

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالمة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie

Spécialité /Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé

## Facteurs de risques associés au diabète de type II

Présenté par

- Bendidou Aya
- Boughazi Darine
- Sekfali Ilyas

Membres du jury

Mr. GUEROUI Yassine

Mme.AYED Hayette

Mr. MOKHTARI Abdelhamid

Présidente

Examinatrice

Encadreur

Université de Guelma

Université de Guelma

Université de Guelma

Septembre 2021

# Remerciements

*Tout d'abord, nous remercions le bon dieu le tout puissant pour son aide et pour nous avoir guidé pour mener à bien ce travail.*

*Avec tout notre respect nous tenons à vous remercier, Mr Yassine Guerouï, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Mes profonds remerciements également d'avoir accepté d'examiner ce travail Ayed Hayette*

*Nous remercions les membres du jury trouvent ici pour avoir accepté d'honorer par leur présence.*

*C'est avec respect que j'adresse mes remerciements les plus sincères à l'égard de mon encadreur Dr MOKHTARI Abdelhamid, qui sans relâche nous a guidée, encouragée et conseillée.*

*Nous tenons à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin.*

# Dédicace

*Mes très chers parents sans votre affection, vos conseils, vos sacrifices, vos encouragements, vos prières et vos efforts que vous avez déployés durant toute ma vie, Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je vous présente ma pleine gratitude et mon profond respect, j'espère que Dieu vous donne la longue vie et la bonne santé, je vous aime énormément.*

*A Mon frère, Salah, et mes soeurs; Malak, Ghoufrane Merci pour tout...pour votre amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée...*

*A la personne que j'ai trouvé aux moments difficiles de ma vie  
Mon Mari Issam Amir*

*A tout ma famille chacun par son nom BENDIDOU*

*Mes cousins et cousines.*

*A ma très chère amie et ma binôme, Darine et tout sa famille.*

*Mes très chères et meilleures amies qui restent toujours gardent une grande place dans mon cœur, qu'avec eux j'ai passés des meilleurs moments inoubliables.*

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

*Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans*

*Tous les cycles de ma scolarité qui m'ont éclairé la voie du savoir.*

*Aya*

# Dédicace

*Mes chers parents pour la patience et l'encouragement qu'ils  
Ont constamment montré, que ce travail soit la récompense de  
touts leurs sacrifices, que dieu les protège et les garde. Je ne  
dirais jamais assez pour exprimer mon amour et mes*

*Remerciements :*

*Merci ma très chère mère akila et mon très cher père kamel*

*Mes très chères frères et sœur : Asma, Housseem, Anis*

*Mes oncles, tante cousins et cousines.*

*A tout ma famille chacun par son nom BOUGHAZI*

*A 'ma très chères amie et ma binôme, Aya et tous sa familles.*

*Mes très chères et meilleures amies qui restent toujours  
gardent une grande place dans mon cœur, qu'avec eux j'ai  
passé des meilleurs moments inoubliables.*

*A ma très chère amie « Ines »*

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

*Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables  
professeurs dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé  
la voie du savoir.*

***DARINE***

# Dédicace

*Je dédie ce travail à mes chère parents qui m'ont  
apporté leur soutien durant mes années d'études et  
qui m'ont fait confiance pour réussir dans*

*Mes études.*

*A mes frères et mes sœurs*

*A tous mes amis*

*Ilyes*

## Résumé

Un très grand nombre de diabétiques de type II associent hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémies en général mixtes (cholestérol modérément élevé, HDL bas ,triglycérides hauts). Il convient de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risques associés au diabète typeII.Suite au travail réalisé sur une population de 93 diabétiques type II tous sexes confondus, les données récoltées auprès du laboratoire de polyclinique les frères OUMDOUR Wilaya de Guelma. ont permis la mise en œuvre de la régression linéaire multiple. Les résultats obtenus montrent que le coefficient de corrélation qui a été obtenu est assez proche de 1, il est égal à  $R= 0,64$ . Ce résultat permet de mettre en évidence un lien linéaire entre la variable dépendante (Y) et les variables indépendantes. Par contre, le coefficient de détermination  $R^2$  associée à l'estimation du modèle est égal à 0,4238. C'est-à-dire que le model obtenu arrive à expliquer 42,38% de part de variabilité de Y. La régression est globalement significative puisque la statistique de test F présente une p-value ( $3,291E^{-8}$ ) inférieure au risque 5%. Sur les 7 variables explicatives seul les coefficients des variables HbAc (%) et Chol T sont significatifs avec une p-value respectivement de  $2,0023E^{-8}$  et 0,01233 qui sont inférieure à 0.05. Ces résultats permettent d'établir l'association entre un taux de glycémie élevé et ces deux facteurs de risques qui sont associés à l'apparition du diabète types II.

**Mots clés :** Diabète, physiologie, insuline, facteur de risque

## Abstract

A very large number of type II diabetics associate hyperglycemia, arterial hypertension, dyslipidaemia in general mixed (moderately high cholesterol, low HDL, high triglycerides). All the risk factors associated with type II diabetes should be taken into account. Following the work carried out on a population of 93 type II diabetics of all sexes, the data collected from the OUMDOUR Wilaya de Guelma polyclinic laboratory. allowed the implementation of multiple linear regression. The results obtained show that the correlation coefficient which was obtained is quite close to 1, it is equal to  $R = 0.64$ . This result makes it possible to demonstrate a linear link between the dependent variable (Y) and the independent variables. On the other hand, the coefficient of determination  $R^2$  associated with the estimate of the model is equal to 0.4238. That is to say that the model obtained manages to explain 42.38% of the variability of Y. The regression is globally significant since the F test statistic has a p-value ( $3.291E-8$ ) lower than the risk 5%. Of the 7 explanatory variables only the coefficients of the variables HbAc (%) and Chol T are significant with a p-value of  $2.0023E-8$  and 0.01233 respectively, which are less than 0.05. These results help to establish the association between high blood sugar levels and these two risk factors that are associated with the development of type II diabetes.

Keywords: Diabetes, physiology, insulin, risk factor

## ملخص

يرتبط عدد كبير جداً من مرضى السكري من النوع الثاني بفرط سكر الدم وارتفاع ضغط الدم الشرياني وعسر ، وارتفاع نسبة الدهون HDL شحميات الدم بشكل عام مختلط (ارتفاع معتدل في الكوليسترول ، وانخفاض الثلاثية). يجب أن تؤخذ جميع عوامل الخطر المرتبطة بمرض السكري من النوع الثاني في الاعتبار ، وبعد العمل الذي تم على 93 مريضاً بالسكري من النوع الثاني من جميع الجنسين ، تم جمع البيانات من مختبر عيادات أمدور بولاية قالمية. سمح بتنفيذ الانحدار الخطي المتعدد. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن تتيج هذه النتيجة إظهار  $R = 0.64$  معامل الارتباط الذي تم الحصول عليه قريب جداً من 1 ، وهو يساوي المرتبط  $R^2$  والمتغيرات المستقلة. من ناحية أخرى ، فإن معامل التحديد (Y) ارتباط خطي بين المتغير التابع بتقدير النموذج يساوي 0.4238. وهذا يعني أن النموذج الذي تم الحصول عليه تمكن من شرح 42.38% من أقل من  $p$  لها قيمة F ويعتبر الانحدار ذا أهمية عالمية نظراً لأن إحصائية اختبار Y تباين Chol T و HbAc (%) المخاطرة بنسبة 5%. من بين المتغيرات التوضيحية السبعة ، تكون معاملات المتغيرين و 0.01233 على التوالي ، والتي تقل عن 0.05. تساعد هذه النتائج في إثبات  $E-8$  تبلغ 2.0023  $p$  مهمة بقيمة الارتباط بين ارتفاع مستويات السكر في الدم وعوامل الخطر هذه المرتبطة بتطور مرض السكري من النوع الثاني.

الكلمات المفتاحية: السكري ، علم وظائف الأعضاء ، الأنسولين ، عوامل الخطر

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Projections mondiales de l'épidémie du diabète 2003-2005.....	2
<b>Figure 02</b> : Rôle des acides gras dans le développement du diabète type2.....	7
<b>Figure 03</b> : Récepteur de l'insuline.....	15
<b>Figure 04</b> : Voies de signalisation de l'insuline et réponses cellulaires. ....	18
<b>Figure 5</b> : Structure des protéines de la famille Grb7.....	22
<b>Figure 06</b> :Interaction entre le récepteur de l'insuline et l'adaptateur Grb14.....	23

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Mode opératoire de dosage du glucose.....	29
<b>Tableau 2</b> : Mode opératoire de dosage du <b>HbA1c</b> .....	31
<b>Tableau 3</b> : Mode opératoire de dosage du cholestérol total.....	32
<b>Tableau 4</b> : Mode opératoire de dosage des HDL.....	33
<b>Tableau 5</b> : Mode opératoire de dosage des triglycérides.....	34
<b>Tableau 6</b> : Normes ( <b>OMS</b> ) de pression artérielle chez l'adulte > 18 ans.....	36
<b>Tableau 7</b> : Estimation des paramètres de régression.....	38
<b>Tableau 8</b> : Statistiques de la régression.....	41
<b>Tableau 9</b> : Analyse de la variance.....	42
<b>Tableau 10</b> : Test de significativité de chaque coefficient.....	42

## Liste des abréviations

**AVC** : Accidents vasculaire Cérébral

**BPS**: Between PH and SH2

**BRET** :Bioluminescence Résance Ennery Transfer

**CT** : Cholestérol Total

**CV** : Cardiovasculaire

**DID** : Diabète Insulino-Dépendant.

**DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant

**DT2** : Diabète de type 2

**DPP4** : DiPeptidyPeptidase 4

**EDTA** : EthleneDiamineTetraacetic Acid

**JNK** : JunKinase

**HbA1C** : Hémoglobine glyquée

**HDL**: Lipoprotéines de haute densité, “high-densitylipoproteins”

**IDM** : Infarctus de Myocarde

**IGF**: Insulinelike Growth Factor

**IKK  $\beta$** : Inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B kinase

**IL6** : InterLeukine 6

**IMC** : Indice de masse corporel

**IR** : Insulino Résistance

**IRS**: Insulin Receptor Substrate

**GAJ** : Glycémie A Juene

**GLP1** : Glucogon Like Peptide 1

**GRB**: Growth factor Receptor Bound

**GPC4**: GlyPtiCan

**GPI**: Glycosyl Phospat Idylinositol

**GPP**: Glycémie Post Prandial

**GOD**: Glucose OxyDase

**KRLB**:Kinase Regulatory Loop Binding

**LAR** :Leukocyte common Antigen Rrelated

**LDL** : Lipoprotéines de faible densité, “low-densitylipoproteins”

**MCV** : Maladies cardiovasculaires

**mTORC**: mammalian Target of Rapamycin Complex  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.  
**PAS** : Pression Artérielle Systolique  
**PDK1**: Phosphatidylinositol Dependent Kinase 1  
**PH**: Pleckstrin Homology  
**PI3K**: Phosphatidyl Inositol 3 Kinase  
**PIP3**: Phosphatidyl Inositol-3, -triphosphate  
**PI3**: PhosphatidyleInositol 3  
**PIR**: Phosphorylated insulin receptor-Interacting Region  
**PTB**: PhosphoTyrosinBinding  
**PTEN**:Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome ten)  
**PP** : Protéine phosphatase  
**RA** : Ras-Associating  
**RTK** : Récepteurs activité Tyrosin Kinase  
**SNP**: SingleNucléotidePolymorphisme  
**SH2**: Src Homology 2.  
**Shc**: Src Homology/ Collagen  
**SHIP**: Src Homology 2 domain-containing Inositol 5 – Phosphatase  
**SOCS**: Suppressorof Cytokine Signaling  
**SOS**: Son of Sevenless  
**TH**:Tour Hanche  
**TG**: Triglycérides  
**TNF $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor  
**TT**:Tour Taille  
**UKPDS**: United Kingdom Prospective Diabète study  
**VLDL**: Very Low Density Lipoproteins  
**ZIP**: peptide Zéta\_inhibiteur

# Sommaire

## Introduction

## Chapitre 1 : Généralités sur le diabète

1	Généralités sur le diabète .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2	Définition .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1	Diagnostic de diabète de sucré .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1.1	Circonstances de découverte .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1.2	Diagnostic biologique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3	Epidémiologie .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1	Au niveau mondial.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2	Au niveau national.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4	Etiologie et facteurs de risque du diabète de type 2.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.1	Facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.1.1	Dyslipidémies .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.1.1.1	HyperLDLémie.....	4
4.1.1.2	HypoHDLémie.....	4
4.1.1.3	Hypertriglycéridémie.....	4
4.1.1.4	Apolipoprotéines.....	4
4.2	Hypertension artérielle .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.2.1	Age et le sexe .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.2.2	Tabagisme .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.2.3	Surpoids et élévation du ratio tour de taille / tour de hanches .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5	Physiopathologie du diabète de type 2.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.1	Insulino-résistance .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.2	Troubles de l'insulinosécrétion .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6	Rappels sur la physiologie de l'homéostasie glucidique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

- 6.1 Sécrétion d'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- 6.2 Effets métaboliques de l'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- 6.3 Rôle du Glucagon dans l'homéostasie glucidique..... **Erreur ! Signet non défini.**
- 6.4 Rôle du foie dans le métabolisme glucidique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- 7 Insulinorésistance dans le diabète de type 2 ..... **Erreur ! Signet non défini.**
  - 7.1 Défaut de sécrétion du pancréas endocrine ..... **Erreur ! Signet non défini.**
    - 7.1.1 Anomalies de la sécrétion d'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
    - 7.1.2 Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion ..... **Erreur ! Signet non défini.**
- 8 Description des altérations glycémiques du DT2 et de leurs mécanismes . **Erreur ! Signet non défini.**

## **Chapitre 2 : Signalisation de l'insuline**

- 1 Signalisation de l'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
  - 1.1 Le récepteur de l'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
  - 1.2 Transmission du signal insulinique ..... **Erreur ! Signet non défini.**
    - 1.2.1 Substrats du récepteur de l'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
    - 1.2.2. Voie de signalisation PI3K/Akt..... **Erreur ! Signet non défini.**
- 2 Contrôle négatif du signal de l'insuline ..... **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.1 Dégradation de l'hormone et du récepteur, déphosphorylation des tyrosines. **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.1.1 Interaction entre le récepteur de l'insuline et PTP1B **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.1.2 Interaction entre le récepteur de l'insuline et Grb14. **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.2 Rôle relatif de Grb14 et PTP1B dans la régulation de la signalisation de l'insuline **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.3 Résistance à l'insuline : rôle des phosphorylations en Ser/Thre **Erreur ! Signet non défini.**

## **Chapitre 3 : Matériels et méthodes**

<b>1</b>	<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.1	Contexte clinique.....	Erreur ! Signet non défini.
1.1.1	Patient.....	Erreur ! Signet non défini.
1.1.2	Critères d'exclusion.....	Erreur ! Signet non défini.
1.1.3	Statut anthropométrique .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2	Contexte biologique.....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1	Paramètres biochimiques et physiopathologiques.....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1	Paramètres biochimiques .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1.1	Prélèvement du sang .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1.2	Dosage du glucose .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1.3	Dosage du l'HbA1c .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1.4	Dosage du cholestérol total.....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1.5	Dosage des HDL .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.1.6	Dosage du triglycéride .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.2	Paramètres physiopathologique .....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.1.2.1	L'hypertension artérielle (HTA).....	Erreur ! Signet non défini.

## **Chapitre 4 : Résultats et discussion**

1	Données.....	Erreur ! Signet non défini.
2	Définition .....	Erreur ! Signet non défini.
3	Estimation des paramètres de la régression .....	Erreur ! Signet non défini.
4	Statistiques de la régression .....	40
5	Test de significativité globale de la régression .....	41
6	Test de significativité chaque coefficient pris individuellement .....	Erreur ! Signet non défini.

## **Conclusion**

## Références et bibliographies

# Introduction

A l'échelle mondiale, on estime à 422 millions le nombre des adultes qui vivaient avec le diabète en 2014, contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % de la population adulte [O.M.S., 2016].

En Algérie, le diabète vient en deuxième position dans le classement des maladies chroniques, derrière l'hypertension. Il constitue aussi la quatrième cause de mortalité par les maladies non transmissibles selon les enquêtes de l'INSP1. Ainsi, en 2014, l'Algérie comptait 1 604 290 de personnes atteintes de cette pathologie tout type confondus, ce qui représente plus de 7,54% de la population totale du pays [Sahnine et Yahiaoui, 2018].

Vu la complexité des examens de laboratoire généralement requis pour distinguer entre le diabète de type 1 (pour lequel la survie du patient nécessite des injections d'insuline) et le diabète de type 2 (incapacité de l'organisme à utiliser correctement l'insuline qu'il produit), il n'existe pas d'estimations mondiales distinctes de la prévalence du diabète de type 1 et de la prévalence du diabète de type 2. Dans la majorité des cas, c'est le diabète de type 2 qui est en cause. Ce type de diabète, précédemment observe presque exclusivement chez les adultes, touche aussi désormais les enfants [O.M.S., 2016].

Le diabète de type 2 est une pathologie évolutive comprenant des mécanismes physiopathologiques complexes aboutissant à un état d'hyperglycémie chronique. [Racine, 2015]. Ces éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incretines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline [Braillard, 2017].

Quel qu'en soit le type, le diabète peut entraîner des complications qui affectent plusieurs parties de l'organisme et accroître le risque général de décès prématuré. Au nombre des complications possibles figurent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de vision et des lésions nerveuses. Pendant la grossesse, un diabète mal maîtrisé accroît le risque de mortalité intra-utérine et d'autres complications [O.M.S., 2016].

La prise en charge du diabète type 2 nécessite non seulement d'essayer d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant mais aussi de maîtriser les facteurs de risque souvent associés tels que les dyslipidémies et l'hypertension artérielle afin de prévenir ou de ralentir l'évolution vers les complications cliniques micro et macrovasculaires, responsables de la morbidité importante du diabète de type 2 [Racine, 2015 ].

Le risque de diabète de type 2 est une maladie poly-factorielles déterminé par l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs métaboliques. L'appartenance ethnique, les antécédents familiaux, et un diabète gestationnel antérieur, associées à un âge avancé, au surpoids et à l'obésité, une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme, augmentent le risque [O.M.S., 2016 ].

. Cette étude a pour but d'évaluer l'impact des troubles de santé d'origine lipidique (Triglycérides et HDLc), glucidique (Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée) ou vasculaire (HTA) associés à un excès de poids (IMC), sur l'augmentation du risque de diabète type 2 chez une population de diabétique de type 2.

Le chapitre 1 de ce mémoire est une Etude Bibliographique divisé en deux parties, la 1<sup>ère</sup> est consacré à la présentation des caractéristiques physiopathologiques du diabète type 2 et des facteurs de risques qui lui sont associés. La 2<sup>ème</sup> partie décrit les mécanismes moléculaires impliqués dans la signalisation de l'insuline et de son contrôle. Le chapitre 2 concernera la partie Matériel et Méthodes ou seront décrits les conditions des expériences réalisées lors de cette études. Le chapitre 3 est dédié à la partie Résultats et Discussion.



# Chapitre 1

Généralités sur le diabète  
de type II

## 1 Généralités sur le diabète

Comme il a été évoqué dans certains ouvrages de la médecine chinoise, le diabète a été décrit pour la première fois dans le papyrus Ebers datant d'environ 1500 ans avant Jésus Christ (av. J.-C.), et mieux défini dans le traité indien Sushruta Samhita qui daterait de 500 ans [Barbara, 2001]. Le terme diabète vient du grec ancien et signifie "passer au travers" en référence à deux symptômes de la maladie, la soif (polydipsie) et le besoin fréquent d'uriner (polyurie) [Allan, 2008]. Le terme latin mellitus signifiant sucré comme le miel a été ajouté par le médecin anglais Thomas Willis après avoir noté le goût sucré des urines de patients diabétiques [Jacques, 2013]. Le rôle du foie dans la régulation de la glycémie a été mis en évidence en 1855 par Claude Bernard [Jacques, 2013], et le rôle central du pancréas dans la pathogenèse du diabète n'a été compris que 34 ans plus tard par Mering et Minkowski. Cette découverte constitua la base de l'isolation de l'insuline et son utilisation clinique par Banting et Best en 1921, et fut récompensé par un prix Nobel en 1923. Depuis, dix autres prix Nobel ont été attribués en lien avec le diabète avec notamment la détermination de la séquence en acides aminés de l'insuline en 1951 par Frederick Sanger et de la structure tridimensionnelle de l'insuline en 1969 par Dorothy Hodgkin [Julien, 2014].

## 2 Définition

Selon l'OMS le diabète sucré se définit comme un état d'hyperglycémie permanente avec une glycémie à jeun  $\geq 1,26\text{g/l}$  ( $7\text{ mmol/l}$ ) à deux reprises consécutives; ou une glycémie aléatoire (n'importe qu'elle heure de la journée)  $\geq 2\text{ g/l}$  ( $11.1\text{ mmol/l}$ ) en plus du syndrome cardinal (polyurie, polydipsie, polyphagie amaigrissement) ou une glycémie 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (avec  $75\text{ g}$  de glucose)  $\geq 2\text{g/l}$  ( $11\text{mmol/l}$ ) [Guillausseau, 2003].

### 2.1 Diagnostic de diabète de sucré

#### 2.1.1 Circonstances de découverte

Fortuite dans la plus part des cas (bilans de routine, évaluation du risque cardiovasculaire, bilans pré-thérapeutique). La recherche d'un diabète fait partie du bilan de base prescrit en cas de pathologie cardiovasculaire et/ ou de présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire (obésité, hypertension artérielle « HTA », dyslipoprotéinémie, tabac). Dans le cas du syndrome cardinal, plus rarement, ce qui témoigne d'une carence sévère en insuline et donc, de l'insulino-requérance de ce diabète [Bringer, 2014].

## 2.1.2 Diagnostic biologique

### 2.1.2.1 Bilan de certitude

La confirmation du diagnostic du DT II est basée sur la mesure d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l, et cette mesure doit être répétée au moins deux fois. Cependant, elle pourrait être supérieure ou égale à 2 g/l durant la journée et généralement elle est accompagnée d'une glycosurie [Raverot, 2003].

### 2.1.2.2 Bilans des complications

Des examens et des bilans préventifs sont effectués chez les patients atteints de DT afin de diminuer la manifestation des complications macro et microangiopathiques.

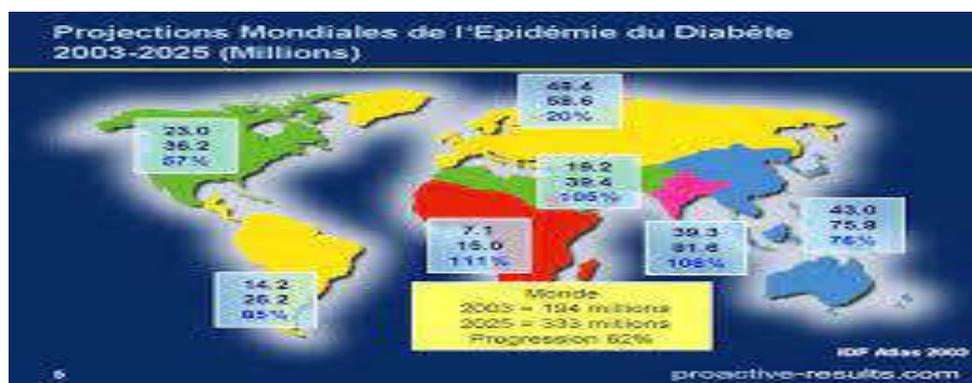
- Rein : créatininémie, urée, microalbuminurie ou protéinurie des 24heures ;
- Cardiovasculaire : ECG systématique, épreuve d'effort en cas d'anomalie ou de Symptômes ou de risque cardiovasculaire élevé, échocardiographie.

## 3 Epidémiologie

### 3.1 Au niveau mondial

Le diabète, sans être véritablement classé dans les maladies émergentes, est une maladie chronique et invalidante qui se développe de manière épidémique depuis quelques décennies, et dont la prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays, surtout avec le mode de vie, l'urbanisation et ses conséquences (Fiche **OMS**). Laissant supposer qu'outre une composante génétique, cette maladie a un ou plusieurs facteurs environnementaux.

L'OMS évoque une véritable épidémie avec un nombre de cas estimés passé de 30 millions en 1985 à 135 millions en 1999, dix ans plus tard et 177 millions en 2000, puis 194 millions en 2003 (Figure 01)[Atlas mondial, 2003]. L'OMS s'attend à un nombre de diabétiques d'environ 300 millions d'ici à 2025 (330 selon la fédération mondiale du diabète qui estime qu'en 2003, il y a 194 millions de diabétiques dans le monde, c'est-à-dire 5,1 % des adultes en moyenne, et qu'ils seront 6,3 %, d'ici 2025).



**Figure 01** : Projections mondiales de l'épidémie du diabète 2003-2025

### 3.2 Au niveau national

Le Moyen Orient et l'Afrique, dont laquelle l'Algérie est classée, figurent parmi les plus touchées par cette pathologie avec une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d'ici 8,9% en 2025. Une enquête en population a été réalisée, en 2007-2009 chez les adultes (30 à 64 ans) résidant dans la ville d'Oran (Nord- Ouest). La prévalence du diabète de type II est de 10,5 % [Houti *et al.*, 2016]. Dans l'ouest Algérien (Tlemcen), sur un échantillon de 1088 sujet (612 femmes 476 hommes) d'âge supérieur ou égale 25 ans. La prévalence du diabète est 6,8 %, dont diabète de type 1 est de 0,4 % et diabète de type II est de 6,4 %.

### 4 Etiologie et facteur de risque du diabète de type II

Le diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant (**DNID**) se manifeste communément à l'âge adulte [OMS, 2002]. Il est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance) qui peut évoluer vers une insulinopénie, c'est-à-dire une trop faible production d'insuline par les cellules du pancréas, dû à un épuisement de ces cellules de sécréter cette hormone. Il en résulte une hyperglycémie chronique. C'est la forme la plus fréquente du diabète (90 % des cas de diabète traités) [Virally *et al.*, 2004].

Plusieurs facteurs de risque sont responsables de l'apparition du diabète de type II parmi ces facteurs : l'obésité, l'inactivité physique, une alimentation mal équilibrée mais aussi des antécédents familiaux. De nombreuses personnes atteintes de diabète de type II en sont longtemps inconscientes car plusieurs années peuvent s'écouler avant que les symptômes n'apparaissent ou soient reconnus [Florence, 2016].

#### 4.1 Facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels

La prévention des maladies cardiovasculaires (**CV**) reste un objectif prioritaire dans nos sociétés industrialisées. Parmi les facteurs de risque, les dyslipidémies jouent un rôle majeur, notamment pour ce qui concerne la maladie coronarienne [Backer *et al.*, 2005 ; Scheen *et al.*, 2007]. L'exemple type est l'hypercholestérolémie familiale [Descamps *et al.*, 2011]. Mais d'autres anomalies du profil lipidique, rencontrées plus fréquemment en pratique clinique, jouent également un rôle important. Le cholestérol **LDL** (lipoprotéines de faible densité) (**LDL-C**) est désigné comme la lipoprotéine la plus athérogène [Backer *et al.*, 2005 ; Reiner *et al.*, 2011]. Mais un taux abaissé de cholestérol **HDL** (lipoprotéines de haute densité) (**HDL-C**) et une **hypertriglycéridémie** (deux anomalies souvent observées dans le syndrome métabolique) sont également considérés comme des facteurs de risque CV. Il est admis que la correction du profil lipidique constitue un élément capital de la prévention CV. Il ne faut cependant pas oublier l'importance de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque, dans toute la mesure du possible.

### 4.1.1 Dyslipidémies

La dyslipidémie est un terme médicale d'origine grecque (dus = difficulté, lipos = graisse, Haïma= sang). La dyslipidémie signifie les anomalies du taux de graisses dans le sang. C'est donc une anomalie de taux des lipides dans le sang [Berger, 2004 ; Loïc Etienne, 2006]. La dyslipidémie est une observation fréquente dans la population diabétique de type 2. Les anomalies quantitatives sont caractérisées par une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL-cholestérol. Les anomalies qualitatives, particulièrement athérogènes, comprennent une prépondérance de VLDL (lipoprotéine de très basse densité) de grande taille enrichies en triglycérides ; une augmentation des LDL ; une oxydation accrue des LDL, un enrichissement en triglycérides, et une glycation des Apo lipoprotéines [Vergés, 2004 ; Pollak *et al.*, 2007].

#### 4.1.1.1 HyperLDLémie

L'hyperlipidémie, c'est le fait d'avoir un taux élevé de lipides dans le sang (excès de graisses), ce qui inclut le cholestérol et les triglycérides. Cet état physique n'entraîne pas de symptômes. Pour bien des gens, elle n'a pas de conséquence néfaste. Il s'agit pourtant de l'un des plus importants des nombreux facteurs de risque qui, additionnés les uns aux autres, peuvent mener à une maladie cardiovasculaire [1].

#### 4.1.1.2 HypoHDLémie

L'hypoHDLcholestérolémie, qui peut être sévère, n'est associée à aucune symptomatologie clinique à l'exception d'une éventuelle atteinte cardiovasculaire. Elle résulte alors soit d'un déficit bi-allélique en ABCA1, soit d'une mutation hétérozygote de l'ApoA1.HDLémie isolée [2].

#### 4.1.1.3 Hypertriglycéridémie

Les triglycérides sont une variété de lipides. L'hypertriglycéridémie correspond à l'augmentation de leur taux sanguin ; elle fait partie des hyperlipidémies et peut être associée à une augmentation du cholestérol [3].

#### 4.1.1.4 Apolipoprotéines

Représentent la partie protéique des particules qui contiennent et transportent les lipides dans le sang. **L'apolipoprotéine A1** est principalement située dans les particules contenant le cholestérol HDL (fraction protectrice du cholestérol). **L'apolipoprotéine B** se trouve dans les particules contenant le cholestérol LDL, VLDL et les chylomicrons. Le risque de maladie cardiovasculaire augmente lorsque le taux d'apolipoprotéine **A1** diminue et le taux d'apolipoprotéine **B** augmente [4].

## 4.2 Hypertension artérielle

Chez le diabétique, l'hypertension artérielle (HTA) représente un facteur aggravant de la néphropathie, de la rétinopathie, et de la cardiopathie diabétique. L'objectif tensionnel chez le patient diabétique est donc plus strict : PA < 130/ 80 mm Hg. L'étude de United Kingdom Prospective Diabète Study (UKPDS) [Holman *et al.*, 2008] a montré qu'un contrôle tensionnel plus important (objectif TA < 150/ 85 mmHg, avec un traitement par captopril ou atenolol) vs un objectif tensionnel moins strict (TA < 180/ 105 mm Hg) chez le diabétique permet d'en diminuer les complications : réduction de 32% de la mortalité liée au diabète, diminution de 44% du nombre d'AVC et enfin réduction de 37% des complications microvasculaires (rénales ou ophtalmologiques). Cependant, ce contrôle doit être poursuivi de façon durable afin que les bénéfices puissent être maintenus sur le long terme.

### 4.2.1 Age et le sexe

La prévalence des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge. Un âge supérieur ou égal à 45 ans pour l'homme et 55 ans pour la femme est considéré comme un facteur de risque. Chez les patients diabétiques, par contre, le risque relatif de mort par maladie coronarienne est significativement plus élevé chez la femme que chez l'homme [Lee *et al.*, 2000].

### 4.2.2 Tabagisme

La fumée de tabac est à la fois un facteur prothrombotique et athérogène. C'est un facteur de risque d'Infarctus De Myocarde (IDM), de mort subite, d'anévrisme aortique, et d'atteinte vasculaire périphérique. Cependant, l'arrêt du tabac, même après 65 ans, entraîne une réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire rapide [Bullen, 2008].

### 4.2.3 Surpoids et élévation du ratio tour de taille / tour de hanches

L'étude INTERHEART a montré que l'Indice de masse corporelle en kg /mètre carré (IMC) n'était pas un bon marqueur de risque. En revanche, dans cette étude le rapport tour de taille/ tour de hanches (TT/TH) était un facteur fortement associé au risque d'IDM. Le tour de taille est lui fortement corrélé au risque d'IDM, alors que le tour de hanches y est inversement corrélé. Les normes de tour de taille sont 80 cm chez la femme, 94 cm chez l'homme. Les normes du rapport TT /TH : 0.85 chez les femmes, 1 chez les hommes. [Yusuf S *et al.*, 2005].

## 5 Physiopathologie du diabète de type II

Le diabète de type II est associé à deux anomalies du métabolisme glucidique, une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans. Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans

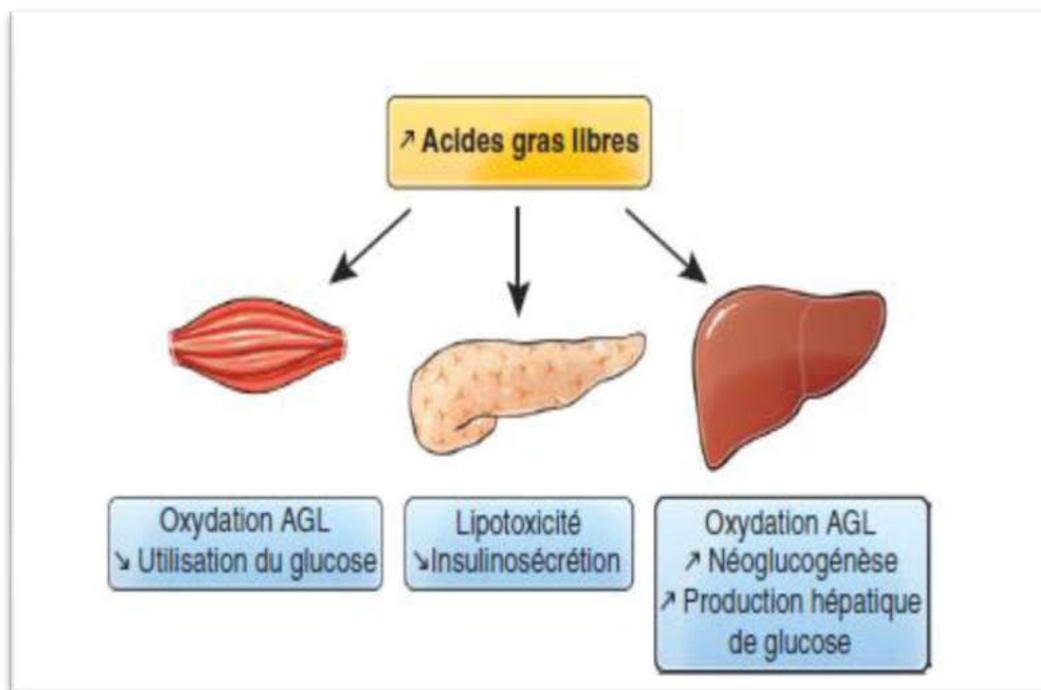
l'apparition du diabète et dans son aggravation progressive avec le temps [Wémeau *et al.*, 2014].

### 5.1 Insulino-résistance

Bien que les mécanismes physiopathologiques du DT2 ne soient pas complètement compris, il existe des preuves convaincantes que la résistance à l'insuline joue un rôle majeur dans son développement [Goedeke *et al.*, 2019]. Le diabète de type 2 comporte une insulino-résistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, muscle, foie et tissus adipeux. Des travaux déjà anciens, glycémique hyper insulinémique, ont montré que chez les patients atteints de diabète de types 2, la captation du glucose par les tissus périphériques, et notamment par le muscle était diminué par comparaison à des sujets non diabétiques pour des concentrations d'insuline identiques [Monnier, 2014].

La fonction métabolique principale de l'insuline est de réguler le métabolisme du glucose en stimulant l'absorption du glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux en stimulant la synthèse du glycogène dans le muscle squelettique et en supprimant la production de glucose hépatique. De plus, l'insuline stimule la lipogenèse, diminue la lipolyse et augmente le transport des acides aminés dans les cellules. Le phénomène de résistance à l'insuline fait référence à une situation physiologiquement modifiée au cours de laquelle l'interaction de l'insuline avec son récepteur ne parvient pas à déclencher correctement les événements de signalisation et métaboliques en aval [Balcerczyk *et al.*, 2019]. Donc en cas d'IR il existe une baisse de la captation du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose (surtout à jeun) et de la glycogénogenèse, et un afflux d'acides gras qui, schématiquement, aboutit à une augmentation des triglycérides et à une baisse du HDL-c [Fischer *et al.*, 2017].

Les lipides circulants sont élevés dans le diabète de type II et sont également un facteur déterminant de l'insulinorésistance. De nombreux travaux ont défini le rôle des acides gras libres dans le développement de l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Les acides gras libres diminuent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Au niveau de l'adipocyte, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des acides gras libres, qui stimulent la néoglucogenèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée hépatique (figure02) [Monnier, 2014]. Les acides gras libres sont ensuite utilisés par le muscle, où ils diminuent la captation et le métabolisme du glucose, et par le pancréas, où ils altèrent l'insulinosécrétion (concept de «lipotoxicité»).



**Figure 02** : Rôle des acides gras dans le développement du diabète type II [Monnier, 2014].

## 5.2 Troubles de l'insulinosécrétion

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinique est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type II est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance [Calanna *et al.*, 2013].

Un déficit de l'insulinosécrétion est lié à une atteinte des cellules  $\beta$  de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète (altérations lésionnelles et fonctionnelles des cellules  $\beta$ ) [Racine, 2015]. Au cours de l'évolution de l'insulino-résistance, l'adaptation compensatrice des cellules  $\beta$  visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (- 5 à -10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules  $\beta$  survivantes [Rigalleau *et al.*, 2007 et Kahn, 2001].

## 6 Rappels sur la physiologie de l'homéostasie glucidique

La glycémie de l'homme doit être maintenue dans des limites assez strictes (valeurs normales entre 0,8g/l et 1,2g/l) et ceci afin d'éviter les troubles liés à l'hypoglycémie (à court

terme : perte des fonctions cognitives, léthargie, convulsions, coma et risque de décès par manque de glucose pour le cerveau). Ainsi que les troubles liés à l'hyperglycémie qui eux se manifesteront à long terme. Il y a un équilibre entre le taux de glucose circulant au niveau sanguin et le glucose capté par les tissus de l'organisme afin de fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement de nos cellules. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle est synthétisée et sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas endocrine ; il s'agit d'une hormone polypeptidique dont la sécrétion est régulée par les nutriments d'une part et par les hormones d'autre part. [Perlemuter, 2003 et Grimaldi, 2009].

### 6.1 Sécrétion d'insuline

Le glucose est l'agent insulino-stimulant le plus puissant parmi tous les nutriments, il induit une sécrétion d'insuline en deux phases : une phase précoce avec un pic rapide et intense qui dure environ 3 minutes, puis une seconde phase durable et ascendante qui tend vers un plateau. Concernant la régulation hormonale, nous distinguerons les hormones stimulatrices : le glucagon, les incrétines, puis les hormones frénatrices de la sécrétion d'insuline : l'insuline elle-même (rétrocontrôle), l'adrénaline par le biais des récepteurs  $\alpha$  adrénergiques et la somatostatine. Comme de nombreuses hormones, l'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile comprenant tout d'abord des pics de haute fréquence toutes les 5 à 10 minutes (propriété intrinsèque de la cellule beta), puis des oscillations plus amples et plus lentes toutes les 60 à 120 minutes [Bergsten, 2000].

### 6.2 Effets métaboliques de l'insuline

Elle permet le captage du glucose par les tissus adipeux et musculaire via les transporteurs du glucose GLUT4 insulino-dépendants ; dans les muscles, elle stimule la formation de glycogène (forme de stockage du glucose ainsi mis en réserve). Au niveau du foie, l'insuline inhibe la production hépatique du glucose par 2 mécanismes : stimulation de la synthèse du glycogène et diminution de la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques effectué à 90% par le foie chez l'homme). Ses effets sont contrecarrés par les hormones contre-régulatrices (glucagon et catécholamines type adrénaline) lesquelles sont sécrétées durant un stress, une hypoglycémie ou un jeûne pour restaurer une normoglycémie. L'insuline intervient également dans le métabolisme lipidique et protéique dans le sens d'une lipogenèse d'une diminution de la lipolyse et de la synthèse des protéines [Perlemuter, 2003 et Grimaldi, 2009].

### 6.3 Rôle du Glucagon dans l'homéostasie glucidique

Le glucagon est une hormone polypeptidique hyperglycémisante sécrétée par les cellules des îlots de Langerhans du pancréas endocrine. Le gène du glucagon code en fait pour une pro hormone le pro glucagon dont la maturation conduira à la production du glucagon par le pancréas et au **GLP1** (*Glucagon Like Peptide*) une des principales hormones incrétines au niveau intestinal.

La régulation de sa sécrétion obéit au même schéma que celle de l'insuline mais en quelque sorte en miroir quant à l'action du glucose ; après un repas riche en glucides, la sécrétion de glucagon est inhibée par de fortes concentrations en glucose et par l'insuline. En dehors des repas ou lors d'un jeûne, la baisse du taux de glucose sanguin stimule la sécrétion de glucagon. Lequel va exercer une action hyperglycémisante en agissant au niveau hépatique par le biais d'une activation de la glycogénolyse et inhibition de synthèse du glycogène ainsi que par l'activation de la néoglucogenèse ; de plus le glucagon a un effet insulinosécréteur. Ainsi, le rapport glucagon / insuline est primordial dans la régulation des métabolismes énergétiques [Perlemuter, 2003 et Grimaldi, 2009].

### 6.4 Rôle du foie dans le métabolisme glucidique

Le foie est l'un des organes essentiels à la régulation de la glycémie ; il est en effet capable de stocker ou de libérer du glucose dans le sang en fonction des besoins de l'organisme. Pour cela, il est capable de :

- de capter le glucose circulant (par des transporteurs type Glut2 insulindépendants) et de le stocker sous forme de glycogène, c'est la glycogénogenèse.
- de mobiliser ce même glucose à partir des réserves en glycogène, c'est la glycogénolyse et de libérer ce même glucose dans la circulation sanguine.
- de transformer des substrats non glucidiques en glucose (notamment des acides aminés) c'est la néoglucogenèse.

Ainsi, lors d'un repas la captation du glucose par le foie augmente et lui permet de le stocker sous forme de glycogène de plus, la production de glucose par le foie diminue ; en période post absorptive (période qui suit la période postprandiale), la production de glucose par le foie est essentielle au maintien de la glycémie dans les valeurs physiologiques (0,8 à 1,2g/l) et s'effectue grâce à la glycogénolyse et la néoglucogenèse [Perlemuter, 2003 et Grimaldi, 2009].

## 7 Insulinorésistance dans le diabète de type II

Elle se définit comme une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cible en particulier le foie et les muscles mais aussi le tissu adipeux. Dans la très grande majorité des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise, conséquence directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus cibles de l'insuline à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras libres (AG) ; on parle de gluco-lipotoxicité [Girad, 2008].

Chez le diabétique de type II, le tissu adipeux est résistant à l'action de l'insuline et ceci se traduit par une libération accrue d'acides gras libres lesquels libérés dans le plasma sont véhiculés vers le foie et les muscles. Cet apport excessif (captation) des AG libres au niveau hépatique et musculaire va entraîner une inhibition des voies de signalisation de l'insuline, empêchant ainsi la cascade de réactions aboutissant à la stimulation du transport et du métabolisme du glucose, il en résulte une augmentation de la production de glucose par le foie (contribuant à l'hyperglycémie post-prandiale caractéristique du DT II), une diminution de synthèse de glycogène par le muscle et une augmentation de la lipolyse par le tissu adipeux.

L'augmentation du taux d'acides gras libres a aussi pour conséquence une diminution de la sécrétion des Les cellules bêta pancréatiques, sécrètent l'insuline, par un mécanisme de lipotoxicité. Il faut aussi préciser que le tissu adipeux sécrète aussi des hormones (adipokines) comme la leptine et l'adiponectine impliquées dans la physiopathologie du diabète de type II : l'adiponectine va de façon physiologique augmenter la  $\beta$  oxydation des AG et l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire. Or chez le diabétique de type 2 en surcharge pondérale, le taux d'adiponectine est diminué, Enfin, le tissu adipeux hypertrophié va libérer des cytokines pro inflammatoires (TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor et IL6 : interleukine 6, lesquelles sont impliquées dans l'insulinorésistance notamment musculaire)[Girad, 2008].

### 7.1 Défaut de sécrétion du pancréas endocrine

Dans la physiopathologie du diabète de type II, on retrouve des anomalies sécrétoires au niveau du pancréas endocrine qui se traduisent à deux niveaux : un déficit insulinosécrétoire par les cellules  $\beta$  d'une part et d'autre part une hypersécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  du pancréas endocrine [Guillausseau, 2008].

#### 7.1.1 Anomalies de la sécrétion d'insuline

Chez les sujets prédisposés au DT II, on constate une incapacité de la cellule  $\beta$  à compenser la résistance à l'insuline en augmentant l'insulinosécrétion, ce qui conduit à une

augmentation progressive de la glycémie (production d'insuline insuffisante par rapport aux besoins de l'organisme) ; en effet, dans un premier temps la normo glycémie est maintenue par une hyper insulinémie compensatrice, puis par la suite le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie des métabolismes insulino-dépendants. Ainsi, l'hyperglycémie s'installe et l'insulinosécrétion va décliner avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité qui va s'exercer sur la masse  $\beta$  cellulaire pancréatique.

Le défaut d'insulino-sécrétion est la conséquence d'un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans plus ou moins associé à une diminution de leur nombre (altérations lésionnelles et fonctionnelles des cellules  $\beta$ ). Le déficit de sécrétion de l'insuline est une anomalie qui apparaît de façon précoce dans le DT II, au stade de l'hyperglycémie modérée (ou non diabétique) à jeun et de l'intolérance au glucose ; son origine est héréditaire (génétiquement transmis) et /ou congénital [Guillausseau, 2008].

### **7.1.2 Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion**

L'altération de la sécrétion d'insuline se traduit dans le DT II par une diminution de la réponse sécrétoire (suite à l'ingestion d'un repas) avec la perte du pic précoce de l'insulinémie et la phase tardive de l'insulinosécrétion est réduite et retardée dans le temps. Il s'agit là d'anomalies de la cinétique de sécrétion auxquelles s'ajoute la disparition du caractère oscillatoire de celle-ci. C'est à dire la perte de la pulsativité de la sécrétion basale d'insuline, laquelle pourrait avoir un rôle délétère sur les îlots  $\beta$  pancréatiques en déclenchant des signaux d'apoptose cellulaire.

On observe également lors de ces anomalies, une augmentation du rapport pro insuline/insuline, la pro insuline étant un précurseur de l'hormone active et elle n'a qu'une faible activité biologique : on peut donc dire qu'il y a une insulinopénie franche (à l'état basal et après une charge en glucose) dans le DT II. La perturbation de la sécrétion insulinique peut s'expliquer par le rôle délétère des AG mais aussi par celui de la glucotoxicité (rôle toxique de l'hyperglycémie chronique) sur la masse  $\beta$  pancréatique [Guillausseau, 2008].

#### **7.1.2.1 Perte de la masse cellulaire $\beta$**

Chez les patients DT II, la masse cellulaire  $\beta$  est diminuée, cette perte cellulaire est précoce, déjà amorcée lors de la découverte du diabète ; une apoptose excessive ou accélérée en serait responsable avec une surexpression des gènes de la balance pro-apoptotique, celle-ci étant amplifiée par l'hyperglycémie et la dyslipidémie. Il a été mis en évidence grâce à l'étude UKPDS que la capacité résiduelle d'insulinosécrétion des patients diabétiques de type II était déjà réduite de 50% au moment du diagnostic du DT II [U.K, 1995].

### 7.1.2.2 Hypersécrétion de glucagon

De nombreux travaux ont montré que la sécrétion de glucagon est anormale chez le sujet DT II : la suppression de sa sécrétion en réponse à une hyperglycémie est inférieure à la normale ; en effet rappelons que chez un sujet normal la sécrétion de glucagon est fortement inhibée par l'élévation de la glycémie et/ou de l'insulinémie. Dans le DT II, il existe une hyperglucagonémie relative dont les conséquences le maintien d'une production élevée de glucose par le foie à la fois à jeun et en situation postprandiale, ceci contribuant fortement au déséquilibre glycémique des patients DT II.

Les anomalies à l'origine de cette hypersécrétion sont probablement liées à une perte de sensibilité des cellules  $\alpha$  aux signaux insuliniques et glycémiques soulignant que la cellule  $\alpha$  est une autre composante de la résistance à l'insuline. De plus, il faut souligner que l'hyperglucagonémie du DT II est en partie expliquée par le déficit sécrétoire en GLP1 (Glucagon-like peptide-1), l'une des hormones incrétines dont l'action physiologique est entre autres d'inhiber la sécrétion de glucagon et dont le taux est diminué en cas de DT II. Ce dernier point est particulièrement important car l'obtention de concentrations sériques de GLP1 de niveau physiologique (par les médicaments inhibiteurs de la DPP4 (Dipeptidyl peptidase -4) ou pharmacologiques (médicaments analogues du GLP1), est une piste thérapeutique importante chez le diabétique de type II pour réduire l'hyperglucagonémie et ses effets sur la production hépatique trop élevée de glucose [U.K, 1995].

### 7.1.2.3 Anomalies physiopathologiques de l'effet incrétine dans le DT2

Il existe une implication des hormones incrétines dans la pathologie diabétique, l'effet incrétine est diminué chez le sujet diabétique de type II. Une fois enclenché le DT II est à l'origine d'un cercle d'auto – aggravation, cercle vicieux car l'hyperglycémie chronique installée entraîne une aggravation de la diminution de l'insulinosécrétion ; de plus le vieillissement s'accompagne physiologiquement d'une légère baisse des capacités insulinosécrétoires et surtout d'une augmentation de l'insulinorésistance musculaire. [U.K, 1995].

## 8 Description des altérations glycémiques du DT II et de leurs mécanismes

Chez le sujet normal, la glycémie à jeun (GAJ) est d'environ 1g/l et les pics postprandiaux dépassent rarement 1,4g/L. Dans le DT II, les anomalies peuvent concerner à la fois les glycémies pré et postprandiales. Il faut préciser que la période post- prandiale concerne en fait une période de 4 heures après l'ingestion d'un repas. Après les repas, les hyperglycémies sont plus amples et plus longues chez les sujets diabétiques par rapport à un sujet non diabétique ; dans le DT II, la sécrétion d'insuline en période postprandiale est

réduite et retardée, le glucagon émie n'est pas diminuée et la production hépatique du glucose n'est pas freinée : c'est ce phénomène qui est responsable de la majoration de l'hyperglycémie postprandiale chez le diabétique de type 2 [Monnier *et al.*, 2007].

L'apparition des désordres glycémique se fait en réalité selon une certaine chronologie en effet dans un premier temps la détérioration du profil glycémique porte surtout sur la GPP (glycémie postprandiale) alors que la GAJ et préprandiale restent voisines de la normale, puis lors de la progression de la pathologie c'est l'ensemble du profil glycémique qui se détériore avec notamment la survenue d'une hausse de la glycémie en fin de nuit (phénomène de l'aube).

Le diabète de type II est une pathologie multifactorielle ou coexistent 2 anomalies que sont la défaillance sécrétoire en insuline ainsi qu'une entrave à l'action de cette dernière c'est-à-dire l'insulinorésistance. La contribution relative de chacune de ces anomalies varie probablement d'un patient à l'autre ; des défauts génétiques sous-tendent certainement ces deux anomalies de la pathogénie du DT II et ils sont amplifiés par des facteurs environnementaux : la sédentarité qui aggrave l'insulinorésistance et la diététique qui elle va influencer sur l'insulinorésistance et sur l'insulinopénie (alimentation riche en graisses). [Monnier *et al.*, 2007].

Ainsi la conjonction d'une prédisposition génétique et de facteurs liés à notre mode vie est susceptible de conduire un sujet à développer un diabète de type II [Monnier *et al.*, 2007]. Il est important de souligner que la physiopathologie du DT II se situe au cœur d'un ensemble d'anomalies métaboliques que sont un surpoids ou une obésité androïde (excès de masse grasse située de préférence au niveau abdominal), une élévation de la pression artérielle, une anomalie des lipides sanguins. Ces anomalies associées aux anomalies de la régulation glycémique vont être responsables des complications cliniques du DT II et à la morbi mortalité importante qui en résulte, il est important d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques du DT II afin de prévenir, retardé ou de contrôler au mieux ces complications et d'en réduire la morbi-mortalité.



# Chapitre 2

## Signalisation de l'insuline

## 1 Signalisation de l'insuline

L'insuline joue un rôle anabolique majeur au niveau de l'organisme, dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques : entrée de glucose, synthèse de glycogène et lipogenèse, inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse. Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement [Saltiel et Kahn 2001]. L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de l'hormone à un récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé surtout dans ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.

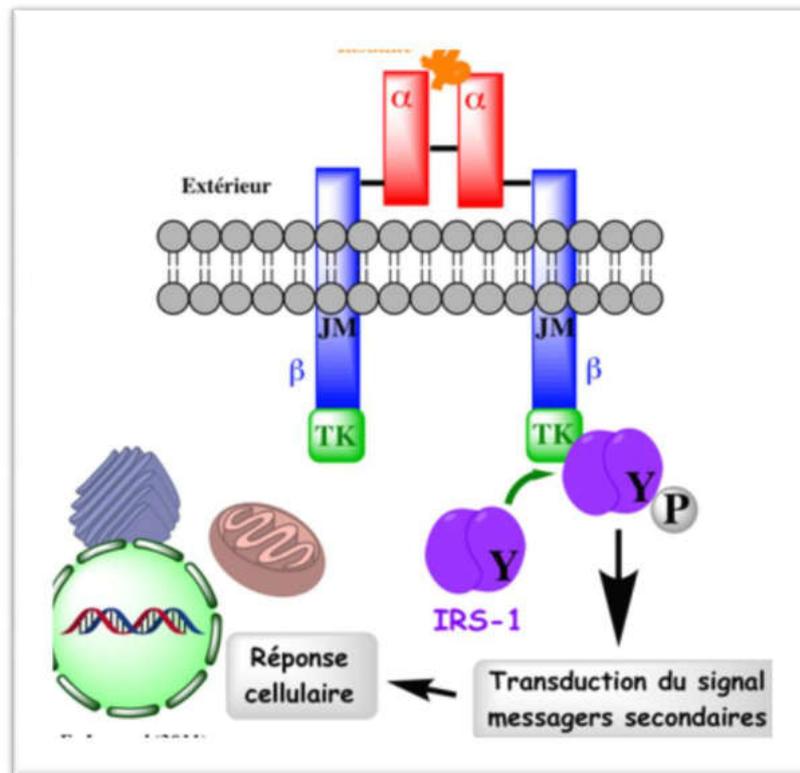
### 1.1 Le récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline appartient à la superfamille des récepteurs activité tyrosine kinase (RTK). A la différence des autres RTK, le récepteur de l'insuline est constitutivement dimérisé. Il est composé de deux sous-unités  $\alpha$  extracellulaires, qui contiennent le domaine de liaison du ligand, et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires, qui contiennent dans leur région cytoplasmique le domaine tyrosine kinase [Jensen et De Meyts, 2009]. Cette particularité est partagée avec le récepteur de l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) avec lequel il présente une forte homologie de structure. Il a été suggéré que les deux gènes auraient évolué à partir de la duplication d'un gène ancestral, l'un se spécialisant dans les régulations métaboliques et l'autre dans la prolifération et la survie cellulaires [Belfiore *et al.*, 2009].

Il existe deux iso formes du récepteur de l'insuline (**Fig 03**), différant par la présence (IR-B) ou l'absence (IR-A) de 12 acides aminés à l'extrémité C-terminale de la sous-unité  $\alpha$ , résultant de l'épissage alternatif de l'exon 11 du gène [Belfort *et al.*, 2009]. L'iso forme B est exprimée principalement dans les tissus cibles des effets métaboliques de l'insuline, alors que l'isoforme A est plus abondant dans le système nerveux central et les cellules hématopoïétiques [Belfiore *et al.*, 2009].

Bien que dimérique, le récepteur ne lie qu'une seule molécule d'insuline avec haute affinité et la liaison est caractérisée par une coopérativité négative. Cette propriété a conduit à développer un modèle selon lequel l'insuline se comporte comme un ligand bivalent, ses deux domaines de liaison portant de manière alternée deux sites de liaison partiels sur chaque sous-unité  $\alpha$  [Jensen et De Meyts, 2009]. Ce modèle a été validé par plusieurs approches (marquage par photo affinité, mutagenèse dirigée et, plus récemment, cristallographie aux rayons X), et les deux domaines de liaison des sous-unités  $\alpha$  ont été identifiés [Jensen et De

**Meyts, 2009**]. A l'état basal, le récepteur de l'insuline est dans une conformation dite d'auto-inhibition, dans laquelle le site catalytique et le site de liaison de l'ATP de la sous-unité  $\beta$  sont bloqués. La liaison de l'insuline, en modifiant la conformation du récepteur et en rapprochant les deux monomères  $\beta$ , induit l'activation du domaine catalytique et la Trans phosphorylation des trois résidus tyrosine de la boucle régulatrice (tyrosines 1158, 1162 et 1163), puis la phosphorylation des résidus tyrosine des régions juxta membranaire (tyrosines 965 et 972) et carboxy-terminale (tyrosines 1328 et 1334) [**Hubbard, 1997 ; De Meyts et Whittaker, 2002 ; Jensen et De Meyts, 2009**].



**Figure 03 : Récepteur de l'insuline.**

## 1.2 Transmission du signal insulinique

La transmission du signal insulinique dans la cellule met en jeu des modules protéiques de reconnaissance présents sur les protéines substrats et capables de les positionner à proximité du récepteur activé. Au moins 9 substrats intracellulaires communs aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 ont été identifiés. La première famille, qui compte 4 membres, est celle des IRS (insulin receptor substrate) ; ses principaux représentants, IRS1 et IRS2, jouent des rôles complémentaires dans la signalisation de l'insuline [**Kido et al., 2001**].

L'une des principales voies de la signalisation insulinique est celle de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase. L'effet de l'insuline sur le transport du glucose, qui représente sans

doute l'un des effets les mieux étudiés de l'hormone, illustre la complexité du signal de l'insuline. Celle-ci est capable d'induire la translocation, d'un compartiment intracellulaire vers la membrane plasmique, de vésicules contenant les transporteurs GLUT4, présentes dans les cellules musculaires et les adipocytes [Kido *et al.*, 2001].

### 1.2.1 Substrats du récepteur de l'insuline

A la différence de la plupart des RTK, les récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 ne s'associent pas directement aux protéines de signalisation mais a des protéines d'assemblage intermédiaires dépourvues d'activité enzymatique, qu'ils phosphorylent sur de nombreux résidus tyrosine. Les substrats de ces récepteurs les plus importants et les mieux caractérisés sont les protéines IRS et Shc [Taniguchi *et al.*, 2006 ; Siddle, 2012].

Les protéines IRS forment une famille de six membres (IRS-1 à 6), codées par des gènes différents. Les protéines IRS-1 et IRS-2, de distribution ubiquitaire, jouent un rôle primordial dans l'action de l'insuline. Ces protéines, de séquence relativement conservée, possèdent un domaine PH (Pleckstrin Homology domain) en position N-terminale, un domaine PTB (phosphotyrosine binding) et de nombreux résidus tyrosine, sérine et thréonine dans leur région carboxy-terminale. La protéine IRS-2 possède également un domaine KRLB (kinase regulatory loop binding) qui interagit avec la boucle régulatrice du récepteur de l'insuline.

La reconnaissance du domaine PH des IRS par les phospholipides membranaires induit leur association à la membrane plasmique et l'interaction de leur domaine PTB avec le résidu phosphotyrosine 972 (dans le motif NPXpY) du domaine juxta membranaire du récepteur, puis leur phosphorylation sur les résidus tyrosine. Ces phosphotyrosines servent de motifs d'ancrage pour différentes protéines à domaines SH2 (Src Homology 2), principalement la sous-unité régulatrice p85 de la PI3-K et l'adaptateur Grb2, mais aussi d'autres protéines telles que la tyrosine phosphatase SHP2 et la tyrosine kinase Fyn [Virkamaki *et al.*, 1999]. Des études d'inactivation génique ont montré que les protéines IRS-1 et IRS-2 n'ont pas de rôle redondant, IRS-1 étant impliqué principalement dans la stimulation par l'insuline du transport du glucose dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, et les deux protéines jouant un rôle complémentaire dans l'action de l'insuline sur le métabolisme dans le foie [Nandi *et al.*, 2004 ; Thirone *et al.*, 2006].

Comme d'écrit plus loin, les protéines IRS sont phosphorylées sur de nombreux résidus sérine/thréonine en réponse à l'insuline et à d'autres stimuli et, selon les sites phosphorylés, leur fonction est stimulée ou inhibée. Identifiées initialement comme des protooncogènes impliqués dans la signalisation de facteurs de croissance [Pelicci *et al.*,

1996], les protéines Shc sont les substrats de nombreux RTK. Elles forment une famille de quatre membres, codés par des gènes distincts. La forme la mieux caractérisée est les protéines ShcA, d'expression ubiquitaire et dont il existe plusieurs variantes d'épissage [Wills et Jones, 2012].

Ces protéines sont constituées d'un domaine PTB N-terminal, d'une région effectrice centrale riche en résidus glycine et proline, et d'un domaine SH2 C-terminal. Comme les protéines IRS, ces protéines se lient par leur domaine PTB au résidu tyrosine 972 phosphorylé dans le domaine juxta membranaire du récepteur de l'insuline. Leur phosphorylation sur des résidus tyrosine par le récepteur activé permet leur interaction avec le domaine SH2 de l'adaptateur Grb2. En raison de la compétition potentielle des protéines IRS et Shc pour se lier au récepteur de l'insuline [Gustafson *et al.*, 1995], leur recrutement relatif est probablement déterminé par leur niveau d'expression ou leur localisation subcellulaire. Parmi les autres substrats du récepteur de l'insuline figurent les protéines des familles Gab, Dok, Crk et SH2B [Siddle, 2012].

### 1.2.2. Voie de signalisation PI3K/Akt

Les PI3K constituent une famille d'enzymes à activité lipide kinase qui catalysent la phosphorylation des phosphoinositides membranaires en position 3 du groupement inositol. Trois classes de PI3K (I, II et III) ont été identifiées [Vanhaesebroeck *et al.*, 2012]. Les PI3K impliquées dans les effets métaboliques de l'insuline appartiennent à la classe I, qui catalyse la phosphorylation du phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PI-4,5-P2) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PI-3,4,5-P3).

Ces PI3K sont des hétérodimères constitués d'une sous-unité catalytique de 110 kDa, dont il existe trois isoformes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$ ) et d'une sous-unité régulatrice de 85 kDa dont il existe cinq isoformes. Leur activation par l'insuline est induite par l'association du domaine SH2 de la sous-unité régulatrice aux phosphotyrosines des protéines IRS, et s'accompagne de leur redistribution du cytosol à la membrane plasmique. Agissant comme second messenger, le PIP3 généré induit l'association des sérines kinases PDK1 (Phosphoinositide Dépendent Kinase 1), Akt/PKB (Protéine Kinase B) et aPKC (PKC atypiques) à la membrane plasmique par leur domaine PH, permettant ainsi leur activation.

La sérine/thréonine kinase Akt/PKB joue un rôle essentiel dans l'action de l'insuline sur le métabolisme, la croissance, la survie et la différenciation cellulaires (**figure 04**)[(Manning et Cantley, 2007)]. Trois isoformes d'Akt (Akt1 ou PKB $\alpha$ , Akt2 ou PKB $\beta$  et Akt3 ou PKB $\gamma$ ), codés par des gènes distincts, ont été identifiées chez les mammifères. Elles

diffèrent par leur distribution tissulaire, leur localisation subcellulaire et leurs fonctions [Taniguchi *et al.*, 2006]. Des études d'inactivation génique ont montré qu'Akt2 est impliquée dans les effets métaboliques de l'insuline, alors qu'Akt1 intervient dans la régulation de la croissance et de la longévité [Cho *et al.*, 2001a, 2001b].

Après recrutement à la membrane plasmique par son domaine PH, Akt est activée par phosphorylation de deux résidus sérine, d'abord le résidu Ser473 dans son domaine régulateur hydrophobe, puis le résidu Thr308 dans son domaine catalytique (Figure 03). Ces phosphorylations sont catalysées, respectivement, par les sérines kinases mTORC2 (mechanistic Target Of Rapamycin Complex 2) et PDK1 (Figure 04), [Alessi *et al.*, 1997 ; Sarbassov *et al.*, 2005]. Après activation, Akt se dissocie de la membrane plasmique et phosphoryle différents substrats cytoplasmiques ou nucléaires impliqués dans l'action de l'insuline.

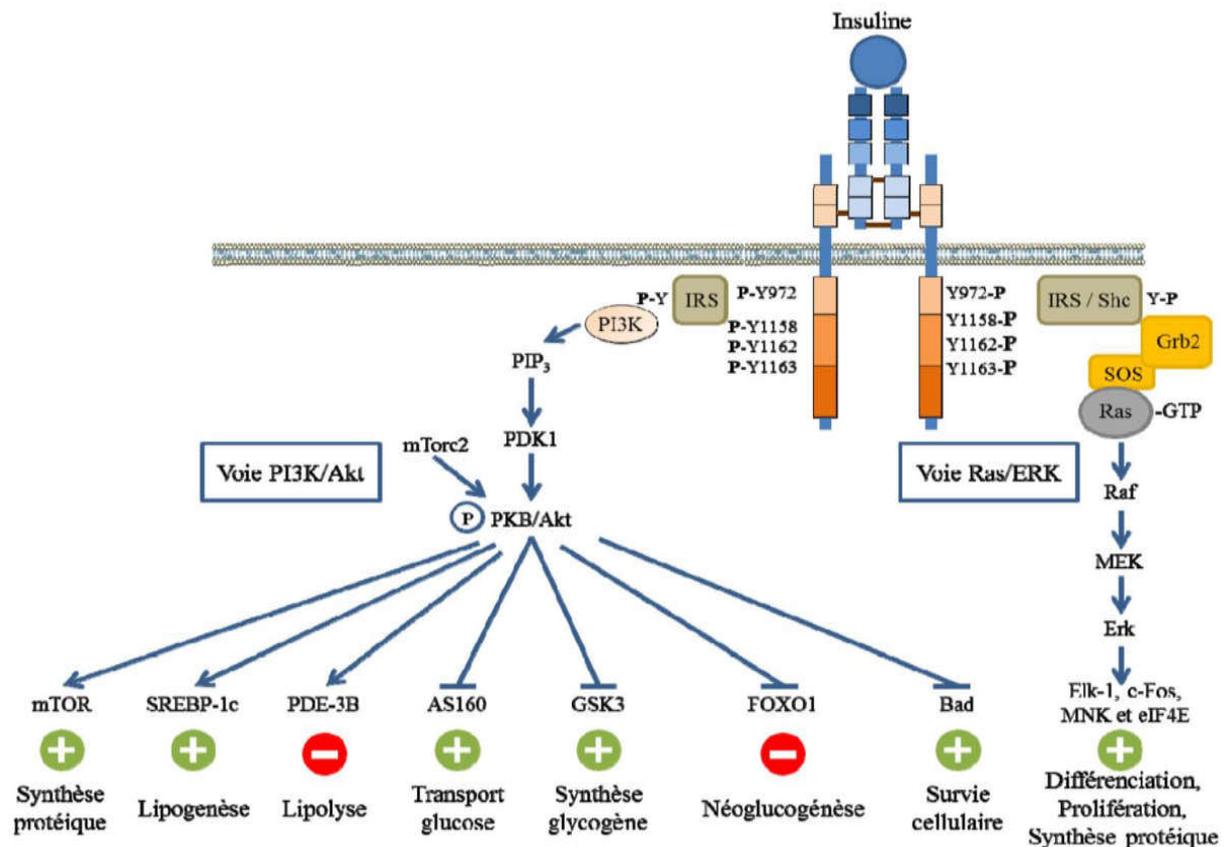


Figure 04 : Voies de signalisation de l'insuline et réponses cellulaires.

## 2 Contrôle négatif du signal de l'insuline

La fin du signal insuline implique la dégradation de l'hormone après internalisation des complexes insulines réceptrices dans les endosomes. La majorité des récepteurs est recyclée au niveau de la membrane, tandis que d'autres sont dégradés. Dans les conditions physiologiques, les récepteurs nouvellement synthétisés permettent de restaurer un nombre normal de récepteurs sur la cellule.

En présence d'un hyperinsulinisme persistant, en revanche, les cycles d'internalisation/recyclage peuvent aboutir à une diminution du nombre de récepteurs à la surface, processus de down régulation participant de façon secondaire à l'installation d'un phénomène de résistance à l'insuline. La déphosphorylation des résidus tyrosine du récepteur et des protéines IRS requiert des tyrosines phosphatases (PTPases) : les phosphatases PTP1B, cytosoliques, et LAR (leukocyte common antigen-related molecule), membranaires, ont été impliquées dans ces processus, notamment PTP1B, présente sur les récepteurs intracellulaires en cours d'endocytose [Bailly *et al.*, 1997]. Une augmentation de l'activité ATPase dans les muscles des patients diabétiques a été observée, participerait à la résistance de ces tissus à l'insuline. Des inhibiteurs de ces enzymes apparaissent ainsi constituer des outils thérapeutiques prometteurs.

### 2.1 Dégradation de l'hormone et du récepteur, déphosphorylation des tyrosines

A court terme, l'insuline induit la phosphorylation d'IRS1 non seulement sur des résidus tyrosines, mais également sur des résidus sérines. La protéine IRS1 est une protéine contenant un domaine PH (pour *plekstrin homology*) et un domaine PTB (*phosphotyrosine binding*) dans sa partie N terminale, qui couple IRS1 au récepteur de l'insuline phosphorylé. IRS1 contient aussi plusieurs sites potentiels de phosphorylation sur tyrosine dont les tyrosines 608 et 628 (numérotation de la protéine de Rat) sites de liaison de la PI 3-kinase, et une multitude (environ 50) de sites potentiels de sérine phosphorylation.

Il a été décrit que les sérines 302 et 789 pouvaient être phosphorylées et que cette modification avait un effet positif [pour revue voir Gual *et al.*, 2005]. Par contre la plupart des autres phosphorylations de résidus sérines ont un effet négatif [Gual *et al.*, 2005]. En utilisant des anticorps reconnaissant IRS1 seulement lorsqu'il est phosphorylé sur des résidus sérines 307, 612 ou 632, nous avons pu montrer que l'insuline augmente cette phosphorylation dans des cellules adipocytaires en culture [Gual *et al.*, 2003b]. Cette phosphorylation se produit également *in vivo*, dans le muscle squelettique, après injection d'insuline à l'animal.

L'utilisation d'inhibiteurs chimiques de différentes kinases a permis de montrer que la wortmaninne, un inhibiteur de la PI3-kinase, et la rapamycine, un inhibiteur de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) empêchaient cette phosphorylation [Gual *et al.*, 2003b]. Il est à noter que non seulement l'insuline mais de nombreux agents induisant une insulino-résistance comme le choc hyperosmotique [Gual *et al.*, 2003a] ou le TNF $\alpha$  [Hotamisligil, 1999 ; Kanety *et al.*, 1995] entraînent cette phosphorylation d'IRS1 par un mécanisme dépendant de mTOR [Gual *et al.*, 2005]. Ces résultats montrent que mTOR a une place centrale dans l'inhibition des fonctions d'IRS1.

La sérine 307 est localisée à la fin du domaine PTB d'IRS1, impliqué dans son interaction avec le récepteur de l'insuline phosphorylé sur tyrosine. Le groupe de M. White a montré que la phosphorylation de ce résidu réduit l'interaction entre IRS1 et le récepteur [Aguirre *et al.*, 2002].

En effet, la mutation de cette sérine en alanine prévient l'effet inducteur de l'insulino-résistance du TNF $\alpha$ . La phosphorylation de la sérine 307 induirait un changement de conformation d'IRS1 la rendant moins apte à interagir avec le récepteur. Les sérines 612 et 632 sont situées à proximité des résidus tyrosine d'IRS1 qui après phosphorylation sont des sites d'ancrage pour la PI3-Kinase. Même si le rôle exact de la phosphorylation de ces deux sites n'a pas encore été totalement démontré, il est suggéré qu'elle pourrait empêcher cette interaction. Les kinases impliquées seraient mTOR, mais aussi les S6 kinases, ERKs, JNK, PKC $\theta$  et IKK $\beta$ . Plusieurs séries de résultats renforcent l'importance de la sérine phosphorylation comme mécanisme de rétrocontrôle de l'insuline [Gual *et al.*, 2003b].

De nombreux autres arguments en faveur du rôle important de la sérine phosphorylation d'IRS1 dans la rétro-régulation du message insulinaire ont été rapportés dans la littérature et sont présentés en détail dans la revue de Gual *et al.*, 2005. Pour ne citer qu'un exemple, un rôle important de la sérine phosphorylation d'IRS1 a été proposé en réponse à l'élévation des acides gras circulants observée dans l'obésité et le diabète de type 2 et accompagnée d'une diminution de la captation musculaire de glucose. P. Randle avait postulé dans les années 60 que les acides gras entraînent en compétition avec le glucose et que l'augmentation de l'oxydation des acides gras était responsable de l'insulino-résistance [Randle *et al.*, 1963 ; Randle, 1998]. Plus récemment, les travaux du groupe de G. Shulman ont montré que l'élévation des acides gras entraînait une altération du message insulinaire, au niveau de la phosphorylation d'IRS1 sur des résidus tyrosine et de l'activation de la PI3-kinase [Shulman, 2000]. L'augmentation des acides gras s'accompagne d'une augmentation de l'activité d'une PKC- $\theta$ , induisant une phosphorylation d'IRS1 sur des résidus sérines.

Enfin, des travaux très récents de ce même groupe montrent que l'augmentation de sérine phosphorylation d'IRS1 est un phénomène très précoce, puisqu'il est détecté chez des apparentés insulino-résistants de patients diabétiques [Morino *et al.*, 2005]. En conclusion, la régulation de la phosphorylation d'IRS1 sur ses résidus tyrosines et sérines est un phénomène complexe, impliquant de très nombreuses kinases [Gual *et al.*, 2005 ; Le Marchand-Brustel *et al.*, 2003 ; Tanti *et al.*, 2004]. L'action normale de l'insuline requiert une balance très précise de ces réactions. De nombreux facteurs impliqués dans l'insulino-résistance semblent agir en induisant une exacerbation de la phosphorylation d'IRS1 sur ses résidus sérines. De nombreuses études seront encore nécessaires pour déterminer l'importance exacte de ces processus de dérégulation et proposer des traitements visant à prévenir cette dérégulation.

### 2.1.1 Interaction entre le récepteur de l'insuline et PTP1B

La déphosphorylation du récepteur joue un rôle important dans la régulation négative du signal de l'insuline [Asante-Appiah et Kennedy, 2003]. Bien que plusieurs phosphoprotéines tyrosine phosphatases (PTP $\alpha$ , PTP $\epsilon$ , LAR, SHP2 et PTP-1B) aient été impliquées dans cette régulation, les données les plus convaincantes concernent la PTP1B, une enzyme exprimée dans les cellules cibles de l'insuline et localisée dans le réticulum endoplasmique. La surexpression de la PTP1B dans des cellules isolées (hépatocytes, adipocytes, cellules musculaires) inhibe la phosphorylation du récepteur de l'insuline et de la protéine IRS-1, l'activation des voies PI3K et ERK1/2, et la stimulation de la synthèse du glycogène et du transport du glucose [Egawa *et al.*, 2001].

Inversement, l'inactivation du gène de la PTP1B améliore la sensibilité à l'insuline, augmente la phosphorylation du récepteur et d'IRS-1 induite par l'insuline dans le foie et le tissu adipeux, et confère une résistance à l'obésité induite par un régime hyper lipidique [Elchebly *et al.*, 1999]. Des études utilisant des phosphopeptides synthétiques et des mutants de la PTP1B dépourvus d'activité catalytique ont montré que la PTP1B s'associe à la boucle d'activation du récepteur et déphosphoryle ses trois résidus phosphotyrosines, avec une affinité maximale pour le tandem pTyr1162/pTyr1163 [Salemant *et al.*, 2000].

La technique de BRET (*Bioluminescence Résonance Energy Transfer*) a permis de montrer que l'insuline stimule rapidement l'interaction entre la PTP1B et le récepteur de l'insuline. De plus, dans des conditions basales, la phosphatase PTP1B peut également se lier au précurseur du récepteur de l'insuline dans le réticulum endoplasmique, prévenant ainsi une activité autonome du récepteur de l'insuline avant la fin de sa maturation [Boute *et al.*, 2003]. La déphosphorylation des protéines IRS et Shc, ainsi que de la sérine kinase Akt, représente

un autre mécanisme de régulation négative de la signalisation. Deux serine-threonine phosphatases ont été impliquées dans la déphosphorylation d'Akt : la PP2A (*Protéine Phosphatase 2A*).

*In vitro*, la phosphorylation de ces résidus inhibe celle des résidus tyrosine [Takayama *et al.*, 1988], et *in vivo* une augmentation de la teneur du récepteur en phosphoserine/phosphothreonine a été observée dans des états d'insulino-résistance humains et animaux [Shao *et al.*, 2000 ; Coba *et al.*, 2004]. La phosphorylation des serines 994 et 1023/1025, cibles de la PKC, a été impliquée dans l'inhibition de l'activité kinase du récepteur [Starck *et al.*, 2000].

### 2.1.2 Interaction entre le récepteur de l'insuline et Grb14

Grb14 est une protéine adaptatrice qui interagit avec le domaine kinase du récepteur de l'insuline lorsque celui-ci est phosphorylé sur tyrosines. La liaison de Grb14 au récepteur inhibe son activité TK, et son expression semble augmentée dans les situations de résistance à l'insuline [Cariouet *et al.*, 2004]. Le knock-out de Grb14 conduit à une augmentation de sensibilité à l'insuline chez la souris, confirmant ainsi le rôle de régulateur négatif de Grb14 dans la signalisation de l'insuline. Grb14 pourrait donc constituer un acteur important de la régulation du signal « insuline » [Cooney *et al.*, 2004].

Comme les protéines Grb7 et Grb10, avec lesquelles elle partage une forte homologie de séquence, la protéine Grb14 est constituée d'une succession de domaines d'interaction protéine-protéine et protéine-lipide et est dépourvue d'activité catalytique (Figure 05) [Cariou *et al.*, 2004a ; Desbuquois *et al.*, 2013]

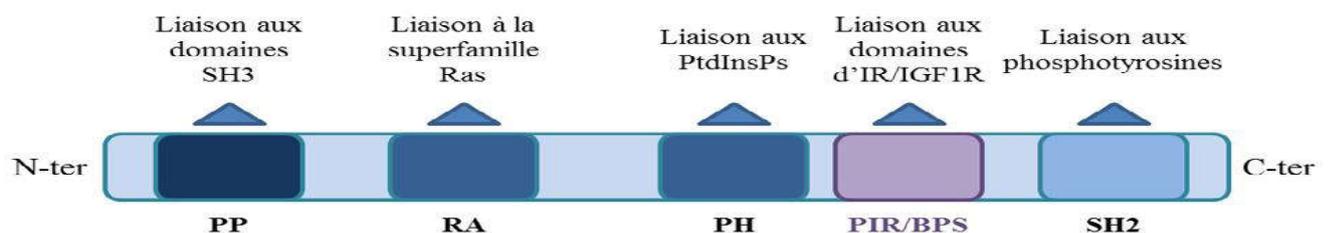


Figure 5 : Structure des protéines de la famille Grb7.

PP: *Proline rich region*; RA: *Ras-Associating*; PH: *Pleckstrin Homology*; PIR ou BPS: *Phosphorylated insulinreceptor-Interacting Region* ou *Between PH and SH2*; SH2 : *Src Homology 2*.

La région N-terminale, la moins conservée, possède un motif PS/AIPNPFPEL riche en prolines, impliqué dans l'interaction de Grb14 avec des protéines à domaine SH3 [Browaeys-Poly *et al.*, 2010]. Dans la région centrale se trouvent un domaine RA (*Ras-Associating like*),

qui permet l'association avec des petites protéines G (GTPases) activées par l'insuline [Depretis *et al.*, 2009], et un domaine PH (*Pleckstrin Homology*), qui reconnaît les phosphoinositides membranaires, plus particulièrement ceux phosphorylés en position D2 et D3 de l'inositol. L'analyse par cristallographie de la structure des domaines RA et PH de Grb14 a montré que ces deux domaines forment une unité structurale assemblée en dimère, qui joue un rôle majeur dans la liaison de Grb14 à la GTPase Ras et l'inhibition par Grb14 de la signalisation de l'insuline [Depetris *et al.*, 2009 ; Qamra et Hubbard, 2013].

Le domaine PH induit le recrutement de Grb14 à la membrane plasmique et positionne favorablement le domaine RA pour sa liaison aux GTPases. Dans la partie C-terminale se trouvent un domaine appelé BPS (*Between PH and SH2*) ou PIR (*Phosphorylated insulin receptor Interacting Region*) et un domaine SH2, tous les deux impliqués dans l'interaction avec les RTK. Le domaine BPS/PIR, unique à la famille des adaptateurs Grb7, est particulièrement important pour l'interaction de Grb14 avec le récepteur de l'insuline. Non structure lorsqu'il est en solution [Moncoquet *et al.*, 2003], ce domaine acquiert une structure tridimensionnelle lorsqu'il interagit avec le récepteur de l'insuline (Figure 05)[Depetris *et al.*, 2005].

Une dimérisation de la protéine Grb14, stimulée par l'insuline, a été mise en évidence dans des cellules intactes par les techniques de BRET et d'immunoprécipitation [(Nouaille *et al.*, 2006a)]. Les domaines RA, PH et SH2 sont impliqués dans cette dimérisation. Bien que la plupart des domaines SH2 soient monomériques, les domaines SH2 des protéines de la famille Grb7/10/14 forment des homodimères en solution [Stein *et al.*, 2003 ; Depetris *et al.*, 2005].

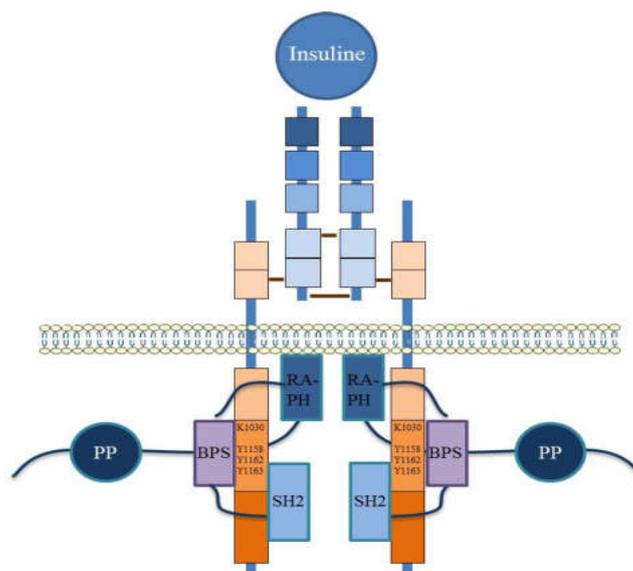


Figure 06 : Interaction entre le récepteur de l'insuline et l'adaptateur Grb14.

La protéine Grb14 se fixe sur le récepteur de l'insuline inactive (pY1158, pY1162, pY1163) *via* son domaine BPS (violet) et agit alors comme un pseudo substrat inhibiteur de l'activité catalytique du récepteur. Représentation Schématique (d'après Débusquais *et al.*, 2013). BPS : *Between PH and SH2* ; PH : *Pleckstrin Homology* ; PP : Poly Proline ; RA : *Ras Associated* ; SH2 : *Src Homology 2*.

Les protéines Grb14 et PTP1B sont toutes deux impliquées dans la régulation négative du récepteur de l'insuline et sont toutes deux exprimées dans les tissus insulino-sensibles. Des expériences de BRET entre IR et PTP1B, associées à des expériences de co-immunoprécipitation, ont indiqué que Grb14 pourrait moduler le mode d'interaction entre IR et PTP1B sans inhiber cette interaction (changement conformationnel sans perte d'interaction) [Nouaille *et al.*, 2006]. Cette observation nous a conduits à émettre l'hypothèse que Grb14, en modulant le mode d'interaction entre IR et PTP1B, pourrait réguler de façon fine la déphosphorylation du récepteur sur certains résidus tyrosine spécifiques.

A l'aide d'anticorps reconnaissant soit la forme tri-phosphorylée du domaine kinase (anti-pY1158, 1162, 1163), soit la forme phosphorylée du domaine juxtamembranaire (anti-pY972), il a été démontré que Grb14 inhibe spécifiquement la déphosphorylation des trois tyrosines du domaine kinase par PTP1B, tout en augmentant la déphosphorylation de la tyrosine 972. La tyrosine 972 correspond au site d'ancrage de Shc et IRS1 sur le récepteur phosphorylé. La déphosphorylation spécifique de la tyrosine 972 observée en présence de Grb14 s'accompagne d'une réduction importante de l'association d'IRS1 au récepteur activé, et une diminution de la phosphorylation d'IRS1 sur tyrosines et de l'activation des MAP kinases Erk 1 et 2 [Nouaille *et al.*, 2006].

Ainsi, en se liant au domaine kinase du récepteur de l'insuline, Grb14 bloque son activité tout en favorisant la déphosphorylation de la tyrosine 972, et donc la signalisation par le récepteur. Ce travail constitue la première démonstration d'une double régulation négative du récepteur de l'insuline, impliquant l'action concertée d'un adaptateur moléculaire qui inhibe l'activité TK et d'une tyrosine-phosphatase qui déphosphoryle le site d'ancrage des substrats du récepteur [Nouaille *et al.*, 2006].

## 2.2 Rôle relatif de Grb14 et PTP1B dans la régulation de la signalisation de l'insuline

PTP1B se lie au niveau de la boucle kinase du récepteur [Li *et al.*, 2005], à proximité du site de liaison de Grb14, suggérant que ces deux protéines pourraient entrer en compétition pour le recrutement sur le récepteur. L'utilisation de la technique de BRET, qui permet de mettre en évidence des modifications d'interaction protéine-protéine, a montré que la co-expression de la protéine Grb14 diminue, suggérant une modification de l'interaction entre

PTP1B et le récepteur lorsque Grb14 est présente. L'utilisation d'anticorps phosphos spécifiques dirigés contre les différents résidus tyrosine phosphorylés du récepteur a permis de montrer que la présence de Grb14 protège les trois tyrosines de la boucle catalytique régulatrice du domaine kinase de la déphosphorylation par PTP1B, mais favorise la déphosphorylation de la tyrosine 972 située dans le domaine juxta membranaire. Ce résidu Y972 est le site de liaison des substrats du récepteur, les protéines Shc et IRS.

L'augmentation de sa déphosphorylation en présence de Grb14 s'accompagne d'une diminution de l'interaction entre récepteurs et IRS-1 ainsi que de la phosphorylation sur tyrosine d'IRS-1, et d'une diminution de l'activation des voies de signalisation en aval, telles que Akt et ERK1/2 [Nouaille *et al.*, 2006a]. Ces expériences suggèrent que l'interaction de Grb14 avec le récepteur de l'insuline inhibe l'activité du récepteur par deux mécanismes complémentaires, une inhibition directe de l'activité catalytique *via* la liaison d'un motif du domaine BPS/PIR comme pseudo substrat au niveau du site catalytique, et *via* la redirection de l'activité de PTP1B vers le résidu Y972 juxta membranaire.

De façon surprenante, il a été récemment montré que, dans un modèle murin de tumorigenèse associée à la présence d'un mutant ponctuel du récepteur du FGF, il existait une augmentation de l'expression de Grb14 dans les îlots pancréatiques, induisant une stimulation de la sécrétion d'insuline [Ezzat *et al.*, 2013]. Cette étude suggère que l'augmentation du risque de cancer associée au FGFR mutant pourrait être dépendante de l'augmentation des concentrations circulantes d'insuline, faisant ainsi un lien entre diabète et cancer [Gallagher et LeRoith, 2013]. La régulation de la sensibilité à l'insuline par Grb14 semble donc extrêmement complexe, faisant intervenir entre les différents tissus des interrelations subtiles qui demandent à être élucidées.

Des analyses génétiques dans diverses populations humaines ont montré que des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) du gène codant Grb14 étaient associées au diabète de type II, à une augmentation de la glycémie et de l'insuline plasmatique à jeun, à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une modification de la répartition du tissu adipeux [Heid *et al.*, 2010. ; Kooner *et al.*, 2011 ; Manning *et al.*, 2012 ; Morris *et al.*, 2012 ; Scott *et al.*, 2012 ; Harder *et al.*, 2013]. Par ailleurs, une corrélation inverse entre l'expression cellulaire de la protéine Grb14 et la sensibilité à l'insuline a été mise en évidence chez l'homme et dans des modèles animaux d'insulino-résistance.

Grb14 est augmentée dans le tissu adipeux de sujets diabétiques de type II et dans le muscle squelettique de patients obèses et insulino-résistants [Cariou *et al.*, 2004b; Park *et al.*, 2006]. Chez les patients obèses, la réduction de poids induite par un *by-pass* gastrique

s'accompagne d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline et d'une diminution de l'expression de Grb14 dans le muscle [Park *et al.*, 2006]. De même, on observe une augmentation de l'expression de Grb14 dans le tissu adipeux de rongeurs génétiquement obèses et insulino-résistants (souris ob/ob, rats GK), atténuée par un traitement insulino-sensibilisateur (Metformine ou Thiazolidinediones) [Cariou *et al.*, 2004b].

### 2.3 Résistance à l'insuline : rôle des phosphorylations en Ser/Thre

La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine semble jouer, vis-à-vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des seuls résidus tyrosine, intervenant probablement de façon majeure dans les mécanismes de résistance à l'insuline. Cette phosphorylation des résidus sérine ou thréonine permettrait de mettre fin à l'activation physiologique du récepteur, son exacerbation en pathologie ayant en revanche un rôle délétère induisant une résistance à l'hormone.

Plusieurs études se sont récemment intéressées à la phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS1 et 2, qui découplerait ces protéines du récepteur et arrêterait la transduction du signal insuline [Le Roith et Zick, 2001]. De nombreux signaux sont capables d'induire cette phosphorylation, tels les acides gras libres, le diacylglycérol, les acyle- COA et le glucose, mais également des cytokines inflammatoires comme le TNF (*tumor necrosis factor*)  $\alpha$  ou l'IL (interleukine) 1 $\beta$  et même l'insuline, tous agents responsables de résistance à l'insuline.

Parmi les enzymes capables de phosphoryler les IRS en Ser/Thr, on trouve la PKC  $\zeta$ , la kinase IKK  $\beta$  (*inhibitor of nuclearfactor  $\kappa$ B kinase*), la MAP kinase et surtout la Jun kinase (JNK), qui semble particulièrement intéressante. Ainsi, en phosphorylant la sérine 307 de l'IRS1 murin (sérine 312 chez l'homme), la JNK empêche l'interaction du domaine PTB de IRS1/2 avec la tyrosine 960 phosphorylée du RI et induit un état de résistance à l'insuline. Cette kinase est activée par l'insuline elle-même, ce qui pourrait expliquer l'insulino-résistance associée aux états d'hyperinsulinisme [Lee *et al.*, 2002] mais aussi par le TNF $\alpha$  et les acides gras libres sécrétés par le tissu adipeux, qui sont impliqués dans la résistance à l'insuline en pathologie [White MF 2002 ; Hirosumi *et al.*, 2002 ; Rui *et al.* 2001].

L'élévation des acides gras libres résultant d'une lipolyse accrue en cas de résistance à l'insuline de ce tissu pourrait conduire à une accumulation de diacylglycérol et d'acyl- CoA dans les muscles et le foie, conduisant à une activation de la PKC  $\theta$  et à une phosphorylation de l'IRS1 sur Ser/Thr, inhibant ainsi le signal insuline, notamment pour le transport du glucose dans le muscle [Petersen et Shulman, 2002]. Les anomalies des taux d'adipocytokines, leptine et adiponectine, aggraveraient cette accumulation en inhibant

l'oxydation intra mitochondriale des acides gras dans ces tissus [Minokoshi *et al.*,2002, Yamauchi *et al.* , 2002].

D'autres mécanismes sont également impliqués dans la régulation négative du signal insuline : la déphosphorylation des phosphoinositides par des lipide-phosphatases comme PTEN (*phosphatase and tensin homologdeleted on chromosome ten*) et SHIP (*Src homology 2domain-containing inositol 5 - phosphatase*) reversent le signal PI3 kinase. Certaines protéines sont capables de se lier au récepteur et de bloquer la transmission du signal, comme les membres de la famille GRB7, 10 et 14 cette dernière utilisant la protéine ZIP «**peptide Zéta\_inhibiteur** »(*protéine kinaseC  $\zeta$  interacting protein*) et la PKC  $\zeta$  pour rétrocontrôle le RI) [Cariou *et al.*, 2002] et les protéines de la famille SOCS (*suppressorof cytokine signaling*), impliquées dans la régulation négative de la signalisation par les cytokines. La régulation de la quantité des protéines substrats IRS qui sont dégradées après ubiquitination va également contrôler la réponse à l'Insuline.

# Chapitre 3

Matérielle et méthodes

## 1 Patients et méthodes

Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire de polyclinique les frères OUMDOUR Wilaya de Guelma. Cette étude s'est déroulée sur une période de 15 jours

### 1.1 Contexte clinique

#### 1.1.1 Patient

Notre investigation a porté sur une cohorte de 100 patients diabétique de type II. Les informations et les renseignements cliniques et biologiques ont été obtenus grâce à un interrogatoire sous forme de questionnaire préalablement établi (Annexe). Parmi ces sujets, nous avons compté 61 femmes et 39 hommes.

#### 1.1.2 Critères d'exclusion

Pour notre étude, nous avons exclus les autres types de diabète, notamment le diabète gestationnel, iatrogène et insipide. Ainsi que le diabète cortico-induit.

#### 1.1.3 Statut anthropométrique

Lors de la consultation, chez les patients étudiés, nous avons effectué ;

- Des mesures du poids corporel en kilogramme, la taille en mètre.
- Calculer l'indice de la masse corporelle (**IMC** ou **BMI**, body mass index) qui permet d'estimer le degré d'obésité et d'évaluer les risques de morbidité qui lui sont associés.

$$\text{IMC} = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille}^2(\text{m})$$

## 1.2 Contexte biologique

### 1.2.1 Paramètres biochimiques et physiopathologiques

#### 1.2.1.1 Paramètres biochimiques

##### 1.2.1.1.1 Prélèvement du sang

La prise du sang est effectuée sur un sujet à jeun. On pose un garrot autour de l'avant-bras pour faire saillir la veine, puis, on nettoie la peau avec un coton imbibé d'alcool avant de piquer à l'aide d'une seringue stérile. Le sang prélevé est mis, soit dans des tubes secs, soit recueilli sur héparine (ou sur **EDTA**) et laissé à température du laboratoire jusqu'à la formation d'un caillot. Après décollement, le sang coagulé est centrifugé à 4000 trs / min pendant 20 minutes. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages.

### 1.2.1.1.2 Dosage du glucose

Le dosage est effectué pour quantifier le glucose dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux du patient doit être faite à jeun. Le sang est prélevé en présence d'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

- **Principe**

Le glucose est dosé selon la technique de **TRINDER (1969)**. Ce dosage spectrophotométrique est, basé sur la loi de Beer et Lambert. En présence de la glucoseoxydase (**GOD**), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante :



- **Mode opératoire**

Le dosage du glucose sera réalisé directement dans une série de microcuvettes spectrophotométriques, selon le protocole suivant (tableau 1) :

**Tableau 01** : Mode opératoire de dosage du glucose.

	<b>Blanc</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Standard</b>	-	10µl	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10µl
<b>Réactif de travail</b>	1 ml	1 ml	1 ml

Mélange, lire les DO après une incubation de 10 minutes à 37 °c 20 mn à 20-25°c. Lire les absorbance à 505nm (492-550).

- **Résultats et interprétation**

L'interprétation des résultats du test doit être faite en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests.

- **Calcul**

La concentration du Glucose = D.O. Echantillons/ D.O. Standards x n

✓ n = concentration de l'étalon pour les urines, multiplier, si nécessaire, le résultat obtenu par le facteur de dilution.

✓ Facteur de conversion :

mmol/l x 0,180 = g/l

g/l x 5,56 = mmol/l

mmol/l x 18 = mg/dl

mg/dl x 0,056 = mmol/lv

### 1.2.1.1.3 Dosage du l'HbA1c

- **Principe**

Il s'agit d'une mesure photométrique du trouble amené par la réaction antigène-anticorps en méthode point final à 600 nm pour déterminer directement la concentration en **HbA1c** dans le sang total. L'hémoglobine normale et l'HbA1c ont les même taux d'adsorption non spécifique sur les particules de latex. En présence d'anticorps monoclonal des souris anti HbA1c humaine (Réactif R2), un complexe latex/HbA1c/anticorps anti HbA1c se forme. L'agglutination a lieu quand l'anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG de souris interagit avec l'anticorps monoclonal.

- **Mode opératoire**

Le protocole de travail est décrit dans le tableau suivant :

- ✓ Ramener les réactifs et spécimens à température ambiants.
- ✓ Avant emploi, remettre en suspension par retournements le Réactif latex(Flacon R1).
- ✓ Reconstituer les calibrant et contrôles comme indiqué dans la notice.
- ✓ Préparation de l'hémolysât.

**Tableau 2 : Mode opératoire de dosage du HbA1c.**

Mesurer dans des tubes à essais bien identifiés	Blanc	Calibrant	dosage
Latex (flacon R1)	700µl	700µl	700µl
Na Cl 9 g/l	20µl		
Calibrants (4 taux différents)		20µl	
Spécimen			20µl
<b>Mélanger. Incuber 5 minutes à 37 °C</b>			
Anti HbA1c (réactif R 2)	250µl		
<b>Mélanger. Laisser reposer exactement 5 minutes lire les absorbances des calibrant lyser et spécimens lysés a 600 nm contre le blanc</b>			

- **Calcul**

La concentration en HbA1c des échantillons inconnus à doser se calcule à partir du rapport suivant :

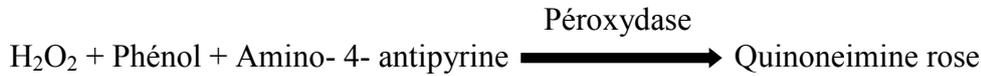
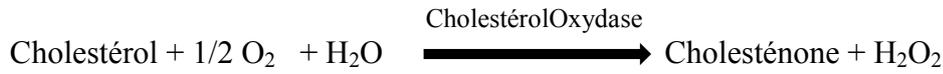
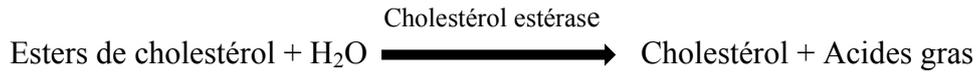
$$\text{HbA1c} = \text{Echantillon} / \text{Standard}$$

$$\text{Echantillon} = \text{HbA1c (malade)} \times 3.$$

#### 1.2.1.1.4 Dosage du cholestérol total

- **Principe**

Le principe du dosage du cholestérol total (estérifié + libre) est également enzymatique, la technique est décrite par **SCHETTLER(1975)**. Les esters de cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par le cholestérol estérase qui les décompose en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase pour former du cholesténone et du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène se combine avec l'acide hydroxybenzoïque (phénol) et le 4- aminoantipyrine pour former la quinoneimine rose. La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.



- **Mode opératoire**

Le protocole est présenté dans le **tableau 3**.

**Tableau 3** : Mode opératoire de dosage du cholestérol total.

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail</b>	1000 µl	1000 µl	1000 µl
<b>Eau distillée</b>	10 µl	----	----
<b>Etalon</b>	----	10 µl	----
<b>Echantillon</b>	----	----	10 µl
<b>Mélanger, lire les densités optiques, à une longueur d'onde de 505 nm (500 - 550), après une incubation de 5 min. à 37° C. La coloration est stable 30 minutes.</b>			

- **Calcule**

La concentration de cholestérol total = D.O. échantillon / D.O. Standard x n. Sachant que: mg/dl: n = 200

g/l: n = 2

mmol/l: n = 5, 17

### 1.2.1.1.5 Dosage des HDL

- **Principe**

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique.

- **Mode opératoire**

Le protocole est présenté dans le **tableau 4**.

**Tableau 4** : Mode opératoire de dosage des HDL.

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif cholestérolenzymatique</b>	1ml	1ml	1ml
<b>Eau distillée</b>	10µl	---	---
<b>Etalon cholestérol</b>	---	10µl	---
<b>Surnageant</b>	---	---	10µl
<b>Mélanger, et laisser reposer 10 minutes à température ambiante, ou bien incuber dans l'étuve à 37°C pendant 5 minutes, l'absorbance I(A1) est mesuré à 500 nm. La stabilité de coloration est de 30 minutes.</b>			

- **Calcule**

La concentration HDL cholestérol = D.O. Echantillon/ D.O. Standard x n.

Facteur de conversion :

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

$$n = 2 \text{ g/l}$$

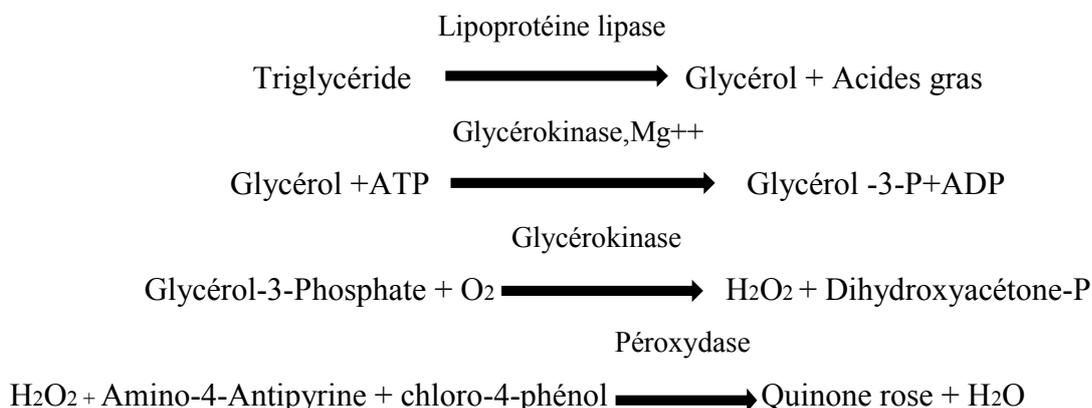
n : concentration de l'étalon.

### 1.2.1.1.6 Dosage du triglycéride

- **Principe**

Le dosage des triglycérides est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique décrite par **Young et Pestaner (1975)**. Les triglycérides sont hydrolysés rapidement et

complètement en glycérol et acides gras par l'intermédiaire d'une lipoprotéine- Lipase de microorganisme. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3- phosphate, puis oxydé en Dihydroxyacétone- phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec L' amino -4-antipyrine et le chloro-4-phénol avec formation d'un dérivé coloré rose. Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



- **Mode opératoire**

Le protocole est présenté dans le **tableau 5**.

**Tableau 5** : Mode opératoire de dosage des triglycérides.

	Blanc	Standard	Echantillon
<b>Standard</b>	-	10µl	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10µl
<b>Réactif de travail</b>	1ml	1ml	1ml
<b>Après une incubation de 5 à 37 °C ou 10 minutes à 20-25°C, l'absorbance (A1) est mesuré à 505 nm (490-55). La coloration est stable 30 minutes</b>			

- **Calcul**

La concentration des Triglycérides = D.O. Echantillon / D.O. Standards x n.

Facteur de conversion :

mg/ dl : n=200

g/ l : n=2

mmol/l : n=2.28

### 1.2.1.2 Paramètres physiopathologique

#### 1.2.1.2.1 L'hypertension artérielle (HTA)

Il est intéressant d'étudier l'hypertension artérielle (**HTA**) chez nos patients comme paramètre physiopathologique et marqueur présumé de la complication cardiovasculaire chez les diabétiques, ainsi que chez les sujets atteints de la néphropathie diabétique. A cet effet, nous avons effectué ces mesures au moment de notre étude et nous avons aussi pris les mesures enregistrées sur les dossiers médicaux des patients.

- **Méthode de mesure (Mesure auscultatoire)**

La mesure de la pression artérielle est réalisée de façon standardisée selon la méthode auscultatoire décrite par (**Korotkoff en 1905**) et celle utilisée en clinique. Cette technique repose sur l'auscultation des bruits artériels entendus en aval d'un brassard pneumatique que l'on dégonfle progressivement. Le brassard est gonflé jusqu'à un niveau de dépression supérieur à la pression systolique, ce qu'on vérifie par la disparition du pouls radial, puis il est lentement dégonflé. Le stéthoscope est placé immédiatement en aval du brassard, au niveau de l'artère humérale. La pression artérielle systolique (**PAS**) correspond à l'apparition des bruits (phase 1). Puis les bruits se modifient en fonction de la durée pendant laquelle l'artère s'ouvre lors de chaque battement cardiaque : ils deviennent intenses et secs (phase 2), puis plus longs et souvent accompagnés d'un souffle (phases 3), puis s'assourdissent (phase 4), et disparaissent (phase 5). La disparition des bruits (début de la phase 5) correspond à la pression artérielle diastolique (PAD) (Tableau 6).

- **Remarque**

Deux mesures au moins sont effectuées à 1-2 minutes d'intervalle. Les mesures sont répétées si les deux premières sont très différentes. La prise de tension artérielle s'effectue chaque quatre heures pendant le séjour du patient au niveau du service. L'HTA est donc l'élévation permanente de la pression artérielle au-delà des normes fixées qui sont 140/90 (**OMS**).

**Tableau 6** : Normes (OMS) de pression artérielle chez l'adulte > 18 ans.

<b>Classification</b>	<b>Pression systolique (mm Hg)</b>	<b>Pression diastolique (mm Hg)</b>
<b>Pression artérielle optimale</b>	<120	< 80
<b>Pression artérielle normale</b>	<130	< 85
<b>Pression artérielle normale haute</b>	130 – 139	85 – 89
<b>Degré 1 HTA légère</b>	140 – 159	90 – 99
<b>Degré 2 HTA modérée</b>	160 – 179	100 – 109
<b>Degré 3 HTA sévère</b>	180	110



# Chapitre 4

Résultats et discussion

## 1 Données

On souhaite expliquer la variation du taux de la glycémie (g/l) » qui est considéré comme la variable (**Y**) à partir des différents paramètres biologiques et anthropométriques :

**X<sub>1</sub>** « Sexe », **X<sub>2</sub>** « Age », **X<sub>3</sub>** « HbA1c (%) », **X<sub>4</sub>** « Chol T (g/l) », **X<sub>5</sub>** « HDL (g/l) », **X<sub>6</sub>** « TG (g/l) » et **X<sub>7</sub>** « IMC (kg/m<sup>2</sup>) » ; soit 7 variables explicatives (6 variables quantitatives et 1 variable qualitative). Nous disposons de **n** = 93 observations.

## 2 Définition

Nous cherchons à expliquer les valeurs prises par la variable endogène Y (variable dépendante) à l'aide de p variables exogènes X<sub>j</sub> (variables indépendantes), (j= 1; : : : ; p). Nous supposons donc que les données collectées suivent le modèle suivant:

$$y_i = b_0 + b_1 X_{i1} + b_2 X_{i2} + \dots + b_p X_{ip} + \epsilon_i, i = 1, \dots, n$$

Où :

- Y est la variable à expliquer (à valeurs dans R) ;
- X<sub>1</sub>, ..., X<sub>p</sub> sont les variables explicatives (à valeurs dans R)
- ε est le terme d'erreur aléatoire du modèle ;
- β<sub>0</sub>, β<sub>1</sub>, ..., β<sub>p</sub> sont les paramètres à estimer ;
- i = 1; : : : ; n correspond au numéro des observations .

## 3 Estimation des paramètres de la régression

D'après le **tableau 8**, les coefficients estimés sont :

**b<sub>0</sub>** = -1,01851672 , **b<sub>1</sub>** = -0,02325313 , **b<sub>2</sub>** = 0,00394409 , **b<sub>3</sub>** = 0,18677008 , **b<sub>4</sub>** = 0,34128163 ,  
**b<sub>5</sub>** = -0,65353357 , **b<sub>6</sub>** = 0,00150199 , **b<sub>7</sub>** = 0,02812549.

D'après notre régression linéaire multiple le taux de **glycémie** suit l'équation suivante :

Taux de **glycémie** = -1,01851672 - 0,02325313 \* X<sub>1</sub> + 0,00394409 \* X<sub>2</sub> + 0,18677008 \* X<sub>3</sub> + 0,34128163 \* X<sub>4</sub> - 0,65353357 \* X<sub>5</sub> + 0,00150199 \* X<sub>6</sub> + 0,02812549 \* X<sub>7</sub>.

Connaissant les variables X<sub>i</sub>, le modèle est le suivant :

**Taux de glycémie** = -1,01851672 - 0,02325313 \* **Sexe** + 0,00394409 \* **Age** + 0,18677008 \* **HbA1c** + 0,34128163 \* **Chol T** - 0,65353357 \* **HDL** + 0,00150199 \* **TG** + 0,02812549 \* **IMC**.

**Tableau 7:** Estimation des paramètres de régression.

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>	<i>pour seuil de</i>	<i>pour seuil de</i>	<i>pour seuil de</i>	<i>pour seuil de</i>
Constante	-1,01851672	0,64110661	-1,58868541	0,1158444	-2,29320842	0,25617498	-2,29320842	0,25617498
Femme	-0,02325313	0,14411227	-0,1613543	0,87219727	-0,30978694	0,26328067	-0,30978694	0,26328067
age	0,00394409	0,0051939	0,75937046	0,44973182	-0,00638277	0,01427096	-0,00638277	0,01427096
IMC (Kg/m2)	0,02812549	0,01760594	1,59749941	0,11386556	-0,00687985	0,06313082	-0,00687985	0,06313082
HbAc (%)	0,18677008	0,03014789	6,1951304	2,0023E-08	0,12682801	0,24671215	0,12682801	0,24671215
Cho (g/l)	0,34128163	0,13347284	2,55693692	0,01233571	0,07590187	0,60666139	0,07590187	0,60666139
Tg (g/l)	0,00150199	0,00748824	0,2005802	0,84150599	-0,01338663	0,01639062	-0,01338663	0,01639062
HDL (g/l)	-0,65353357	0,34934445	-1,87074265	0,0648219	-1,34812393	0,0410568	-1,34812393	0,0410568

Le taux de glucose dans le sang varie normalement pendant la journée. Il augmente après un repas et revient aux niveaux observés avant le repas dans les 2 heures suivant le repas. Une fois que le taux de glucose dans le sang est revenu au taux observé avant le repas, la production d'insuline diminue. La variation de la glycémie est comprise en général entre 70 et 110 milligrammes par décilitre (mg/dl), ou 3,9 à 6,1 millimoles par litre (mmol/l) de sang, chez les personnes en bonne santé. En cas de prise de glucides en grande quantité, les concentrations peuvent encore plus augmenter. Les personnes de plus de 65 ans ont tendance à présenter des taux très légèrement supérieurs, le plus souvent après les repas [5].

Dans le cas de cette étude, ils semblent que certaines variables explicatives (avec des coefficients négatifs) affectent le taux de la glycémie en abaissant la valeur de celui-ci. La prise en charge et la maîtrise de la variables quantitative (HDL C) et une variable qualitative (le genre « sexe ''femme'' ») joueraient un rôle positif sur l'état de santé des patient DT 2 (**Tableau 1**). Toutefois, le HDL-C est considéré comme étant un marqueur de risque et n'implique pas nécessairement d'être un « acteur » causal, tel que : âge, sexe, tabagisme, cholestérol total, tension artérielle systolique [Ghoul et Nezli, 2020]. Un marqueur indique simplement la présence d'un processus d'athérosclérose (c'est un effet non une cause de ce processus), dans le cas des maladies cardiovasculaire, ou d'un autre acteur qui n'est peut-être pas mesurable (c'est alors la conséquence du facteur causal). Agir sur ce marqueur, n'aura aucun effet sur le processus[Ghoul et Nezli, 2020].

A l'opposé les variables explicatives : Age, HbAc, Cho, TG et IMC entraîne une augmentation du taux de la glycémie. En effet, lorsque l'âge, l'HbAc, ...etc. augmentent le taux de glycémie augmente aussi (**Tableau 7**). Ces variables auraient un impact négatif sur la santé des DT 2. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique.

Les anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les principales anomalies quantitatives, observées chez des patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Les anomalies qualitatives, observées au cours du diabète de type 2, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène [Tanguy et Aboyans, 2014]. On note comme principales anomalies : des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides, une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille, une augmentation de l'oxydation du LDL-C, un enrichissement du HDL-C en triglycérides et une augmentation de la glycation des apolipoprotéines. Les LDL oxydés et glyqués ont in vitro une clairance réduite, leur élimination par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogènes [Tanguy et Aboyans, 2014].

Les patients diabétiques ayant un cholestérol total supérieur à 6,35 mmol/l ont une mortalité cardiovasculaire deux fois plus élevée que ceux ayant un cholestérol total inférieur à 4,66 mmol/l (étude MRFIT). Toutefois, comme chez le non-diabétique, le cholestérol total est un mauvais marqueur de risque cardiovasculaire. Chez un même individu, l'association de plusieurs facteurs de risque accroît le risque de façon exponentielle [Lecerf, 2000].

La concentration des HDL est diminuée lorsque le diabète est déséquilibré. La baisse concerne surtout les HDL2 et semble essentiellement liée à l'augmentation de leur catabolisme. La diminution préférentielle de la lipoparticule LpAI à jeun et en postprandial, rend compte de la diminution de l'efflux de cholestérol et donc du transport inverse du cholestérol. La baisse du rapport de l'activité de la LPL/LH est impliquée à la fois dans le mécanisme de la baisse du cholestérol HDL et dans celui de l'hypertriglycéridémie, ce qui explique la relation inverse triglycérides/HDL. Cette baisse des HDL est corrélée à l'insulinorésistance, à l'élévation des triglycérides mais peut néanmoins exister en l'absence d'hypertriglycéridémie et persister après équilibration glycémique [Lecerf, 2000].

Dans l'étude prospective parisienne, la concentration plasmatique des triglycérides est le facteur le plus étroitement corrélé à la mortalité cardiovasculaire, ce qui conduit à considérer les triglycérides comme un facteur de risque chez le diabétique [Lecerf, 2000].

Pour l'IMC, il a été établi que plus le surpoids est important, plus la quantité de graisse dans l'organisme est importante. En parallèle de cela, on observe une augmentation de la glycémie. En effet, la graisse va fournir de l'énergie au muscle au détriment du glucose, conduisant à une hausse de la glycémie.

Le pancréas va sécréter de l'insuline de manière excessive pour essayer de réduire la glycémie se trouvant en quantité trop importante, entraînant un essoufflement de ce dernier, n'arrivant plus à produire assez d'insuline. Ainsi la glycémie n'est plus régulée par l'insuline. L'hyperglycémie s'installe et le développement du diabète aussi. Chez les personnes obèses, le diabète est donc bien la conséquence d'un excès de poids[6]. De plus, les taux de triglycérides (TG) restent actuellement un bon candidat thérapeutique, principalement parce qu'ils sont présents dans le VLDL qui sont eux aussi athérogènes.

L'HbA1C en tant que marqueur de l'équilibre glycémique est lié à deux éléments : il intègre l'exposition totale au glucose sur une période de 3 mois [4,7-9] et son dosage trimestriel est indépendant de l'heure du prélèvement, puisque le taux de l'HbA1c n'est pas influencé par la proximité d'une prise alimentaire. Chez l'adulte normal, la majorité de l'hémoglobine (Hb) dans les globules rouges natifs est représentée par l'HbA (97 % du total), le reste étant sous forme d'HbA2 (2,5 % du total) et d'HbF (0,5 % du total)[Nonnotte, 2017].

L'HbA1C mesure la présence de glucose sur les trois à quatre derniers mois. Cette durée de quelques mois équivaut à la durée de vie de l'hémoglobine. En effet, les globules rouges contenant l'hémoglobine se renouvellent en permanence. Ils vivent environ 120 jours, puis la rate les détruit. Tout d'abord, elle constitue un paramètre de référence dans l'équilibrage du diabète. Telle une boîte noire, HbA1c enregistre toutes les variations du taux de glycémie. En effet, elle reflète le taux moyen de sucre dans le sang[7].

#### 4 Statistiques de la régression

L'intensité de la relation entre deux prédicteurs ou plus (variables indépendantes ou  $X$ ) et la variable dépendante ( $Y$ ) s'exprime par le coefficient de corrélation  $R$ , qui est la racine carrée du  $R^2$ . En régression multiple,  $R$  peut prendre des valeurs comprises entre 0 et 1[Ghoul et Nezli, 2020]. Le coefficient de corrélation qui a été obtenu est assez proche de 1, il est égale à 0,6510551 (Tableau 8). Ce résultat permet de mettre en évidence un lien linéaire entre la variable dépendante ( $y$ ) et les variables indépendantes.

**Tableau 8** : Statistiques de la régression.

<i>Statistiques de la régression</i>	
<b>Coefficient de détermination multiple</b>	0,6510551
<b>Coefficient de détermination R<sup>2</sup></b>	0,42387275
<b>Coefficient de détermination R<sup>2</sup> Ajusté</b>	0,37642697
<b>Erreur-type</b>	0,64410736
<b>Observations</b>	93

Le coefficient de détermination qui quantifie la capacité du modèle à expliquer les variations de Y. En d'autres termes, ce coefficient indique dans quelle mesure la valeur d'une variable dépendante varie avec la variation des valeurs des variables indépendantes (aussi appelée variables explicatives). Le coefficient de détermination mesurer  $R^2$  associée à l'estimation du modèle est égale à 0,42387275 (**Tableau 8**). C'est-à-dire que le model obtenu arrive à expliquer 42,38% de part de variabilité de Y.

Le  $R^2$ -ajusté (ou  $R^2$ -corrigé) à pour Son principal avantage est qu'il permet de comparer des modèles imbriqués. Nous constatons que le  $R^2$ -ajusté obtenu est plus faible avec  $R^2$  - ajusté = 0,98377403 <  $R^2$  = 0,98557691(**Tableau 8**).

### **5 Test de significativité globale de la régression**

Le test de significativité globale consiste à vérifier qu'il existe au moins une variable pertinente parmi les explicatives (**Tableau 9**). Puisque la p-value ( $3,291E^{-08}$ ) est inférieure au risque 5% que l'on s'est choisi, nous concluons que la régression est globalement significative. Une des variables explicatives au moins est pertinente pour expliquer la variable dépendante.

**Tableau 9** : Analyse de la variance.

	Degré de liberté	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	Valeur critique de F
Régression	7	25,9449308	3,70641869	8,9338356	3,291E-08
Résidus	85	35,2643143	0,41487429	–	–
Total	92	61,2092452	–	–	–

## 6 Test de significativité chaque coefficient pris individuellement

Nous passons maintenant à la significativité individuelle des coefficients pour évaluer la contribution de chaque variable. Nous testons uniquement les coefficients associés aux variables ( $b_1, b_2, \dots, b_{11}$ ), avec  $H_0 : b_j = 0$  vs.  $H_1 : b_j \neq 0$ .

Au risque 5%, seul le coefficient de la variable HbAc (%) est significatif c.-à-d. significativement différent de l'hypothèse 0 avec une p-value de  $2,0023E^{-8}$  inférieure à 0.05 (**Tableau 10**).

**Tableau 10** : Test de significativité de chaque coefficient.

	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>
Constante	-1,58868541	0,1158444
Femme	-0,1613543	0,87219727
age	0,75937046	0,44973182
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,59749941	0,11386556
HbAc (%)	6,1951304	2,0023E-08
Cho (g/l)	2,55693692	0,01233571
Tg (g/l)	0,2005802	0,84150599
HDL (g/l)	-1,87074265	0,0648219

Pour les variables HDL-C (g/l) et TG (g/l) la p-value est supérieur à 5%, elles sont respectivement égale à 0,0648 et 0,841, il y a une différence non significative : beaucoup de chance que les résultats soient dus au hasard (en faisant l'expérience on peut avoir des résultats totalement aléatoire puisque ils dépendent du hasard). Par conséquent les résultats ne sont pas significatifs. Il existe une grande part d'aléatoire dans les résultats qui ne sont pas assez fiable.



Conclusion

Le diabète de type II, autrefois appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'âge mûr, survient classiquement chez l'adulte de plus de 40 ans présentant une surcharge pondérale ou de l'obésité. Contrairement au diabète de type I, la production d'insuline par le pancréas est normale (voire excessive). Mais les cellules deviennent insensibles à l'insuline, de sorte que le sucre ne pénètre plus dans les cellules (d'où l'augmentation de la glycémie dans le sang).

Le diabète de type II représente la majorité des cas de diabète. Il résulte en grande partie d'une surcharge pondérale et d'un manque d'activité physique. Ses symptômes peuvent similaires à ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes[8].

La seule méthode de détection de la maladie à un stade précoce est la mesure de la glycémie à jeun. Elle devrait être systématiquement effectuée chez les plus de 50 ans.

- Entre 1,10 et 1,26 g/l, le patient est considéré comme prédiabétique.
- Si la glycémie dépasse 1,27 g/l lors de deux dosages successifs, le diabète est déclaré.

D'autres critères – glycémie post prandiale, glycémie provoquée, taux d'hémoglobine glyquée (hémoglobine sur laquelle s'est fixé du glucose) – peuvent confirmer ou préciser le diagnostic[9]. Le principal facteur de risque de DTII tient à l'hygiène de vie. Une alimentation trop grasse et trop sucrée, combinée à la sédentarité (absence d'exercice physique), mène à l'obésité qui constitue en elle-même un facteur majeur de risque de diabète[9]. Avec le temps, le diabète peut entraîner des lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses.

- Chez l'adulte, le diabète multiplie par deux ou par trois le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.
- Associée à une diminution du débit sanguin, la neuropathie (les lésions nerveuses) qui touche les pieds augmente la probabilité d'apparition d'ulcères, d'infection et, au bout du compte, d'amputation.
- La rétinopathie diabétique, qui est une cause importante de cécité, survient par suite des lésions des petits vaisseaux sanguins de la rétine. Le diabète est à l'origine de 2,6 % des cas de cécité dans le monde.
- Le diabète est l'une des principales causes d'insuffisance rénale [8].

Un très grand nombre de diabétiques de type II associent hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémies en général mixtes (cholestérol modérément élevé, HDL bas, triglycérides hauts).

Il convient de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risques associés au diabète type II. Suite au travail réalisé sur une population de 93 diabétiques type II tous sexes confondus, les données récoltées auprès du laboratoire d'analyse ont permis la mise en œuvre de la régression linéaire multiple. La variation du taux de glycémie suit l'équation suivante :

$$\text{Taux de glycémie} = -1,01851672 - 0,02325313 * \text{Sexe} + 0,00394409 * \text{Age} + 0,18677008 * \text{HbA1c} + 0,34128163 * \text{Chol T} - 0,65353357 * \text{HDL} + 0,00150199 * \text{TG} + 0,02812549 * \text{IMC}.$$

Les résultats obtenus montrent que le coefficient de corrélation qui a été obtenu est assez proche de 1, il est égal à 0,99. Ce résultat permet de mettre en évidence un lien linéaire entre la variable dépendante (Y) et les variables indépendantes. Par contre, le coefficient de détermination R<sup>2</sup> associée à l'estimation du modèle est égal à 0,4238. C'est-à-dire que le modèle obtenu arrive à expliquer 42,38% de part de variabilité de Y. La régression est globalement significative puisque la statistique de test F présente une p-value (3,291E<sup>-8</sup>) inférieure au risque 5%. Sur les 7 variables explicatives seul les coefficients des variables HbAc (%) et Chol T sont significatifs avec une p-value respectivement de 2,0023E<sup>-8</sup> et de 0,01233 qui sont inférieures à 0.05. Ces résultats permettent d'établir l'association entre un taux de glycémie élevé et ces deux facteurs de risques qui sont associés à l'apparition du diabète types II.

Un excès de masse grasse, mesure synthétique de plusieurs aspects de l'alimentation et de l'activité physique, est le plus grand facteur de risque de diabète de type II, comme la base factuelle la plus claire et le principal risque relatif. Le surpoids et l'obésité, avec la sédentarité, sont considérés comme responsables de la plus grande part de la charge de morbidité liée au diabète dans le monde.

La prévention du diabète de type II, comme celle de nombreuses autres maladies, doit tenir compte de toutes les étapes de la vie. Les premières années de la vie, lorsque s'acquièrent les habitudes liées à l'alimentation et à l'activité physique et que peut être programmée la régulation à long terme du bilan énergétique, sont la période propice pour atténuer plus tard le risque d'obésité et de diabète de type II.

Pour les personnes chez lesquelles un diabète a été diagnostiqué, une série d'interventions efficaces pourra améliorer les résultats sanitaires, quel que soit le type de diabète qu'elles présentent. Au nombre de ces interventions figurent le contrôle glycémique, assorti de précautions alimentaires et d'une activité physique et, le cas échéant, de médicaments ; les contrôles tensionnel et lipidique destinés à réduire les risques cardiovasculaires et d'autres complications ; et les examens réguliers destinés à dépister les lésions oculaires, rénales et des pieds, qui faciliteront un traitement précoce.

Cette étude reste préliminaire, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, il serait intéressant de poursuivre la recherche en entreprenant un travail sur une population plus large.

# Références et bibliographiques

- Asante-Appiah E., Kennedy B.P.**, Protein tyrosine phosphatases: the quest for negative regulators of insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284 E663–E670.
- Alessi D.R., James S.R., Downes C.P., Holmes A.B., Gaffney P.R., Reese C.B., Cohen P.**, Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B alpha. *Curr Biol*, 1997, 7, 261–269.
- Aguirre V., Werner E. D., Giraud J., Lee Y. H., Shoelson S. E. & White M. F.**, Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 1531-1537.
- Bost F., Aouadi M., Caron L. & Binetruy B.**, The role of MAPKs in adipocyte differentiation and obesity. *Biochimie*, 2005a, 87, 51-56.
- Asante-Appiah E., Kennedy B.P.**, Protein tyrosine phosphatases: the quest for negative regulators of insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284, E663–E670.
- Allan, L.** (2008). Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique. Thèse doctorat Physiologie et biologie des organismes, populations, interactions. Strasbourg : Université Louis Pasteur Strasbourg 1, 231p.
- Belfiore A., Frasca F., Pandini G., Sciacca L., Vigneri R.**, Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*, 2009, 30, 586–623.
- Boute N., Boubekeur S., Lacasa D., Issad T.**, Dynamics of the interaction between the insulin receptor and protein tyrosine-phosphatase 1B in living cells. *EMBO Rep*, 2003, 4, 313–319
- Boucher J., Macotela Y., B'ézy O., Mori M.A., Kriauciusas K., Kahn C.R.**, A kinase-independent role for unoccupied insulin and IGF-1 receptors in the control of apoptosis. *Sci Signal*, 2010, 3, ra87
- Browaeys-Poly et al.**, 2010
- Basavarajappa D.K., Gupta V.K., Dighe R., Rajala A., Rajala R.V.**, Phosphorylated Grb14 is an endogenous inhibitor of retinal protein tyrosine phosphatase 1B, and light-dependent activation of Src phosphorylates Grb14. *Mol Cell Biol*, 2011, 31, 3975–3987.
- Browaeys-Poly E., Blanquart C., Perdereau D., Antoine A.F., Goenaga D., Luzy J.P., Chen H., Garbay C., Issad T., Cailliau K., Burnol A.F.**, Grb14 inhibits FGF receptor

signaling through the regulation of PLC gamma recruitment and activation. *FEBS Lett*, 2010, 584, 4383–4388

**-Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al. Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardiovasculaires. — Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique. Belgian Working Group on Prevention of Cardiovascular Diseases. Rev Med Liege, 2005, 60, 163-172.**

**-Balcerczyk, A., Chriett, S., & Pirola, L. (2019). Insulin Action, Insulin Resistance, and Their Link to Histone Acetylation. Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics, 809–830**

**-Barbara, V. (2001). Le diabète insipide chez l'homme. Thèse doctorat : Pharmacie. Nancy : Université Henri Poincaré – Nancy 1, 106 p.**

**-Bergsten P, Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. Diabètes Metab Res Rev 2000;16: 179-91.**

**-Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk**

**- Beaudeau,A., Beaumier,É., Bodson,S., Brivet,S., Khorramian,M., Robieux,L. Chapitre 7.Le diabète de type 2.Les interventions en psychologie de la santé. 2013. P127-148. And disease. *Expert Rev Cardiovascular Ther*2008; 6: 883–95.**

**-Cariou B, Perdereau D, Cailliau K, et al. The adapter protein ZIP binds Grb14 and regulates its inhibitory action on insulin signaling by recruiting protein kinase C $\zeta$ . *Mol Cell Biol* 2002; 20: 6959-70.**

**-Cariou B., Capitaine N., Le Marcis V., V'ega N., B'er'eziat V., Kergoat M., Laville M., Girard J., Vidal H., Burnol A.F., Increased adipose tissue expression of Grb14 in several models of insulin resistance. *Faseb J*, 2004b, 18, 965–967**

**-Carre N., Ca'uzac M., Girard J., Burnol A.-F., Dual effect of the adapter Grb14 on insulin action in primary hepatocytes. *Endocrinology*, 2008, 149, 3109–3117.**

**-Coba M.P., Munoz M.C., Dominici F.P., Toblli J.E., Pena C., Bartke A., Turyn D., Increased *in vivo* phosphorylation of insulin receptor at serine 994 in the liver of obese insulin-resistant Zucker rats. *J Endocrinol*, 2004, 182, 433–444**

**-Cho H., Mu J., Kim J.K., Thorvaldsen J.L., Chu Q., Crenshaw E.B., 3rd, Kaestner K.H., Bartolomei M.S., Shulman G.I., Birnbaum M.J., Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science*, 2001a, 292, 1728–1731**

- Cho H., Thorvaldsen J.L., Chu Q., Feng F., Birnbaum M.J., Akt1/PKB $\alpha$  is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem*, 2001b, 276, 38349–38352 ..
- Cariou, B., Capitaine, N., Le Marcis, V., Vega, N., Bereziat, V., Kergoat, M., Laville, M., Girard, J., Vidal, H., and Burnol, A. F. (2004) *Faseb J* 18(9), 965-967
- Cooney, G. J., Lyons, R. J., Crew, A. J., Jensen, T. E., Molero, J. C., Mitchell, C. J., Biden, T. J., Ormandy, C. J., James, D.E., and Daly, R. J. (2004) *Embo J* 23(3), 582-593
- Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. (2013), Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*; 56:965-972
- CAMILLE BUFFET., CAMILLE VATIER. (2010). *Endocrinologie diabétologie nutrition*. Edition Elsevier Masson SAS, 62 –rue Camille, Desmoulins, 92442 Issy les Moulinaux
- Corinne Berger. (2004). *Dyslipidémie et dyslipidémie, L'expert forme*.
- Desbuquois B., Carré N., Burnol A.F., Regulation of insulin and type 1 insulin-like growth factor signaling and action by the Grb10/14 and SH2B1/B2 adaptor proteins. *Febs J*, 2013, 280, 794–816.
- Desbuquois B., B'ér'éziat V., Authier F., Girard J., Burnol A.F., Compartmentalization and *in vivo* insulin-induced translocation of the insulin-signaling inhibitor Grb14 in rat liver. *Febs J*, 2008, 275, 4363–4377. Li S., Depetris R.S., Barford D., Chernoff J., Hubbard S.R., Crystal structure of a complex between protein tyrosine phosphatase 1B and the insulin receptor tyrosine kinase. *Structure*, 2005, 13, 1643–1651.
- Depetris *et al.*, 2009 ; Qamra & Hubbard, 2013
- Depetris R.S., Hu J., Gimpelevich I., Holt L.J., Daly R.J., Hubbard S.R., Structural basis for inhibition of the insulin receptor by the adaptor protein Grb14. *Mol Cell*, 2005, 20, 325–333.
- Depetris R.S., Wu J., Hubbard S.R., Structural and functional studies of the Ras-associating and pleckstrin homology domains of Grb10 and Grb14. *Nat StructMol Biol*, 2009, 16, 833–839.
- Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. — Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults : consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*, 2011, 218, 272-280.

- Egawa K., Maegawa H., Shimizu S., Morino K., Nishio Y., Bryer-Ash M., Cheung A.T., Kolls J.K., Kikkawa R., Kashiwagi A.**, Protein-tyrosine phosphatase-1B negatively regulates insulin signaling in L6 myocytes and Fao hepatoma cells. *J Biol Chem*, 2001, 276, 10207–10211.
- Elchebly M., Payette P., Michaliszyn E., Cromlish W., Collins S., Loy A.L., Normandin D., Cheng A., Himms-Hagen J., Chan C.C., Ramachandran C., Gresser M.J., Tremblay M.L., Kennedy B.P.**, Increased Insulin Sensitivity and Obesity Resistance in Mice Lacking the Protein Tyrosine Phosphatase-1B Gene. *Science*, 1999, 283, 1544–1548.
- Ezzat S., Zheng L., Florez J.C., Stefan N., Mayr T., Hliang M.M., Jablonski K., Harden M., Stancakova A., Laakso M., Haring H.U., Ullrich A., Asa S.L.**, The cancer-associated FGFR4-G388R polymorphism enhances pancreatic insulin secretion and modifies the risk of diabetes. *Cell Metab*, 2013, 17, 929–940
- Faure, S.** (2017). *Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 7–11
- Florence, B.**, (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique : Impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. Thèse doctorat : Médecine humaine et pathologie. Saint-Denis : Université de La Réunion, 208p.
- Gesta S., Bluher M., Yamamoto Y., Norris A.W., Berndt J., Kralisch S., Boucher J., Lewis C., Kahn C.R.**, Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103, 6676–6681
- Gustafson T.A., He W., Craparo A., Schaub C.D., O'Neill T.J.**, Phosphotyrosine-dependent interaction of SHC and insulin receptor substrate 1 with the NPEY motif of the insulin receptor via a novel Non-SH2 domain. *Mol Cell Biol*, 1995, 15, 2500–2508.
- Gual P., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J.-F.**, Positive and negativeregulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*, 2005, 87, 99-109.
- Gual P., Gonzalez T., Grémeaux T., Barrès R., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J.-F.**, Hyperosmotic stress inhibits IRS-1 function by distinct mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2003a, 278, 26550-26557.
- Gual P., Grémeaux T., Gonzalez T., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J. F.**, MAP Kinase and mTOR mediate insulin-induced phosphorylation of insulin receptor substrate on serine residues 307, 612 and 632. *Diabetologia*, 2003b, 46, 1532- 1542
- Gallagher E.J., LeRoith D.**, Does a single nucleotide polymorphism in the FGFR explain the connection between diabetes and cancer? *Cell Metab*, 2013, 17, 808–809

## Références et bibliographiques

---

- Goenaga D., Hampe, C., Carr´e N., Cailliau K., Browaeys-Poly E., Perdereau D., Holt L.J., Daly R.J., Girard J., Broutin I., Issad T., Burnol A.F.**, Molecular determinants of Grb14-mediated inhibition of insulin signaling. *Mol Endocrinol*, 2009, 23, 1043–1051
  
- GERALD RAVEROT**. (2003). Endocrinologie métabolisme. Édition du concours médical, Paris
  
- Girard J** Institut Cochin, département endocrinologie  
Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2  
Médecine des maladies métaboliques- mars 2008 suppl. (1) : s 16- 19.
  
- **Guillausseau P-J** Hôpital Lariboisière. Insulinosécrétion et diabète de type 2  
Médecine des maladies métaboliques- mars 2008 suppl. (1) : s 21-24.
  
- **Guillausseau PJ**. Diabète sucré de type 1 et 2, 2ème partie : diabète de type 2. In: Rev Prat 2003; 53: 1463-1471.
  
- Goedeke, L., Perry, R. J., & Shulman, G. I.** (2019) .*Emerging Pharmacological Targets for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(1), 65–87.
  
- **Ghoul, R., Nezli, I.** Le cholestérol non-HDL et les risques de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Mémoire de Master en Biologie moléculaire et cellulaire. Université 8 Mai 1945 Guelma. 2020.
  
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al.** A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-6.
  
- Hubbard S.R., The insulin receptor:** both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5, 1–12.
  
- Hubbard S.R.,** Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J*, 1997, 16, 5572–5581
  
- Hotamisligil G. S.,** The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.*, 1999, 245, 621- 625.
  
- **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR.** Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1565–76.
  
- **Halimi S.** Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b). Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. 2005.
  
- Jacques, C.** (2013). Régulation de la glycémie. Université de Lille 1 sciences et Technologies.

## Références et bibliographiques

---

- JACQUES YOUNG.** (2013). Diabétologie et maladie métabolique. Elsevier Masson SAS, 2<sup>ème</sup> édition, rue Camille-Desmoulins 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex.
- J BRINGER.** (2014). Endocrinologie nutrition. Edition Vernazobres – Grego, Paris
- Jensen M., De Meyts P.,** Molecular mechanisms of differential Intracellular signaling from the insulin receptor. *Vitam Horm*, 2009, 80, 51–75
- Julien, P.** (2014). Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération. Thèse doctorat : Génétique humaine. Lille : Université Lille 2 Droit et Santé, 91p.
- Kanety H., Feinstein R., Papa M. Z., Hemi R. & Karasik A.,** Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 23780-23784.
- Kido Y, et al** Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 972-9.
- Kooner J.S., Saleheen D., Sim X., Sehmi J., Zhang W., Frossard P., Been L.F., Chia K.S., Dimas A.S., Chambers J.C.,** Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet*, 2011, 43, 984–989.
- Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery Disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care** 2000; 23: 962–8.
- L.Houti1H, Hamani-Medjaoui3S, Lardjam Hetraf4L, Goumidi5S.Mediene-Benckekor2.** (2016). Diabète&Métabolisme. Volume 42. PA54.
- Loïc Etienne.** (2006). Dyslipidémie, Médecin Urgentiste
- Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF.** cJUN N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J Biol Chem* 2002; 278: 2896-902
- Le Roith D, Zick Y.** Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-97

- Lin R.C., Weeks K.L., Gao X.M., Williams R.B., Bernardo B.C., Kiriazis H., Matthews V.B., Woodcock E.A., Bouwman R.D., Mollica J.P. Speirs H.J., Dawes I.W., Daly R.J., Le Marchand-Brustel Y., Gual P., Grémeaux, T, Gonzalez T., Barrès R. & Tanti J.-F., Fatty acid-induced insulin resistance. Role of IRS-1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1152- 1156**
- Lecerf, J. M.** Lipides et diabète : comprendre, interpréter et traiter une dyslipidémie chez un diabétique De la physiologie à la physiopathologie. Mini-synthèse. Act. Méd. Int. Métabolismes - Hormones - Nutrition, Volume IV, n° 2, avril 2000
- Monnier.L,** (2014),Diabetologia, 2e éd Elsever Masson, Issy-les-Moulineaux, Cedex
- Monnier.L,** (2014),Diabétologie, 2e édition, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex., 432 P
- Monnier L, Colette C, Dunseith GJ, Owens DR.** The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of Fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Feb; 30(2):263-9.
- Moncoq K., Broutin I., Larue V., Perdereau D., Cailliau K., Browaeys-Poly E., Burnol A.F., Ducruix A.,** The PIR domain of Grb14 is an intrinsically unstructured protein: implication in insulin signaling. *FEBS Lett,* 2003, 554, 240–246.
- Manning A.K., Hivert M.F., Scott R.A., Grimsby J.L., Bouatia-Naji N., Chen H., Rybin D., Liu C.T., Bielak L.F. et al,** A genomewide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance.*Nat Genet,* 2012, 44, 659–669.
- Morris A.P., Voight B.F., Teslovich T.M., Ferreira T., Segre A.V., Steinthorsdottir V., Strawbridge R.J., Khan H., Grallert H., et al .,** DIAbetes Genetics Replication And Metaanalysis (DIAGRAM) Consortium., Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes.*Nat Genet,* 2012, 44, 981–990.
- Manning B.D., Cantley L.C.,** AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell,* 2007, 129, 1261–1274.
- Moncoq et al.,** 2003
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al.** Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-43.
- Morino K., Petersen K. F., Dufour S., Befroy D., Frattini J., Shatzkes N., Neschen S., White M. F., Bilz S., Sono S., Pypaert M. & Shulman G. I.,** Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J. Clin. Invest.*,2005, 115, 3587-3593.

## Références et bibliographiques

---

- Nandi A.**, Kitamura Y., Kahn C.R., Accili D., Mouse models of insulin resistance. *Physiol Rev*, 2004, 84, 623–647.
- Nouaille S.**, Blanquart C., Zilberfarb V., Boute N., Perdereau D., Burnol A.F., Issad T., Interaction between the insulin receptor and Grb14: a dynamic study in living cells using BRET. *Biochem Pharmacol*, 2006a, 72, 1355–1366.
- **Nonnotte, A. C.** Discordance entre HbA1c et résultat de l'auto surveillance glycémique. In : Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante. Améliorer le diagnostic et les stratégies thérapeutiques. **Editeur** :Elsevier Masson. 2017.
- **Organisation mondiale de la santé (OMS)**. (1985). Série de rapport technique, NO.727, Genève, (comité OMS d'experts du diabète sucré)
  
- Organisation mondiale de la santé (OMS)**. (2002). Série de rapport technique, NO. 727, Genève, (comité OMS d'experts du diabète sucré).
  
- Organisation mondiale de la Santé**.Rapport mondial sur le diabète. 2016.
- **Pollak F., Kherroubi M., Buyschaert M.** (2007). Dyslipidémie et diabète sucré de type 2, service de nutrition, Diabétologie et métabolisme, université catholique. Chili.
- Pellicci G.**, Dente L., De Giuseppe A., Verducci-Galletti B., Giuli S., Mele S., Vetriani C., Giorgio M., Pandolfi P.P., Cesareni G., Pellicci P.G., A family of Shc related proteins with conserved PTB, CH1 and SH2 regions. *Oncogene*, 1996, 13, 633–641.
- Park J.J.**, Berggren J.R., Hulver M.W., Houmard J.A., Hoffman E.P., Grb14, GPD1, and GDF8 as potential network collaborators in weight loss-induced improvements in insulin action in human skeletal muscle. *Physiol Genomics*, 2006, 27, 114–121.
- Petersen KF**, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: G11-8.
- Qamra R.**, Hubbard S.R., Structural basis for the interaction of the adaptor protein Grb14 with activated ras. *PLoS One*, 2013, 8, e72473.
- Racine G.** (2015). Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du Diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4 (Doctoral dissertation).page 28 ,29
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.** — ESC/EASn Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J*, 2011, 32, 1769-1818
- Rigalleau V, Lang J, Gin H.** (2007) ; Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*. 2007. EMC Endocrinol Nutr;4(3):1-12.

- Rui L**, Aguirre V, Kim JK, *et al.* Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 *via* distinct pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 181-9.
- Rajala A., Daly R.J., Tanito M., Allen D.T., Holt L.J., Lobanova E.S., Arshavsky V.Y., Rajala R.V.**, Growth factor receptor-bound protein 14 undergoes lightdependent intracellular translocation in rod photoreceptors: functional role in retinal insulin receptor activation. *Biochemistry*, 2009, 48, 5563–5572.
- Randle P. J.**, Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab. Rev.*, 1998, 14, 263-283.
- Randle P. J., Garland P. B., Hales C. N. & Newsholme E. A.**, The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963, *i*, 785-789.
- Ren D., Zhou Y., Morris D., Li M., Li Z., Rui L.**, Neuronal SH2B1 is essential for controlling energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 2007, 117, 397–406.
- Shulman G. I.**, Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 171-176.
- Shao J., Catalano P.M., Yamashita H., Ruyter I., Smith S., Youngren J., Friedman J.E.**, Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes*, 2000, 49, 603–610.
- Strack V., Hennige A.M., Krutzfeldt J., Bossenmaier B., Klein H.H., Kellerer M., Lammers R., Haring H.U.**, Serine residues 994 and 1023/25 are important for insulin receptor kinase inhibition by protein kinase C isoforms beta2 and theta. *Diabetologia*, 2000, 43, 443–449.
- Shioi T., Izumo S., Febbraio M.A., Du X.J., McMullen J.R.**, PI3K(p110 alpha) protects against myocardial infarction-induced heart failure: identification of PI3K-regulated miRNA and mRNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30, 724–732.
- Scott R.A., et al .**, Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet*, 2012, 44, 991–1005.
- Saltiel AR, Kahn CR.** Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.

## Références et bibliographiques

---

- Stein E.G., Ghirlando R., Hubbard S.R.**, Structural Basis for Dimerization of the Grb10 Src Homology 2 Domain. Implications For Ligand Specificity. *J Biol Chem*, 2003, 278, 13257–13264.
- Siddle K.**, Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3, 34.
- Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M.**, Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*, 2005, 307, 1098–1101.
- Salmeen A., Andersen J.N., Myers M.P., Tonks N.K., Barford D.**, Molecular basis for the dephosphorylation of the activation segment of the insulin receptor by protein tyrosine phosphatase 1B. *Mol Cell*, 2000, 6, 1401–1412.
- Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J.** — **Actualités thérapeutiques en lipidologie.** *Rev Med Liège*, 2007, 62, 324-328.
- Tanti J.-F., Gual P., Grémeaux T., Gonzalez T., Barrès R. & Le Marchand-Brustel Y.**, Alteration in insulin action: role of IRS-1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Ann. Endocrinol.*, 2004, 64, 43-48
- Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R.**, Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7, 85–96.
- Thirone A.C., Huang C., Klip A.**, Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17, 72–78.
- Takayama S., White M.F., Kahn C.R.**, Phorbol ester-induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. *J Biol Chem*, 1988, 263, 3440–3447
- **Tanguy, B., Aboyans V.** Dyslipidémie et diabète. *Revue Générale Métabolisme. Réalités Cardiologiques*. 2014
- Ussar S., Bezy O., Bluher M., Kahn C.R.**, Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine. *Diabetes*, 2012, 61, 2289–2298.
- U.K.** Prospective Diabetes Study Group U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes* November 1995 44:1249-1258;
- Virkamaki A., Ueki K., Kahn C.R.**, Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1999, 103, 931–943.
- Vanhaesebroeck B., Stephens L., Hawkins P.**, PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13, 195–203.

## Références et bibliographiques

---

-**Vergés B.** Hyperlipidémies des diabétiques, service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques, hôpital du bocage. Dijon - France.

-**Virally, ML, Kevorkian, JP, Riveline, JP.** (2004). Prévention du diabète de type 2. *SangThrombose Vaisseaux*, 16 (4), 193-199

-**White MF.** IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E413-22.

-**White MF.** IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E413-22. Wills M.K., Jones N., Teaching old dogma new tricks: twenty years of Shc adaptor signalling. *Biochem J*, 2012, 447, 1–16.

- **Wémeau.J-L, Vialettes.B, Schlienger.J-L,** (2014),Le diabète type 2, In : Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, Ed. Elsevier Mansson, Issy-les-Moulineaux cedex, 227-233

-**Wémeau .J.-L., Vialettes.B, Schlienger.J.-L,** (2014). Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, édition, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.

- **Wolf G., (2005).** Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flammarion- Médecine-Science. Actualités néphrologiques. 205-216.

- **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.** Obesity and the risk of myocardial infarct ion in 27,000-part icipants from 52 count ries: a case-control study.*Lancet* 2005;**366**: 1640–9.

-**Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al.** Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.

-**Zinker B.A., Rondinone C.M., Trevillyan J.M., Gum R.J., Clampit J.E., Waring J.F., Xie N., Wilcox D., Jacobson P., Frost L. Kroeger P.E., Reilly R.M., Koterski S., Opgenorth T.J., Ulrich R.G., Crosby S., Butler M., Murray S.F., McKay R.A., Bhanot S., Monia B.P., Jirousek M.R.,** PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 11357–11362.

### Webographie

[1]: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypercholesterolemi>

[2]: <http://www.cgmcp.sl.fr/spip.php?article110#:~:text=HypoHDL%C3%A9mie%20isol%C3%A9e%20%3A%20L'hypoHDLcholest%C3%A9rol%C3%A9mie%2C,mutation%20h%C3%A9t%C3%A9rozygote%20de%20l'ApoA1.>

[3]: <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/hypertriglyceridemie>

[4]: [https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana\\_lipidique07.htm#:~:text=Les%20apolipoprot%C3%A9ines%20repr%C3%A9sentent%20la%20partie,\(fraction%20protectrice%20du%20cholest%C3%A9rol\).](https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_lipidique07.htm#:~:text=Les%20apolipoprot%C3%A9ines%20repr%C3%A9sentent%20la%20partie,(fraction%20protectrice%20du%20cholest%C3%A9rol).)

[5]: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-ds-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-de-la-glyc%C3%A9mie/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-ds>

[6]: <https://ihealthlabs.eu/fr/blog/lien-entre-obesite-et-diabete-n20>

[7]: <https://www.diabnext.com/fr/pourquoi-tester-son-hemoglobine-glyquee-hba1c/>

[8]: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

[9]: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>