualiser la morphologie de l'hypophyse et son volume et également d'éliminer une tumeur cérébrale. Une prise de poids très importante et inexplicée sans accélération de la vitesse de croissance avec absence de satiété et trouble du comportement doit faire évoquer un syndrome hypothalamique et faire rechercher une tumeur hypothalamique. Une IRM cérébrale et hypophysaire sera alors réalisée (BJOURET et TAUBER., 2006).

### **7.2. L'obésité secondaires à une hypersécrétion hormonale**

- **Le syndrome de Cushing**

Le syndrome de Cushing est une maladie rare qui est la conséquence d'un excès de cortisol dans l'organisme. le cortisol est une hormone normalement fabriquée par les glandes surrénales (CHANSON., 2010). La sécrétion de cortisol par la corticosurrénale est contrôlée

par une hormone hypophysaire, ACTH (BERTHERAT., 2002). L'hypersécrétion chronique d'ACTH entraîne une hyperplasie surrénalienne et une hypersécrétion de cortisol (BERTHERAT., 2010). Les signes cliniques du syndrome de Cushing sont une prise de poids inexpliquée, un faciès lunaire avec répartition facio-tronculaire des graisses, des vergetures pourpres. Le diagnostic positif est basé sur le cortisol libre urinaire augmenté et une absence de freination au test à la dexaméthasone. La prise de glucocorticoïdes exogènes est la cause la plus fréquente d'hypercorticisme clinique. L'anamnèse permet le plus souvent de retrouver les prises médicamenteuses en cause. Le syndrome de Cushing endogène se divise classiquement entre les causes surrénaliennes (ACTH indépendantes) et les causes extra-surrénaliennes (ACTH dépendantes). Ces dernières sont les plus fréquentes et représentent plus des trois-quarts des cas (80 % de maladie de Cushing et 20 % de causes ectopiques). Parmi les causes ACTH indépendantes, les tumeurs unilatérales sont majoritaires avec environ 60 % d'adénomes et 40 % de corticosurrénales (GROUSSIN et *al.*, 2007).



**Figure 15 :** Diagnostic du syndrome de Cushing (TABARIN., 2000).

## 8. Complications

Elles sont dues à l'obésité et/ou à l'association à d'autres facteurs de risque.

### 8.1. Complications cardio-vasculaires

- HTA (hypertension artérielle), facteur majeur d'athérome : le poids et la TA évoluent de façon parallèle
- Insuffisance coronarienne (angor, mort subite, infarctus du myocarde) : l'obésité isolée constitue un facteur de risque indépendant.
- Insuffisance cardiaque:
  - Gauche : secondaire à l'obésité elle-même, mais aussi à l'HTA, et l'insuffisance coronarienne.

–Droite : en cas d'insuffisance respiratoire (la dyspnée d'effort est beaucoup plus fréquente)

- Les AVC (accidents vasculaires cérébraux) sont plus fréquents ; en revanche l'artérite des membres inférieurs semble peu favorisée par l'obésité.
- Insuffisance veineuse (d'origine mécanique) : surtout dans l'obésité gynoïde, prédisposant aux phlébites, aux embolies pulmonaires et aux troubles trophiques des membres inférieurs (ulcères variqueux) (RAVEROT., 2005).

## **8.2. Complications métaboliques**

Complications particulièrement importantes en cas de répartition abdominale du tissu adipeux (RAVEROT., 2005).

- **Diabète de type 2** :L'excès de graisse viscérale s'accompagne d'une résistance à l'insuline. Tant que les cellules bêta pancréatiques sont capables de compenser exactement cette résistance à l'insuline par une hypersécrétion insulinaire, la glycémie est équilibrée. Il faut donc que coexiste une 2<sup>e</sup> anomalie pour expliquer le développement d'un diabète non insulino- dépendant, c'est une anomalie de l'insulinosécrétion avec insulino-pénie relative par rapport à l'insulino- résistance. Dès que la capacité insulinosécrétoire pancréatique ne compense pas exactement la résistance à l'insuline, la glycémie s'élève, provoquant dans un 1<sup>er</sup> temps une hyperglycémie à jeun modérée, puis un vrai diabète de type 2 (RACCAH., 2000).
- Hyperlipoprotéïnémie de type IV (ou hypertriglycémie), en règle modérée, répondant bien au traitement.
- Diminution du HDL-cholestérol;
- Hyperuricémie s'aggravant lors des régimes.
- Stéatose hépatique fréquente, conséquence de ces désordres métaboliques (RAVEROT., 2005).

## **8.3. Complications mécaniques**

### **8.3.1. Respiratoires**

- Syndrome restrictif avec, au maximum, hypoventilation alvéolaire responsable d'hypoxie et d'hypercapnie chronique.
- Syndrome d'apnées du sommeil : à rechercher systématiquement (oxymétrie nocturne) dans les obésités majeures (présent dans 50 % des cas) ; responsable d'une somnolence diurne, de céphalées matinales et d'une polyglobulie (RAVEROT., 2005).

### **8.3.2. Ostéo-articulaires**

- Coxarthrose et gonarthrose.

- Fréquence accrue des nécroses ischémiques des têtes fémorales.
- Dorsalgies, lombalgies, sciatiques plus fréquentes (RAVEROT., 2005).

#### **8.4. Complications cutanées**

Infection cutanée des plis, en particulier mycotiques.

#### **8.5. Complications diverses**

- Retard à certains diagnostics (hernie étranglée).
- Chirurgie et anesthésie plus risquées.
- Risques carcinologiques :
  - Accroissement de la fréquence des cancers du sein et de l'endomètre par transformation au sein du tissu adipeux des androgènes en estrogènes, d'où une hyperœstrogénie relative.
  - Facteur de risque de cancer colique.
- Retentissement psychosocial.
- Chez la femme : syndrome des ovaires polykystiques et hypofertilité (RAVEROT., 2005).

### **9. Traitement**

Son but est de contrôler le poids afin d'améliorer la qualité de vie et de traiter les complications. Les différentes possibilités thérapeutiques sont utilisées en veillant à ne pas induire de troubles du comportement alimentaire ou de carences, à ne pas susciter de frustrations excessives et en évitant de fixer des objectifs pondéraux irréalistes sanctionnés inéluctablement par des échecs dont la répétition est à l'origine d'une autodépréciation confinant à la dépression et aboutissant à un renforcement de la maladie. La notion de poids idéal est à rejeter (SCHLIENGER et SIMON., 2003).

#### **9.1. Traitement préventif**

La prévention de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent est devenue une priorité de santé publique dans les pays industrialisés.

La première étape a prouvé qu'une politique de prévention des risques liés à l'alimentation est réalisable. La deuxième étape élargira les domaines de prévention pris en compte.

Les recommandations du groupe d'experts de l'INSERM en France sont donc centrées sur la nécessité de former et informer sur le diagnostic de l'obésité, de prévenir dès à présent par le rééquilibrage entre alimentation et activité physique, en luttant notamment contre la sédentarité et contre la stigmatisation des enfants obèses. L'activité physique doit être promue comme un facteur de bonne santé, ce d'autant qu'une activité physique régulière dans

l'enfance pourrait s'avérer une protection à l'âge adulte. Des possibilités de réglementation (FRELUT., 2001).

### **9.1.1. Régime**

La prescription diététique est un exercice difficile qui doit être personnalisé tout en appliquant des principes comportant une réduction de l'apport énergétique afin d'obtenir un bilan énergétique positif et un réassemblage des macronutriments sans sacrifier l'équilibre et la diversité alimentaire ni induire de troubles des comportements alimentaires. Elle doit être adaptée à chaque situation et intégrée à une prise en charge globale comportant une information et une éducation nutritionnelle, une approche comportementale et un programme d'activité physique. Elle est le pivot de la prescription et s'inscrit dans le long terme avec une modification durable des habitudes alimentaires. L'apport du savoir-faire d'un(e) diététicien(ne) est essentiel pour le succès de cette action thérapeutique incontournable (SCHLIENGER et SIMON., 2003).

### **9.1.2. L'activité physique**

–La reprise ou l'augmentation régulière de l'activité physique est indispensable à la réussite du traitement.

–La pratique régulière favorise la perte de poids en préservant la masse maigre, elle améliore les facteurs de risques cardiovasculaires et prévient ou retarde l'apparition d'un diabète de type 2.

–L'objectif prioritaire est de lutter contre la sédentarité en proposant une marche régulière de 20 à 40 minutes par jour.

–Son emploi doit être adapté à l'âge et aux complications (RAVEROT., 2005).

## **9.2. Pharmacothérapie**

- L'obésité abdominale est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et un amaigrissement de 5 à 10 % du poids de départ améliore sensiblement le profil de risque cardiovasculaire.

- Plusieurs médicaments de l'obésité ont été commercialisés et ont démontré leur capacité à doubler ou tripler le pourcentage de patients obèses obtenant et maintenant une perte pondérale de 5-10 % avec régime, tout en améliorant certains marqueurs/facteurs de risque cardiovasculaire. Aucun d'entre eux n'a, cependant, montré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires dans une étude prospective contrôlée versus placebo.

- La plupart des médicaments anorexigènes ont été associés à des événements cardiovasculaires spécifiques, directement dépendants de leur mécanisme d'action, et qui ont

amené à leur limitation d'emploi, puis à leur retrait (fenfluramine et dexfenfluramine, benfluorex, sibutramine).

- Les nouvelles approches pharmacologiques actuellement en cours de développement pour le traitement de l'obésité devront démontrer leur innocuité sur le plan cardiovasculaire et, si possible, leur efficacité à réduire les événements cardiovasculaires chez les personnes à risque, un défi difficile à relever.

- Les aléas récemment rencontrés par nombre de médicaments anti-obésité et la méfiance, tant des organismes officiels que des prescripteurs potentiels, freineront certainement la recherche pharmaceutique appliquée dans le domaine de l'obésité à l'avenir, malgré un besoin médical évident (SCHEEN et VAN GAAL., 2012).

### **9.3. Chirurgie**

Dans l'obésité massive, lorsque tout a été tenté à plusieurs reprises et que la perte pondérale est impossible à maintenir, ou même à atteindre, la chirurgie est le dernier recours. Son effet sur l'amélioration de la qualité de vie des patients très obèses a été démontré. Il est beaucoup plus marqué que lors de régimes. À long terme, les résultats diffèrent selon les études, et l'on attend les conclusions des divers protocoles prospectifs en cours un peu partout dans le monde. Les complications, comme l'anémie ou les déficits vitaminiques, peuvent être contrôlées par un suivi attentif. Le patient doit être informé des résultats attendus, des complications éventuelles, du type d'alimentation et de son contenu en graisses à suivre après l'opération, ainsi que des contrôles à poursuivre la vie durant sont indispensables (LAURENT et WAYSFELD., 1998).

**CHAPITRE III :**  
**LE DIABETE**

## CHAPITRE III . DIABETE

### 1. Définition du diabète sucré

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) (Organisation Mondiale de santé ou OMS., 1980). A l'origine, le terme " diabète " désignait diverses maladies caractérisées par une élimination importante d'urines, une déshydratation et une soif intense (CALOP et *al.*, 2008). Cette pathologie se distinguait par la saveur sucrée des urines et fut nommée diabète sucré (SHARMA et *al.*, 2008). Le diabète sucré est caractérisé par une hyperglycémie et des troubles du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines associés à des déficits absolus ou relatifs de l'action et/ou de la sécrétion d'insuline (OMS., 1980). Le diabète est actuellement défini par deux glycémies à jeun supérieures à 1.26 g/l soit 7 Mm (GRIMALDI et *al.*, 2001). Ce chiffre a été retenu par le corpus médical parce que c'est à partir de cette valeur seuil qu'apparaît le risque de survenue de complications microvasculaires, et en particulier la rétinopathie (GRIMALDI et *al.*, 2001). Des glycémies aux alentours de 2 g/l venant d'être découvertes chez un octogénaire doivent être respectées. Il n'y a aucune urgence à traiter. Au contraire une précipitation thérapeutique peut induire de redoutables accidents hypoglycémiques. Il est impératif de dédramatiser, attitude contradictoire avec la prescription immédiate d'un hypoglycémiant oral. La seule urgence est l'existence d'un amaigrissement avec polyurie et glycémie élevée (KAGAN., 1998). Les critères actuellement retenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 02:** Nouveaux critères diagnostiques des troubles de la glycorégulation (OMS et ADA., 1997).

Troubles de la glycorégulation	Glycémie à jeun	Glycémie quelle que soit l'heure + symptômes cliniques	Glycémie 2 h après 75g de glucose
<b>Diabète</b>	$\geq 1,26 \text{ g.l}^{-1}$ ( 7 mmol.l <sup>-1</sup> )	$\geq 2 \text{ g.l}^{-1}$ ( 11 mmol.l <sup>-1</sup> )	$\geq 2 \text{ g.l}^{-1}$ ( 11 mmol.l <sup>-1</sup> )
<b>Glycorégulation anormale</b>	Glycémie à jeun modérément élevée $\geq 1,10$ et $< 1,26 \text{ g.l}^{-1}$ ( 7 mmol.l <sup>-1</sup> )		Intolérance au glucose $\geq 1,40 \text{ g.l}^{-1}$ ( 7,8 mmol.l <sup>-1</sup> ) et $< 2 \text{ g.l}^{-1}$ ( 11 mmol.l <sup>-1</sup> )
<b>Normale</b>	$< 1.10 \text{ g.l}^{-1}$ ( 6,1mmol.l <sup>-1</sup> )		$< 1.40 \text{ g.l}^{-1}$ ( 7,8 mmol.l <sup>-1</sup> )

## 2. Régulation de la glycémie

### 2.1. Régulation à court terme : insuline et glucagon

La régulation de la glycémie (taux de sucre circulant dans le sang) met en jeu le pancréas et les hormones qu'il produit : l'insuline et le glucagon. L'insuline, surtout, agit sur le foie et sur les muscles pour y faire pénétrer le glucose sanguin et ainsi, réduire la glycémie (MARRE., 2008).

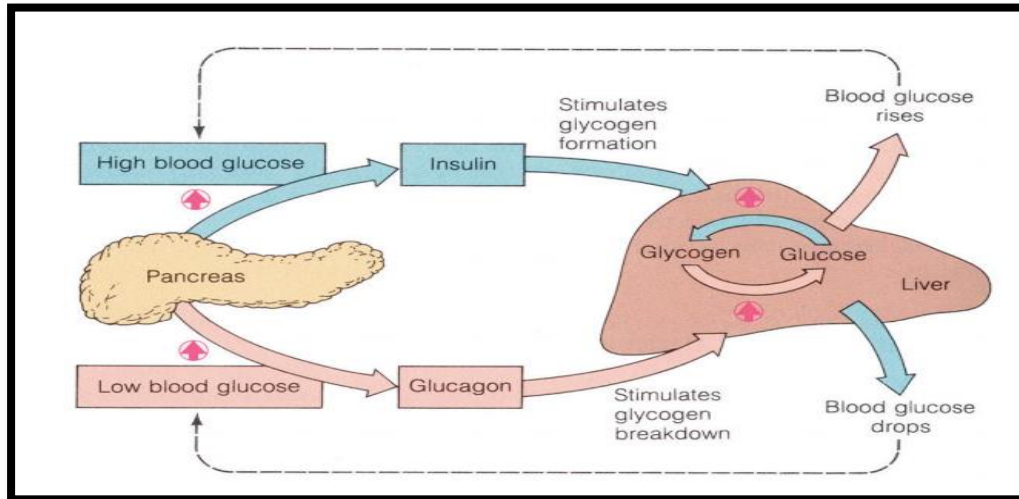


Figure 16 : Régulation de la glycémie (ANONYME., 2015).

### 2.2. Autres hormones impliquées dans la régulation de la glycémie

#### 2.2.1. Glucocorticoïdes

Stimule la néoglucogenèse par une augmentation de la libération des AA et par le maintien des réserves en glycogène (Raynaud., 2007).

#### 2.2.2. Hormone de croissance

Très importante en période de jeûne. Elle induit:

- Diminution de la captation du glucose par le muscle
- Augmentation de la lipolyse
- Augmentation de la glycolyse hépatique (Raynaud., 2007).

#### 2.2.3. Hormones thyroïdiennes

•À faibles doses:

- Augmentation de la glycolyse induite par l'insuline
- Augmentation de la captation (musculaire) du glucose
- Plutôt hypoglycémiant

•À fortes doses:

- Augmentation de l'absorption, de la glycolyse, de la néoglucogenèse
- Plutôt hyperglycémiant (Raynaud., 2007).

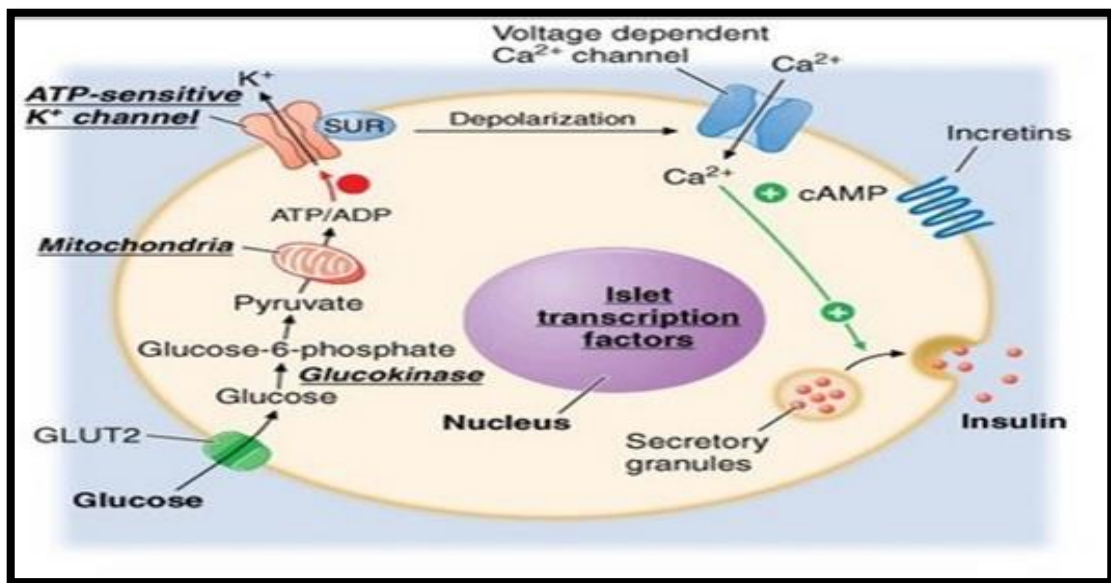
#### **2.2.4. Catécholamines**

- Glycémie < 4 mmol/L
- Augmente la sécrétion par la médullosurrénale
- Augmente la sécrétion de NAD par les terminaisons nerveuses sympathiques
- Adrénaline:
  - Augmente la glycogénolyse hépatique
  - Augmente la sécrétion de glucagon
  - Diminue la sécrétion d'insuline
- Noradrénaline : à forte concentration, diminue la sécrétion d'insuline.
- Stimulation des enzymes généralisée:
  - augmente la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes
  - diminue la sécrétion d'insuline
  - Effet lipolytique puissant(Raynaud., 2007).

#### **3. Diabète et insuline**

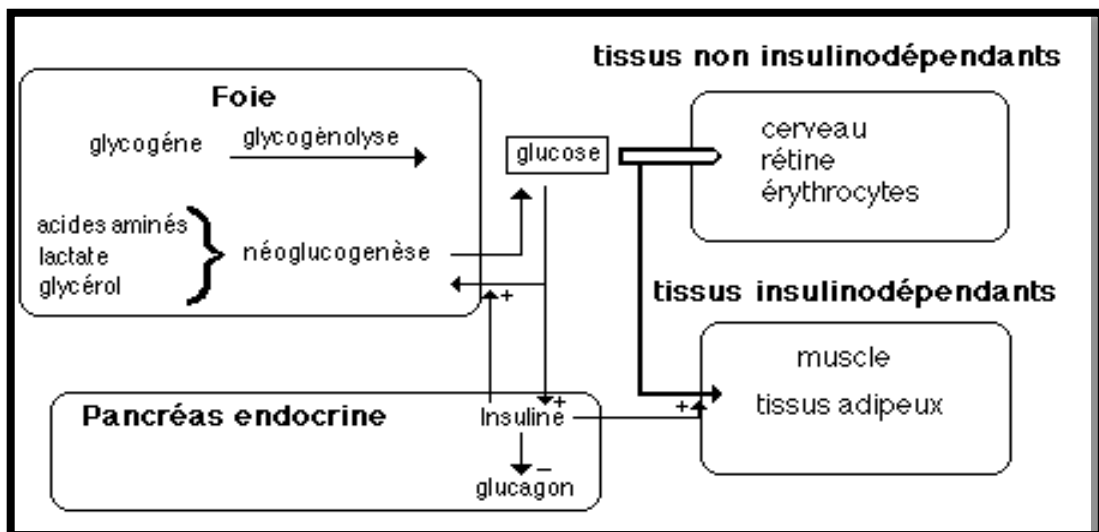
L'insuline participe au contrôle du métabolisme énergétique et, en particulier, du métabolisme du glucose. C'est la seule hormone hypoglycémiante. Sa production et sa sécrétion par les cellules  $\beta$  du pancréas endocrine sont très étroitement contrôlées. La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs qui agissent en trans sur la région promotrice. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones GLP1, GH, leptine, prolactine... sont aussi capables de moduler l'expression du gène de l'insuline. L'hormone définitive est d'abord synthétisée sous la forme d'une protéine de haut poids moléculaire, la pro-insuline, qui est stockée dans des microvésicules où s'amorce sa conversion en insuline. La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires. Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline. Des agents modulateurs, hormonaux ou nerveux se greffent sur cette boucle pour atténuer ou amplifier cette sécrétion. Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline et il conditionne l'action de tous les autres stimuli. Son métabolisme dans la cellule  $\beta$  génère des cofacteurs dont notamment l'adénosine tri phosphorique, à l'origine de phénomènes électriques membranaires et de mouvements ioniques aboutissant à l'entrée massive de calcium dans la cellule et à la stimulation de l'exocytose. Les facteurs modulateurs de la réponse sécrétoire au glucose agissent essentiellement via des protéines Gs ou Gi (modulation de la concentration en adénosine monophosphorique cyclique) ou des protéines Gq (activation de la phospholipase C). L'adaptation du fonctionnement coordonné des cellules  $\beta$  aux variations de l'équilibre

glycémique est un bel exemple de spécialisation d'un micro-organe au contrôle optimal à court et à long terme de l'homéostasie énergétique (MAGNAN et KTORZA., 2005).



**Figure 17 :** Sécrétion de l'insuline (FAUCI et al., 2008).

L'action de l'insuline est représentée sur la figure suivante:



**Figure 18 :** Mécanisme biochimique de l'action de l'insuline (KEBIECHE., 2009).

Les cellules pancréatiques qui produisent l'insuline en réponse à la présence de glucose dans le sang. Une fois relâchée dans la circulation sanguine, l'insuline contrôle le taux de glucose en inhibant sa libération par le foie et en le dirigeant vers les muscles et le tissu adipeux via des récepteurs à insuline présents sur la membrane plasmique de la plupart des cellules.

Là, le glucose est converti en carbohydrates complexes, protéines et graisses, qui seront ensuite stockés. Lorsque l'insuline est déficiente ou n'est pas relâchée dans le sang, le taux de glucose sanguin augmente et celui-ci n'est pas distribué aux cellules qui en ont besoin pour

fonctionner. A long terme, un diabétique qui n'est pas soigné peut tomber dans le coma parce que son corps n'est littéralement « pas rechargé » (BAILLIE GERRITSEN., 2001).

Le diabète sucré est provoqué par une carence complète ou relative en insuline, qui conduit, entre autres, à une augmentation de la concentration plasmatique de glucose. L'excrétion de glucose dans l'urine donne son nom la maladie (SILBERNAGL et LANG., 2000).

#### 4. Classification

Il existe deux principales formes cliniques de diabète correspondant à deux mécanismes pathogéniques différents : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

##### 4.1. Le diabète sucré de type 1

Le diabète de type 1 (anciennement DID), représente environ 10% des cas de diabète mondiaux (RIESCH et *al.*, 2002). Il apparaît le plus souvent chez l'enfant et le jeune adulte, c'est pourquoi il est aussi appelé « diabète juvéniles ». Les symptômes classiques les plus manifestes sont une sécrétion excessive d'urine (polyurie), une sensation de soif (polydipsie), ainsi qu'une perte de poids (GRIMALDI et *al.*, 2001). C'est une maladie auto-immune conduisant à une destruction sélective et progressive des cellules  $\beta$  pancréatique, productrice de l'insuline (BOITARD et THIVOLET., 2002). Le processus auto-immun des cellules  $\beta$  débute plusieurs années (5 à 10 ans voir plus) avant le début du diabète. L'évaluation de la glycémie suppose une destruction de 80 à 90 des cellules  $\beta$  (GRIMALDI et *al.*, 2001).

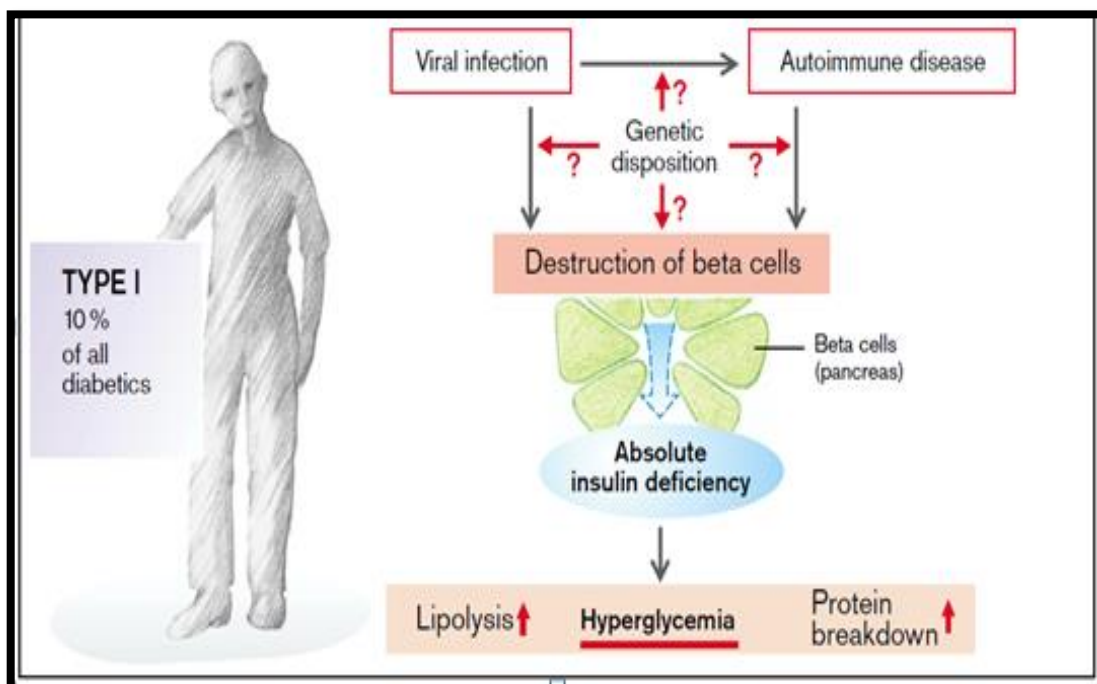


Figure 19 : diabète sucrés type I (SILBERNAGL et LANG., 2000).

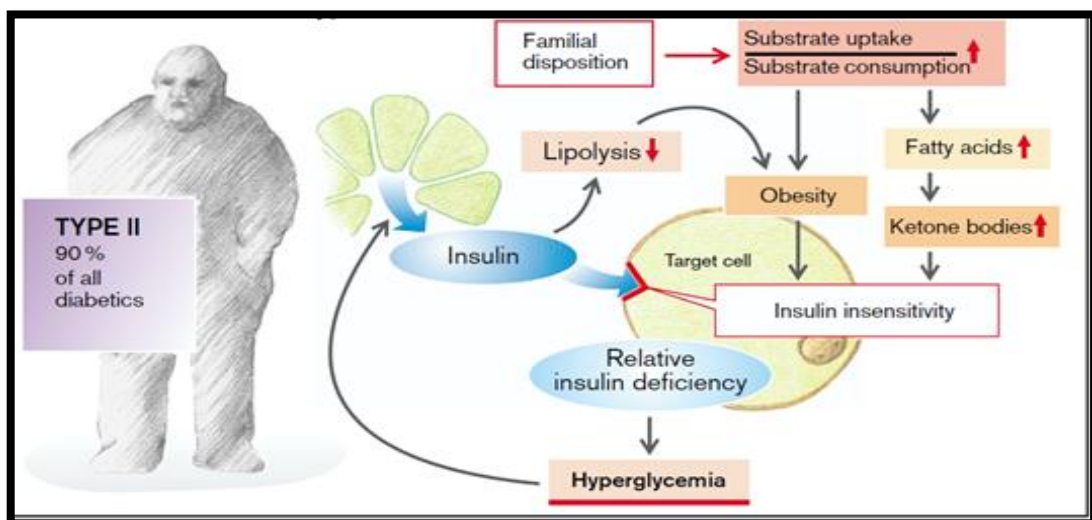
## 4.2. Le diabète sucré de type 2

### 4.2.1. Définition

Le diabète de type 2 est une maladie chronique, évolutive, insidieuse qui représente un véritable problème de santé publique (DECLERCQ., 2008). Le terme diabète non insulino-dépendant a été abandonné pour diabète de type 2, car si au moment du diagnostic et pendant au moins une décennie l'insulinothérapie n'est pas nécessaire au traitement, celle-ci au contraire, est souvent indispensable ou très utile (diabète insulino-requérant ou insulino-nécessitant) après plusieurs années d'évolution, du fait d'une insulinopénie progressive et inéluctable (HALIMI., 2003). Il représente 80 à 85 % des cas de diabète. Il comporte un élément génétique non encore complètement élucidé. Il est le plus souvent associé à une obésité. Son début est progressif et il est souvent découvert lors d'un examen systématique. L'hyperglycémie est longtemps modérée. L'évolution se fait souvent vers le diabète insulino-dépendant, par épuisement du pancréas endocrine restant (VALDIGUIE., 2000). Les arguments pour un diabète de type 2 devant cette hyperglycémie sont:

- l'âge supérieur à 40 ans,
- l'existence d'un surpoids (surtout de localisation androïde)
- des antécédents familiaux de diabète de type 2 (et/ou d'HTA ou de dyslipidémie)
- l'association du diabète à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, dyslipidémie)
- l'absence de cétonurie (DURON et HEURTIER., 2006).

Cette forme de diabète, par sa fréquence, est responsable de la très grande majorité des complications liées à l'ensemble des diabètes. Ainsi, ce diabète longtemps qualifié de « petit diabète », est en réalité un redoutable et « silencieux » pourvoyeur de complications (HALIMI., 2003).



**Figure 20** : diabètes sucrés type II (SILBERNAGL et LANG., 2000).

#### **4.2.2. Origine**

La glycémie augmente après un repas. L'augmentation de la glycémie stimule le pancréas à sécréter l'insuline. Cette dernière permet au glucose qui se trouve dans le sang de passer dans les tissus, où il est utilisé pour la production d'énergie. Lorsque l'insuline fait défaut (diabète de type 1) ou qu'elle agit de manière insuffisante (diabète de type 2), le taux de glucose dans le sang augmente au-delà du souhaitable. Une glycémie légèrement excessive ne provoque pas de symptômes apparents, ce qui explique que le diabète de type 2 s'installe lentement et sournoisement. Les causes d'un dysfonctionnement du métabolisme glucidique ou d'une réduction de l'efficacité de l'insuline entraînant le diabète de type 2 sont multiples. Outre une prédisposition génétique, le mode de vie joue un rôle central. Le manque d'activité physique, une suralimentation et le tabagisme favorisent le développement du diabète de type 2. Le développement d'un excès pondéral est un marqueur de ce type de mode de vie inadéquat. La production d'insuline est normale en début de diabète de type 2 chez les personnes ayant un poids sain, et même augmentée chez les personnes en surpoids. Mais l'insuline n'est pas assez efficace, c'est ce que l'on appelle la résistance à l'insuline. Aussi, le glucose du sang ne peut être absorbé par les cellules de l'organisme et la glycémie demeure élevée (SSN., 2011).

#### **4.2.3. Epidémiologie**

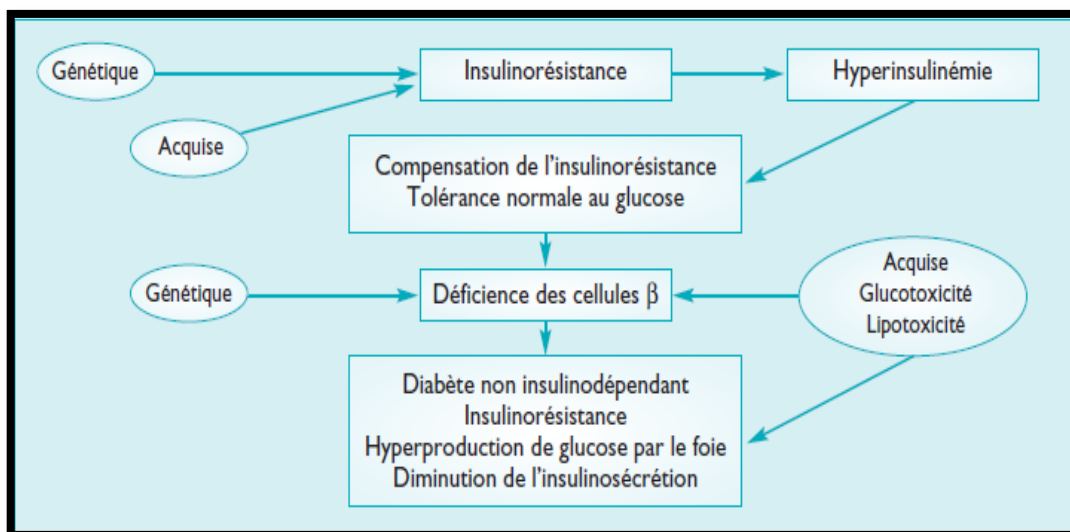
Le nombre de diabétiques dans le monde était de 135 millions en 1995, de 150 en 2000 et atteindra 235 en 2025, si des mesures de prévention primaire ne sont pas mises en place. En Algérie, la dernière étude nationale, basée sur l'approche STE Wise de l'Organisation mondiale de la santé situe la prévalence du diabète de type 2 à 7,3%. L'étude a été réalisée sous l'égide du ministère de la Santé, de la direction de la prévention et du comité national du diabète, et vise à évaluer et combattre les principaux facteurs de risque du diabète (BOUDIBA et al., 2008).

En Afrique, les estimations sont évaluées à 7 millions des diabétiques, avec une tendance au double d'ici l'an 2010 (Fédération Internationale du Diabète., 1999). En Centrafrique, on estime à plus de 60000 des diabétiques avec une prévalence de 2,3% environ sur la population étudiée. 75% des décès diabétiques sont provoqués par des complications cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale la cécité (APEMA., 2011).

#### **4.2.4. Etiopathogénicité**

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, et de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées, et la sédentarité. L'insulinodéficience relative responsable de l'hyperglycémie du

diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersecrétion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques (DURON et COLL., 2006).



**Figure 21** : Hypothèses concernant l'étiologie du diabète non insulino-dépendant (RACCAH et al., 1999).

#### 4.2.4.1. Les facteurs génétiques

La majorité des patients diabétiques de type 2 ont un parent également diabétique (type 2) 20% de leurs apparentés du premier degré auront au cours de leur existence un trouble de la glycorégulation. De même la concordance chez les jumeaux monozygotes est proche de 100% (CAYREL et al., 2007).

#### 4.2.4.2. Les facteurs environnementaux

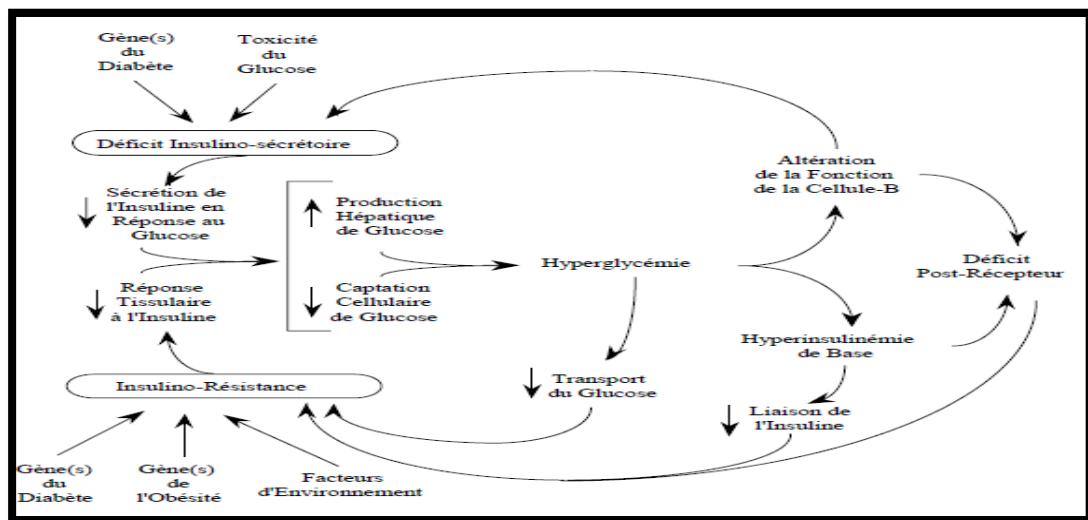
L'âge constitue un facteur de risque de développer un diabète de type 2, du fait à la fois d'une augmentation de la résistance à l'insuline et d'autre part de la diminution de l'insulinosécrétion. La prévalence est maximale entre 55 et 85 ans. Le vieillissement de la population explique en partie l'augmentation de prévalence de la maladie. L'obésité, définie par un IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Indice de Masse Corporelle ; rapport poids en kg/taille en  $\text{m}^2$ ), notamment de répartition abdominale (définie par le rapport tour de taille/ tour de hanche) est aussi un facteur de risque de développer un diabète de type 2 par le biais de la majoration de l'insulino-résistance. En effet, 75% des diabétiques de type 2 sont obèses, et les patients avec un IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ont presque 10 fois plus de risque de devenir diabétiques que ceux avec un IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$ . Les modifications récentes des habitudes alimentaires, parallèlement à la réduction de l'activité physique, favorisent l'obésité et contribuent également à l'augmentation de prévalence du diabète de type 2 (CAYREL et CAUVET., 2007).

#### 4.2.5. Physiopathologie du diabète de type 2 : le paradigme

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Deux mécanismes sont en cause dans la genèse du diabète de type 2 chez l'homme :

-L'insulinorésistance qui s'exprime au niveau du muscle et du tissu adipeux par la diminution de l'action stimulatrice de l'insuline sur le transport du glucose et au niveau du foie par une diminution de l'action inhibitrice de l'insuline sur la production hépatique de glucose (MILGROM et BAULIEU., 2008). Elle est caractérisée par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles; au niveau du muscle lors de la charge en glucose, elle aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose; au niveau hépatique, on note un accroissement de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun (YOUNG J., 2011).

-L'insulinopénie relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline, compte tenu du niveau de la glycémie. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctables et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au maximum au diabète insulinonécessitant (YOUNG., 2011).



**Figure 22 :** Pathogénèse du diabète type 2, rôle de troubles de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance (LACQUEMANT., 2000).

La combinaison de ces deux anomalies métaboliques conduit au diabète de type 2 :

##### 4.2.5.1. Déficit de l'insulinosécrétion

Par :

- anomalies de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline
- anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion avec diminution ou disparition du pic précoce d'insulinosécrétion, à l'origine de l'hyperglycémie postprandiale.
- anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion

- Insulinopénie basale et stimulée par le glucose
- sécrétion excessive de pro-hormones
- une dernière anomalie caractérise l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2 : sa réduction progressive avec le temps et son tarissement programmé (DECLERCQ., 2008).

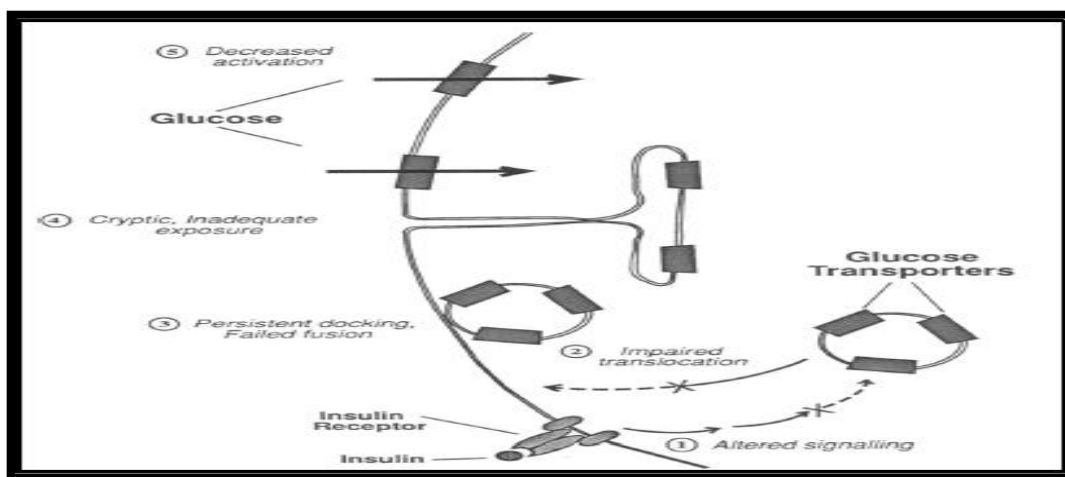
#### 4.2.5.2. Diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles

L'insulinorésistance touche principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux. Elle est de type post-récepteur. Le vieillissement de la population, les habitudes de vie des sociétés « industrialisées », sont en cause dans le déterminisme de l'insulinorésistance.

L'obésité et en particulier l'obésité abdominale (localisation « androïde » liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) est la cause principale de cette insulinorésistance. Le diabète de type 2 est à l'origine d'un cercle d'auto-aggravation, véritable cercle vicieux, résultant de la conjonction de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance. La contribution relative de chacune de ces anomalies varie probablement d'un patient à l'autre et influence le cours de la maladie(DECLERCQ., 2008).

#### 4.2.6. Insulinorésistance et diabète de type 2

L'insulinorésistance est une réponse biologique in vivo à l'insuline expliquée par une sécrétion réduite ou par son action défectueuse. Elle est caractéristique du diabète de type 2 et concerne la majorité des tissus cibles comme le foie qui va augmenter sa production en glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Les mécanismes responsables peuvent se situer à différents niveaux du métabolisme insulinique, y compris au niveau du récepteur à l'insuline des cellules cibles (KEBIECHE., 2009).



**Figure 23 :** Les mécanismes de l'insulinorésistance (KEBIECHE., 2009).(1) signalisation déficiente, (2) translocation affaiblie, (3) fusion échouée,(4) fusion partielle et exposition au milieu extracellulaire inadéquate, ou (5) réduction de l'activation des transporteurs de glucose

La résistance à l'insuline se traduit d'abord par la réduction de la captation du glucose au niveau des tissus cibles, en particulier du muscle. La diminution de la sensibilité à l'insuline induit au niveau hépatique une augmentation de la production de glucose. Au niveau de l'adipocyte, l'insulinorésistance est plus difficile à objectiver et devrait se traduire par une accélération de la lipolyse qui ne se manifeste cependant pas clairement en raison de l'hyperinsulinisme compensatoire qui freine en retour la lipolyse. Cette élévation de l'insulinémie peut, lorsqu'elle est importante, favoriser la prolifération au niveau du derme sous la forme d'un acanthosis nigricans et de papillomes bénins fréquemment observés chez les obèses insulinorésistants. L'hyperinsulinémie, chez la femme, peut accroître la sécrétion d'androgènes ovariens et favoriser leur effet biologique réalisant le syndrome des ovaires micropolykystiques avec anovulation et hyperandrogénie (BRINGER *et al.*, 2000).

#### **4.2.7. Déficit de l'insulinosécrétion**

De nombreux éléments plaident aujourd'hui en faveur d'un rôle précoce, voire initial, d'un déficit insulinosécrétoire dans la genèse du diabète de type 2. La démonstration d'un rôle spécifique et précoce du déficit insulinosécrétoire chez le diabète de type 2 a été longue et difficile pour au moins trois raisons :

- Le déficit insulinosécrétoire, même à la phase tardive du diabète de type 2, n'est jamais totale, c'est-à-dire qu'il persiste toujours une insulinosécrétion basale ;

- Le déficit ne porte que sur le couplage entre métabolisme du glucose dans la cellule  $\beta$  et l'insulinosécrétion ;

- La sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline sont intimement couplées et évoluent de façon parallèle avec l'âge sans que le lien en cause dans ce couplage et ce parallélisme soient clairement établis.

Malgré ces difficultés, de nombreux arguments chez l'homme et l'animal permettent d'affirmer que le déficit insulinosécrétoire est probablement initiateur du diabète de type 2. Il est maintenant établi que la perte du pic précoce d'insulinosécrétion et de sa pulsativité en réponse au glucose est caractéristique de la phase initiale du diabète de type 2. De plus, *in vitro*, l'exposition chronique des îlots de Langerhans à un excès de glucose et/ou d'acides gras entraîne une diminution de l'insulinosécrétion et une augmentation de l'apoptose. Ces observations ont été à l'origine du concept de « glucolipotoxicité ». Elles expliquent pourquoi les îlots de Langerhans prélevés sur des pancréas de sujet diabète de type 2 sécrètent, après deux semaines de culture, moins d'insuline que les îlots de pancréas d'un sujet normal. De nombreux autres arguments, étayant ou contredisant le rôle du déficit insulinosécrétoire, ont permis de mettre en évidence l'importance de la plasticité de la fonction bêta cellulaire. Cette

plasticité est non seulement fonctionnelle, mais aussi histologique, chiffrée par le nombre d'îlots et le nombre de cellules  $\beta$  (YOUNG., 2011).

#### **4.2.8. Complication du diabète de type 2**

Malgré le développement des molécules normalisant la glycémie et l'amélioration de schémas thérapeutiques, le diabète reste soumis à une sur-morbidité et à une surmortalité liée essentiellement à des atteintes dégénératives tissulaire notamment au niveau des nerfs, des reins, de la rétine et du cœur. Les principales complications diabétiques aiguës est un coma causé soit par une hyperglycémie (acidocétose), hypoglycémie due par exemple à une prise trop importante d'un médicament hypoglycémiant.

Les complications chroniques du diabète consistent surtout en des maladies vasculaires dégénératives dont les caractéristiques principales sont l'obstruction progressive de la lumière des vaisseaux et, au niveau de la microcirculation, le passage anormal de protéines de la circulation sanguine vers les tissus. Ces complications concernent à la fois les gros vaisseaux(macroangiopathie) et les microvaisseaux (microangiopathie). La persistance de l'hyperglycémie est étroitement liée à l'augmentation de l'indice et de la gravité des complications vasculaires diabétiques (HAS., 2006).

##### **4.2.8.1. Complications vasculaires**

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200  $\mu\text{m}$ .

En réalité, la macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes:

- d'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non-diabétique,
- d'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et un dégénérescence de la media aboutissant à la médiacalcosse.

Environ 75 % des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose.

□ La survenue d'une athérosclérose prématurée s'observe essentiellement dans deux situations cliniques:

- chez les diabétiques insulino-dépendants ayant une néphropathie;
- chez les diabétiques non insulino-dépendants ayant une surcharge pondérale androïde responsable d'une hyperlipidémie et d'une hypertension artérielle associée.

□ Dans ces deux situations, la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse paraît nécessaire (GRIMALDI., 2013).

## **4.2.8.2. Complications métaboliques**

### **4.2.8.2.1. Coma hypoglycémique**

Il peut survenir chez le diabétique insulino-dépendant traité par l'insuline ou chez le diabétique non insulino-dépendant traité soit par l'insuline, soit par les sulfamides hypoglycémisants. En revanche, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glitazones, les gliptines et les analogues du GLP1 ne provoquent pas d'hypoglycémie sévère. L'hypoglycémie est fréquente et grave, voire mortelle, sur certains terrains: alcoolisme, insuffisance rénale, dénutrition, grand âge (GRIMALDI., 2013).

### **4.2.8.2.2. Acidocétose**

Il complique ou révèle essentiellement le diabète insulino-dépendant, mais dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant en situation de stress biologique (hypersécrétion de catécholamines et de glucagon due à une infection sévère ou à un accident cardiovasculaire, ou encore à une intervention chirurgicale). Son traitement repose sur l'hydratation et l'insulinothérapie en urgence. Un diabétique insulino-dépendant bien éduqué ne doit pas faire de coma acidocétosique (GRIMALDI., 2013) .

### **4.2.8.2.3. Acidose lactique**

De pronostic sévère (mortalité de 30 à 50 %), elle peut survenir chez un patient traité par metformine. Les facteurs étiologiques sont soit une production en excès de lactates, soit une accumulation de lactates, soit les deux. Sa prévention repose sur le respect absolu des contre-indications de la metformine : insuffisance rénale (calcul de la clairance de la créatinine chez le sujet âgé par la formule de Cockcroft), administration de produits de contraste radiologique iodés, alcoolisme aigu ou chronique, insuffisance cardiaque, choc hypovolémique, ischémie tissulaire, infections respiratoires aiguës et chroniques, anesthésie générale ou locorégionale (GUILLAUSSEAU., 2003).

### **4.2.8.2.4. Coma hyperosmolaire**

Ce coma, avec déshydratation massive, met plusieurs jours à s'installer ; il peut toujours être prévenu à la phase initiale associant hyperglycémie et hyponatrémie, c'est-à-dire lorsque l'osmolarité est encore normale ou peu élevée. Il suffit alors de prescrire une hydratation par des boissons abondantes et une insulinothérapie sous-cutanée à faible dose, en assurant parallèlement une surveillance quotidienne, voire pluriquotidienne, urinaire et sanguine. Lors du coma, la déshydratation est massive et nécessite généralement 8 à 12 L de perfusion en 24 heures (SACHON et *al.*, 1998).

#### **4.2.9. Diagnostic**

Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé, le diabète se définissait par une glycémie supérieure à 7,8 mmol/L (1,4 g/L) de plasma veineux à jeun à 2 reprises, et à 11,1 mmol/L (2 g/L) 2 heures après ingestion orale de 75 grammes de glucose. Ces critères viennent d'être modifiés, et les seuils de définition du diabète ont été abaissés et ramenés à une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/L (1,26 g/L) à 2 reprises et une glycémie 2 heures après charge orale de 75 g de glucose supérieure ou égale à 11,1 mmol/L (2g/L).

La glycémie à jeun normale est inférieure à 6,1 mmol/L (1,10g/L). Les personnes ayant une glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L, présentent une hyperglycémie modérée à jeun qui apparaît comme l'équivalent de l'intolérance au glucose. L'homologation de ces nouveaux critères risque de provoquer l'abandon de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. Il est en effet préconisé d'utiliser la glycémie à jeun comme critère diagnostique de première intention dans un souci de standardisation et de simplification (RACCAH *et al.*, 1999).

Le diabète étant, dans l'immense majorité des cas, asymptomatique sur le plan clinique, le seul critère diagnostique est la mise en évidence d'une glycémie élevée à 2 reprises selon des critères précis. Le diagnostic sera cependant toujours confronté à la clinique, aux antécédents et aux circonstances ayant conduit au dosage sanguin (RAVEROT., 2005).

##### **4.2.9.1. Circonstances du diagnostic**

###### **a) Lors d'un bilan systématique**

- Prescrit devant des antécédents familiaux de diabète de type 2 ou des antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie, au cours d'un bilan d'obésité, lors d'une demande de contraception oestroprogestative.

Parfois dans le cadre d'un dépistage de masse, ou à la médecine du travail.

Il s'agit du mode de découverte de 75 % des diabètes de type 2 (RAVEROT., 2005).

###### **b) Devant une pathologie spécifique ou non**

- Il n'est pas rare (5 à 30 % des cas) qu'une complication dégénérative liée au diabète conduise au diagnostic (néphropathie, rétinopathie, neuropathie, macroangiopathie).

- Des complications non spécifiques, infectieuses ou cutanées notamment peuvent également conduire au diagnostic.

- Le diagnostic est plus rarement porté devant un syndrome cardinal (asthénie, polyurie, polydipsie, amaigrissement).

- Un coma hyperosmolaire (chez le sujet âgé) ou une décompensation cétonique (sans acidose habituellement) peuvent révéler un diabète non insulino-dépendant (RAVEROT., 2005).

#### **4.2.9.2. Diagnostic clinique**

##### **a) Signes cliniques classiques**

Les signes cardinaux (polyurie, polydipsie, amaigrissement, polyphagie) font le plus souvent défaut, sauf en période de décompensation.

##### **b) Examen clinique**

Il ne retrouvera qu'une surcharge pondérale androïde, parfois des signes traduisant l'existence de complications dégénératives. Un seul signe est caractéristique du diabète : la nécrobiose lipoïdique, lésion constituée de larges placards érythémateux et jaunâtres avec épiderme amincie atrophique laissant voir un réseau capillaire chevelu, au niveau de la face antérieure des jambes (RAVEROT., 2005).

#### **4.2.9.3. Diagnostic biologique**

##### **a) En présence de signes cardinaux**

Une glycémie plasmatique supérieure à 11,1 mmol/l (2 g/l) signe le diagnostic, et ce d'autant qu'elle s'accompagne d'une glycosurie.

##### **b) Forme cliniquement asymptomatique**

- Une glycémie plasmatique à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), dosée par la glucose oxydase et contrôlée à deux reprises, à distance d'un stress, signe le diagnostic.

- Il n'est plus recommandé de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à but diagnostique.

##### **c) Autres données biologiques**

- Glycosurie : seule l'hyperglycémie affirme le diabète, et la découverte d'une glycosurie, même par une méthode spécifique à la glucose-oxydase, doit être confrontée à la valeur de la glycémie.

- Cétonurie : la recherche doit être systématique dès que la glycémie dépasse 2,5 g/l. Elle peut être présente lors du diagnostic d'un diabète de type 2, signe seulement l'état d'insulinopénie relative sévère et ne doit pas être prise pour un diabète insulino-dépendant. La clinique (âge, obésité, histoire personnelle...) permettra de rectifier le diagnostic et de mettre en place un traitement adapté.

- Hémoglobine glyquée : sa valeur est bien corrélée aux valeurs des glycémies à jeun et postprandiales des 2 à 3 derniers mois, mais il ne s'agit pas actuellement d'un critère diagnostique en Algérie

- Anomalies lipidiques : Hypertriglycéridémie fréquente (liée à l'insulinorésistance). Et cholestérol total variable, mais le plus souvent, élévation du LDL et diminution du HDL-C (RAVEROT., 2005).

#### **4.2.10. Pronostic**

Il dépend de la précocité du diagnostic et de l'efficacité de la prise en charge. Lors du diagnostic, 30 % des patients ont déjà une complication. La prise en charge doit être optimale en terme de glycémie objectif : HbA1c < 6.5 %), mais aussi pour les autres facteurs de risque cardiovasculaires (CV). Le dépistage de la maladie (glycémie veineuse à jeun) devrait être proposé à tous les sujets de plus de 40 ans ayant un parent du 1<sup>er</sup> degré diabétique, ou à tous les sujets présentant un facteur de risque CV (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, HTA, hypertriglycémie > 2 g/l, hypoHDLémie < 0.35 g/l (DURON et HEURTIER ., 2006).

#### **4.2.11. Traitement du diabète de type 2**

Les principes du traitement reposent d'une part, sur la lutte contre l'insulinorésistance par la perte de poids, l'exercice physique, les biguanides, principalement ; d'autre part le ralentissement de la digestion et de l'absorption des glucides de l'alimentation, et enfin la stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfamides hypoglycémiantes, voire même une insulinothérapie exogène (RACCACH., 1999). Le traitement simultané et intensif, avec des objectifs précis et une démarche pas à pas à la fois du diabète proprement dit et des facteurs de risque cardiovasculaire souvent associés (hypertension artérielle, dyslipoprotéinémies et anomalies de l'hémostase), a fait la preuve de son efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications et dans la diminution de la mortalité directement imputable à celles-ci (GUILLAUSSEAU., 2003).

##### **4.2.11.1. Règles hygiéno-diététiques**

###### **4.2.11.1.1. Le régime**

La majorité des diabétiques de type 2 sont en surpoids. Il ne faut jamais être trop brutal en instituant le régime : une perte de poids de plus de 4 kg par mois est en général synonyme de perte musculaire et de reprise de poids rapide dès l'arrêt de la surveillance. Une perte de 1 à 2 kg par mois constitue un bon objectif. En fait, la composition du régime diététique préconisée dans le diabète de type 2 correspond à celle qui est conseillée pour la population générale. La part des glucides ne doit pas descendre au-dessous de 40 % (pour ne pas stimuler la production hépatique de glucose déjà trop abondante dans le diabète de type 2) et ne pas aller au-delà de 55 % au risque d'augmenter le taux de triglycérides. Si tous les glucides élèvent systématiquement la glycémie après l'ingestion, ce pic glycémique peut varier dans son intensité et sa durée en fonction de la nature du glucide ingéré. La même quantité de glucides provoque des réponses hyperglycémiques différentes selon qu'elle est prise sous la forme d'un aliment ou d'un autre " C'est l'index glycémique des aliments", Les glucides sont classés en fonction de cet index en « forts » (pain, semoule, glucose), « moyens » (pomme de terre, pâtes, fructose) ou « faibles » (légumineuses, lactose) (BOUXID., 2012).

#### **4.2.11.1.2. Exercice physique**

Le traitement du diabète a pour objectif d'éviter ou de retarder les complications liées à l'évolution de la maladie en contrôlant la glycémie et en évitant l'hyperinsulinisme. Le traitement médical à lui seul n'est pas suffisant, une hygiène de vie est également nécessaire notamment une activité physique régulière et une alimentation équilibrée.

L'exercice physique apporte un réel bénéfice aux patients diabétiques. Il doit cependant être pratiqué de manière réfléchi ; au fil de son expérience, le patient apprend la gestion personnelle de cette activité qui pourra alors s'exercer avec plaisir, et en toute sécurité chez le diabétique, l'activité physique ou le sport permettent une meilleure action de l'insuline sur les tissus, notamment les muscles. Elle permet une diminution des besoins en insuline, et/ou une diminution du traitement stimulant la production d'insuline. L'activité physique améliore considérablement l'insulinorésistance du diabète de type 2. L'activité physique aide également au contrôle du poids, et cela est surtout bénéfique dans le diabète de type 2. Sur le plan plus général, l'activité sportive améliore la pression artérielle et le bilan lipidique ; ces deux facteurs sont des facteurs de risque cardiovasculaires généraux, mais ils favorisent aussi les complications du diabète. On comprend l'importance de les contrôler chez le diabétique. Par ailleurs, la pratique d'un sport favorise les contacts sociaux, ce qui est souvent un point positif chez des patients jeunes souffrant d'une maladie chronique. Dans tous les cas, on privilégie des activités d'endurance (natation, cyclisme, footing, sports d'équipe, ski,...), et on déconseille aux patients diabétiques des sports où l'activité est très intense de manière très brève augmentant brutalement la pression artérielle et la fréquence cardiaque (BECKERS., 2010).

#### **4.2.11.2. Traitement médicamenteux**

##### **4.2.11.2.1. Les Sulfamides hypoglycémiantes**

Les sulfamides hypoglycémiantes sont une classe de médicaments présentant la capacité de stimuler l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  pancréatiques. En effet, il s'agissent directement sur les canaux potassiques adénosine triphosphate dépendants situés dans les membranes de ces cellules. Il existe plusieurs types de sulfamides hypoglycémiantes, de durée de vie et de puissance d'action différentes (RACCAH et *al.*, 1999)

##### **4.2.11.2.2. Inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases**

L'absorption intestinale de l'amidon et des disaccharides requiert l'action d' $\alpha$ -glucosidases qui hydrolysent les liaisons  $\alpha$ -glucosides, situées sur la bordure en brosse des cellules épithéliales de l'intestin. Des composés présentant une homologie structurale avec les saccharides de l'alimentation ont été isolés et présentent une activité d'inhibition compétitive

des  $\alpha$ -glucosidases : l'acarbose et le miglitol. Ces molécules ralentissent la digestion des glucides (RACCAH et *al.*, 1999).

#### **4.2.11.2.3. Glinides**

Les glinides sont des insulinosécréteurs d'action rapide et ayant une demi-vie courte. En Algérie, seul le repaglinide est commercialisé. Son élimination essentiellement biliaire lui permet d'être prescrit en présence d'une insuffisance rénale. L'effet insulinosécréteur apparaît 1 heure après son absorption, mais disparaît 4 heures plus tard, ce qui impose plusieurs prises quotidiennes. En monothérapie, la réduction de l'HbA1c obtenue varie entre 0,5 % et 1 % et il est plus efficace pour faire baisser les glycémies postprandiales que pour abaisser la glycémie à jeun. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent, avec la prise de poids. On peut diminuer le risque d'hypoglycémie en apprenant aux patients à adapter leur prise de repaglinide à leur prise alimentaire (BOUXID., 2012).

#### **4.2.11.2.4. Metformine**

La présence d'insuline est nécessaire à l'action de la metformine qui n'est pas un stimulant de la sécrétion d'insuline. Son site d'action est le foie, où elle diminue la néoglucogenèse hépatique à partir du lactate de l'alanine et du glycérol. Cette action semble largement expliquer la diminution de la production hépatique de glucose. Un effet inhibiteur sur la glyco-génolyse a aussi été évoqué. Par ailleurs, la metformine agit aussi au niveau musculaire en augmentant l'utilisation du glucose, et en stimulant principalement son métabolisme non oxydatif, c'est-à-dire son stockage sous forme de glycogène musculaire. Cet effet semble passer par la stimulation de la translocation des transporteurs GLUT 4 du glucose (RACCAH et *al.*, 1999).

#### **4.2.11.2.5. Thiazolidinediones ou glitazones (TZD)**

Retirés du marché européen poussés effets secondaires graves et son risque carcinogène (BOUXID., 2012). La famille des thiazolidinediones avec comme chef de file la troglitazone, améliore la sensibilité musculaire à l'insuline, par un mécanisme d'action différent. En effet, ces molécules se lient spécifiquement à des récepteurs nucléaires de PPAR- $\gamma$ . L'activation de PPAR- $\gamma$  entraînerait une diminution de l'insulinorésistance par régulation de l'expression des gènes impliqués dans l'action de l'insuline, principalement au niveau du tissu adipeux (RACCAH et *al.*, 1999).

#### **4.2.11.2.6. Dérivés des incrétines**

Dans les années 1960, il a été montré que deux hormones peptidiques d'origine intestinale, les incrétines, étaient responsables d'une « sensibilisation » de la cellule  $\beta$  à l'hyperglycémie postprandiale. Il s'agit du GLP-1 sécrété par les cellules L intestinales du

jéjunum et de l'intestin grêle et du GIP synthétisé par les cellules K. Ces hormones ne sont synthétisées qu'en période postprandiale, quand la glycémies 'élève (BOUXID., 2012).

#### 4.2.11.3. Stratégie thérapeutique

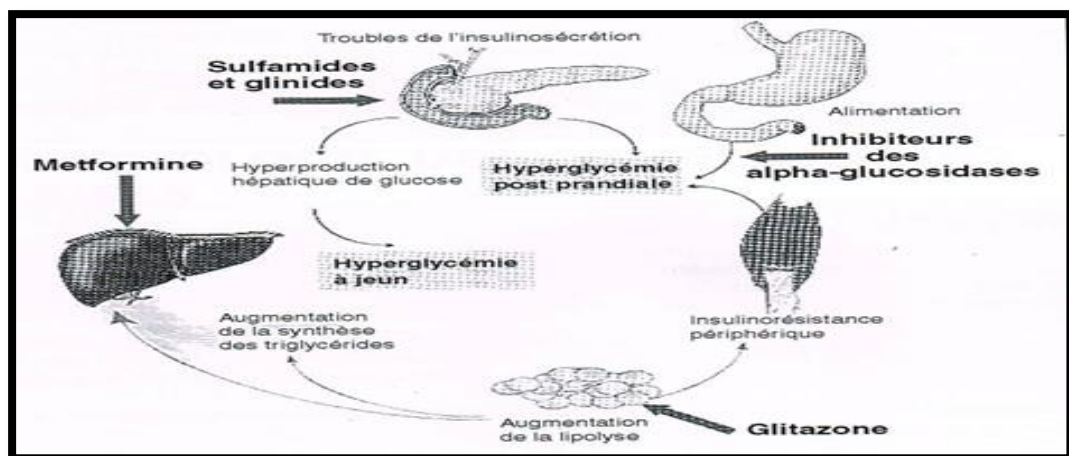
Les dernières recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en France concernant la prise en charge médicamenteuse des diabétiques de type 2 sont pragmatiques. Elles fixent les objectifs d'HbA1c en fonction de la complexité du traitement et donc indirectement de l'ancienneté du diabète. Sous régime seul l'objectif est de moins de 6 % ; il est de 6,5 % sous monothérapie ou bithérapie orale et de 7 % sous un schéma plus complexe : trithérapie orale ou bithérapie plus insuline (BOUXID., 2012).

Le tableau suivant résume la stratégie thérapeutique selon les dernière recommandations de diabète type 02 (HAS., 2006) :

**Tableau03:** la stratégie thérapeutique du diabète type 02 selon les dernière recommandations

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	<b>Etape 1</b> Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	<b>Etape 2</b> MONOTHERAPIE+MHD : <b>Metformine</b> voire <b>IAG</b>  MONOTHERAPIE au choix + MHD <b>Metformine</b> ou <b>IAG</b> ou <b>SU</b> ou <b>Glinides</b>	<b>maintenir</b> l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	<b>Etape 3</b> BITHERAPIE + MHD	<b>ramener</b> l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	<b>Etape 4</b> TRITHERAPIE + MHD ou <b>INSULINE ± ADO + MHD</b>	<b>ramener</b> l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	<b>Etape 5</b> INSULINE ± ADO + MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	<b>ramener</b> l'HbA1c < 7 %

➤ Le figure suivant résume les effets des médicaments sur le corps humaine :



**Figure 24 :** Mode d'action des médicaments (YOUNG., 2011).

# **PARTIE PRATIQUE**

**CHAPITRE I :  
MATERIELS  
ET METHODE**

## **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

### **1. Justification de l'étude**

Cette étude clinique a pour but de mettre en évidence d'éventuels liens épidémiologie entre le diabète de type 2 et l'obésités, et de préciser pour quelle forme d'obésités ces liens sont les plus pertinents. Et savoir l'influence de certains hormones sur le développement de l'obésité et du diabète de type 2.

### **2. Nature et période de l'étude**

Il s'agit d'une étude ouverte prospective, observationnelle, avec bénéfice individuel direct . La présente étude documentaire a adopté une approche descriptive et analytique des dossiers médicaux des patients durant la période allant du 01 Décembre 2014 au 30 Mars 2015.

### **3. Cadre de l'étude**

Le cabinet de Dr Mohammed Faouzi ERROKH, l'établissement public hospitalier BEN AMOR Djilani (EPH) et le cabinet médical de Dr Hassen AOUN, situés dans la ville de EL-OUED, a servi de cadre à la présente étude. Le choix de ces cadres ont été motivé par la grande fréquence des diabétiques et l'obèses à la consultation externe, aux services de diabétologie et aux soins intensifs de médecine interne.

### **4. Echantillonnage et effectif de l'étude**

Ce travail porte sur 147 sujets obèses ou diabétiques ou obèses diabétiques. Les patients admis pour l'association de l'obésité et du diabète de type 2 sont 50 sujets.

### **5. Pré-questionnaire**

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé un questionnaire préétabli. Dans le but de tester la compréhension des questions posées, une pré- questionnaire a été réalisée auprès de 15 patients. Certaines questions ont été modifiées suite à des remarques faites par les personnes interrogées. Nous avons aussi reformulé certaines questions en fonction de la langue de la région d'El-oued (DARGA), surtout pour les personnes âgés. Ceci nous a permis d'obtenir un questionnaire clair et compréhensible.

### **6. Questionnaire et enregistrements**

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerne L'étude les dossiers médicaux des patients (Annexe). Cela a permis d'une part, de rassembler les informations concernant les sujets (âge, sexe, poids, taille, IMC) et la date de découverte du diabète et d'autre part, de faire ressortir la notion d'hérédité diabétique et d'hérédité obèses, les antécédents personnels et familiaux du malades, les traitements déjà reçus et d'autres symptômes en rapport avec le diabète ou avec l'obésité (les complications).

D'autre part nous avons récupéré les données quantitatives des caractéristiques sociodémographiques des patients de type : poids, taille, IMC et les dosages de la glycémie à jeun, Hb1AC, l'urée, les triglycérides et le cholestérol total, hormones TSH, T3 et T4 de chaque patient.

Sur chaque questionnaire, est mentionné le numéro de dossier et la date de prélèvement.

### **7. Analyses statistiques**

Les données validées ont été saisies sur un micro- ordinateur et analysées à l'aide des logiciels Excel 2007.

Les données qualitatives ont été représentées sous forme des proportions (%) et les variables continues sous forme de moyenne avec leurs extrêmes.

**CHAPITRE II :  
RESULTATS  
ET DISCUSSUONS**

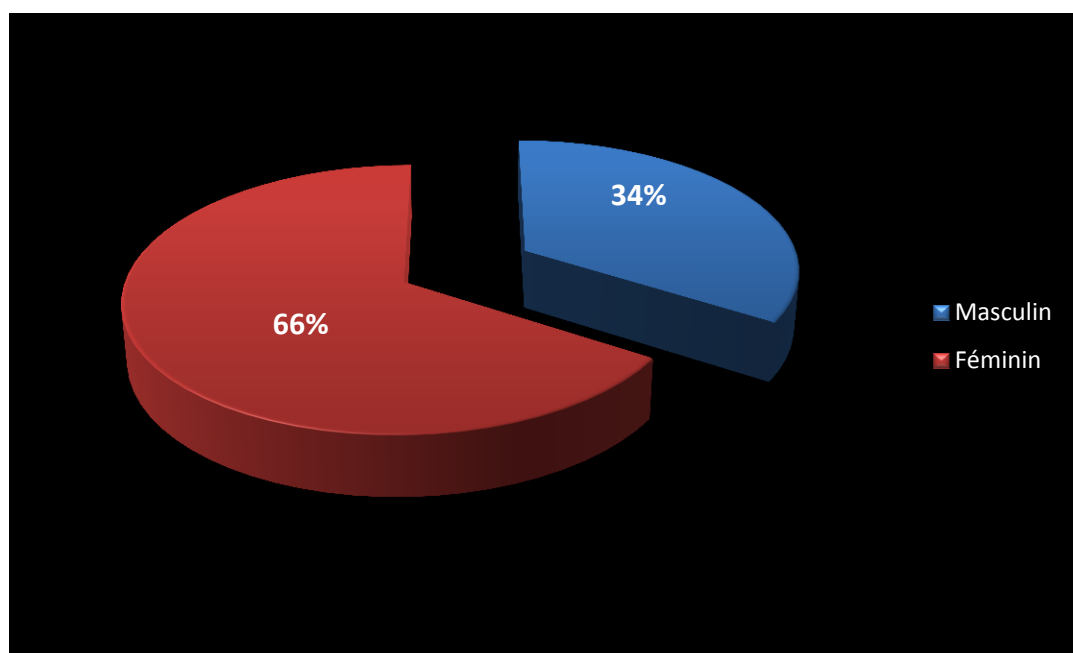
## CHAPITRE II : RESULTAT ET DISCUSSION

### 1. Aspects Epidémiologiques

Cette étude regroupe 50 patients obèses diabétiques de type 2. L'enquête a été effectuée au niveau de 3 unités de services ( EPH el oued ben amor djilani - cabinet Dr ROKH - cabinet Dr AOUN) où le diabète de type 2 et l'obésité sont le plus connu.

#### 1.1. Répartition de la population selon le sexe

La population étudiée comporte 33 femmes (66%) et 17 hommes (34%) avec un sexe ratio de 0,51(1/1,94) (Fig. 25). Il semblait d'après ces résultats que l'association de l'obésité et diabète de type 2 est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes.



**Figure 25 :** Répartition selon le sexe

Le sexe ratio de la population est proche de celle trouvée par MESSAOUDI (2011) à Constantine (0,83 en sexe ratio).

#### 1.2. Répartition selon l'âge

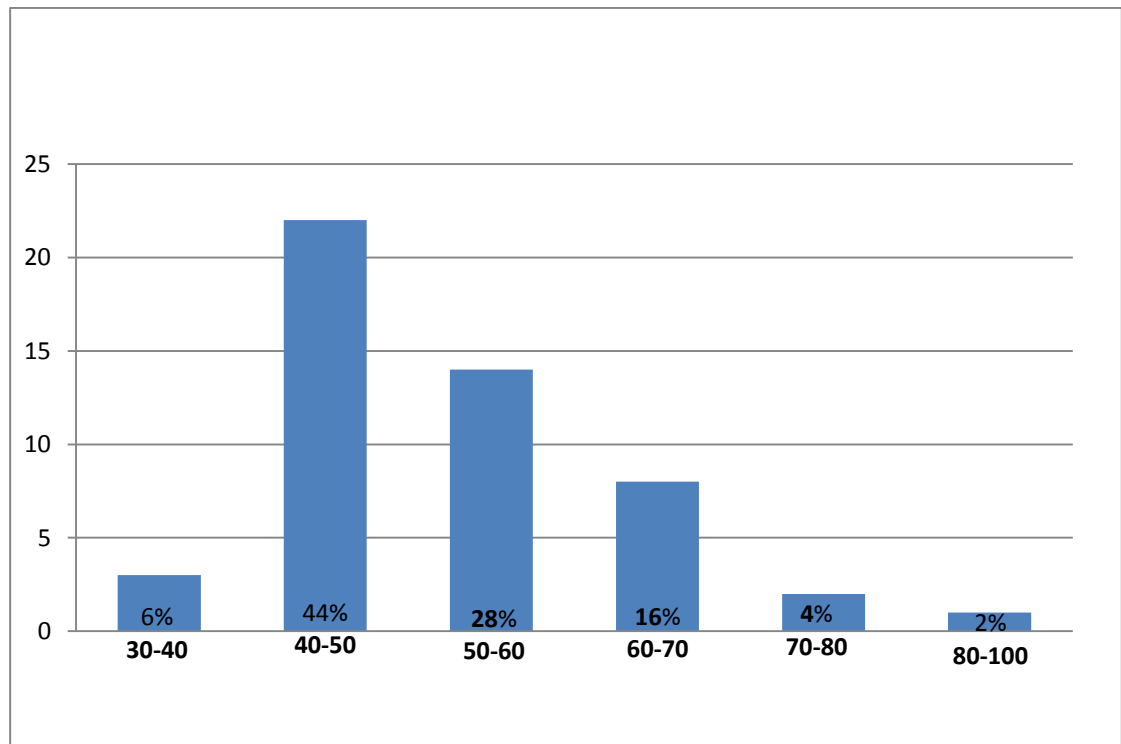
Notre population d'étude est constituée des deux sexes et leur âge s'échelonne de 30 à 82 ans. Un seul cas dépassait les 80 ans. La plus part des sujets appartenait à la tranche d'âge 40 – 50 ans (Fig. 26).

La population est répartie de la façon suivante:

- 3 personnes avaient entre 30 et 40 ans; (6 %).
- 22 personnes avaient entre 40 et 50 ans; (44%).
- 14 personnes avaient entre 50 et 60 ans; (28 %).
- 8 personnes avaient entre 60 et 70 ans; (16%).

- 2 personnes avaient entre 70 et 80 ans ; (4%)
- 1 seule personnes avait plus de 80 ans; (1,5%).

L'âge moyen de la population ciblée au moment de l'étude était de 52,36 ans. Ce qui concorde avec des nombreuses études qui montraient que le DT2 s'observe dans la plupart des cas après l'âge de 50 ans (Halimi ., 2005).



**Figure 26 :** Répartition selon l'âge.

La plupart des cas étudiés montrent que l'obésité avec l'âge sont considérés comme des facteurs de risque et qui les suit plusieurs complications, et le plus important de diabète de type 2.

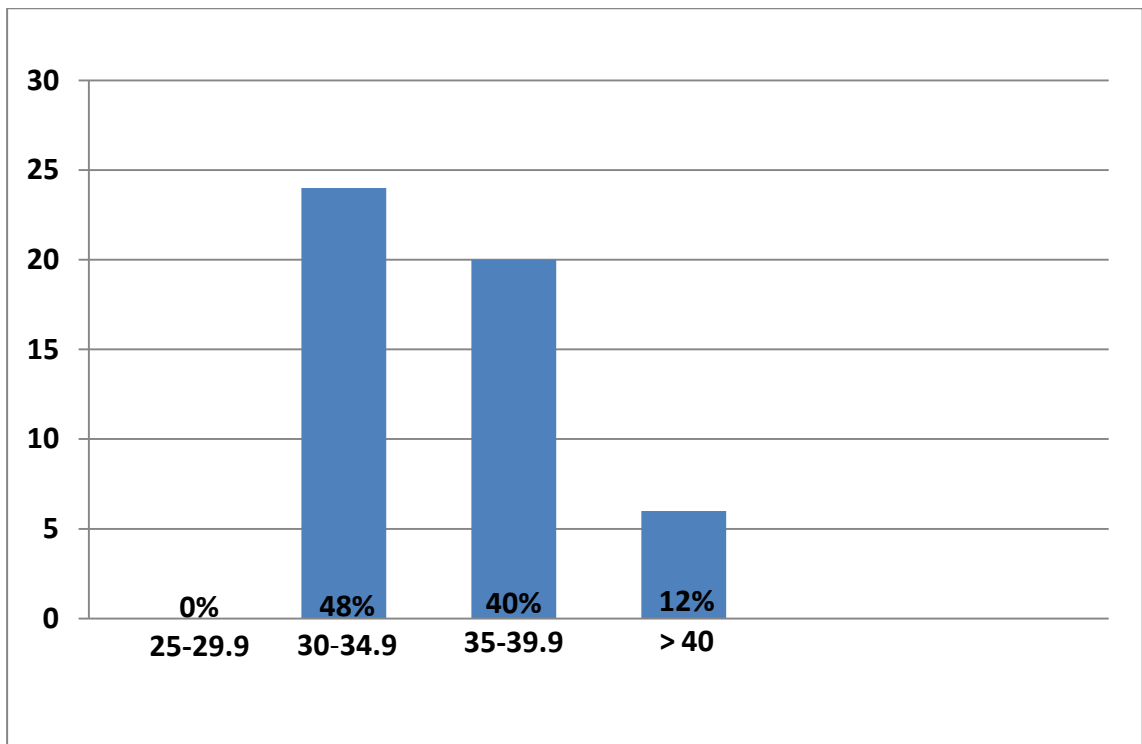
### **1.3.Répartition selon l'IMC**

L'IMC moyen de la population étudiée est de 33,96 kg/m<sup>2</sup> et concerne tout l'échantillon de population (50 patients).

Chez les femmes l'indice de masse corporelle moyen est 37,73 de kg/m<sup>2</sup> ; alors que l'IMC moyen chez les hommes est de 33,93 kg/m<sup>2</sup>. L'indice de masse corporelle est augmenté chez la population obèses diabétique.

Parmi les 50 personnes obèses diabétiques, on a obtenu 100% sujets se répartissent entre obésité modérée, obésité sévère et obésité morbide avec 48% présentent une obésité modérée, 40% avec une obésité sévère et 12% avec une obésité morbide (Fig. 27).

Ces résultats sont proches de l'étude MASSAOUDI à Constantine, où vous aurez à IMC moyen de la population qui a étudiée est de 31 kg/m<sup>2</sup> (MESSAOUDI., 2011).



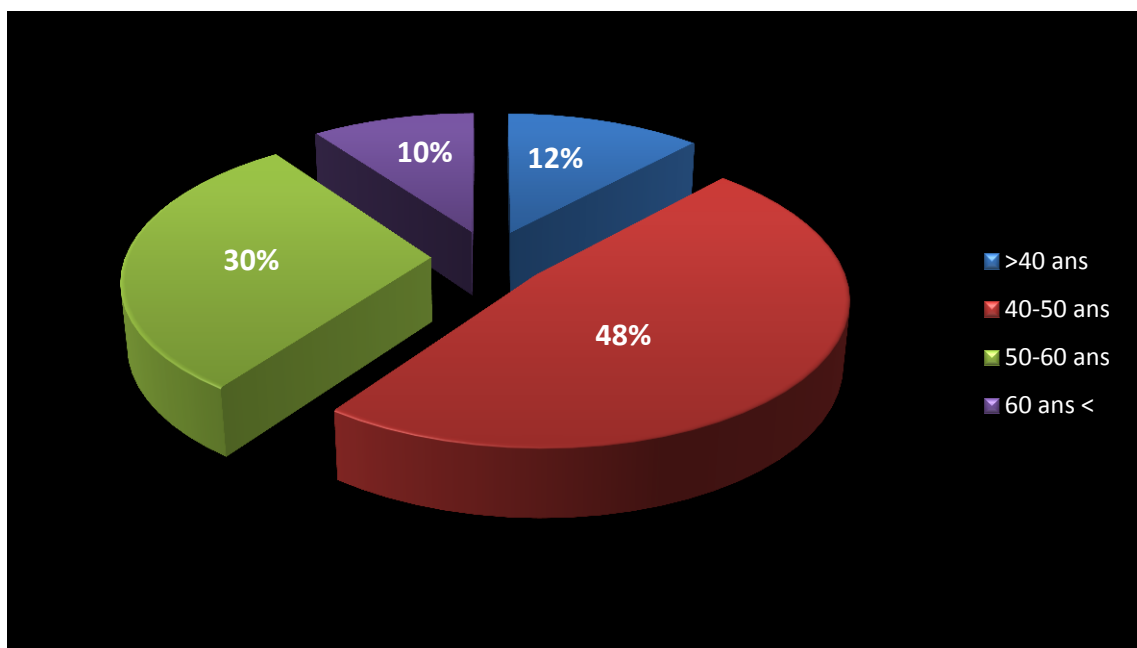
**Figure 27** : Répartition selon l'IMC.

## 2. Aspects Cliniques

### 2.1. Répartition selon l'âge de découverte de la maladie

L'âge de découverte du diabète de type 2 est très variable. Dans la population étudiée, sa valeur minimale est de 36 ans, sa valeur maximale est de 69 ans.

Le diabète de type 2 est diagnostiqué à 65% entre 30 et 55 ans. La figure 28 montre que l'apparition du DT2, augmente avec l'âge, et c'est ce qui est démontré par de nombreuses études (DELAHANTY *et al.*, 2002 ; ABADI *et al.*, 2003).



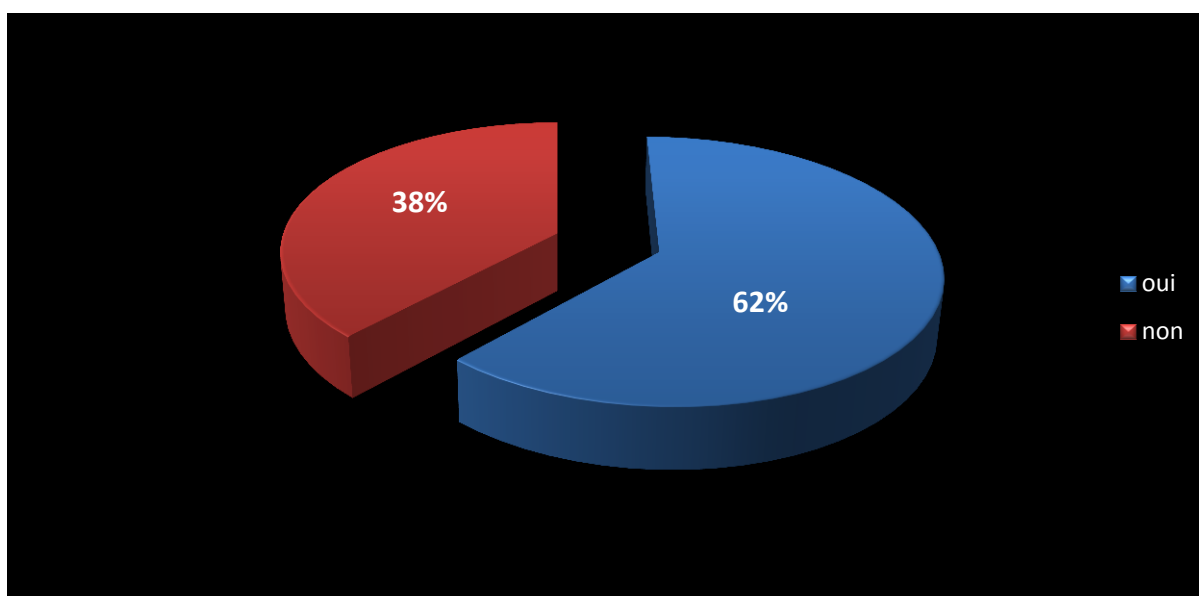
**Figure 28** : Répartition selon l'âge de découverte de la maladie.

A travers les résultats que nous avons acquis, nous constatons que la plupart des cas semblent avoir le diabète après l'âge de 40 ans, sauf pour les six cas qui semblaient avoir la maladie avant l'âge de 40 ans, qui se situe entre 30 à 40 ans.

Ces résultats sont à proximité de l'étude réalisée par MASSAOUDI à Constantine pendant ses études (MESSAOUDI., 2011).

## 2.2. Répartition de l'antécédents familiaux obèses diabétiques

Notre population d'étude est constituée 31 patient a antécédents familiaux diabète (62%) et 19 patient n' y a pas antécédents familiaux (38%) (Fig. 29). ces résultats confirment l'association de diabète et l'obésité être possible héréditaire.



**Figure 29** : Répartition selon l'antécédents familiaux obèses diabétiques.

On peut en conclure que les connaissances actuelles sur les facteurs génétiques peuvent être impliqués dans l'étiologie de l'obésité et gènes éventuellement responsables qui interagissent avec les facteurs environnementaux liés aux dépenses de consommation et l'énergie peut augmenter le risque d'obésité. L'identification de ces gènes aider à déterminer les causes de l'obésité et des complications métaboliques telles que le diabète de type 2, qui est aussi héréditaire, ainsi que d'identifier des individus ou des groupes à haut risque, sur la base du profil génétique afin de développer des stratégies pour la prévention et le traitement de l'individu.

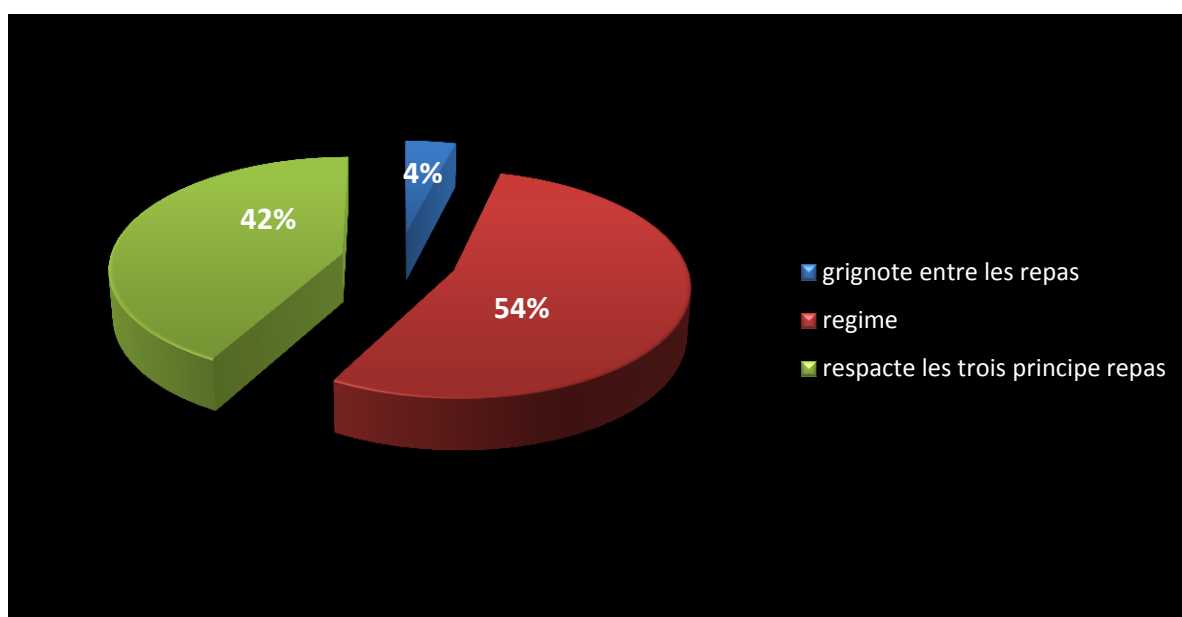
Comme dit CAYREL : la majorité des patients diabétiques de type 2 ont un parent également diabétique (type2) 20% de leurs apparentés du premier degré auront au cours de leur existence un trouble de la glycorégulation. De même la concordance chez les jumeaux monozygotes est proche de 100% (CAYREL et *al.*, 2007). Au total, l'expression phénotypique dépend souvent d'une interaction des facteurs de l'environnement

(alimentation, stress, dépense énergétique) avec ces gènes. De plus, il est vraisemblable que certains gènes coopèrent pour l'apparition de l'obésité abdominale, du diabète, des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle (SCHLIENGER et SIMON., 2003).

Ces résultats nous confirment que la plupart des cas d'obésité qui causent le diabète sont héréditaire.

### 2.3. Répartition selon les habitudes alimentaires

La population étudiée comporte 21 patient sous régime (42%), présentent 15 hommes et 06 femmes avec 27 patient respectent les trios principe repas (54%), présentent 02 hommes et 25 femmes avec 02 patient grignote entre les repas (04%) (Fig. 30). Il semblait d'après ces résultats que l'association de l'obésité et diabète de type 2 est possible a causé alimentairesment.



**Figure 30** : Répartition selon les habitudes alimentaires.

Pour 54% des cas, ils suivent un certain régime alimentaire adapté les avec patients obèses diabétique et 42% respecte les trois principales repas, car une alimentation saine joue un rôle important dans la prévention de nombreuses maladies chroniques. Où nous trouvons nos patients consomment les légumes, les fruits, les noix, les légumineuses, de poisson ou de fruits de mer, et les produits de volailles entières et à faible teneur en matières grasses des céréales laitiers ainsi que des fibres solubles présentes dans les aliments tels que les agrumes, les fruits, les haricots, l'avoine, le riz brun, qui aide à réguler le niveau de sucre dans le sang.

Le fait d'avoir une bonne santé dépend de l'équilibre entre les calories consommées et l'énergie dépensée. Les choix alimentaires nuisibles à la santé peuvent augmenter le risque de diabète, en particulier lorsque leur surconsommation mène à l'embonpoint et à l'obésité, si

nous constatons que 4 % des cas que nous avons étudiés ne respectent pas le régime alimentaire et grignote entre les repas.

Ces résultats nous confirment que la plupart des cas d'obésité qui causent le diabète sont causées par l'alimentation.

De nombreux facteurs influencent les choix et les habitudes alimentaires des population de notre wilaya, notamment :

- Manque de la sensibilisation à la relation entre la nutrition et la santé (connaissances nutritionnelles);
- les perceptions relatives à l'alimentation saine, fondées sur les directives alimentaires actuelles, l'importance accordée à la fraîcheur, aux aliments non transformés et aux repas cuisinés à la maison, ainsi qu'à la signification culturelle et traditionnelle accordée aux aliments et à la santé;
- l'exposition aux médias ou aux vendeurs qui publicisent, font la promotion ou vendent des produits qui ont tendance à avoir une grande teneur en énergie, mais à être faibles en nutriments;
- le faible statut socio-économique et les inégalités sociales qui sont liés à une alimentation et un statut nutritionnel plus pauvres et qui ont conduit à des initiatives communautaires comme les comités sur les politiques alimentaires.

#### 2.4. Réparation selon l'activité physique

Grâce à notre étude, nous avons trouvé 13 personnes font du sport (26%). Alors que nous trouvons 37 personnes ne pas exercer (74%) (Fig. 31). L'activité physique diminuait avec l'âge et les femmes étaient plus physiquement inactives que les hommes dans tous les groupes d'âge.

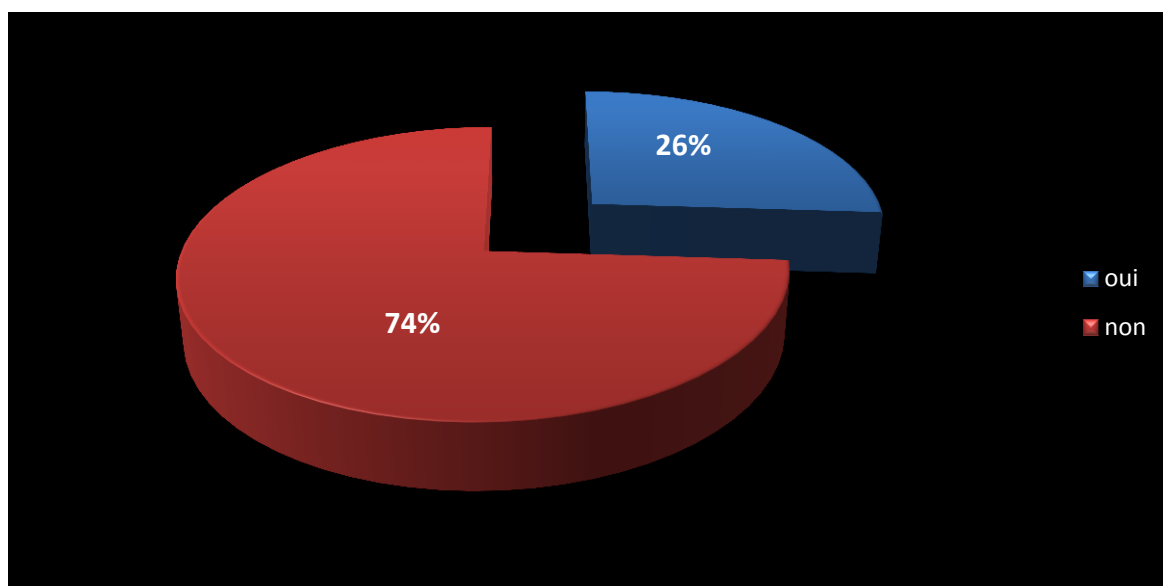


Figure 31 : Réparation selon l'activité physique.

L'activité physique aide à maintenir une bonne santé, à fortifier le corps et à réduire le stress, ainsi qu'à prévenir les maladies chroniques (y compris le diabète de type 2), les complications et un décès prématuré. Il a aussi été démontré que l'activité physique améliore le contrôle de la glycémie, diminue la résistance à l'insuline, abaisse la tension artérielle et améliore les taux de lipides sanguins.

Mais le manque de culture thérapeutique parmi les cas que nous avons étudiés, en particulier les femmes (Reste à la maison, regarder la télévision, manque de mouvement), les empêchant d'exercer, qui augmentent le risque d'autres complications diagnostiquées.

Et nous pouvons dire que les obstacles les plus courants qui empêchent la plupart des patients de la pratique du sport sont:

- ✓ le manque de temps;
- ✓ le manque d'énergie ou la fatigue;
- ✓ le manque d'intérêt ou de motivation;
- ✓ une maladie de longue durée, les blessures ou l'invalidité;
- ✓ les coûts;
- ✓ le fait de se sentir mal à l'aise ou inconfortable;
- ✓ la peur des blessures;
- ✓ le manque d'habileté physique.

### 2.5. Répartition selon le traitement de suivi

La population étudiée comporte 38 patients suivis de traitement, 76% avec 12 patients qui ne suivent pas de traitement (24%, Fig.32).

Ce résultat reflète la culture thérapeutique chez les patients.

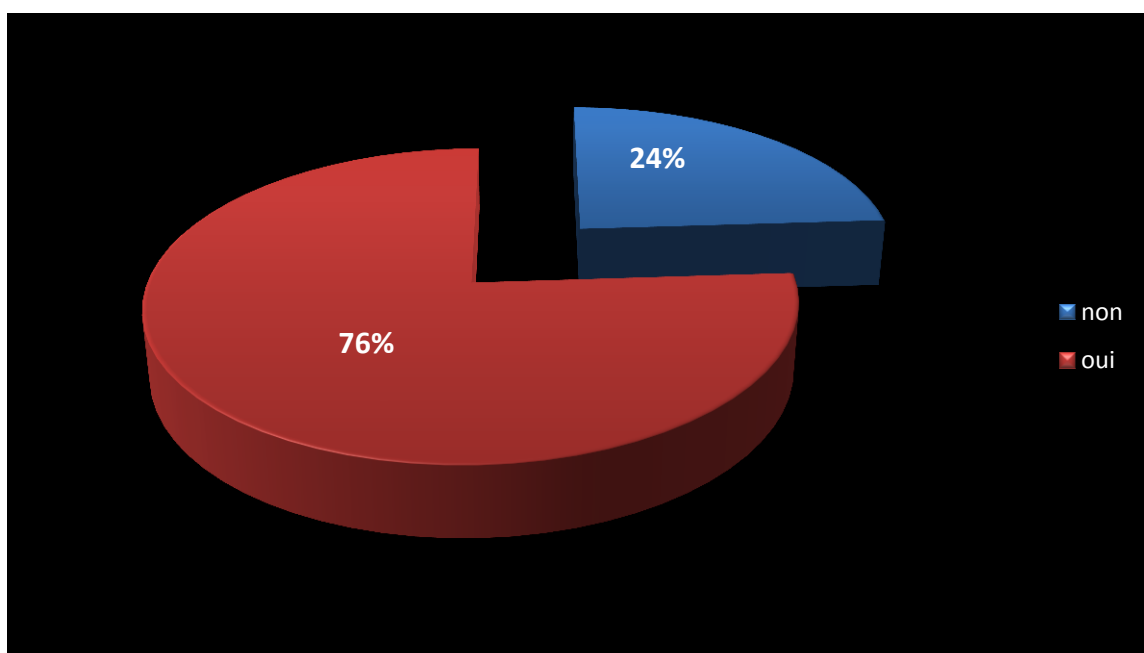
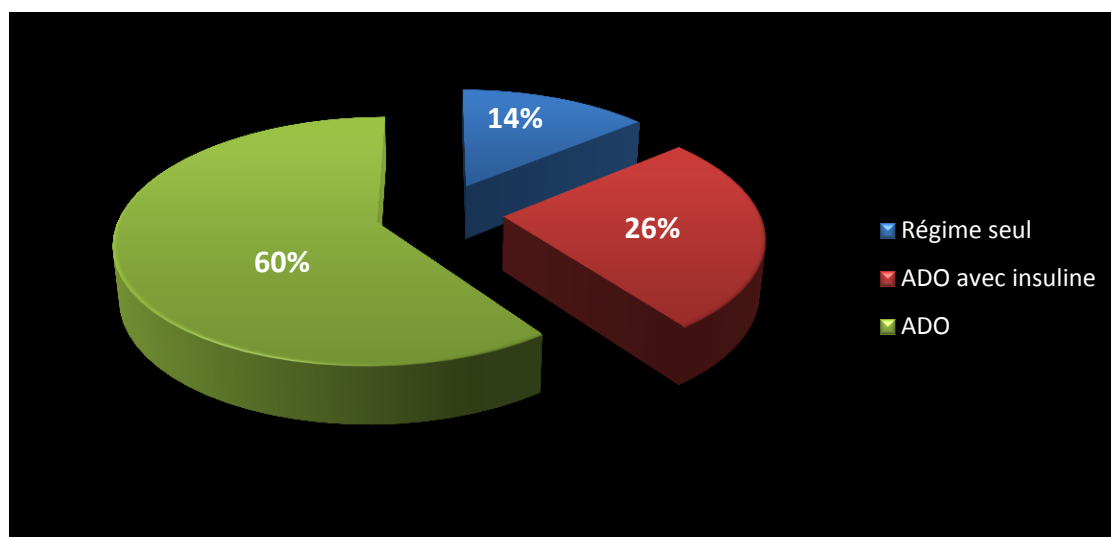


Figure 32 : Répartition selon le traitement de suivi.

## 2.6. Répartition selon le type de traitement

Dans notre population nous avons réalisé une analyse en fonction des différents types de médicaments qui suivaient les patients. Les résultats obtenue est représenté dans la figure 33.

La population étudiée comporte 7 patient sous régime seul (14%) avec 13 patients représentant 26% de la population étudiée avec l'insuline. le traitement le plus fréquent et le plus quantifiable est les antidiabétiques oraux avec 30 patients, représentant 60 % .



**Figure 33 :** Répartition selon le type de traitement.

Selon RACCACH (1999) dit : Les principes du traitement reposent d'une part, sur la lutte contre l'insulinorésistance par la perte de poids, les biguanides, principalement ; d'autre parle ralentissement de la digestion et de l'absorption des glucides de l'alimentation, et enfin la stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfamides hypoglycémiantes, voire même une insulinothérapie exogène.

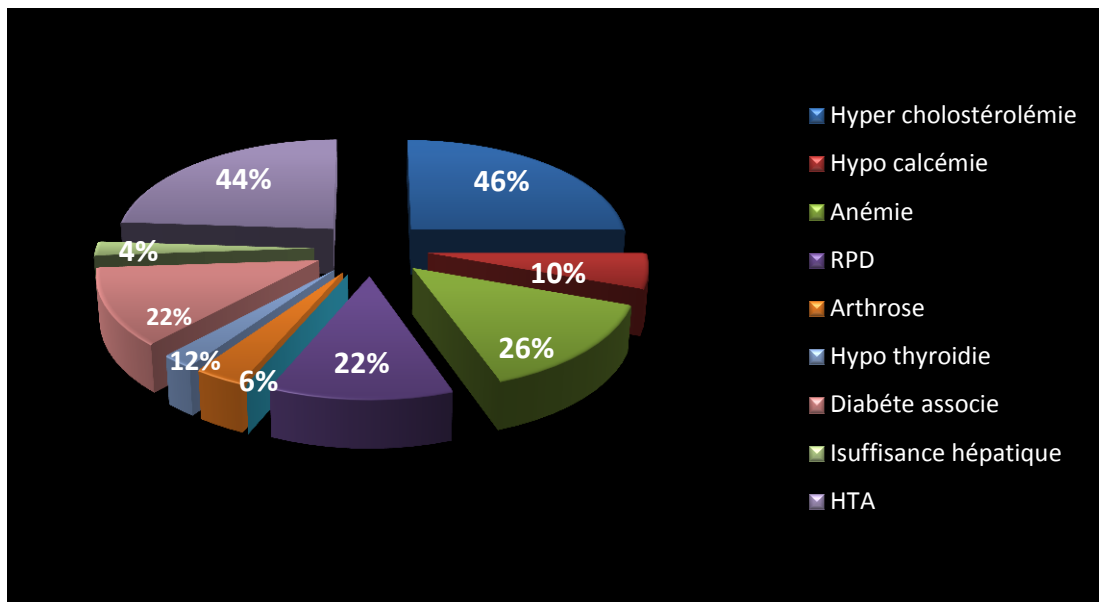
## 3. Aspects Evolutifs

### 3.1. Répartition selon les complication de l'association de l'obésité et du diabète

Au sien de la population étudié, nous avons réalisé une analyse statistique en fonction des différents types de complications.

Nous avons 23 patients souffrant de HTA, 5 patients souffrant d'hypocalcémie (10%), 13 patients souffrant d'anémie (26%), 11 patients souffrant de RPD (22%), 3 patients ont la maladie arthrose (6%), 6 patients souffrant d'hypothyroïdie (12%), le diabète associe chez 11 patients (22%), l'insuffisante hépatique chez 2 patients (4%), et le complications les plus fréquents et les plus quantifiables sont hypercholestérolémie avec 23 patients représentant 46 % et l'HTA avec 22 patients représentant 44 % de la population étudié.

Dans notre étude n'existe pas le cas des complications aigue.



**Figure 34 :** Répartition selon les complications chez les patients.

Nos résultats sont similaires aux résultats de HALIMI (2005) qui a trouvé : Les complications justifient la prise en compte de sa gravité comme une priorité en santé publique : 1<sup>ère</sup> cause de cécité acquise, d'insuffisance rénale terminale, de neuropathie et d'amputation de membre non-traumatique, et 25 à 35% des AVC coronaropathies. Ces complications sont liées à l'hyperglycémie chronique comme et à la coexistence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (RCV): HTA et dyslipidémies mixtes dans 50 à 90% des cas. Le RCV s'installe tôt dans l'histoire de la maladie. Si le traitement énergique de l'HTA et des anomalies lipidiques prime dans la prévention CV primaire ou secondaire de ces patients, seule une prise en charge globale du diabète, au premier rang de laquelle une optimisation du contrôle glycémique, leur permet de prévenir ou de réduire le risque de microangiopathie (rétine, rein, nerf) qui constitue la principale cause de handicap majeure chez ces patients.

- **L'hypertension artérielle**

Nous sommes intéressés dans la présente étude aux complications cardiovasculaires les plus fréquents et les plus quantifiables: l'hypertension artérielle.

Parmi les 50 patients, nous avons trouvé 22 sujets hypertendus, représentant 44%. L'HTA est un facteur de risque, cependant ce risque est plus élevé pour les femmes que pour les hommes avec 54,55% contre 41,18% respectivement. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans la population algérienne, la femme est sédentaire.

L'HTA est un facteur de risque pour des maladies cardiovasculaires et qui peut doubler ou tripler le risque de ces dernières.

- **Hypocalcémie**

Parmi les 50 patients, nous avons trouvé 05 sujets hypertendus, représentant 10%.

Le sujet âgé diabétique, affaibli par sa maladie et son âge avancé, est susceptible à d'autres tares.

Le calcitonine stimule les capacités corporelles à s'adapter à une surcharge calcique. Au total, c'est une hormone hypocalcémiant (COHEN *et al.*, 2004).

- **Anémie**

L'anémie a été caractérisée chez les personnes vues 3 unité de services. Elle était relativement fréquente chez les patients, il y a 13 personnes ayant une anémie, 8 étaient des femmes et 5 hommes. Leur pourcentage est 26%.

Nos résultats sont similaire aux résultats de SOLET et BAROUX (2008) ont trouvé :

Une anémie a régénérative est relativement fréquente, retrouvée chez une femme sur 10, et essentiellement liée à une carence en fer. Des anomalies de l'hémoglobine sont également retrouvées pour un petit nombre de personnes convoquées en centre de santé (5 %).

- **Rétinopathie diabétique**

Parmi les 50 patients, nous avons trouvé 11 sujets hypertendus, représentant 22%.

La rétinopathie est totalement asymptomatique (sauf œdème maculaire) jusqu'au stade des complications de ses formes les plus graves. La rétinopathie diabétique est une complication quasi-obligatoire du diabète: après 30 années d'évolution tous les patients ont une rétinopathie, au moins dans une forme minime. Après quelques années d'évolution du diabète, l'incidence annuelle de la rétinopathie (apparition de nouveaux cas) est constante.

Trois situations comportent un risque d'aggravation rapide d'une rétinopathie préexistante: la puberté, la correction brutale d'un déséquilibre glycémique important et, particulièrement, la grossesse (TIMSIT et LAFORGUE., 2003).

- **Arthrose**

Parmi les 50 patients, nous avons trouvé 03 sujets hypertendus, représentant 6%.

Comme dit le Dr. CAZENAVE : L'obésité aggrave la douleur et le handicap en limitant les mouvements par la masse des tissus mous. Elle entraîne donc une diminution des activités physiques et réciproquement, faisant entrer le patient dans un cycle qui accélère l'évolution de l'arthrose. Une désaxation du membre aggrave l'action de la surcharge pondérale.

La survenue de l'arthrose s'explique par plusieurs facteurs:

- Les membranes cellulaires des chondrocytes comportent des récepteurs de pression qui informent le chondrocyte sur les contraintes appliquées au genou. Ce signal mécanique déclenche la libération de médiateurs chimiques et des enzymes qui vont détruire la matrice

extracellulaire et perturber le contrôle de certains gènes codant pour certains médiateurs chimiques de l'inflammation.

- action mécanique : L'intensité, la fréquence et le type de contraintes ont une action mécanique directe (écrasement, fissuration, étirement) sur les structures anatomiques du cartilage, des ménisques, et des ligaments.

Aussi le Pr. DUCLOS trouve : Dans 40 % à 60 % des cas, le diabète de type 2 s'accompagne d'un surpoids ou d'une obésité, le surpoids ou l'obésité peuvent entraîner des problèmes d'arthrose.

- **Hypothyroïdie**

Parmi les 50 patients, nous avons trouvé 6 sujets hypertendus, représentant 12%.

L'hypothyroïdie c'est l'affection caractérisée par une diminution de l'activité thyroïdienne (hormone t3 et t4). Les femmes et les personnes âgées de plus de 50 ans sont les plus touchées. Aussi les personnes qui ont des antécédents familiaux de la maladie de la thyroïde ou de la maladie auto-immune (diabète de type 1, maladie cœliaque, etc.).

Heureusement, la maladie est souvent prise en charge rapidement, ce qui permet au patient de se diriger vers des solutions plus naturelles pour stimuler la thyroïde et enrayer les symptômes et éviter les complications de cette maladie.

- **Insuffisance hépatique**

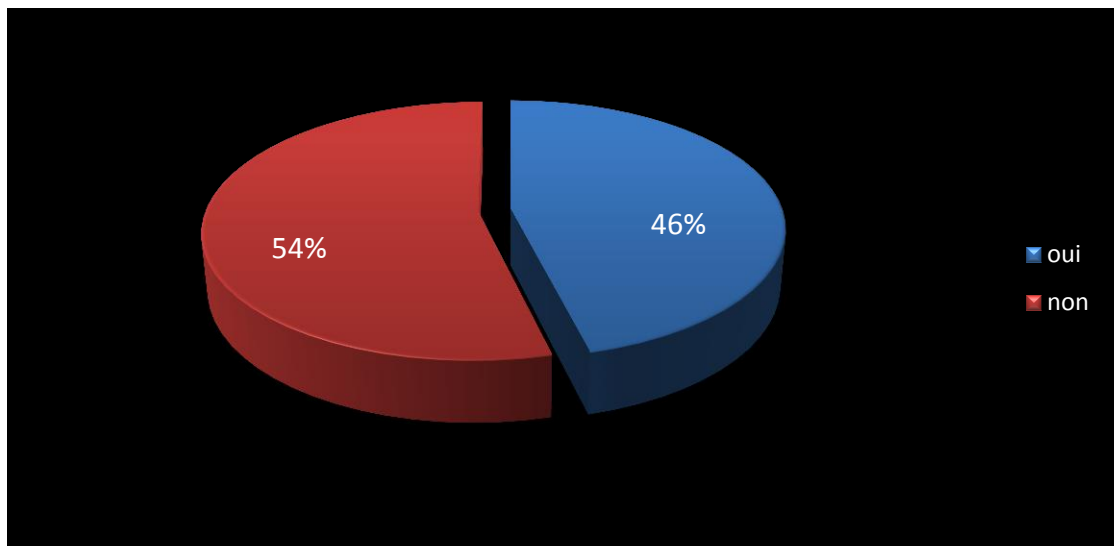
Parmi les 50 patients, nous avons trouvé 02 sujets hypertendus, représentant 4%.

L'acidose lactique s'agit d'une complication exceptionnelle mais redoutable. Elle requiert l'existence d'une situation d'hypoxie tissulaire grave (insuffisance cardiaque, hépatique, voire rénale) et d'autres facteurs dont la prise de Biguanide. Ceci contre indique l'administration de cette famille d'antidiabétiques oraux, en cas d'insuffisance cardiaque ou hépatique importante et d'insuffisance rénale (HALIMI., 2005).

### **3.2. Répartition selon le bilan lipidique**

Grâce à notre étude, nous avons trouvé 23 patients représentant 46 % avec des troubles dans le bilan lipidique et 27 patients ne souffrant pas de troubles représentant 54% (fig. 32).

Tel que défini RAVEROT: Hypertriglycémie fréquente (liée à l'insulinorésistance). Et cholestérol total variable, mais le plus souvent, élévation du LDL et diminution du HDL-C (RAVEROT., 2005).



**Figure 35 :** Répartition selon le bilan lipidique.

#### **4. Paramètres biologiques**

##### **A. La glycémie**

Tous nos patients présentaient une glycémie supérieure aux normes lors du dosage à chaque prélèvement sanguin bien qu'ils soient sous traitement.

Cette élévation est due à un manque ou à l'inactivité de l'insuline, sachant que cette dernière stimule la synthèse de la glucokinase qui favorise le stockage du glucose et sa transformation en glycogène.

##### **B. HbA1c**

Les hémoglobines (Hb) glyquées et plus spécifiquement l'HbA1c sont utilisées pour l'évaluation rétrospective de l'équilibre glycémique au long cours. Nos patients présentaient des valeurs d' HbA1c  $\geq 6,2\%$  alors que les normes sont de 6%.

Chez notre patients les valeurs de la glycémie et de l'hémoglobine glyqué (HbA1c) sont significativement plus élevées. Un pourcentage d'HbA1c supérieur à 6,2 % est 54 retrouvé chez 88 % des sujets diabétiques indiquant ainsi que la population diabétique étudiée était mal équilibrée.

Cette résultats d'HbA1c dans la population d'étude est proche à celle trouvée par MESSAOUDI (2011). Une HbA1c autour de 7% reste raisonnable pour le début et il est nécessaire d'équilibrer l'HbA1c autour de 6% pour prévenir les accidents cardiovasculaires et réduire la mortalité des patients diabétiques de type 2.

##### **C. Le cholestérol**

D'après les résultats obtenus de notre étude, on constate qu'il existe 23 patients cholestérolémie représentant 46 %, et 27 patients pas cholestérolémie représentant 54%.

La moyenne de la population est proche de celle trouvée par MASSEOUDI (2011) à Constantine (1.69 en moyenne).

Un taux de cholestérol élevé peut avoir des origines génétiques puisque, en fonction de leur alimentation triée, de leur hygiène de vie et de leur activité physique, les pratiquants des sports d'endurances, hormis les héritages génétiques défavorables, se montrent peu exposés à l'hyper-cholestérolémie (BEN et REED., 1990).

Le manque de glucose dans la cellule, oblige cette dernière à utiliser les graisses comme source d'énergie, donc, il y'a une libération des acides gras libres qui seront oxydés au niveau du foie en acétylcoenzyme A (GRIMALDI., 2000). La baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase, épuratrice des lipides est observée dans l'état de manque d'insuline ce qui provoque l'hyperlipidémie (BRINGER et *al.*, 2003).

Toutes les études effectuées montraient que les femmes présentaient un profil lipidique beaucoup plus favorable, grâce à une protection hormonale, par rapport aux hommes.

En absence de toute pathologie, les hommes âgés de plus de 45 ans, et les femmes après la ménopause, sont exposés à un risque d'hypercholestérolémie (BENCHEKOR et *al.*, 2001).

Une étude menée en Algérie a démontré que des concentrations élevées du cholestérol sont associées à un risque élevé d'IDM (TANNE et *al.*, 2001).

#### **D. Triglycérides (TG)**

Les sujets de notre étude étaient sous traitement au moment de la réalisation des dosages. Les résultats des triglycérides ont montré qu'il y a une différence entre les populations, avec des valeurs plus élevées pour les 37 patients (74%) que pour les 13 patients à triglycéride normales (26%). Cette hyper triglycéridémie est expliquée, d'une part, par l'augmentation de la production hépatique des VLDL et, d'autre part, par la réduction du catabolisme des VLDL sous l'effet de la diminution de l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase.

Une étude effectuée à Constantine (MESSAOUDI., 2011) a montré une différence moins importante chez les sujets masculins que chez les femmes.

Les différentes études épidémiologiques associent l'hyper triglycéridémie à l'augmentation du risque coronarien (JARDILLIER et *al.*, 1985). Notre étude concorde avec ces différentes études. La relation entre les TG et le risque cardiovasculaire est largement dépendante de l'effet d'autres facteurs de risques (BOURQUELOT et *al.*, 2000).

#### **E. L'urée**

Les résultats obtenus, ont montré que les valeurs d'urée sont normales chez les sujets obèses diabétiques.

L'urémie est, par convention, la période comprise entre le moment où la filtration glomérulaire devient égale ou inférieure à 30 ml/mn, et le moment où le patient meurt ou commence un traitement de suppléance.

L'insuffisance rénale majore le risque cardiovasculaire au point que beaucoup de diabétiques surtout de type 2, porteurs de néphropathie, meurent avant de parvenir au stade de la dialyse.

Parmi ceux qui survivent, beaucoup souffrent d'un accident coronarien ou cérébrovasculaire qui va compromettre souvent définitivement toute possibilité de transplantation et raccourcir sévèrement leur espoir de survie.

Aussi, est-il raisonnable de considérer que tout diabétique de type 2 urémique est un sujet qui doit être exploré à la recherche d'une coronaropathie, même s'il n'est pas envisagé de l'inscrire sur une liste de transplantation (SEGURA et *al.*, 2004).

## 5. Paramètres hormonaux

### A. Hormone hypophysaire (TSH)

Les résultats obtenus, ont montré que les valeurs d'hormone TSH sont normales chez les sujets obèses diabétiques (100%).

L'hypothyroïdie secondaire est due à un dysfonctionnement de l'hypophyse qui secrète alors en quantité insuffisante la TSH ou « hormone de stimulation de la thyroïde ». cette cas très rare, l'hypothyroïdie peut être due à une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes. Les causes de hypothyroïdie secondaires sont l'insuffisance hypophysaire, la lésion hypothalamique et la déficit en TSH.

### B. Hormones thyroïdiennes ( T3. T4)

Les résultats obtenus, ont montré que les valeurs des hormones thyroïdiennes sont normales chez les sujets obèses diabétiques. Sauf 6 sujets qui souffrant d'hypothyroïdie primaire, représentant (12 %). Ces derniers sujets ont après l'obésité à causer hormonale. Les causes de hypothyroïdie sont multiples. La grande majorité est représentée par l'hypothyroïdie primaire, autrement dit un dysfonctionnement au niveau de la glande thyroïde même. À l'origine, l'hypothyroïdie était due essentiellement à une carence en iode.

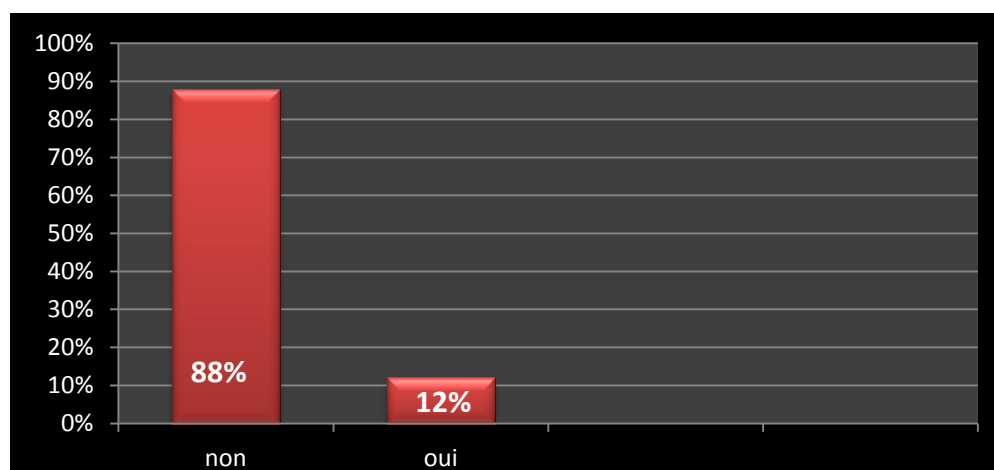


Figure 36 : Répartition selon l'insuffisance des hormones thyroïdes.

# **CONCLUSION**

## CONCLUSION

Le diabète de type 2 est des importants problèmes de santé dont la fréquence est augmenté avec le temps dans la wilaya d'el-oued.

Les principaux facteurs déclenchant la maladie sont l'obésité viscérale et l'absence D'activités physiques et cela est très remarqué dans la population étudié, on trouve rarement des malades qui suit strictement un régime ou pratique le sport surtout les femmes vu les traditions ; même les habitudes alimentaires.

La relation entre ces deux pathologies est une relation étroite nécessite un travail sur leur résistance en particulier dans de la présence des facteurs génétiques, beaucoup de complications qui aident que le taux d'occurrence entre l'obésité et le diabète chez un patient.

Le risque de développer de la maladie augmente avec l'âge. Elle apparaît généralement entre l'âge moyen et un âge avancé, d'où le nom antérieur le diabète de vieillesse .Le diagnostic est parfois posé suite à l'apparition de symptômes d'hyperglycémie, mais ceux-ci n'apparaissent qu'à un stade aggravé de la maladie. La plupart du temps, le diabète de type 2 est découvert suite à des examens préventifs menés chez des patients à risque ou chez un patient qui consulte en raison de troubles dus à des complications micro- ou macro vasculaires.

A la lumière de notre étude nous avons obtenus les résultats suivants :

- l'association de l'obésité et diabète de type 2 est plus rencontré chez les femmes (66%) que chez les hommes (34%).
- l'IMC moyen de la population étudiée est 33,96.
- la plupart des sujets appartenait à la tranche d'âge 40 – 50 ans (44%).
- l'association de diabète et l'obésité être héréditaire (66%).
- La plupart des patients a causé alimentaires (46%).
- Certains patients ont après l'obésité à causer hormonale (12% souffrant d'hypothyroïdie).

Donc que les facteurs hormonaux sont rarement la cause de l'obésité et diabète de type2.

Comme respective nous proposant que notre travail sera complété à l' avenir par des travaux qui s'intéresses surtout par les principales causes du diabète et de l'obésité qui sont : déficit en hormone de croissance, l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing.

# **ANNEXES**

Un groupe d'étudiantes de 3<sup>ème</sup> année à l'université d'El Oued, branche biochimie, prépare un mémoire de fin d'étude, sous le thème « Influence des hormones sur le développement de l'obésité et le diabète de type 02 ». On a donc mis au point un sondage qui va permettre de mieux connaître et comprendre les facteurs de risque de l'obésité et du diabète de type 2.

**Répondez sincèrement à ce sondage qui va l'aider beaucoup dans sa formation, et merci d'avance.**

Age :  Sexe :  Poids :  Taille :

### **Obésité**

**\* Comment avez-vous l'habitude de manger ?**

- de façon équilibrée, je suis en régime .....
- je respecte les trois principaux repas, sans qu'il y ait de régime .....
- je grignote entre les repas.....

**\*Faites-vous du sport ?**

- oui, .....
- non, .....

**\*Avez-vous dans la famille des cas d'obésité ?**

- oui, .....
- non,.....

**\*souffrez-vous de complications de l'obésité ?**

- métaboliques : diabète sucré, dyslipidémie, hyper-uricémie, autre, .....
- mécanique : arthrose, syndrome d'apnée de sommeil, insuffisance respiratoire, varices des MI, autre,.....
- Autre : HTA, hypofertilité, .....

## **Diabète**

**\*Depuis quand êtes-vous diabétique ?.....**

**\*Avez-vous d'antécédents familiaux de diabète ?**

-oui, .....

-non, .....

**\*Par quel traitement êtes-vous traité ?**

-régime seul.....

-ADO (antidiabétiques oraux).....

- ADO (antidiabétiques oraux) avec insuline .....

**\*prenez-vous votre traitement de façon régulière ?**

- Oui.....

- Non.....

**\*Avez-vous d'anomalies au bilan lipidique ?**

- Oui.....

- Non.....

**\*Souffrez-vous de complications du diabète?**

- oui.

- Si oui, de quel type ? Oculaire, rénale, neuropathique, cardiaque, vasculaire

- non

**\*Certaines analyses sanguines du patient :**

<b>Les analyses du sang</b>	<b>Résultats</b>
Glycémie à jeun	
HbA1c	
Triglycéridémie	
Cholestérolémie	
Urée	
TSH,T <sub>3</sub> ,T <sub>4</sub>	

## Résumé

Notre étude porte sur 50 patients obèses diabétiques dans la région d'EL-oud au niveau de 03 unités thérapeutiques ( EPH el oued ben Amor Djilani - cabinet Dr ROKH - cabinet Dr AOUN) de sexe différent 17 hommes et 33 femmes , leur âge à partir de 30 à 82 ans.

Le but de cette étude était de déterminer l'effet des hormones sur le développement de l'obésité et de diabète de type 02 , ainsi que la relation entre eux, en premier lieu posant un questionnaire aux patients et en deuxième point une évaluation des marqueurs biologiques: La Glycémie, HbA1c, Cholestérol , Triglycérides , Urée, TSH, T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>.

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une relation étroite entre l'obésité et le diabète de type 02 , que l'association de l'obésité et diabète de type 2 est plus rencontré chez les femmes (66%) que chez les hommes (34%), l'IMC moyen de la population étudiée est 33,96 , la plupart des sujets appartenait à la tranche d'âge 40 – 50 ans (44%). Et souvent ce qui est dû à une augmentation de l'énergie interne par les aliments (46%) ou consommant des pénuries d'énergie dans l'activité physique et vitale (46%) ou en raison de facteurs génétiques (62%) et rare due à des facteurs hormonaux (12%).

**Mots clés :** hormone, obésité ,IMC, diabète type 02, hypothyroïdie .

## ملخص

لقد أجرينا دراسة إحصائية على 50 شخص من مرضى السمنة والسكري النوع الثاني في ولاية الوادي على مستوى 03 وحدات علاجية (المؤسسة العمومية الاستشفائية عمر الجيلاني , عيادة الحكيم محمد فوزي الرخ و عيادة الحكيم حسن عون ) حيث شملت العينة 17 من الرجال و33 من النساء تتراوح أعمارهم من 30 الى 82 سنة .

والهدف من هذه الدراسة هو معرفة تأثير الهرمونات على تطور السمنة والسكري النوع الثاني وكذا العلاقة بينهما وذلك بطرح استبيان على المرضى و بتقييم المعايير البيولوجية ( نسبة السكر في الدم, الهيموغلوبين المسكر, الكوليسترول, الدهون الثلاثية, اليوريا وهرمونات الغدة الدرقية).

وقد أظهرت نتائجنا أن هناك علاقة وثيقة بين السمنة والسكري النوع الثاني ,وان النساء أكثر عرضة للمرض (66%) من الرجال (34%) ,متوسط مؤشر كتلة الجسم (33.96) كما لاحظنا أن أكثر فئة معرضة للمرض هي 40-50 سنة (44%) . وغالب ما يكون بسبب زيادة في الطاقة الداخلية عن طريق الغذاء (46%) أو نقص الطاقة المستهلكة في النشاط الحيوي والحركي (46%) أو بسبب عوامل وراثية (62%) ونادرا أن يكون بسبب عوامل هرمونية (12%).

**الكلمات المفتاحية:** هرمونات ,السمنة ,مؤشر كتلة الجسم , السكري النوع الثاني, قصور الغدة الدرقية.