

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER
CONTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE



جامعة صالح بوبنيدر
قسنطينة 3
كلية الطب

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

L'évaluation de l'insulinorésistance et de la fonction des cellules bêta à l'aide du modèle
homéostatique chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués au niveau du CHU
Constantine

Présenté par :

GHENNAI Zakaria

FAREK HOUSSEM

Le Jury

Dr. FERAGA ESMA

Maître assistante en Biochimie

Dr. KENDI LAMIA

Maitre assistante en Hydrobromatologie

Encadreur

Dr. BENSAAD Sara

Maitre assistante en Biochimie

2019-2020

Table des matières

Liste des abréviations	X
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES FIGURES	xiii
Introduction.....	1
Problématique de l'étude	3
<u>CHAPITRE I : DIABETE TYPE 02</u>	
1. Définition	5
2. Epidémiologie	5
2.1. Epidémiologie mondiale	5
2.2. Afrique subsaharienne	8
2.3. Les pays arabes	9
2.4. Algérie.....	10
2.5. Constantine.....	11
3. Diagnostic et suivi	11
3.1. La glycémie.....	12
3.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	12
3.3. Notions sur le pré diabète	13
3.4. Les facteurs génétiques	13
3.5. Les facteurs environnementaux	14
3.6. Immunologie.....	14
4.1. Anomalie de l'insulinorésistance	16
4.1.1.Physiopathologie de l'insulinorésistance	16
4.1.2.Les composantes de l'insulinorésistance.....	17
4.1.2.1.Une composante génétique.....	17
4.1.2.2.Une composante hémodynamique.....	17
4.1.2.3.Une composante métabolique	17
4.1.2.4.Une composante endocrinienne.....	18
4.2. Mécanismes du déficit insulinosécrétoire	18
4.2.1.Anomalies de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline	19
4.2.2.Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion.....	20
4.2.3.Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion	20
5. Complications chroniques du diabète	21
5.1. Complications microangiopathiques.....	21
5.1.1.La rétinopathie diabétique	22
5.1.2.Néphropathie diabétique.....	22

Table des matières

5.1.3.Neuropathie diabétique.....	22
5.2. Complications macroangiopathiques.....	23
5.3. Complications cardiovasculaires du diabète de type 2.....	23
5.3.1.L'hypertension artérielle Chez le diabétique	23
5.3.2.L'insuffisance cardiaque	24
5.3.3.L'AOMI	24
5.3.4.Atteinte cérébrovasculaire.....	24
5.3.4.1.La maladie coronarienne	25
5.3.4.2.Cardioopathie rhumatismale.....	25
5.3.4.3.Thromboses veineuses profondes et embolies Pulmonaires	25
5.4. Autres complications du diabète type 2	25
5.4.1.Le pied diabétique	25
5.4.2.Le cancer	25
5.4.3.Les complications cutanées.....	25
<u>CHAPITRE2:L'INSULINORESISTENCE</u>	
1. Définition	28
2. La signalisation de l'insuline	28
2.1. Récepteur à insuline (RI)	28
2.2. La famille des IRS.....	30
2.3. La famille des SHC	31
3. Cascade de l'insuline.....	31
3.1. Transmission du signal insulinique	31
3.2. Voie de la PI3 kinase	32
3.3. La voie des MAPK.....	34
4. Méthodes de l'évaluation de l'insulinorésistance.....	34
4.1. Le clamp hyperinsulinémique- euglycémique.....	35
4.2. Le modèle minimal	37
4.3. Index basés sur des prélèvements réalisés à jeun	37
4.4. Le test de tolérance intraveineuse à l'insuline.....	39
4.5. Test de suppression insulinique	39
4.6. Index basés sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).....	39
<u>CHAPITRE3:LA PRATIQUE</u>	
1.Les objectifs	444
1.1. Objectifs principaux	44
1.2. Objectifs secondaires	44

Table des matières

2. Matériels et méthodes	46
2.1. Type de l'étude :	46
2.2. Cadre et période de l'étude :	46
2.3. Population de l'étude :	46
2.3.1. Critères d'inclusion :	46
2.3.2. Les critères de non inclusion :	46
2.4. Recueil des données	46
2.5. Collecte et traitement de l'échantillon	47
2.5.1. Les conditions du prélèvement	47
2.5.2. Phase pré analytique	48
2.5.3. Phase analytique	48
2.5.3.1. Les paramètres étudiés	48
2.5.3.2. Méthodes des dosages	49
2.6. Les normes des paramètres	52
2.7. Le modèle homéostatique de l'insulinorésistance(HOMA)	52
2.8. Traitement et analyse de données	53
Limites d'étude, recommandations et perspectives	Erreur ! Signet non défini.
Conclusion	55
Bibliographie	58
Annexes	72

Résumé

Malgré l'incidence croissante du diabète sucré de type 2 (DT2) en Algérie, une seule étude a été menée sur la résistance à l'insuline (IR) et la fonction des cellules bêta (FBC) et elle est faite au niveau de la wilaya de Tlemcen.

L'épidémie mondiale du diabète type 2 a explosé pour toucher des centaines de millions de personnes dans le monde avec un taux de mortalité très élevé qui est principalement due aux complications.

Le diabète type 2 est une maladie métabolique caractérisée par un excès chronique de sucre dans le sang. Il n'existe pas un seul facteur causal de la maladie mais plusieurs facteurs de risque d'origine génétique, immunologique ou environnementale. Une prise de sang en laboratoire ou avec une bandelette réactive permet de mesurer la glycémie dans le sang. On mesure la glycémie, et/ou l'hémoglobine glyquée dans le sang. Un taux de glycémie à jeun supérieur ou égal à 1,26 g/l, à deux reprises, diagnostique le diabète. Ce dernier, il est possible qu'il entraîne des complications spécifiques et des conséquences néfastes sur certains organes cibles (œil, nerfs, reins...)

Chez les diabétiques de type 2 l'hyperglycémie résulte de deux anomalies associées ; anomalie de l'insulinorésistance et déficit insulinosécrétoire de l'insuline

L'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas. Son action est souvent résumée par son effet hypoglycémiant. Cet effet résulte premièrement de l'augmentation de la captation du glucose par certains tissus, en particulier le muscle squelettique et le tissu adipeux qui le métabolisent. La pénétration du glucose y est insulino-dépendante. Deuxièmement il résulte la diminution de la libération du glucose par le foie.

L'action de l'insuline sur ses tissus cibles est médiée par un récepteur (IR) hétérotétramérique composé de deux sous-unités alpha extracellulaires qui lient l'insuline et de deux sous-unités bêta qui possèdent une activité tyrosine kinase (TK) intracellulaire. Cette activité permet une autophosphorylation du récepteur puis la phosphorylation sur des résidus tyrosine des protéines substrats, protéines IRS en priorité, et la création de complexes macromoléculaires d'activation à proximité du récepteur. Les deux voies majeures d'activation sont celles de la phosphatidylinositol-3 kinase, activant la protéine kinase B et impliquée en priorité dans les effets métaboliques, et la voie des MAP-kinases, impliquée en priorité dans les effets nucléaires, la croissance et la différenciation.

L'évaluation de la résistance des cellules à l'insuline repose sur des critères cliniques mais aussi biologiques. Les actes de mesure de la sensibilité à l'insuline par administration intraveineuse de glucose et d'insuline, avec ou sans mesure de la production hépatique de glucose, encore appelés clamp euglycémique hyperinsulinémique sont des techniques de détermination du degré de l'insulinorésistance d'un patient et du siège de cette insulinorésistance (périphérique ou hépatique) dans le cas de mesure de la production hépatique de glucose. L'acte de mesure de la sécrétion de l'insuline, par administration intraveineuse de glucose, est une technique de détermination du degré de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques du patient. Ce rapport décrit l'évaluation de l'efficacité et de la place de ces actes dans la stratégie de prise en charge des patients insulinorésistants.

L'évaluation du modèle homéostatique (HOMA) est une méthode utilisée pour quantifier la résistance à l'insuline et des cellules bêta fonction. Il a été décrit sous le nom HOMA par Matthews et al. en 1985. HOMA- β et HOMA-IR sont des modèles mathématiques qui se basent sur les mesures des niveaux de glucose et d'insuline à jeun.

Il existe plusieurs autres modèles pour mesurer la sensibilité à l'insuline qui sont basées sur des valeurs à jeun (QUICKI) ou sur les mesures glycémiques obtenue lors d'un test d'hyperglycémie provoquée oralement (HGPO) 9. À noter que ces indices sont souvent utilisés dans un cadre de recherche clinique où l'on veut estimer la sensibilité à l'insuline, mais ne servent pas d'outil diagnostique pour des maladies métaboliques.

Il existe également des tests spécifiques qui permettent d'évaluer l'insulinorésistance par exemple : le modèle minimal, test de suppression insulinique, index.

Enfin en pratique clinique, dans le diabète de type 2, l'évaluation de l'insulinorésistance doit se faire sur le contexte clinico-biologique, éventuellement associé à une estimation des rôles respectifs de l'insulinopénie et l'insulinorésistance, à l'aide d'un index type modèle HOMA. La mesure de ces deux paramètres dans le diagnostic du DT2 pourrait être un outil potentiel d'évaluation, de stratification du risque et de surveillance du diabète.

Mots clés : diabète de type 2, résistance à l'insuline, fonction des cellules bêta, HOMA.

على الرغم من تزايد حالات الإصابة بمرض السكري من النوع 2 في الجزائر، أجريت دراسة واحدة فقط على مقاومة الأنسولين ووظيفة الخلايا بيتا وهي على مستوى ولاية تلمسان

لقد إنفجر الوباء العالمي الناجم عن مرض السكري من النوع الثاني ليؤثر على مئات الملايين من البشر في مختلف انحاء العالم بمعدل وفيات مرتفع للغاية وهو ما يرجع في الأساس إلى مضاعفات هذا المرض

داء السكري من النوع 2 هو مرض أيضي يتميز بزيادة مزمنة للسكر في الدم، ولا يوجد عامل سببي واحد للمرض بل يوجد عدة عوامل خطر من أصل وراثي أو مناعي أو بيئي. تتم قياس نسبة السكر في الدم عن طريق عينة من الدم في المختبر أو بواسطة شريط اختبار

نقيس بسببة السكر في الدم او الهيموجلوبين السكري في الدم. نسبة السكر في الدم قبل الفطور اعلى من او تساوي 1.26 غ/ل على مرتين تؤكد التشخيص لمرض السكري نوع 2 هذا الأخير يمكن أن يتسبب في مضاعفات محددة وعواقب ضارة على بعض الأعضاء المستهدفة (العين الأعصاب، الكليتين... إلخ)

في النوع الثاني ينتج فرط سكر الدم لدى مرضى السكري عن سببين إثنيين: خلل في مقومة الأنسولين ونقص إفراز الأنسولين

الأنسولين هو هرمون بروتيني تفرزه خلايا بيتا من جزر لانجرهانس في البنكرياس، غالبا ما يتم تلخيص عمله في تخفيض نسبة السكر في الدم وهذا التأثير هو في المقام الأول نتيجة لزيادة إمتصاص الجلوكوز من قبل أنسجة معينة، وخاصة العضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية التي تأيلاه، دخول الجلوكوز يعتمد على الأنسولين. ثانيا ينتج إنخفاض في إطلاق الجلوكوز من الكبد

يتم التوسط في عمل الأنسولين على أنسجة الجسم المستهدفة بواسطة مستقبل هرموني متغاير يتكون من أربع وحدات مختلفة، وحدتين فرعيتين ألفا ألفا خارج الخلية تربط الأنسولين ووحدتين فرعيتين بيتا تمتلكان نشاط التيفروسين الكيني داخل الخلية. يسمح هذا النشاط بتثبيت فسفور تلقائيا على المستقبل ثم تثبيت فسفور على بقايا التيفروسيت لبروتينات الركيزة وبروتينات (ارس) على سبيل الأولوية وإنشاء مجمعات تنشيط جزئية كبيرة بالقرب من المستقبل. المسارين الرئيسيين للتنشيط هما كيناز الفوسفاتيديل إينو زيتول-3، الذي ينشط بروتين كيناز ب ويشارك بشكل أساسي في التأثيرات الأيضية، ومسار الخريطة -كيناز، الذي ينطوي في المقام الأول على التأثيرات النووية والنمو والتميز.

يستند تقييم مقاومة الخلايا للأنسولين إلى معايير سريرية ولكن بيولوجية أيضا. مقاييس حساسية الأنسولين عن طريق العلاج الوريدي للجلوكوز الكبدي، والمعروفة أيضا بتعادل السكر وفرط الأنسولين في الدم هي تقنيات لتحديد درجة مقاومة الأنسولين في المريض وموقع هذه المقاومة للأنسولين (محيطية أو كبدية) في حالة قياس إنتاج الجلوكوز الكبدي. إن قياس إفراز الأنسولين عن طريق الحقن الوريدي للجلوكوز عبارة عن أسلوب لتحديد درجة إفراز الأنسولين بواسطة خلايا بيتا البنكرياسية لدى المرضى، ويصف هذا التقرير تقييم فعالية الأعمال في استراتيجية إدارة المرضى الذين يعانون من مقاومة الأنسولين

هذا النموذج تقييم النموذج الأوتوستاتيكي (هوما) هو طريقة تستخدم لقياس مقومة الأنسولين ووظيفة الخلية بيتا. وقد وصفها ماثيو و آل بهوما

في عام 1985. إن الهوما بيتا والهوما إر هما نموذجان رياضيان يستندان إلى قياس مستويات الجلوكوز والأنسولين للصائم

هناك عدة نماذج أخرى لقياس حساسية الأنسولين تعتمد على قيم للسكر قبل الإفطار (كويكي) أو على قياسات للسكر عبر اختبار ارتفاع السكر المفتعل عن طريق الفم

يشار إلى أن هذه المؤشرات تستخدم في البحوث السريرية لتقدير حساسية الأنسولين، ولكنها لا تستخدم كأداة تشخيصية للأمراض الأيضية. هناك أيضا اختبارات محددة لتقييم مقاومة الأنسولين على سبيل المثال: النموذج الأدنى، اختبار منع الأنسولين، المؤشر.

و أخيرا في الممارسة السريرية، و في النوع الثاني من مرض السكري لابد من تقييم مقاومة الأنسولين في السياق السريري البيولوجي، وربما يرتبط هذا بتقييم الأدوار التي ينبغي أن يضطلع بها كل من الأنسولين و مقاومة الأنسولين باستخدام مؤشر نموذجي للإنسان. قياس هذين المؤشرين في تشخيص مرض ثنائي الأبعاد قد يكون أداة محتملة لتقييم وتحديد المخاطر ومراقبة مرض السكري

الكلمات المفتاحية: داء السكري 2، الحساسية للأنسولين، عمل الخلايا بيتا، الهوما

Abstract

Despite the increasing incidence of type 2 diabetes mellitus (T2D) in Algeria, only one study has been conducted on insulin resistance (IR) and beta cell function (BCF) and is at the level of Tlemcen wilaya.

The global epidemic of type 2 diabetes has exploded to affect hundreds of millions of people worldwide with a very high mortality rate that is mainly due to complications.

Type 2 diabetes is a metabolic disease characterized by a chronic excess of sugar in the blood. There is no single causal factor of the disease but several risk factors of genetic, immunological or environmental origin. A blood test in the laboratory or with a test strip is used to measure blood glucose levels. Blood glucose, and/or glycated hemoglobin are measured in the blood. A fasting blood sugar level greater than or equal to 1.26 g/L twice diagnoses diabetes. The latter, it is possible that it causes specific complications and harmful consequences on certain target organs (eye, nerves, kidneys, etc.)

In type 2 diabetics hyperglycemia results from two associated abnormalities; insulin resistance abnormality and insulin deficiency

Insulin is a protein hormone secreted by the β cells of the islets of Langerhans in the pancreas. Its action is often summarized by its hypoglycemic effect. This effect is primarily the result of increased uptake of glucose by certain tissues, in particular the skeletal muscle and adipose tissue that metabolize it. Glucose penetration is insulin dependent. Secondly, it results in a decrease in the release of glucose by the liver.

The action of insulin on its target tissues is mediated by a heterotetrameric receptor (IR) composed of two extracellular alpha subunits that bind insulin and two beta subunits that possess intracellular tyrosine kinase (TK) activity. This activity allows autophosphorylation of the receptor and then phosphorylation on residues tyrosine of the substrate proteins, IRS proteins in priority, and the creation of macromolecular activation complexes near the receptor. The two major activation pathways are phosphatidylinositol-3 kinase, activating protein kinase B and involved primarily in metabolic effects, and the MAP-kinase pathway, involved primarily in nuclear effects, growth and differentiation.

The evaluation of the resistance of cells to insulin is based on clinical but also biological criteria. Measures of insulin sensitivity by intravenous administration of glucose and insulin, with or without measurement of hepatic glucose production, also known as hyperinsulinemic euglycemic clamp are techniques for determining the degree of insulin resistance in a patient and the site of this insulin resistance (peripheral or hepatic) in the case of measurement of hepatic glucose production. The measurement of insulin secretion by intravenous administration of glucose is a technique for determining the degree of insulin secretion by the patient's pancreatic beta cells. This report describes the evaluation of the effectiveness and place of these acts in the management strategy of insulin-resistant patients.

Evaluation of the homeostatic model (HOMA) is a method used to quantify insulin resistance and beta cell function. It was described as HOMA by Matthews et al. in 1985. HOMA- β and HOMA-IR are mathematical models based on measurements of glucose and fasting insulin levels.

There are several other models for measuring insulin sensitivity that are based on fasting values (QUICKI) or blood glucose measurements obtained from an oral hyperglycemia test (HGPO) 9. Note that these indices are often used in clinical research to estimate insulin sensitivity, but are not used as a diagnostic tool for metabolic diseases.

There are also specific tests to evaluate insulin resistance for example: the minimum model, insulin suppression test, index.

Finally, in clinical practice, in type 2 diabetes, the evaluation of insulin resistance must be done on the clinical-biological context, possibly associated with an estimation of the respective roles of insulinopenia and insulin resistance, using a model index HOMA. Measuring these two parameters in the diagnosis of T2D could be a potential tool for assessing, stratifying risk and monitoring diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, insulin resistance, beta cell function, HOMA