

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

\*\*\*

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

\*\*\*

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA**



**Faculté de Sciences de la nature et de la vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire**

# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie**

**Variation des paramètres de l'insuffisance hépatique chez les diabétiques de type 2 en relation avec les maladies cardiovasculaires**

Présenté par :

Chef d'option : Pr SAIDI F.

M<sup>elle</sup>. AMEUR Imene

M<sup>elle</sup>. SETOFE Ghossoune

Devant les jurys :

Dr Khaldoun H.	Maitre de conférences B	USDB	Présidente
Dr Ouriach H.	Maitre de conférences B	USDB	Examinatrice
Dr Benchabane S.	Maitre de conférences B	USDB	Promotrice
Mr Chabane	Chef de service	USDB	Co-promoteur

Année universitaire 2022/2023



## ملخص

داء السكري من النوع 2 (T2D) هو مرض مزمن يتطور بمعدل يندرج بالخطر في العالم، ويمكن أن تؤدي مضاعفاته إلى أمراض الكبد المزمنة التي تُعزى إلى ارتفاع مخاطر التمثيل الغذائي للقلب.

الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة رجعية مستقبلية حول خصوصية المؤشرات الحيوية للقصور الكبدى والمعلومات البيوكيميائية أثناء تطور مرض السكري من النوع 2 فيما يتعلق بأمراض القلب والأوعية الدموية. اشتملت الدراسة الحالية على 120 شخصًا مصابًا بالسكري، تم تصنيفهم إلى مجموعات وفقًا لوجود أو عدم وجود تلف في الكبد. تم إجراء تقييم بيولوجي، يتضمن معايير الدم التالية: سكر الدم، الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، البيليروبين الكلي والمباشر، TGO و TGP.

أظهرت نتائجنا أن 40٪ من من الأشخاص المصابون بمرض السكر لديهم فشل الكبد، وتمثل النساء غالبية المرضى بنسبة 58٪، والفئة العمرية الأكثر تضرراً هي الفئة العمرية 46 - 55 سنة. ارتفاعات ذات الاختلاف في المعلومات الفيزيولوجية المرضية بين مرضى DT2H و DT2.

دائمًا ما يكون الاختلاف في المعلومات البيوكيميائية للقصور الكبدى في مرضى السكري من النوع الثاني تحت تأثير عسر شراب الدم الذي يتغير بسبب ارتفاع السكر في الدم، مما يؤكد أن مرض السكري يؤثر على الوظيفة الكبدية لمرضى السكري. ومع ذلك، فإن العلاج الفعال أو التحكم الجيد في نسبة السكر في الدم يحسنها.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 2، أمراض الكبد المزمنة، الفشل الكبدى، العوامل البيو كيميائية، أمراض القلب والأوعية الدموية، اضطراب جلوكوز الدم، ارتفاع السكر في الدم.

## Résumé

Diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique qui progresse de façon alarmante dans le monde, dont la complication peut entraîner des maladies hépatiques chronique attribué un risque cardio-métabolique plus augmenté.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude rétro-prospective sur La particularité des biomarqueurs de l'insuffisance hépatiques et les paramètres biochimique au cours d'évolution du le diabète de type 2 en corrélation avec les maladies cardiovasculaires. La présente étude a été portée sur 120 sujets diabétiques, qui ont été classés en groupes selon la présence ou non d'une atteinte hépatique. Un bilan biologique a été réalisé, ce dernier comprend les paramètres sanguins suivants : la glycémie, le cholestérol totale, triglycéride, la bilirubine totale et directe, TGO et TGP.

Nos résultats ont montré que 40% de notre population sont des diabétiques atteints d'une insuffisance hépatique, les femmes représentent la majorité des patients avec un pourcentage de 58%, La tranche d'âge la plus concernée est celle des 46 – 55 ans. Des élévations avec une différence significative des paramètres physiopathologiques entre les patients DT2H et DT2.

La variation des paramètres biochimiques de l'insuffisance hépatique chez les diabétiques de types deux est toujours sous l'influence de la dyslipidémie qui sont altérées par l'hyperglycémie, ce qui confirme que Le diabète affecte le fonctionnement hépatique du sujet diabétique. Cependant, un traitement efficace ou un bon contrôle glycémique l'améliore.

**Mots clés :** Diabète de type 2, des maladies hépatiques chronique, l'insuffisance hépatiques, les paramètres biochimiques, les maladies cardiovasculaires, la dyslipidémie et l'hyperglycémie.

## ABSTARCT

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic disease that is progressing at an alarming rate in the world, the complication of which can lead to chronic liver disease attributed to a higher cardio-metabolic risk.

The objective of this work is to carry out a retro-prospective study on the particularity of the biomarkers of hepatic insufficiency and the biochemical parameters during the evolution of type 2 diabetes in correlation with cardiovascular diseases. The present study involved 120 diabetic patients, who were classified into groups according to the presence of liver damage. A biological assessment was carried out, the latter includes the following blood parameters: blood sugar, total cholesterol, triglyceride, total and direct bilirubin, TGO and TGP.

Our results showed that 40% of our population are diabetics with liver failure, women represent the majority of patients with a percentage of 58%. The most affected age group is that of 46 – 55 years old. Elevations with a significant difference in pathophysiological parameters between DT2H and DT2 patients.

the variation of the biochemical parameters of hepatic insufficiency in type two diabetics is always under the influence of dyslipidemia which are altered by hyperglycemia, which confirms that diabetes affects the hepatic function of the diabetic subject. However, effective treatment or good glycemic control improves it.

**Keywords:** Type 2 diabetes, chronic liver disease, liver failure, biochemical parameters, cardiovascular disease, dyslipidemia, and hyperglycemia.



**DEDICACE**

**Je dédie ce mémoire de fin d'étude**

**A**

**Mon cher père et ma très chère mère  
Azzeddine et Amina**

En témoignage de ma reconnaissance envers le soutien, les sacrifices  
et tous les efforts qu'ils ont fait pour mon éducation ainsi que ma formation.

**A**

**Mes chères sœurs Sara et Meriem**

Pour leur affection morale, avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

Je vous aime

**A**

**Mon fiancé**

**Amara**

Pour ton soutien moral, ta gentillesse sans égal et ton profond attachement

**A**

**Mon grand-père**

**OTMANINE Ghazi**

Pour ses conseils et son aide

**A**

**Mes chères amies Amel et Khaoula**

Pour toutes les bons moments qu'on a vécu ensemble durant ces années

**A**

Mon binôme Ghoussoun pour sa gentillesse et sa compréhension

**IMENE**



## DEDICACE

**Je dédie ce mémoire de fin d'étude**

**À**

**Ma chère mère Linda, mon cher père Ali,**

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

**À**

**Mon cher grand frère TakiElddine**

Qui a toujours répondu présent aux moments où j'en avais besoin que dieu le protège et lui offre la chance et le bonheur.

**À**

**Mes chers grands parents Mohamed et Fatiha**

À qui je souhaite une bonne santé ainsi à ceux qui nous ont quittés Abdelrahmane et Ghania que dieu leurs accorde son vaste paradis.

**À**

**Ma famille, mes proches ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.**

Particulièrement ma tante Nawel et ses enfants youyou et Sarah et à mes deux cousin Abd el Kader et Yasmine

**À**

**Mes deux sœurs du cœur Hadjer et Chahinez**

Avec qui on a vécu le meilleur comme le pire et à qui je souhaite plus de succès.

**Sans oublier mon binôme Imene pour sa sympathie et sa compréhension**

## GHOUSSOUN



## REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements pour toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à avouer sincèrement notre profonde gratitude à madame BENCHABNE Sarah, professeur à l'université de SAAD DAHLEB Blida pour avoir bien voulu nous encadrer, d'accorder sa confiance et d'avoir fait bénéficier de son expérience et de ses connaissances scientifiques tout au long de ce travail. Un grand merci à monsieur CHABANE pour son aide, ses conseils et son encouragement dans ce projet.

Nous remercions, vivement et profondément les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nos remerciements vont également à tous les responsables et les employés de la polyclinique Maison de Diabète à Blida pour nous aider à se familiariser avec le matériel et les différentes techniques utilisées dans les analyses biochimiques.

Nous remercions du fond du cœur, nos chères familles.

Nos profonds remerciements au chef de département et à tous nos enseignants de département de Biologie et physiologie cellulaire.



## Table des matières

DEDICACE.....	I
DEDICACE.....	II
REMERCIEMENTS.....	III
Table des matières.....	IV
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux.....	IX
Liste des abréviations .....	X
INTRODUCTION GENERALE.....	2

### *Chapitre I : Rappel bibliographique*

I.1. GENERALITES SUR LE DIABETE.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.1. Diabète .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.1.1. Historique.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.1.2. Epidémiologie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a. Épidémiologie mondiale.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b. Traitement .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.1.3. Définition de diabete de type 2 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a. Etiologie de diabete de type 2 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b. Traitement .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2. L'insuline .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2.1. Définition.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2.2. Structure .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2.3 Structure du gène de l'insuline .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2.4. Récepteur de l'insuline .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2.5. La sécrétion d'insuline .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.2.6. Effets physiologiques de l'insuline sur les tissus cibles .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.2.1. Le foie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.2.1.1. Définition.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.2.1.2. Forme, couleur et consistance .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.2.1.3. Anatomie du foie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.2.1.4. physiologie du foie.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

I.2.1.5. les lésions hépatiques .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a. la stéatose .....	17
b. Nécrose .....	17
c. la fibrose .....	17
d. Cirrhose.....	18
I.2.1.6. l'exploration de la fonction hépatique .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.2. Diabete et foie .....	<a href="#">19</a>
I.3.1. Epidémiologie.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.3.2. Rôle de la maladie hépatique dans le développement du diabète (diabète .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Hépatogène).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.3.3. role de la maladie hépatiquee dans le développement du NAFLD ;de la NASHet du carcinomehépato cellulaire,CHC .....	20
I.3.4. prise en charge du diabète associé aux maladie hépatique chronique .....	21
I.3.4.1. Antidiabétiques et maladies hépatiques chroniques .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.3.4.2. Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (gliptines) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.3.4.3. insuline .....	22
I.4. la relation entre le diabète le foie et les maladies cardiovasculaires .....	22
I.4.1. stéatosehépatique , DT2 et risque cardiovasculaire .....	22
I.4.1.1. mécanismes phisiopathologiques .....	22

## ***Chapitre II : Matériel et méthodes***

II. MATERIEL ET METHODES.....	25
II.1. MATERIEL .....	25
II.1.1. Population d'étude.....	25
II.1.2. matériel non biologique .....	25
II.1. METHODES.....	26
<a href="#">II.1.2.</a> Methodes de prélèvement sanguin .....	26
I.1.2. Methodes de dosage des paramètres .....	26
II.1.2. Dosage de la glycémie.....	26
II.1.2. Dosage du cholestérol total.....	27
II.1.2. Dosage des triglycéride .....	28
II.1.2. Dosage de TGO.....	31
II.1.2. Dosage de GPT .....	33
II.1.2. Dosage de La bilirubine.....	34

II.1.2. Dosage de PAL .....	36
II.3. ANALYSE STATISTIQUE .....	37

### ***Chapitre III : Résultats et discussions***

III.1. ASPECT ANTHROPOMETRIQUE .....	39
III.1.2. Repartition des patients de DT2 selon le sexe .....	40
III.1.2. Repartition des patients de DT2 ayant l'atteinte hépatique selon le sexe .....	40
III.1.2. Repartition des patients de DT2 selon la tranche d' âge pour les deux sexe .....	41
III.1.2. Repartition des patients de DT2H selon la tranche d' âge pour les deux sexe .....	42
III.2. ASPECT METABOLIQUE ET PHISIOPATHOLOGIQUE.....	44
III.2.1. Bilan glycémique .....	44
III.2.1.1. La variation de la glycémie .....	44
III.2.2. Bilan lipidique .....	44
III.2.2.1. La variation du cholestérol et du triglycéride .....	45
III.2.3. Bilan hépatique .....	44
III.2.3.1. La variation des paramètres hépatiques (TGO/TGP et PAL).....	47
III.2.3.2. La variation de de la Bilirubine totale et directe .....	49
III.2.4. Répartition des patients DT2H selon les atteintes hépatiques .....	50
III.2.5. Répartition des patients de DT2 en fonction des maladies cardiovasculaires.....	52
III.2.6. Répartition des patients de DT2H en fonction des maladies cardiovasculaires .....	53
III.2.7. Répartition des patients DT2 en fonction du type de la maladie cardiovasculaire.....	53
III.2.7. Répartition des patients DT2H ayant une HTA et une athérosclérose .....	54
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIES .....	60

#### ANNEXES

## Listes des figures

<b>Figure 1</b> : Nombre total estimé d'adultes (20-79 ans) vivant avec le diabète, 2017	06
<b>Figure 2</b> : Pourcentage (%) de personnes décédées du diabète avant l'âge de 60 ans	07
<b>Figure 3</b> : Schéma de la composition de l'insuline en acide amine.	10
<b>Figure 4</b> : Structure du gène de l'insuline.	10
<b>Figure 5</b> : Le récepteur de l'insuline	11
<b>Figure 6</b> : Principales étapes de sécrétion d'insuline.	12
<b>Figure 7</b> : Action de l'insuline dans le foie dans les conditions physiologiques.	13
<b>Figure 8</b> : position du foie dans le corps.	14
<b>Figure 9</b> : face supérieure	15
<b>Figure 10</b> : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire.	15
<b>Figure 11</b> : vue postérieure du foie.	16
<b>Figure 12</b> : Évolution naturelle de la NAFLD. NAFL.	20
<b>Figure 13</b> : Mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer le lien entre stéatohépatite non alcoolique (NASH) et risque cardiovasculaire augmenté	20
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients de DT2 ayant une insuffisance hépatique par rapport aux patients de DT2	39
<b>Figure 15</b> : la Répartition des patients DT2 selon le sexe	40
<b>Figure 16</b> : Répartition des patients de DT2 avec atteinte hépatique selon le sexe	41
<b>Figure 17</b> : Répartition des malades DT2 selon l'âge	42
<b>Figure 18</b> : Répartition des malades DT2 selon l'âge pour les deux sexes	42
<b>Figure 19</b> : Répartition des malades DT2 avec atteinte hépatique selon l'âge	43
<b>Figure 20</b> : Répartition des malades DT2 avec atteinte hépatique selon l'âge pour les deux sexes	44

<b>Figure 21</b> : Teneurs en Glycémie chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	45
<b>Figure 22</b> : Teneurs en Cholestérol total chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	46
<b>Figure 23</b> : Teneurs en Triglycérides chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	47
<b>Figure 24</b> : Teneurs en TGO chez les patients DT2H et les patients DT2	48
<b>Figure 25</b> : Teneurs en TGP chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	48
<b>Figure 26</b> : Teneurs en PAL chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	49
<b>Figure 27</b> : Teneurs en bilirubine total chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	50
<b>Figure 28</b> : Teneurs en bilirubine direct chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2	50
<b>Figure 29</b> : Répartition des patients DT2H selon les atteintes hépatiques	52
<b>Figure 30</b> : Répartition des patients de DT2 en fonction des maladies cardiovasculaires	52
<b>Figure 31</b> : répartition des patients DT2H ayant un risque cardiovasculaire	53
<b>Figure 32</b> : Répartition des patients DT2 selon le type de la maladie cardiovasculaire (HTA/athérosclérose)	54
<b>Figure 33</b> : répartition des patients DT2H selon le type de la maladie cardiovasculaire (HTA/athérosclérose).	55

### Listes des tableaux

<b>Tableau I</b> : Physiopathologie du diabète type2	08
<b>Tableau II</b> : les étapes opératoires du dosage de la Glycémie	28
<b>Tableau III</b> : les étapes opératoires du dosage de cholestérol Total	29
<b>Tableau IV</b> : les étapes opératoires du dosage de triglycéride	31
<b>Tableau V</b> : les étapes opératoires du dosage de TGO	32
<b>Tableau VI</b> : les étapes opératoires du dosage de TGP	34
<b>Tableau VII</b> : les étapes opératoires du dosage de la Bilirubine totale	35
<b>Tableau VIII</b> : les étapes opératoires du dosage de la Bilirubine directe.	35
<b>Tableau IX</b> : les étapes opératoires du dosage de la PAL.	36

## Liste des abréviations

**ADP** : adénosine diphosphate

**AGL** : acide gras libre

**ALAT** : Alanine Aminotransférase

**ASAT** : Aspartate Amino transferase

**ATP** : adénosine triphosphate

**CHC** : carcinome hépatocellulaire

**CO<sub>2</sub>** : dioxyde de Carbone

**CV** : cardiovasculaire

**DAGs** : diacylglycérols

**DNID** : Diabète type 2 ou diabète non insulino-dépendant

**DO** : densités optiques

**DPP-4** : Dipeptidyl peptidase-4

**DT2** : diabète de type 2

**DT2H** : diabète de type 2 ayant une insuffisance hépatique

**EDTA** : éthylène-diamine-tétra-acétate.

**FGF 21** : *fibroblast growth factor 21*

**FID** : La Fédération internationale du diabète

**GK**: glycérol kinase

**GLP-1**: glucagon-like peptide-1

**GLUT2** : glucose transporter 2

**GLUT4**: Glucose transporteur

**GOD:** *glucose oxydase*

**GPO:** glycérophosphate oxydase

**H<sup>+</sup> :** ion hydrogène

**HbA1c :** hémoglobine glyquée

**HCL:** acide chlorhydrique

**HDL:** High density lipoproteins.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peroxyde d'hydrogène

**HO<sub>2</sub>:** Hydroperoxyl

**IGF-2:** insulin-like growth factor 2

**I M C :** Indice de masse corporel

**LCR :** Liquide Céphalo-Rachidien

**L D L:** Low density lipoproteins

**LDH :** Lactate Déshydrogénase

**MDH:** Malate Déshydrogénase

**MENA:** Middle East and North Africa

**Mg :** *magnésium*

**MHC :** maladie hépatique chronique

**NAD:** Nicotinamide adénine dinucléotide.

**NADH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

**NAFLD:** non-alcoholic fatty liver disease

**NaOH :** hydroxyde de sodium

**NASH :** stéatohépatite non alcoolique

**nm :** nanomètre

**NPH :** neutral protamine Hagedorn

**O<sub>2</sub> :** dioxygène

**OMS :** Organisation mondiale de la santé.

**P :** probabilité



**PAL** : Phosphatase alcaline

**PH** : potentiel hydrogène

**PI3K**: Phosphatidylinositol-3kinase

**POD**: *Peroxidase*

**PKC-ε**: protéine kinase C-ε

**TGO**: Transaminase Glutamo Oxaloacétique

**TGP**: Transaminase GlutamoPyroviqque

**TLR-4**: Toll Like Receptor 4

**TNF-α**: Tumor Necrosis Factor-α •

**UI/L** : Unité International par Litre.

**VLDL**: Very Low-Density Lipoproteins



# INTRODUCTION GENERALE

### INTRODUCTION GENERALE

La proportion de diabétiques au sein de la population mondiale ne cesse de croître. La progression de cette maladie génétique et environnementale se produit de façon plus marquée dans les pays en voie de développement avec ses complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques qui la placent parmi les pathologies chroniques qui menaceront le plus l'humanité dans les années à venir. [1]

En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a été poussée à réagir en lançant un appel mondial dans le but d'enrayer la recrudescence du diabète. [2]

Dans le monde, en 2019, pas moins de 463 millions de personnes seraient atteintes de cette pathologie chronique (soit 8,8 % de la population mondiale) tandis que la Fédération Internationale du Diabète (FID) prévoit d'atteindre les 700 millions de diabétiques d'ici 2045 (9,9% de la population mondiale)[3]. À l'instar des autres pays, la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie, pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 [4].

Le diabète non insulino-dépendant se définit comme une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution d'insulino-sécrétion qui entraîne à terme des complications nombreuses de type macrovasculaires et microvasculaires[5],[6].

L'hyperglycémie chronique qui caractérise le DT2 a le potentiel d'engendrer un dysfonctionnement au niveau de plusieurs organes [7]. Les atteintes hépatiques sont fréquentes chez le DT2 [8].

Les maladies du foie constituent une comorbidité significative dans le diabète sucré (DM). Le rôle clé du foie dans la glycémie ainsi que l'influence de l'hépatopathie sur le métabolisme périphérique du glucose et la sensibilité à l'insuline du corps entier, contribuent au diabète sucré en présence d'une hépatopathie avancée. De nouvelles perspectives sur cette association sont venues de la reconnaissance que :

- Le diabète sucré lui-même peut être une cause de maladie du foie, via des stéatose hépatique (NAFLD), stéatohépatite non alcoolique (NASH), la cirrhose et finalement le carcinome hépatocellulaire ;
- le virus de l'hépatite C peut avoir des effets diabétogènes directs ;
- Le diabète post-transplantation est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les sujets après transplantation hépatique [9].

Les activités sériques de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT) sont les indicateurs les plus fréquemment utilisés de la maladie hépatique [10], et des activités élevées de l'aminotransférase sérique sont fréquemment retrouvées chez les sujets atteints de DT2 [11], [12]. En l'absence d'autres causes de maladie hépatique, une élévation inexplicée des ALAT est couramment considérée comme un marqueur de substitution de la NAFLD [13]. La NAFLD se caractérise par une infiltration graisseuse du foie pouvant évoluer vers une stéatohépatite, une fibrose et éventuellement une cirrhose [14].

Le cadre de notre travail vise essentiellement à étudier les effets potentiels du diabète de type 2 sur les maladies chroniques du foie par l'ensemble des tests biochimiques, et enzymatique bio-marqueurs de l'insuffisance hépatique selon les facteurs de variation et déterminer le niveau de risque cardiovasculaire de ces patients.

Le document est scindé en trois chapitres : un premier chapitre passe par une généralité sur le diabète et le foie et leur complication. Un deuxième chapitre est dédié au détail de la méthodologie et les protocoles suivis pour la réalisation des différents dosages et un troisième chapitre qui traite les résultats obtenus et les discussions relatives. Enfin, une conclusion générale pointe sur la mise en valeur des résultats obtenus ainsi que les perspectives liées à la poursuite de ce travail de recherche.

### I.1. GENERALITES SUR LE DIABETE

#### I.1.1. Diabète

##### I.1.1.1. Historique

Le diabète a été décrit pour la première fois dans des textes de l'Égypte ancienne comme l'existence d' « urines très abondantes ». Il a fallu attendre 200 ans avant notre époque pour que l'Anglais Chevreul mette au point un test pour mesurer la concentration de sucre dans l'urine, et montrer l'existence d'une glycosurie [15].

Plus tard au XIXe siècle, le Français Bouchardat a publié un travail sur « le traitement hygiénique du diabète sucré », associant cet état à l'hyperphagie. Il fut confirmé lors du siège de Paris de 1870[16].

En 1869, Paul Langerhans a démontré que le pancréas contient des cellules autres que celles qui sécrètent le suc pancréatique, de fonction inconnue et auxquelles il a donné son nom.

En 1900, le Russe E.Stobolev et l'Américain E.L.Opie ont confirmé que le diabète sucré est provoqué par la destruction des îlots de Langerhans [15].

Quelques années plus tard, à Toronto, les chercheurs Banting, Best, Macleod et Collip sont parvenus à soigner des chiens diabétiques avec des extraits pancréatiques. Le premier homme traité avec un extrait pancréatique fut Leonard Thompson, en 1922. L'amélioration spectaculaire de son état de santé a valu à Banting et Macleod le Prix Nobel en 1923 [17].

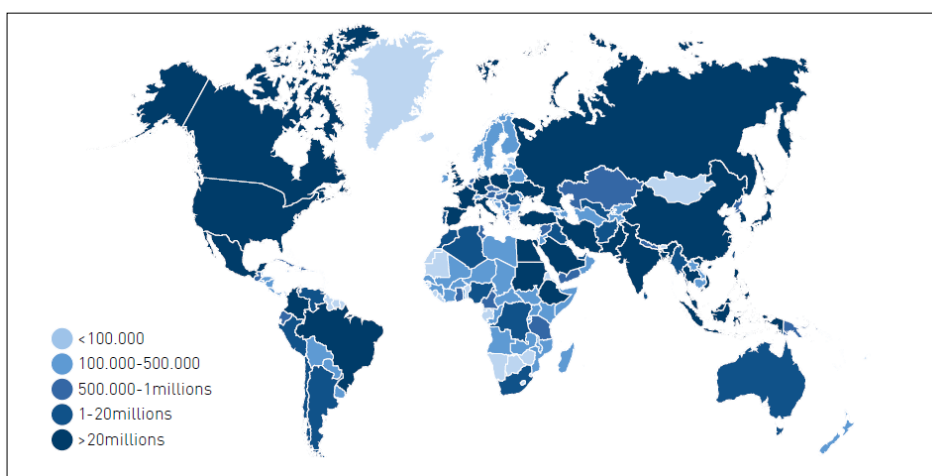
À l'université de Toronto, Best avait refusé d'accorder les droits exclusifs de fabrication de l'insuline à un seul laboratoire. Les laboratoires Ely Lilly aux États-Unis, Novo Nordisk au Danemark, Hoechst Allemagne et Endopancrine en France ont lancé la production dès 1930. L'insuline NPH (neutralprotamine Hagedorn) a été mise au point en 1946 par Hans Christian Hagedorn, des laboratoires Nordisk [18].

Après la production d'insuline pure d'origine bovine ou porcine, l'étape suivante a été de transformer l'insuline animale en insuline « humaine » par substitution d'un acide aminé. À compter de 1979, le génie génétique s'est imposé comme la technologie privilégiée pour produire l'insuline, utilisant des bactéries puis des levures plutôt que des extraits animaux. Une troisième étape a été la modification du profil d'activité de l'insuline humaine afin de permettre une assimilation plus rapide ou plus lente, sur 24 heures [17].

### I.1.1.2. Epidémiologie

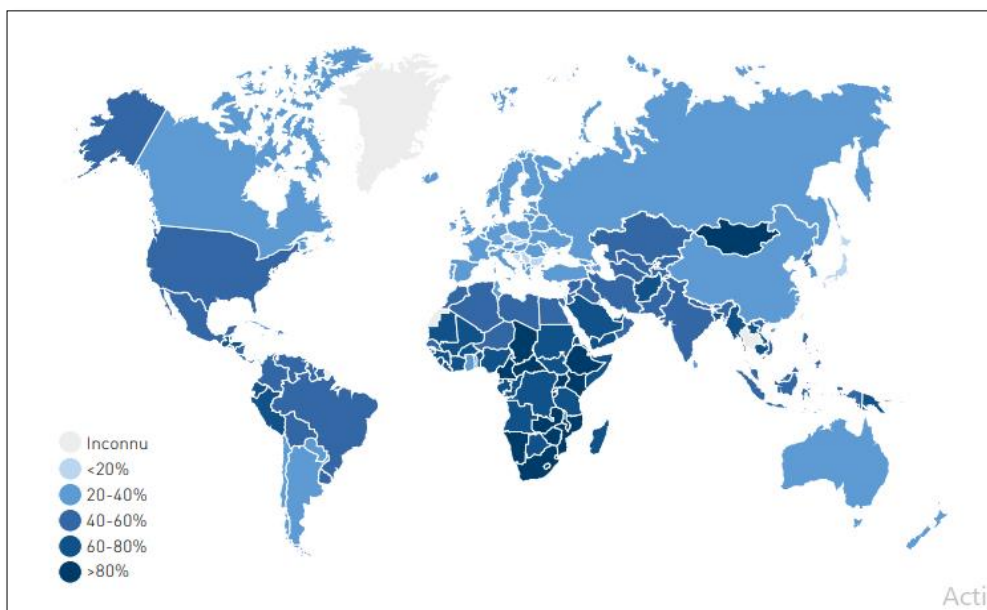
#### a. Épidémiologie mondiale

D'après les estimations, 425 millions de personnes à travers le monde, soit 8,8 % des adultes âgés de 20-79 ans, sont atteintes de diabète. Environ 79 % vivent dans des pays à faible et moyen revenu. Ce sont les régions dont l'économie évolue d'un faible revenu à un revenu moyen qui connaîtront la hausse la plus importante. Le diabète a également un impact économique : 727 milliards USD sont dépensés chaque année par les personnes atteintes de diabète rien que dans les soins de santé [19].



**Figure 1** : Nombre total estimé d'adultes (20-79 ans) vivant avec le diabète, 2017 [13].

Le nombre de personnes âgées entre 20 et 79 ans qui mourront du diabète en 2017 est estimé à 4,0 (3,2-5,0) millions. Le diabète représente 10,7 % de la mortalité mondiale toutes causes confondues pour ce groupe d'âge. Environ 46,1 % des décès dus au diabète dans le groupe d'âge des 20-79 ans concernent des personnes de moins de 60 ans. Les décès prématurés et les handicaps dus au diabète ont également un impact économique négatif sur les pays, souvent qualifié de coûts indirects du diabète [19].



**Figure 2 :** Pourcentage (%) de personnes décédées du diabète avant l'âge de 60 ans [8].

### b. Epidémiologie en MOYEN-ORIENT ET AFRIQUE DU NORD

En 2017, environ 38,7 (27,1-51,4) millions de personnes, soit 9,6 % (6,7-12,7) des adultes âgés de 20-79 ans, sont atteints de diabète dans la région MENA. Environ 49,1 % de ces cas ne sont pas diagnostiqués [19].

Bien que 67,3 % des personnes atteintes de diabète résident dans des environnements urbains. La grande majorité des personnes atteintes de diabète dans la région vivent dans des pays à faible ou moyen revenu (83,8 %) [19].

Les pays qui enregistrent la prévalence du diabète ajustée en fonction de l'âge la plus élevée sont l'Arabie Saoudite (17,7 %), l'Égypte (17,3 %) et les EAU (17,3) [19].

En Algérie le nombre d'adultes atteints de diabète en milliers est estimé à 1.782,3 soit 6.9 %. Le diabète est à l'origine de 318 036 décès (13% de tous les décès) chez les adultes de 20-79 ans de la région en 2017[19].

Environ 51,8 % des décès dus au diabète dans cette région surviennent chez des adultes de moins de 60 ans. La mortalité touche davantage les femmes que les hommes. Cette situation est probablement due au nombre plus élevé de femmes atteintes de diabète (1,95 million) que d'hommes (1,91 million) et au fait que, selon toute vraisemblance, les hommes ont plus de risques de mourir d'autres causes [19].



### I.1.1.3. Définition Le diabète type 2

Il représentant plus de 80% de l'ensemble des diabètes [18], il se manifeste généralement à l'âge adulte, chez des individus de 40 ans et plus et peut toucher d'avantage les personnes ou ayant un sur plus de poids [19].

C'est une maladie hétérogène non auto-immune ou défauts génétique de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés, il se caractérisé par une insulino-résistance hépatique et périphérique associée à une insulino-pénie relative et progressive [20].

#### a. Etiologie du diabète de type2

L'enquête étiologique se fonde essentiellement sur les données de la clinique [21], telles que : l'hérédité, l'obésité, et l'alimentation. La grossesse serait plus un révélateur de prédisposition génétique qu'un facteur étiologique de déclenchement du DT2 [22], les théories actuelles sur le DT2 comprend plusieurs facteurs (tableau III).

**Tableau I :** Physiopathologie du diabète type2 [23]

Facteurs	Consequences
Tissu adipeux	Augmentation de la sécrétion altérée de facteurs tels que l'adiponectine.
Muscle squelettique	Résistance à l'insuline indiquée par la diminution de signalisation de L'insuline/PI3K/AKT, la captation du glucose et la synthèse de glycogène.
Système nerveux central	Sensibilité et réponse réduite à l'hyperglycémie.
Foie	Action de l'insuline dérégulée, augmentation de la production du glucose Hépatique.
Les cellules $\beta$ pancréatiques	Résistance à l'insuline, sécrétion excessive d'insuline, puis dysfonctionnement Des cellules $\beta$ .
Prédisposition génétique	Forte prédisposition familiale, et nombreux gènes liés à la fonction des Cellules $\beta$ .
Obésité et inactivité physique	Accumulation excessive des lipides et faible oxydation des acides gras dans le Muscle.

### b. Traitement

Trois armes majeures sont à la disposition du médecin : régime, les sulfamides hypoglycémifiants, les biguanides.

- **Le régime du diabétique obèse non insulinodépendant**

Un régime globalement hypocalorique, apportant 55% de ration énergétique sous forme de glucides appropriés (polysaccharides), 30% sous forme de graisses principalement polyinsaturée riche en fibres, un apport raisonnable de sodium [24]. Dans certains cas, ce régime est efficace : l'HbA1c ne dépasse pas 6,5% [24].

- **Médicament**

- ✓ **Les sulfamides** : ce sont des hypoglycémifiants rapides qui stimulent la sécrétion

D'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans [24].

- ✓ **Les biguanides** : son principe actif est la guanidine, dont l'activité

hypoglycémifiante fut prouvée. Elle réduit la glycémie d'environ 20 % [24].

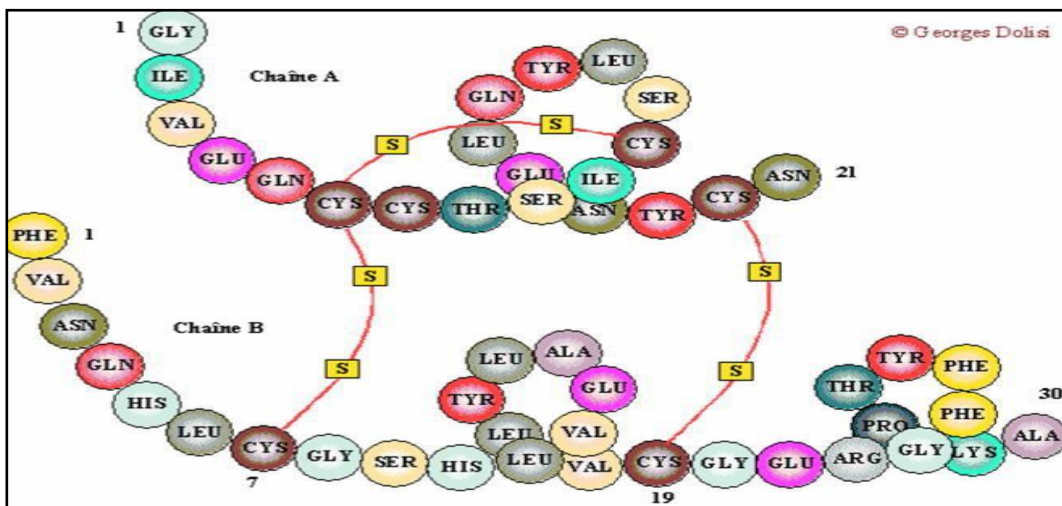
### I.1.2. L'insuline

#### I.1.2.1. Définition

L'insuline est une hormone formée dans les îlots de Langerhans [25]. Elle permet au glucose d'entrer dans les cellules et de leur fournir l'énergie dont elles ont besoin. Elle joue un rôle majeur dans le mécanisme du diabète. Quand le niveau de glucose est élevé dans le sang, les cellules du pancréas sécrètent de l'insuline [26]. Il joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques. Ses effets résultent de sa liaison à un récepteur membranaire spécifique exprimé en priorité sur ses trois tissus cibles (le foie, le muscle et le tissu adipeux) [27].

#### I.1.2.2. Structure

La molécule d'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 kDa. Composée de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne  $\alpha$  comporte 21 acides aminés et la chaîne  $\beta$  comporte 30, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un pont disulfure intra-caténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne  $\alpha$  [28]. (Figure 2).

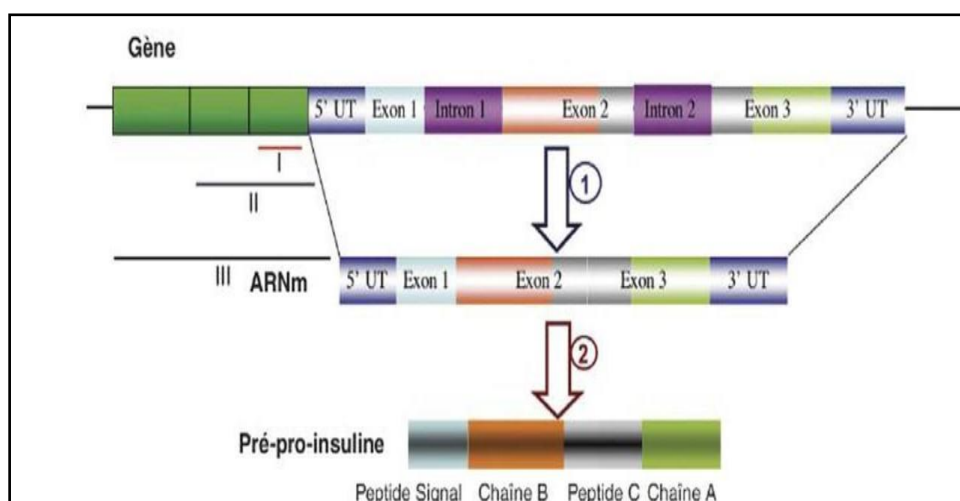


**Figure 3** : Schéma de la composition de l'insuline en acide amine [29].

### I.1.2.3 Structure du gène de l'insuline

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11, à proximité du gène de (IGF-2). Ce gène contrôle la synthèse d'un précurseur de haut poids moléculaire, la pré-pro-insuline. Il est long de 1355 paires de bases et sa région codante comporte trois exons séparés de deux introns (région non transcrites), qui comportent respectivement 179 et 786 paires de bases. Le premier exon, long de 42 paires de bases, contrôle la synthèse du peptide signal [25].

Le deuxième exon (187 paires de bases) code pour la chaîne  $\beta$  de l'insuline et une partie du peptide connecteur, le troisième exon dont la taille est de 220 paires de bases, code pour la chaîne B et le reste du peptide connecteur [25].

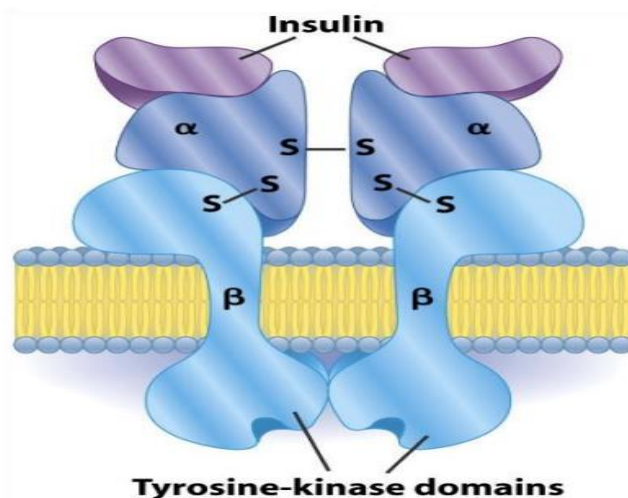


**Figure 4** : Structure du gène de l'insuline [25].

### I.1.2.4. Récepteur de l'insuline

Le récepteur à l'insuline appartient à la famille des récepteurs à Tyrosines Kinases [30]. Il est formé de deux chaînes  $\alpha$ , extracellulaire [31]. Fixer l'hormone avec une partie glucidique [30]. Reliées par des ponts des disulfures à deux chaînes  $\beta$ , transmembranaire portant l'activité tyrosine kinase [31].

La liaison de l'hormone active le récepteur et entraîne une autophosphorylation du récepteur. De plus, la liaison de cette hormone modifie la sous-unité  $\alpha$  et active la sous unité  $\beta$  afin d'activer le de conformation de la sous unité regroupement des récepteurs [32]. Chaque sous-unité  $\alpha$  possède un domaine complet de la liaison l'hormone. Les deux sous-unités  $\beta$  ont chacune un domaine transmembranaire donnant au récepteur une mobilité latérale. En l'absence d'insuline, les sous unité  $\alpha$  exercent une contrainte inhibitrice et maintiennent le récepteur en configuration inactive. La liaison De l'hormone rapproche les deux sous-unités  $\beta$  et entraîne l'activation de récepteur. Chaque sous-unité  $\beta$  port un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire possédant une boucle régulatrice qui occlut le site catalytique tyrosine kinase et le maintien à l'état inactif [30].



**Figure 5** : Le récepteur de l'insuline [30].

Lors de l'activation du récepteur, la liaison d'une molécule d'ATP sur son site consensus permet le dépliement de cette boucle et l'autophosphorylation de sous-unité  $\beta$ . Le domaine tyrosine kinase est alors complètement activé et peut phosphoryler d'autre tyrosine présentes sur les chaînes  $\beta$ , mais aussi sur des protéines substrats [30].

### I.1.2.5. La sécrétion d'insuline

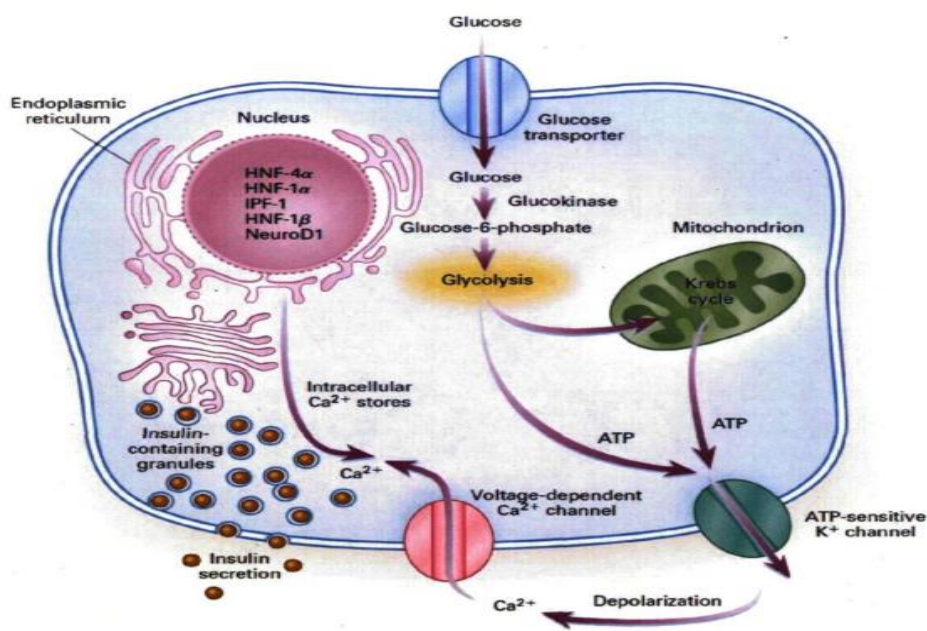
Lorsqu'il y a une augmentation de la concentration du glucose sanguin, ce dernier est rapidement capté par le récepteur GLUT2 (glucose transporter 2) à la surface de la cellule

pancréatique bêta [32]. Une fois à l'intérieur de la cellule, le glucose est phosphorylé par la glucokinase, l'enzyme limitant du métabolisme du glucose. Après avoir subi la glycolyse, le glucose est transformé en pyruvate, qui est pris en charge par la mitochondrie pour mener à la formation d'ATP (adénosine triphosphate). L'ATP constitue l'énergie nécessaire pour effectuer le relâchement de l'insuline membrane [32].

Lorsque le ratio ATP/ADP (adénosine diphosphate) augmente, il y a activation du récepteur SUR1 qui va entraîner la fermeture des canaux potassiques. Cela va altérer le potentiel de la membrane cellulaire et va causer l'ouverture des canaux calciques, pour finalement mener à la libération des granules d'insuline [32].

L'insuline exerce par la suite divers effets dans le corps. Entre autres, elle réduit la libération de glucose par le foie, induit la captation du glucose par le muscle squelettique et finalement supprime le relâchement d'acides gras par le tissu adipeux [32].

De plus, ces anomalies sont présentes dès le début de la maladie. Cela suggère donc que la première phase de la sécrétion de l'insuline est une étape pivot dans la transition d'un état de jeûne à un état de prise alimentaire. Cette phase comporte différentes fonctions : supprimer la production de glucose hépatique, supprimer la lipolyse et traverser la barrière endothéliale pour préparer les cellules cibles à l'action de l'insuline [33].



**Figure 6 :** Principales étapes de sécrétion d'insuline [32].

### I.1.2.6. Effets physiologiques de l'insuline sur les tissus cibles

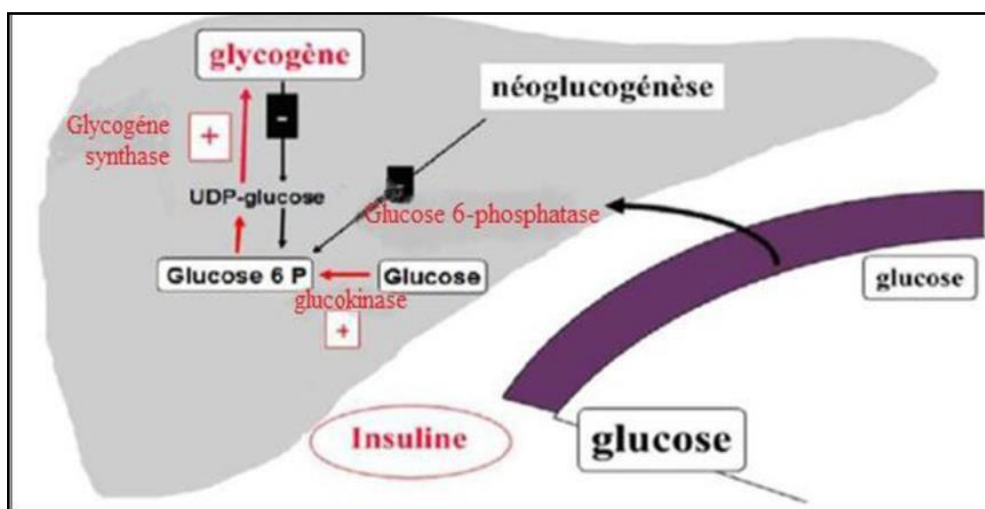
L'insuline stimule la glycogénèse permettant le stockage du glucose dans le foie sous forme de glycogène [29]. Les enzymes clés qui sont activées et stimulées par l'insuline sont les glucokinases, qui phosphorylent le glucose en glucose-6-phosphate, et la glycogène-synthétase pour former le glycogène [34]. Parallèlement, elle inhibe la néoglucogénèse [29].

(Glucose-6-phosphatase, fructose-1,6-diphosphatase, pyruvate carboxylase et phosphoenolpyruvate carboxykinase) [35]. En bloquant la fabrication du glucose à partir de précurseurs non glucidiques comme les protéines [29]. Elle inhibe également la glycogénolyse hépatique en bloquant l'action de la phosphorylase du glycogène [36]. En activant la phospho-fructo-kinase et la pyruvate-kinase, l'insuline stimule la glycolyse d'une infime partie du glucose en excès dans la cellule [37].

Simultanément, l'insuline diminue les concentrations intra-hépatocytaires d'acides  $\alpha$ -aminés et inhibe les enzymes responsables de la gluconéogenèse afin de limiter la concentration cellulaire en glucose [37].

Quand la quantité de glucose excède les besoins métaboliques et la capacité de stockage, l'insuline stimule la conversion du glucose excédentaire en acides gras et triglycérides (lipogénèse), en inhibant la carnitineacyl-transferase (enzyme clé du catabolisme intramitochondrial des acides gras permettant leur transfert dans la mitochondrie [37].

(Figure 7).



**Figure 7 :** Action de l'insuline dans le foie dans les conditions physiologique [37]



### I.2. GENERALITES SUR LE FOIE

#### I.2.1. Le foie

##### I.2.1.1. Définition

Le foie est un organe essentiel du corps puisqu'il traite l'élimination des toxines de tout l'organisme. Lorsqu'il est sain, il constitue une véritable petite usine de transformation chimique, qui préserve le corps en le purifiant et protège le système immunitaire du risque de surcharges. De plus, il constitue l'élément fondamental du maintien d'un métabolisme équilibré et donc du contrôle du poids [38].

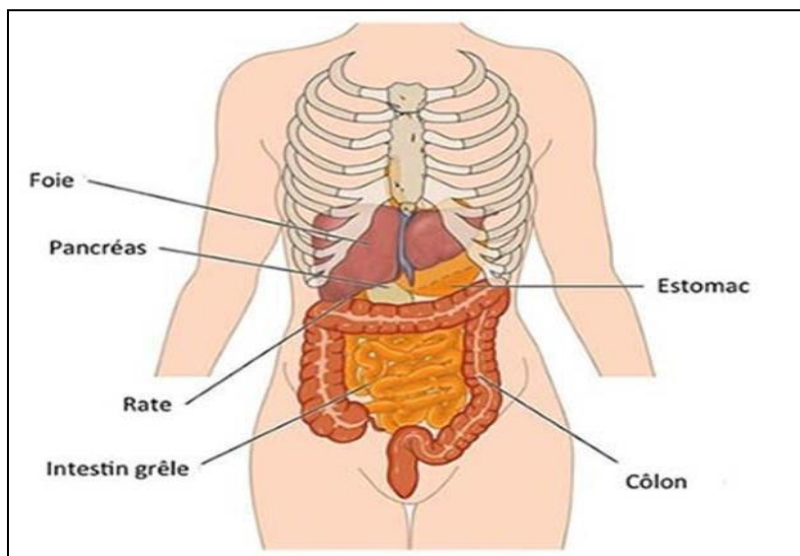
##### I.2.1.2. Forme, couleur et consistance

La forme de foie est comparée à la moitié supérieure d'un ovoïde horizontal à grosse extrémité droite. Sa couleur est rouge brun, sa consistance est ferme, mais friable ; il est entouré d'une capsule fibreuse mince et résistante, la capsule de Glisson. Ses dimensions moyennes chez l'adulte sont de : 28 cm de longueur, 15 cm dans le sens antéro-postérieur et 8cm d'épaisseur maximale à droite. Ses dimensions sont relativement plus élevées chez le nouveau et l'enfant que chez l'adulte [39].

##### I.2.1.3. Anatomie du foie

Le foie est une glande abdominale unique et asymétrique appartenant au système digestif [40]. Le poids moyen du foie est d'environ 1 500 g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant qu'il est gorgé de sang : de 2300 à 2600 g [41].

De plus c'est l'organe viscéral le plus volumineux du corps humain. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dans la zone appelée hypochondre droit, juste sous la cage thoracique et le diaphragme [41].



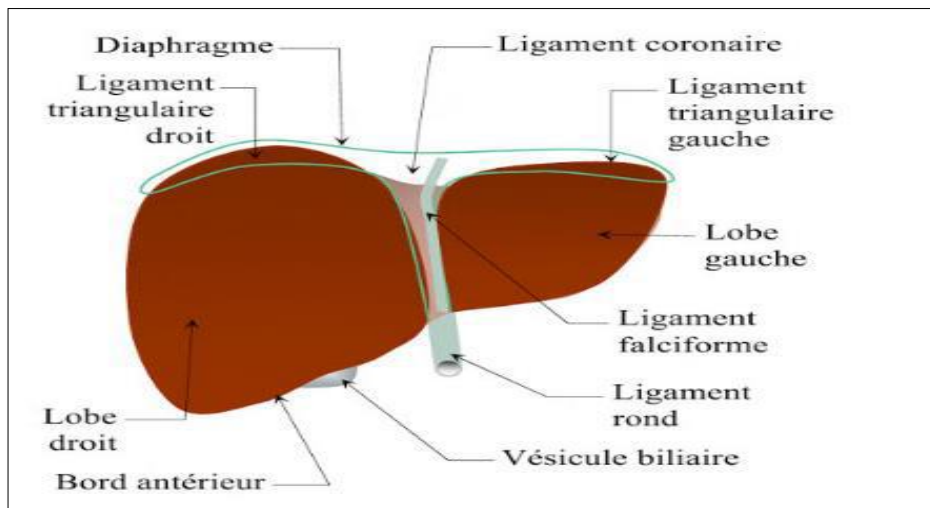
**Figure 8** : position du foie dans le corps [42].

- **La morphologie externe**

Le foie présente 3 faces : supérieure, inférieure et postérieure [39].

- **❖ La face supérieure**

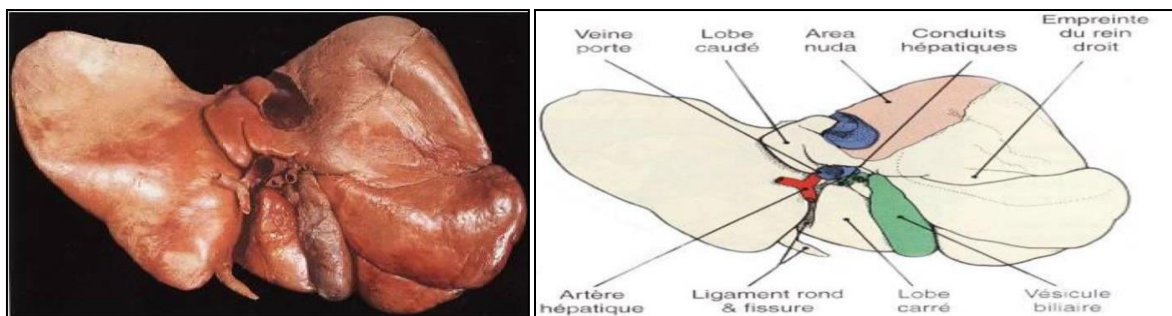
La Face supérieure est moulée sur le diaphragme. Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche, elle présente à l'union de ses deux tiers droit et de son tiers gauche, l'insertion du ligament falciforme, repli péritonéal sagittal, pratiquement médian, tendu entre le foie et le diaphragme. En avant, ce ligament se prolonge entre le ligament rond et la paroi abdominale antérieure. En arrière, ses deux feuillets s'écartent progressivement pour entourer la veine cave inférieure sus-hépatique. Il sépare le foie en deux lobes : le droit volumineux et le gauche plus petit [43].



**Figure 9** : face supérieure [39].

- **❖ La face inférieure ou viscérale**

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H (figure 03), ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones :

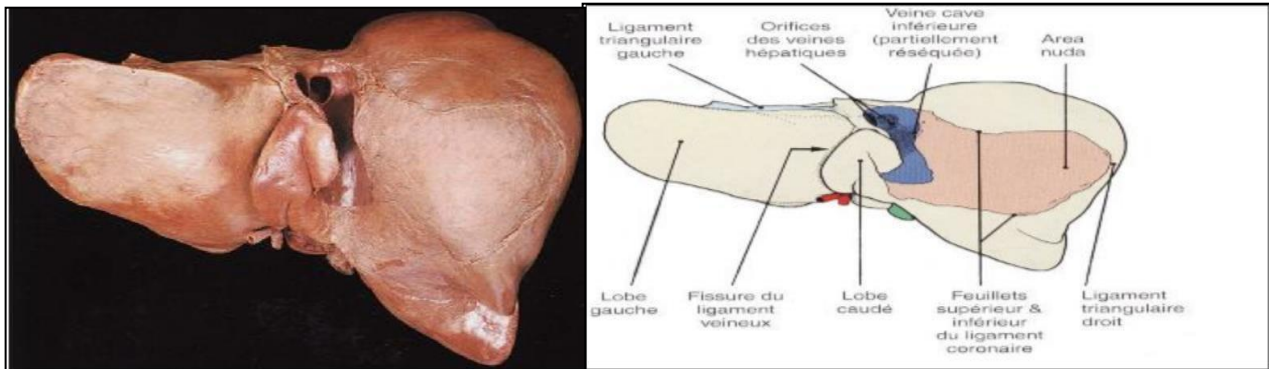


**Figure 10** : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire [44].



### ❖ La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (figure 4) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale [44].



**Figure 11** : vue postérieure du foie [44].

#### I.2.1.4. Physiologie du foie

Le foie possède trois principales fonctions :

##### a. Stockage

Le foie reçoit une grande partie du sang provenant directement du système digestif. Il est capable de stocker les nutriments apportés par la digestion et de les transformer en molécules plus complexes. Il participe au métabolisme des glucides et des lipides. Il est le seul organe à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant. Le foie est aussi capable de stocker des vitamines [45].

##### b. Épuration

Le foie est également l'usine de recyclage de l'organisme : il est en charge de détoxifier le corps, en métabolisant l'alcool, les drogues, les médicaments... [45].

##### c. Synthèse

Le foie synthétise la bile. Celle-ci est transportée via des canaux biliaires vers la vésicule biliaire, où elle est stockée. La couleur jaune de la bile provient de la bilirubine, produit de dégradation des globules rouges. C'est son relargage dans les selles qui leur donne leur couleur. Le foie synthétise aussi de nombreuses protéines impliquées notamment dans la coagulation du sang (fibrinogène) [45].

### I.2.1.5. Les lésions hépatiques

#### a. La stéatose

La stéatose hépatique correspond à une accumulation excessive de lipides dans le parenchyme hépatique est une entité très fréquente chez les diabétiques de type 2 avec une prévalence d'environ 60 à 75 % selon les études [46, 47]. Elle se traduit sur le plan anatomopathologique par une accumulation lipidique macro vacuolaire avec de larges vacuoles intra cytoplasmiques, refoulant le noyau en périphérie [48].

#### ❖ Physiopathologie

##### ✓ Lipogenèse et lipotoxicité

La synthèse hépatique de lipides concerne également d'autres dérivés lipidiques comme les céramides qui jouent un rôle important dans la physiopathologie de la stéatohépatite, de l'inflammation hépatique et de l'insulinorésistance hépatique [49, 50]. Ces lipides, qui ne sont pas estérifiés, peuvent s'accumuler dans les cellules de Kupffer et induire un stress du réticulum endoplasmique qui conduit à l'activation de facteurs inflammatoires comme NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa) ou c-Jun N-terminal kinases, deux acteurs clés de la réponse inflammatoire qui favorisent la phosphorylation d'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate), aggravant ainsi l'insulinorésistance hépatique [51].

De récentes découvertes suggèrent que des altérations du microbiote pourraient aussi jouer un rôle dans le développement et l'entretien de la stéatose. L'administration du microbiote de souris obèses à des souris minces sans flore induit une accumulation de lipides dans le foie et une insulinorésistance hépatique [52].

#### b. Nécrose

La nécrose (mode de mort cellulaire régulée) est un processus dégénératif qui intervient dans des cellules ayant subi des dommages physiques, chimiques ou osmotiques. La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (Centro-lobulaire médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) [53].

#### c. La fibrose

La fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. C'est la complication majeure de toutes les maladies chroniques du foie, qu'elles soient d'origine alcoolique, virale, parasitaire, biliaire ou autre. Son expression ultime est la cirrhose, processus irréversible, cause de morbidité et de mortalité importante [54].

### ❖ Mécanismes de la fibrose hépatique

La fibrose est caractérisée par l'accumulation de constituants normaux de la matrice extracellulaire dans le foie et résulte d'un déséquilibre entre leur synthèse, leur dépôt et leur dégradation [55].

#### d. Cirrhose :

On dit qu'une personne a la cirrhose lorsque son foie est atteint de dommages ou de cicatrices graves et nombreux. La cicatrisation peut empêcher le foie de fonctionner correctement.

La cirrhose est une maladie qui évolue très lentement. Elle peut mettre jusqu'à 30 ans à se développer. Le temps que la cirrhose mette à se manifester dépend de quelques facteurs, y compris la cause de la cirrhose, la santé générale de la personne touchée, son mode de vie et la génétique [56].

#### I.2.1.6. L'exploration de la fonction hépatique :

- L'exploration biologique hépatique :

- ❖ Les transaminases :

- ✓ L'alanine aminotransférase (ALAT, GPT) :

Est une enzyme qui se trouve majoritairement dans le foie. Une élévation de son taux sérique signifie souvent une atteinte hépatocellulaire. Ce test est beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que l'ASAT. L'importance de l'augmentation est généralement classée comme suit : légère, intermédiaire et élevée [57].

- ✓ L'aspartate aminotransférase (ASAT, GOT) :

Se trouve non seulement dans le foie mais également dans d'autres organes : le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes. Elle est donc peu spécifique. Lors d'abus d'alcool, on observe un rapport  $ASAT/ALAT \geq 2$  contrairement aux autres causes d'augmentation des transaminases qui provoquent souvent un rapport  $ASAT/ALAT \leq 2$  [57]. Les transaminases ASAT et ALAT reflètent la cytolysse hépatique. En préopératoire, leur augmentation peut être variable en fonction de l'étiologie, sans forcément avoir une valeur péjorative. Elles ont toutefois un intérêt pronostique dans les chirurgies sur foie cirrhotique [58].

- ✓ La phosphatase alcaline (PAL) :

Se trouve majoritairement dans le foie et les os. Tout comme la  $\gamma$ -GT, elle est un marqueur de cholestase. Elle est physiologiquement élevée dans le troisième trimestre de la grossesse et chez les adolescents en croissance. Le dosage concomitant de la  $\gamma$ -GT permet de déterminer l'origine de l'élévation de la PAL : si celle-ci est normale, l'origine est osseuse, sinon elle est

hépatique. On distingue entre une cholestase intra- et extra-hépatique. En général, une cholestase extra hépatique s'accompagne de voies biliaires dilatées à l'ultrason hépatique [58].

### ❖ **Bilirubine :**

#### ✓ **Définition composition et structure**

La bilirubine est un pigment de couleur jaune qui provient de la dégradation de l'hémoglobine. On la retrouve principalement dans la bile. La bilirubine est produite par les cellules de la rate et de la moelle osseuse. Elle est transportée par le sang jusqu'au foie où elle est transformée en pigments biliaires qui sont réabsorbés ou éliminés dans les selles (elle est en partie éliminée dans les urines). Une accumulation de bilirubine dans l'organisme se traduit par une jaunisse. Une bilirubine élevée peut être le signe d'une hépatite. On distingue la bilirubine directe et la bilirubine indirecte dont la somme constitue la bilirubine totale [59].

#### • **La bilirubine indirecte**

La bilirubine indirecte encore appelée la bilirubine libre ou non conjuguée n'est pas soluble dans l'eau, donc toxique pour le cerveau [59].

#### • **La bilirubine directe ou conjuguée**

La bilirubine conjuguée directe est excrétée dans la bile, dégradée dans l'intestin grêle et le côlon et évacuée dans les selles [59].

## **I.3. DIABÈTE ET FOIE**

Des données récentes ont par ailleurs permis de mieux apprécier l'impact pronostique du diabète sur la cirrhose et son rôle dans la survenue du carcinome hépatocellulaire. Enfin, les traitements médicamenteux du diabète peuvent être hépatotoxiques [60].

### **I.3.1. Épidémiologie**

Une méta-analyse récente incluant 80 études a rapporté une prévalence mondiale de la NAFLD chez les patients DT2 de 55 % (IC 95 % : 47,3–63,7) avec une prévalence supérieure de 68,0 % en Europe (IC 95 % : 62,1–73,0). Seules dix études ont rapporté une évaluation histologique de la NAFLD dans des cohortes de patients atteints de DT2, avec une prévalence de NASH de 69,75 % et de fibrose avancée de 17,02 % [61].

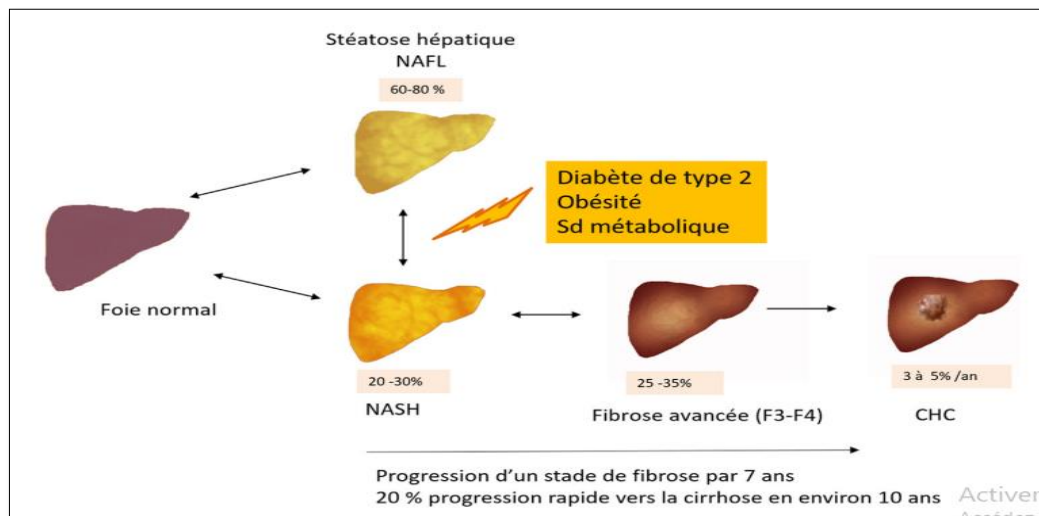
### **I.3.2. Rôle de la maladie hépatique dans le développement du diabète (diabète Hépatogène)**

Le diabète de type 2 résulte d'une baisse progressive de la sécrétion d'insuline, associée à une résistance hépatique et musculaire à l'insuline. [62]. Le « diabète hépatogène » se développe comme complication d'une maladie hépatique chronique [63]. Dans ce cas, la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques (adipeux et musculaires) joue un rôle central dans la

perturbation de l'homéostasie glucidique. D'autres mécanismes, comme une diminution de la clairance de l'insuline et une augmentation des hormones contre régulatrices (glucagon, hormone de croissance) et des cytokines pro inflammatoires, sont impliqués [62].

### I.3.3. Rôle du diabète dans le développement du NAFLD, de la NASH et du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Classiquement, la stéatose hépatique simple ou NAFL demeure bénigne. Cependant, la NAFL est susceptible d'évoluer vers la NASH dans 20 à 30 % des cas. Certains facteurs de risque de progression vers une NASH et vers la fibrose, tels que la présence d'un DT2, une obésité ou un syndrome métabolique, ont été identifiés. Les patients atteints de NASH sont à risque de progression vers la fibrose hépatique avec une progression moyenne d'un grade de fibrose tous les 7 ans. Cependant, des progressions plus rapides sont possibles et environ 20 % des patients atteints de NASH progressent vers la cirrhose en environ 10 ans. À ce jour, les facteurs conduisant à une progression rapide vers la fibrose sont encore mal compris. Le risque de CHC augmente chez les patients atteints de cirrhose et est d'environ 3 à 5 % par an. Cependant, environ 1/3 des CHC survient chez des patients atteints de NAFLD sans cirrhose [64].



**Figure 12 :** Évolution naturelle de la NAFLD. NAFL [64].

La résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 et l'obésité favorisent la libération d'acides gras libres (AGL) du tissu adipeux. Les AGL s'accumulent dans les cellules hépatiques, un processus favorisé par la lipogenèse de novo. La sécrétion réduite de VLDL (Very Low Density Lipoproteins) par les cellules hépatiques renforce encore l'accumulation de graisse dans le foie, produisant ainsi la stéatose. Le stress oxydatif mitochondrial est alors augmenté par l'excès des AGL intracellulaires et sous l'influence des adipokines (TNF $\alpha$ ...). L'excès de stress oxydatif

produit des radicaux libres qui, à leur tour, induisent une inflammation et une nécrose cellulaire. L'inflammation tissulaire stimule les cellules stellaires du foie à produire du collagène, favorisant la fibrose, marque histologique de cirrhose qui devient un terrain pour le développement de CHC [65,66]. Le rôle délétère de l'obésité, de l'insulino-résistance et du diabète de type 2 sur la NAFLD et la NASH (stéatohépatite non alcoolique), premiers stades des MHC, a bien été démontré par les effets bénéfiques obtenus suivant un amaigrissement et celui important, observé après chirurgie bariatrique [67].

### **I.3.4. Prise en charge du diabète associé aux maladies hépatiques chroniques**

Le traitement du diabète en cas de MHC est complexe en raison de l'atteinte hépatique et de l'hépatotoxicité potentielle de certains médicaments antidiabétiques ou d'événements indésirables favorisés par les MHC [68].

Le score de Child-Pugh, qui est un score de sévérité de l'atteinte hépatique, est utilisé dans ce cas [69]. La présence d'un syndrome hépatorénal requiert une considération supplémentaire pour l'insuffisance rénale dans le choix thérapeutique.

#### **I.3.4.1. Antidiabétiques et maladies hépatiques chroniques**

La metformine constitue la première ligne thérapeutique dans le diabète de type 2. Elle n'est pas métabolisée ou excrétée par le foie, ce qui suggère que sa pharmacocinétique n'est pas influencée par l'insuffisance hépatique. Des études observationnelles récentes ont suggéré que la metformine pouvait réduire l'incidence et le risque de développer un CHC, surtout en cas d'hépatite C ; ces résultats doivent être confirmés dans des essais d'intervention spécifiques [70].

#### **I.3.4.2. Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) (gliptines)**

Les gliptines améliorent le contrôle de la glycémie, sans induire d'hypoglycémie ni de prise pondérale. Un document récent suggère que la DPP4 peut être un acteur clé dans les MHC, une découverte qui pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients atteints de MHC [71]. Cependant, aucune étude clinique d'une administration chronique d'un inhibiteur de la DPP-4 chez des patients atteints de MHC n'est encore disponible Du point de vue pharmacocinétique [72].

### I.3.4.3. Insuline

Les MHC augmentent la résistance à l'insuline et compliquent la prise en charge thérapeutique du diabète. Les interventions visant à améliorer les anomalies métaboliques chez les patients diabétiques de type 2 (perte pondérale, contrôle glycémique...) sont aussi bénéfiques pour la stéatose hépatique [73]. Il n'y a pas de restriction à l'utilisation de l'insuline chez les patients atteints de MHC de n'importe quel degré, qui reste donc le traitement de choix en cas de diabète avec une maladie hépatique avancée. Dans la majorité des cas, l'utilisation d'autres antidiabétiques est contre-indiquée ou n'a pas fait l'objet de suffisamment d'études cliniques. L'utilisation des agonistes du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP 4 pourrait être une alternative ou une combinaison intéressante à l'insuline dans le futur [74].

### I.4. La relation entre le diabète le foie et les maladies cardiovasculaires

Le foie est un organe qui joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique. Au

Delà des complications micro et macrovasculaires du diabète, le patient diabétique de type 2 présente plus fréquemment certaines complications hépatiques avec, en premier lieu, la stéatose hépatique [48].

#### I.4.1. Stéatose hépatique, DT2 et risque cardiovasculaire

Plusieurs études transversales, à la fois chez des patients diabétiques et non-diabétiques, ont montré une prévalence accrue de maladies CV chez les individus avec stéatose hépatique [75]. De même, il a été montré que la présence d'une stéatose hépatique (diagnostiquée à l'échographie) était associée à une augmentation du risque de maladies CV incidentes chez des patients DT2, y compris après ajustement pour la présence des principaux facteurs de risque, comme le syndrome métabolique [76]. Récemment, la stéatose hépatique a été également associée à une dysfonction diastolique chez des patients diabétiques avec fonction systolique préservée [77].

##### I.4.1.1 Mécanismes physiopathologiques

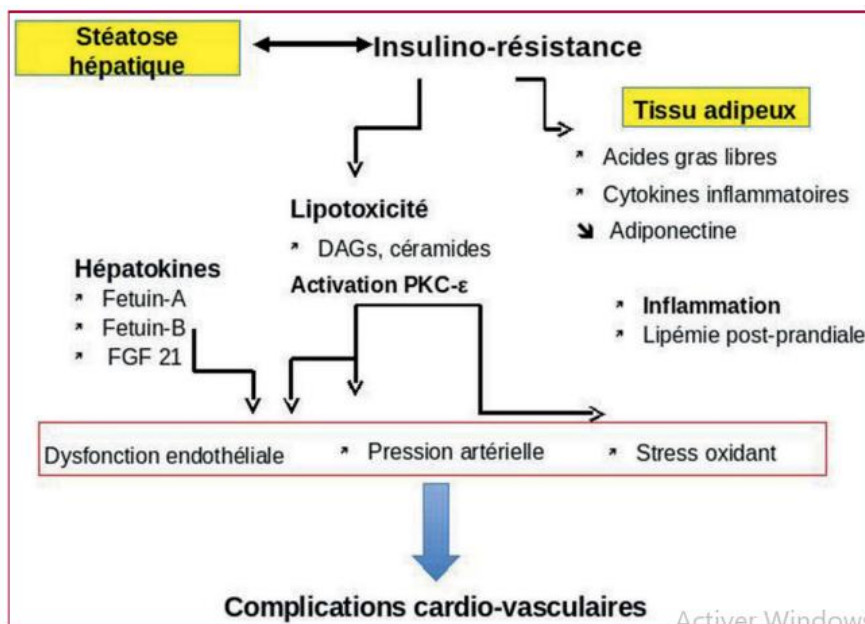
Les mécanismes cellulaires sous-jacents expliquant le lien entre NASH et risque CV augmenté restent encore mal explicités [78].

✓ Les patients avec une stéatose hépatique présentent le plus souvent une insulino-résistance associée qui peut majorer le risque CV. L'insulino-résistance périphérique s'accompagne d'une lipolyse accentuée au niveau du tissu adipeux (liée à une inhibition insuffisante de la lipase hormono-sensible), ce qui favorise l'afflux d'acides gras vers les vaisseaux et le cœur. L'augmentation des flux d'acyl-coenzyme A (Acyl-CoAs) à longue chaîne promeut l'insulino-résistance et l'inflammation hépatique par le biais de l'accumulation de diacylglycérols (DAGs) et l'activation de la protéine kinase C- $\epsilon$  (PKC- $\epsilon$ ) [78].



✓ L'accumulation des DAGs et l'activation de la PKC- $\epsilon$  seraient impliqués dans le risque de complications CV lié à la NASH par différents mécanismes : induction d'une dysfonction endothéliale, hypertrophie et augmentation de la contractilité des cellules musculaires lisses, augmentation de la perméabilité vasculaire [79]. En parallèle, l'accumulation au niveau vasculaire des céramides (dont la concentration plasmatique est augmentée en cas de NASH) peut favoriser la dysfonction endothéliale [80].

✓ Plusieurs peptides sécrétés par le foie et en particulier, la fétuine-A qui se lie au récepteur TLR-4 (pour TollLikeReceptor 4), pourraient représenter un lien entre la stéatose hépatique et les complications CV, en particulier en présence d'une hyperglycémie chronique. La concentration plasmatique de FGF 21 a été associée au risque de maladies CV, ce qui suggère un lien moléculaire entre la production de certaines hépatokines et le risque CV [78].



**Figure 13** : Mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer le lien entre stéatohépatite non alcoolique (NASH) et risque cardiovasculaire augmenté [78].





## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

### II. MATERIEL ET METHODES

#### a. Objectif de l'étude

Notre travail vise à explorer le profil biochimique de patients atteints DT2 afin de connaître son influence sur l'apparition d'insuffisance hépatique et sa corrélation avec les maladies cardiovasculaires et l'estimation des fréquences de DT2 avec complications hépatiques dans une population d'adulte

#### b. Lieu et période de l'étude

Nous avons réalisé notre étude au sein du laboratoire des analyses médicales de la polyclinique maison du diabète, commune de Blida, wilaya de Blida. La période était de trois mois (du 13 /03/ 2022 au 30 /06/2022).

### II.1. MATÉRIÉL

#### II.1.1. Population d'étude

Notre étude descriptive et analytique est portée sur 120 patients atteints de diabète de type deux contenant 48 sujets ayant une insuffisance hépatique avec 72 sujets sans insuffisance hépatique, dont certains avec des maladies cardiovasculaires, les deux sexes sont inclus. L'échantillon est constitué de manière aléatoire à partir des malades venus de différentes régions de la wilaya de Blida consultant au niveau de la polyclinique. Des prélèvements sanguins avec des mesures anthropométriques (poids, taille) ont été effectués.

#### II.1.2. Matériels non biologiques (annexe I)

- Une centrifugeuse
- Un spectrophotomètre
- Des réactifs chimiques ;
- Des portoirs ;
- Des compresses ;
- Un bain marin ;
- Un réfrigérateur ;
- Seringue ;
- Les gants ;
- Des tubes à essais ;
- Micropipettes ;
- Coton secs et coton alcoolé (désinfectants) ;
- L'eau distillée.

### II.2. METHODES

#### ❖ Démarche de l'étude :

L'étude a été menée en incluant trois étapes :

- **Étape 1 : Recrutement des patients déjà diagnostiqués pour le DT2**

Au cours de cette phase, le registre biochimique a été consulté ainsi que le bilan cardiaque pour les DT2 sans atteintes hépatiques. Les renseignements cardiovasculaires et les paramètres biologiques des patients DT2 inclus ont été inscrits sur une collecte de données.

- **Étape 2 : Recrutement des patients déjà diagnostiqués par une atteinte hépatique**

Au niveau de l'établissements de santé, il y'a une sélection de tous les patients déjà diagnostiqués pour une atteinte hépatique avec recueil des renseignements cliniques au moment de la consultation médicale selon un questionnaire établi pour les besoins de l'étude (**annexe II**).

- **Étape 3 : Réalisation du bilan biologique des patients une atteinte hépatique**

Des prélèvements sanguins sont réalisés chez tous les patients avec une atteinte hépatique après remplissage d'un questionnaire pour la réalisation d'un bilan biologique.

Le bilan biologique comprend les paramètres suivants :

- **Bilan biochimique**

- Bilan glycémique : Glycémie à jeun
- Bilan hépatique : TGO, TGP, Bilirubine direct et total, PAL
- Bilan lipidique : triglycéride, cholestérol Total.

#### II.2.1. Méthode de prélèvement sanguin (**annexe III**)

Le sang est recueilli par voie veineuse au niveau du pli du coude de l'avant-bras ou les veines sont plus accessibles, plus rarement dans celle du bras ou des jambes, dans les tubes héparine. Le prélèvement sanguin doit être pratiqué le matin après 12 heures de jeun.

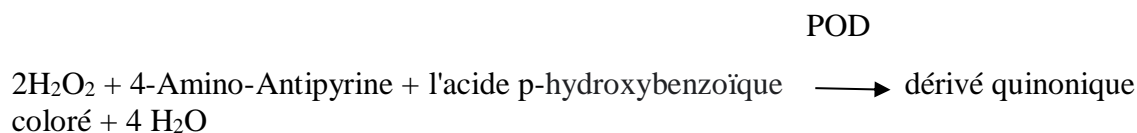
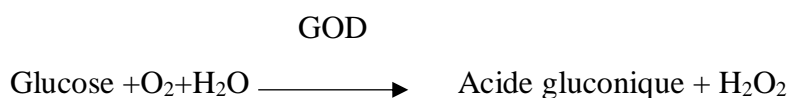
Après centrifugation à 4000 tours.min<sup>-1</sup> pendant 5min, le plasma est récupéré pour le dosage des paramètres biochimiques ; le plasma étant l'échantillon à étudier.

### II.2.2. Méthode de dosage des paramètres

#### II.2.2.1. Dosage de la Glycémie

##### ❖ Principe

Nous avons utilisé pour le dosage du glucose une méthode enzymatique colorimétrique avec déprotéinisation. L'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par le glucose oxydase produisant également du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec la d-aminoantipyrine et l'acide p-hydroxybenzoïque en présence de peroxydase pour donner un dérivé quinonique coloré, dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.



##### ❖ Réactifs

Les concentrations dans la solution réactive sont les suivantes :

Tampon phosphate .....	pH 6,8 .....	100 mM
Ac. p-hydroxybenzoïque .....		39.5 mM
4-amino-antipyrine.....		0,8 mM
Phenol.....		4.5 mM
Glucose oxydase.....		≥18
Peroxydase .....		≥1,1
Stabilisants non réactifs		

Etalon : Solution aqueuse équivalente à 100 mg de Glucose /dl (5,5 mmol/l)

##### ❖ Echantillon

Sérum, plasma ou LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) : Le glucose se conserve pendant 2 à 3 jours maximum dans le sérum ou le plasma (mais pas dans le sang total à cause des phénomènes glycolytiques) à une température comprise entre 2 et 8 °C. Le LCR doit être clair et sans débris. Dans ces conditions le glucose est stable 48 heures à 2-8°C.

❖ **Mode opératoire**

- Tempérer le réactif et l'analyser à la température du travail

Longueur d'onde : .....505 nm (492-550)

Température : .....37° C (20-25°C)

Cuve : .....1 cm d'épaisseur

**Tableau II :** les étapes opératoires du dosage de la Glycémie

	<b>Blanc (ml)</b>	<b>Standard (ml)</b>	<b>Echantillon (ml)</b>
<b>Standard</b>	/	0.01	/
<b>Echantillon</b>	/	/	0.01
<b>Réactif de travail</b>	1.00	1.00	1.00

- Mélanger et lire les DO après une incubation de 5 à 10 min à 37 °C ou 20 à 25 min à 20-25°C.

La coloration est stable 1heure minimum à l'abri de la lumière solaire directe.

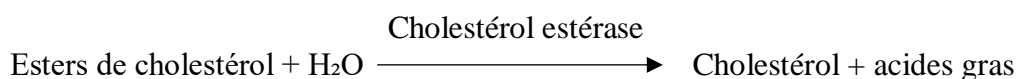
- Valeur normal (**annexe IV**)

**II.2.2.2. Dosage du Cholestérol total**

❖ **Principe**

Nous avons utilisé pour le dosage du cholestérol total une méthode enzymatique, colorimétrique.

Le cholestérol présent dans le sérum ou le plasma, à travers les chaînes de réaction indiquées, forme un complexe coloré qui peut être quantifié spectrophotométriquement.



❖ **Réactifs**

Les concentrations dans la solution réactive sont les suivantes :

- Tampon ph 6,5.....75 mM
- Phénol.....6 mM
- 2,4-Dichlorophénol .....0,2 mM
- 4-Amino-antipyrine .....0,5 mM
- Cholestérol esterase .....≥ 500 U/l
- Cholestérol oxydase..... ≥ 300 U/l
- Peroxydase .....≥1200 U/l

Stabilisants non réactifs

Étalon : Dissolution de cholestérol dans de l'isopropanol/eau équivalent à 200 mg/dl (5,18 mmol/l)

### ❖ Echantillon

Sérum ou plasma.

L'échantillon est stable pendant une semaine entre 2 et 8 °C et jusqu'à 3 mois à -20 °C.

### ❖ Mode opératoire

Longueur d'onde.....546 nm ; 505 nm

Température.....37°C

Cuve.....1cm d'épaisseur.

**Tableau III :** les étapes opératoires du dosage de cholestérol Total

	<b>Blanc (ml)</b>	<b>Standard (ml)</b>	<b>Echantillon (ml)</b>
<b>Standard</b>	--	0.01	--
<b>Echantillon</b>	--	--	0.01
<b>Réactif de travail</b>	1.00	1.00	1.00

- Mélanger et lire les DO après incubation de 5 min à 37 °C ou de 10 min à 20-25°C.

La coloration (Rose) est stable 1 heure minimum, à l'abri de la lumière solaire directe

- Valeur normal (**annexe IV**)

### II.2.2.3. Dosage des Triglycérides

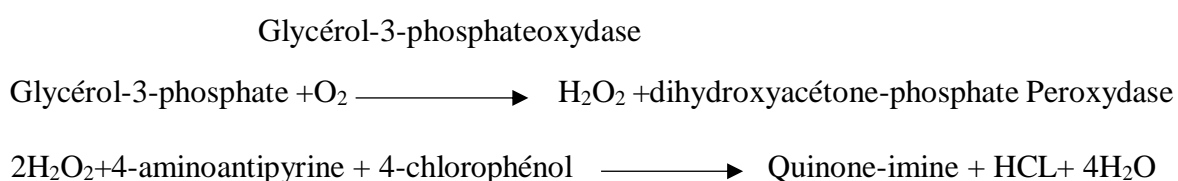
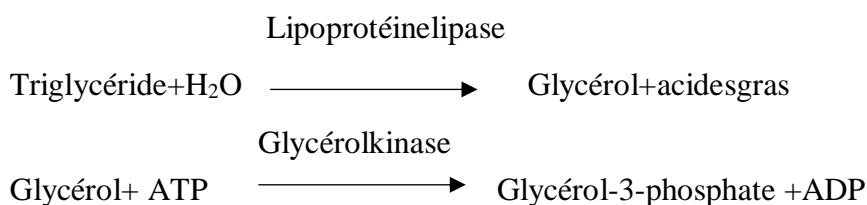
#### ❖ Principe

Nous avons utilisé pour leur dosage une technique enzymatique colorimétrique.

Les triglycérides présents dans l'échantillon sont hydrolysés par voie enzymatique par action des lipases, conduisant à la formation de glycérol et d'acides gras. En présence de glycérol kinase (GK), se produit la phosphorylation du glycérol en présence d'ATP pour donner du glycérol\_3\_phosphate et l'ADP correspondant à l'aide du glycérophosphate oxydase (GPO). Le glycérol-3-phosphate est oxydé en phosphate de dihydroxyacétone et en peroxyde d'hydrogène.

## Chapitre II : Matériels et Méthodes

Dans la dernière étape, avec la peroxydase en tant que catalyseur, le peroxyde d'hydrogène réagit avec la 4-aminoantipyrine et le 4-chlorophénol pour donner lieu à la quinoneimine. L'intensité de la couleur produite est proportionnelle à la quantité de triglycérides présents dans l'échantillon.



### ❖ Réactifs

Les concentrations dans la solution réactive sont les suivantes :

Tampon Pipes pH 6,5.....	50 mM
4-chlorophénol .....	4.2 mM
4-Aminoantipyrine.....	0.35mM
ATP.....	2 mM
Aspartate Mg.....	40 mM
Glycérol kinase.....	≥ 800 U/L
Glycérol-3-phosphate oxydase.....	≥ 2.000 U/L
Peroxydase.....	≥ 500 U/L
Lipases.....	≥ 9.000 U/L

Stabilisants non réactifs

Étalon : Dissolution de glycérol dans de l'eau équivalente à 200 mg/dl (2,29 mmol/l).



### ❖ Echantillon

Sérum ou plasma hépariné ou sur EDTA.

Les triglycérides sont stables si l'échantillon est conservé pendant 4 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C et jusqu'à 3 mois à -20 °C.

### ❖ Mode opératoire

Longueur d'onde.....546 nm ; 505 nm

Température.....37°C

Cuve.....1cmd'épaisseur.

**Tableau IV** : les étapes opératoires du dosage de triglycéride

	<b>Blanc (ml)</b>	<b>Standard (ml)</b>	<b>Echantillon (ml)</b>
<b>Standard</b>	--	0.01	--
<b>Echantillon</b>	--	--	<b>0.01</b>
<b>Réactif de travail</b>	<b>1.0 0</b>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>

Mélanger et lire les DO après incubation de 5 min à 37 °C ou de 10 min à 20-25°C.

La coloration (Rose) est stable 1 heure minimum, à l'abri de la lumière solaire directe

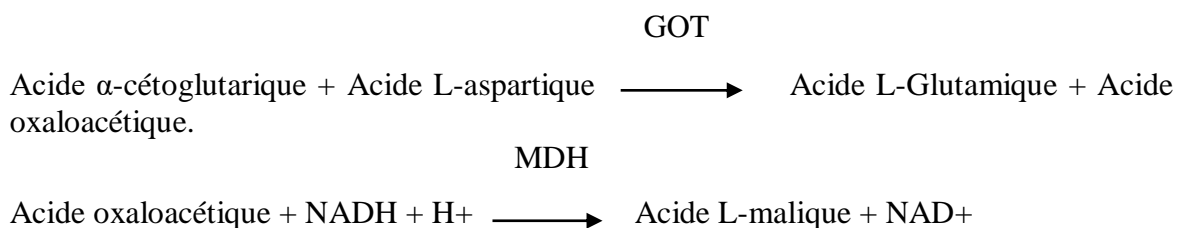
- Valeur normal (**annexe IV**)

#### II.2.2.4. Dosage TGO

##### ❖ Le principe

Nous avons utilisé pour le dosage des ASAT une méthode cinétique pour la détermination de l'activité de la GOT.

L'enzyme transaminase glutamique-oxaloacétique (GOT/ASAT) catalyse la réaction entre l'acide L-aspartique et l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique. L'acide oxaloacétique formé est réduit par le cofacteur NADH à l'aide d'une enzyme MDH auxiliaire, produisant un changement de l'Abs du milieu. La formule contient également de la LDH pour supprimer le pyruvate endogène pour éviter les interférences. Dans des conditions de réaction optimales la  $\Delta$ Abs/min est directement liée à la concentration d'enzyme GOT dans l'échantillon.



### ❖ Réactif

Le réactif est composé de :

Tampon Tris-HCL pH 7,8.....	80mM
Acide L-aspartique.....	240mM
Acide a-cétoglutariques.....	12 mM
NADH.....	0,18 mM
MDH .....	≥ 600 U/L
LDH.....	≥ 800 U/L
Stabilisants et Conservateurs.	

### ❖ Échantillon

Sérum ou plasma hépariné ou sur EDTA comme anticoagulant. Utilisation des échantillons exempts d'hémolyse.

### ❖ Préparation du réactif de travail

Les réactifs **A** et **B** sont prêts à l'emploi.

Mélanger les quantités souhaitées, mais en maintenant la proportion 4 volumes de **A** (solution d'enzyme) + 1 volume de **B** (substrat liquide).

### ❖ Mode opératoire

Longueur d'onde : .....340 nm (334-365)

Température.....37°C

Cuve .....1 cm d'épaisseur

La méthode décrite ici est celle proposée par la fédération internationale de chimie clinique (IFCC). Incuber le réactif et l'analyseur à la température de travail.

**Tableau V** : les étapes opératoires du dosage de TGO

Monoréactif technique	25/30 °C	37 °C
<b>Réactif</b>	0,2 ml	0 ,1ml
<b>Biréactif technique</b>	0 ,1ml	0 ,1ml
<b>Solution d'enzyme (A)</b>	1,0 ml	1,0 ml
<b>Echantillon</b>	0,2 ml	0 ,1ml
<b>Mélanger et incuber pendant environ 1 minute</b>		
<b>Substrat (B)</b>	0,25 ml	0,25 ml

Mélanger puis mettre en marche de chronomètre. Transférer à la cuvette de lecture puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 3 minutes. Déterminer la valeur  $\Delta\text{Abs}/\text{min}$  obtenue à chaque lecture ainsi que la valeur moyenne.

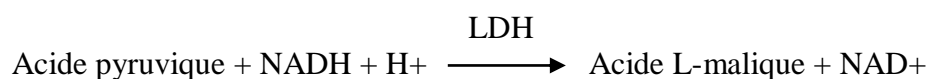
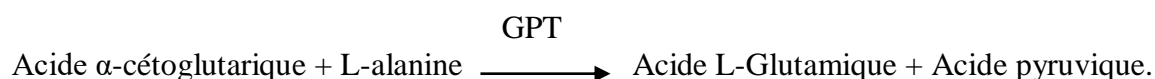
- Valeur normal (**annexe IV**)

### II.2.2.5. Dosage GPT

#### ❖ Le principe

Nous avons utilisé pour le dosage d'ALAT une méthode cinétique pour la détermination de l'activité de la GPT

L'enzyme glutamique-pyruvate transaminase (GPT/ALAT) catalyse la réaction entre la L-alanine et l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique. L'acide pyruvique formé est réduit par le cofacteur NADH en présence de l'enzyme auxiliaire LDH, produisant un changement de l'Abs du milieu dans des conditions de réaction optimales la  $\Delta\text{Abs}/\text{min}$  est directement liée à la concentration d'enzyme GPT dans l'échantillon.



#### ❖ Réactif

Pour le test TGO :

Tampon Tris-HCL pH 7,8.....	90 mM
L-alanine.....	500 mM
Acide $\alpha$ -cétoglutarique .....	17 mM
NADH.....	0,18 mM
LDH .....	$\geq 800$ U/L

Stabilisants et Conservateur.

#### ❖ Échantillon

Sérum ou plasma hépariné ou sur EDTA comme anticoagulant. Utilisation des échantillons exempts d'hémolyse.

#### 4.2.2.5.4 Préparation du réactif de travail

Les réactifs A et B sont prêts à l'emploi.

- Mélanger les quantités souhaitées, mais en maintenant la proportion 4 volumes de A (solution d'enzyme) + 1 volume de B (substrat liquide).

### ❖ Mode opératoire

Longueur d'onde : .....340 nm (334-365)  
 Température.....37°C  
 Cuve : .....1 cm d'épaisseur

**Tableau VI :** les étapes opératoires du dosage de TGP

Monoréactif technique	25/30 °C	37 °C
Echantillon	0,2ml	0,1ml
Réactif1	1,0ml	1,0ml
Biréactif technique	25/30 °C	37 °C
Solution d'enzyme (A)	1,0ml	1,0ml
Echantillon	0,2ml	0,1ml
<b>Mélanger et incuber pendant environ 1 minute</b>		
Substrat (B)	0,25ml	0,25ml

Mélanger puis mettre en marche de chronomètre. Transférer à la cuvette de lecture puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 3 minutes. Déterminer la valeur  $\Delta\text{Abs}/\text{min}$  obtenue à chaque lecture ainsi que la valeur moyenne.

- Valeur normal (**annexe IV**)

### II.2.2.6. Dosage de la bilirubine

#### ❖ Principe

La détermination de la bilirubine totale est obtenue par la réaction avec l'acide sulfaniliquedi-azoté, en présence de caféine, qui conduit à la formation d'un pigment ezoïque. La bilirubine directe est obtenue par la réaction précédente en l'absence de caféine.

#### ❖ Réactif

Le réactif est composé de :

Ac. Sulfanilique.....30 mM  
 HCl.....0.17 M  
 Caféine.....0.25 M  
 Benzoate de sodium.....0.50M  
 Tartrate de potassium.....0.80 M  
 NaOH.....1.85 M  
 Nitrite de sodium.....30 mM

### ❖ Échantillon

Sérum ou plasma non hémolysé. La bilirubine sérique diminue de 50 % après une heure à température ambiante ( $\leq 25\text{ °C}$ ), et une exposition directe au soleil. Conservés entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière, les échantillons sont stables pendant environ 3 jours.

### ❖ Mode opératoire

#### a. Bilirubine totale

Longueur d'onde : .....578 nm

Température.....37°C

Cuve : .....1 cm d'épaisseur.

Stabilité de la coloration : 1 heure minimum

**Tableau VII :** les étapes opératoires du dosage de la Bilirubine totale

	Blanc(ml)	Essai (ml)
<b>Ac. sulfanilique</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>
<b>Nitrite de sodium</b>	/	<b>1 goutte</b>
<b>Caféine</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>
<b>Échantillon</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>
<b>Mélanger et laisser 10 minutes à température ambiante (20 - 25°C)</b>		
<b>Tartrate</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>
<b>Mélanger puis incuber à température ambiante (20 - 25°C)</b>		
<b>Lire exactement au bout de 5 minutes</b>		

#### b. Bilirubine directe

Longueur d'onde : .....546 nm

Température.....37°C

Cuve : .....1 cm d'épaisseur

**Tableau VIII :** es étapes opératoires du dosage de la Bilirubine directe.

	Blanc (ml)	Essai(ml)
<b>Ac. sulfanilique</b>	0,2	0,2
<b>Nitrite de sodium</b>	/	1 goutte
<b>Solution saline</b>	2,0	2,0
<b>Échantillon</b>	0,2	0,2
<b>Mélanger puis incuber à température ambiante (20 - 25°C)</b>		
<b>Lire exactement au bout de 5 minutes</b>		

- Valeur normal (**annexe IV**)

### II.2.2.7. Dosage de PAL

#### ❖ Principe

Le contrôle de la libération du p-nitrophénol par l'action de la phosphatase alcaline sérique sur le substrat p-Nitrophénylphosphate permet la mesure de l'activité enzymatique. Dans des conditions optimales de réaction, la  $\Delta\text{Abs}/\text{min}$  est directement liée à la concentration de la phosphatase alcaline de l'échantillon.



#### ❖ Réactifs

Les concentrations dans la solution réactive sont les suivantes :

Tampon 2-amino-2-méthyl-1-propanol pH 10,4.....	0,70 M
p-nitrophénylphosphate.....	12 mM
HEDTA.....	1,55 mM
Acétate de magnésium .....	1,50 mM
Sulfate de zinc .....	0,95 mM
Stabilisants et conservateurs.	

#### ❖ Préparation du réactif du travail

Les réactifs A et B sont prêts à l'emploi. En cas d'utilisation de la technique en mode Monoréactif: mélanger les volumes souhaités, mais on maintenant à la proportion 4 volumes de A (solution tampon) + 1 volume de B (substrat).

#### ❖ Echantillon

Sérum ou plasma hepariné.

- Utiliser des échantillons exempts d'hémolyse. Conservés à une température comprise entre 2 et 8 °C, les sérums sont stables pendant 7 jours.

#### ❖ Mode opératoire

Tempérer le réactif et l'analyseur à 37°C.

Longueur d'ond.....	405 nm
Température.....	37°C
Cuve.....	1cmd'épaisseur

**Tableau IX :** les étapes opératoires du dosage de la PAL

<b>Technique Monoréactif</b>	<b>37°C</b>
<b>Réactif</b>	1.0ml
<b>Echantillon</b>	0.02ml
<b>Technique Biréactif</b>	<b>37°C</b>
<b>Solution tampon A</b>	1.0ml
<b>Échantillon</b>	0.02ml
<b>incuber pendant environ une minute</b>	
<b>Substrat (B)</b>	0.25ml

- Mélanger puis mettre en marche le chronomètre. Transférer à la cuvette de lecture puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 4 minutes.
- Valeur normal (**annexe IV**)

### II.3. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel GraphPadPrism 9. Tous les résultats sont exprimés en moyenne avec plus ou moins écart-type ( $M \pm ET$ ). Nous avons utilisé le test t de Student pour la comparaison des moyennes entre les patients et leurs témoins. Une valeur de  $p \leq 0,05$  a été retenue comme seuil de significativité.

# CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS



Notre étude s'est déroulée au sein du laboratoire d'analyses médicales de la polyclinique maison du diabète, à Blida, de la période allant de (13 /03/ 2022) jusqu'à (30 /06/2022). Nous avons eu comme objectif principal durant ce travail, l'étude de quelques paramètres biochimiques chez les patients atteints du diabète de type 2 et ce en association avec les complications hépatiques observées au cours de ce type de diabète.

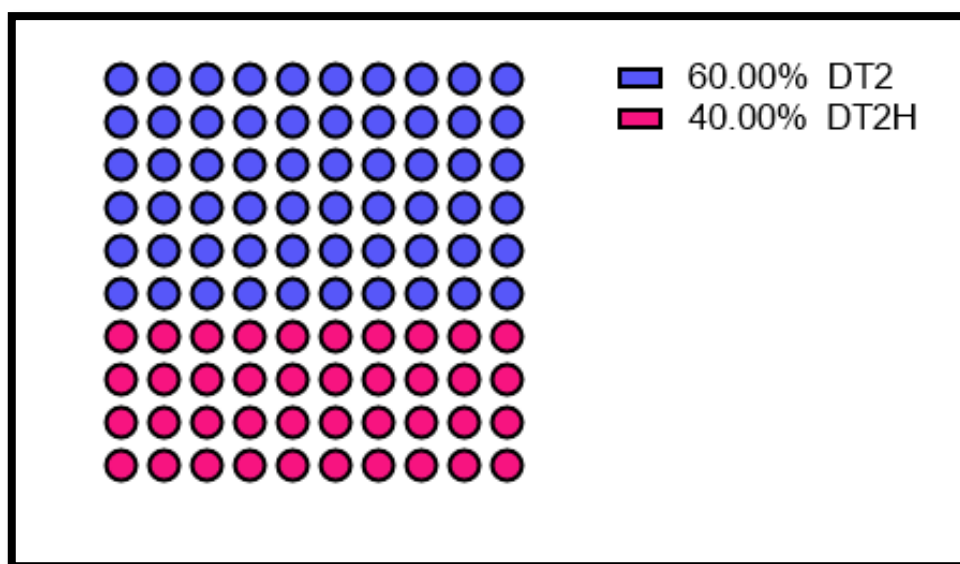
La moyenne d'âge de nos patients est de  $52,86 \pm 12,44$  ans avec des extrêmes d'âges allant de 26 à 77 ans.

Le diabète de type 2 résulte d'une baisse progressive de la sécrétion d'insuline, associée à une résistance hépatique et musculaire à l'insuline [81]. Le « diabète hépatogène » se développe comme complication d'une maladie hépatique chronique [82]. Dans ce cas, la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques (adipeux et musculaires) joue un rôle central dans la perturbation de l'homéostasie glucidique.

### III.1 L'ASPECT ANTHROPOMETRIQUE

#### III.1.1 Répartition des patients DT2 ayant une insuffisance hépatique (annexe V)

Dans notre population on observe que les patients atteints d'un DT2 en association avec une insuffisance hépatique représentent 40% des patients atteints de DT2, et le taux retrouvé pour les DT2 sans atteinte hépatique est de 60% (**Figure14**). Ceci en accord avec l'étude de Pauwels, 2004 qui montre qu'au cours du diabète de type 2, les atteintes hépatiques sont fréquentes. La prévalence de l'insuffisance chez les patients ayant un diabète de type 2 est mal connue, Les estimations varient entre 34% et 74% [83].



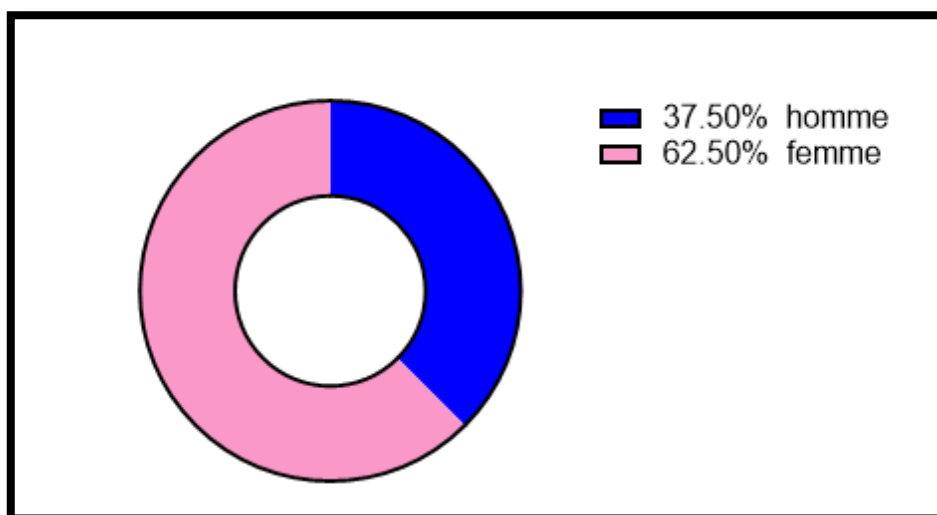
**Figure 14 :** Répartition des patients de DT2 ayant une insuffisance hépatique par rapport aux patients de DT2

### III.1.2 Répartition des patients de DT2 selon le sexe (annexe VI)

Dans notre population de patients DT2 on observe que le sexe féminin est dominant avec un pourcentage de 62,50 % (**Figure 15**).

La prédominance du sexe féminin dans la population diabétique de type 2 avait été rapportée précédemment par Diallo et al., (2012), qui ont trouvé une fréquence de diabète plus élevée chez les femmes que chez les hommes (69 % versus 31 %, respectivement) au Guinée à cause de l'hygiène de vie et de la sédentarité [84].

En effet les femmes de notre population restent le plus souvent à leur domicile et pratique peu d'activité par rapport à notre population masculine, l'activité physique permet la baisse de la glycémie, pendant et après l'effort l'organisme utilise davantage de glucose et sa sensibilité à l'action de l'insuline augmente. L'activité physique permet donc de lutter contre la résistance à l'insuline, caractéristique du diabète de type 2. Ce qui concorde avec une précédente étude ayant révélé que le diabète est plus fréquent dans la population féminine de certains pays d'Afrique sub-saharienne ou DOM [85].



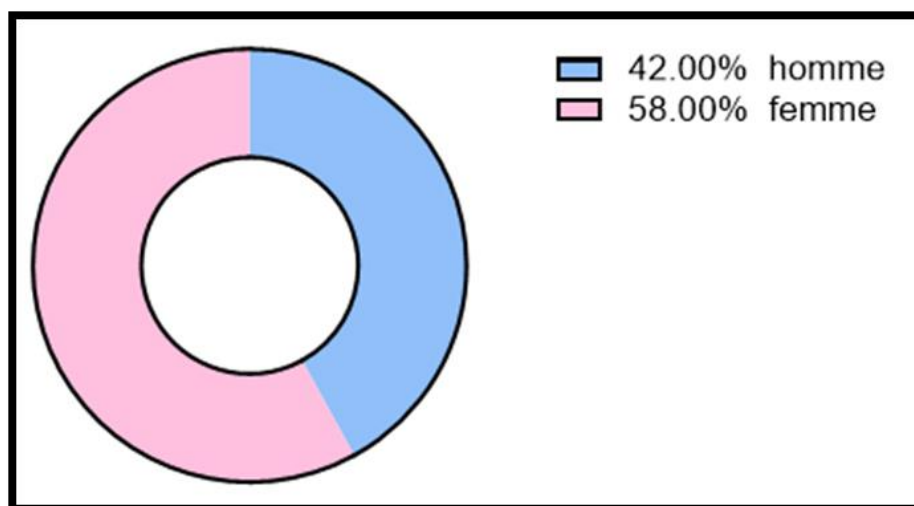
**Figure 15 :** la Répartition des patients DT2 selon le sexe

### III.1.3. Répartition des patients de DT2 avec atteinte hépatique selon le sexe (annexe VII)

Dans notre population de patients DT2H on observe que le sexe féminin est dominant avec un pourcentage de 58 % (**Figure 16**), Un dysmorphisme sexuel partout à travers le monde, ce qui est en rapport avec l'origine géographique et les modifications de mode de vie.

Notre résultat concorde avec l'enquête décennale santé (EDS) qui a trouvé que les femmes d'origine maghrébine avaient un risque d'insuffisance hépatique deux fois supérieur à celui des femmes d'origine française [86].

Toutefois Une étude a montré que chez les femmes ménopausées (PMW) la NAFLD était fréquente [87] en effet À la ménopause se produit une diminution de la capacité du foie à oxyder les acides gras, et une augmentation sur la lipogenèse qui provoque une accumulation excessive de graisse hépatique et culmine avec une inflammation [88]. La carence en œstrogène entraîne une redistribution de la graisse corporelle, avec accumulation de graisse viscérale, qui peuvent influencer le développement et la progression de NAFLD [89]. ce qui est en adéquation avec nos résultats.



**Figure 16 :** Répartition des patients de DT2 avec atteinte hépatique selon le sexe

### III.1.4. Répartition des patients DT2 selon la tranche d'âge pour les deux sexes (annexe VIII)

La tranche d'âge la plus concernée par le DT2 est celle des 46 – 55 ans avec une fréquence masculine égale à 33%. Pour le sexe féminin la fréquence la plus élevée se situe aussi dans la tranche des 56-65 ans avec un pourcentage de 36% (**Figure 17,18**). La prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes mais les données ne permettent pas d'identifier clairement le point d'inflexion qui définit l'âge limite inférieur de la population cible, ce qui concorde avec de nombreuses études qui montraient que le DT2 s'observe dans la plupart des cas après l'âge de 50 ans [90].

Dans les recommandations françaises, l'âge de 45 ans a été retenu ce qui est en harmonie avec nos résultats. Sur un plan physiopathologique, l'augmentation progressive de

l'insulinorésistance avec l'âge est supposée consécutive à l'augmentation de l'adiposité abdominale et à l'accumulation des déséquilibres du mode de vie [91].

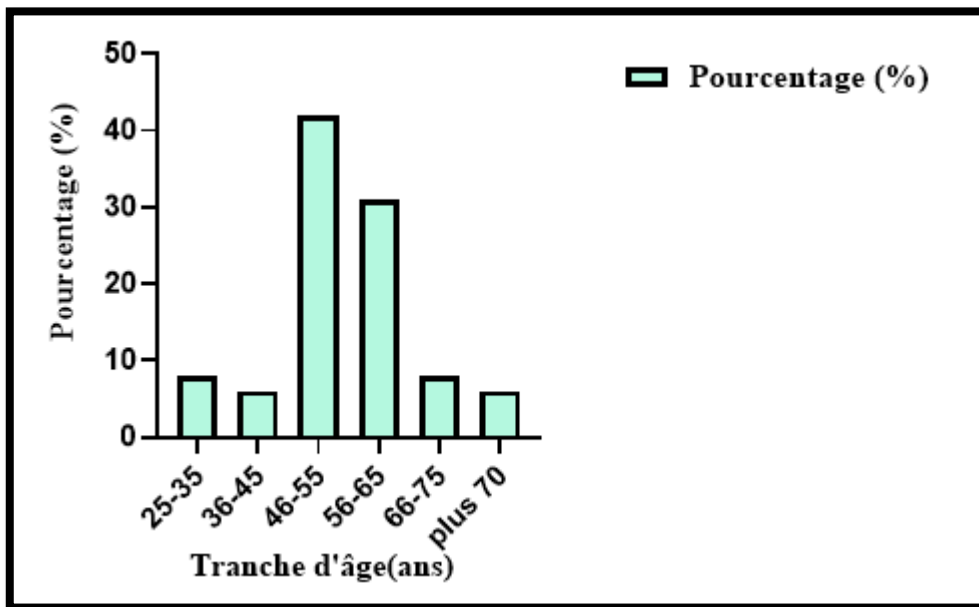


Figure 17 : Répartition des malades DT2 selon l'âge

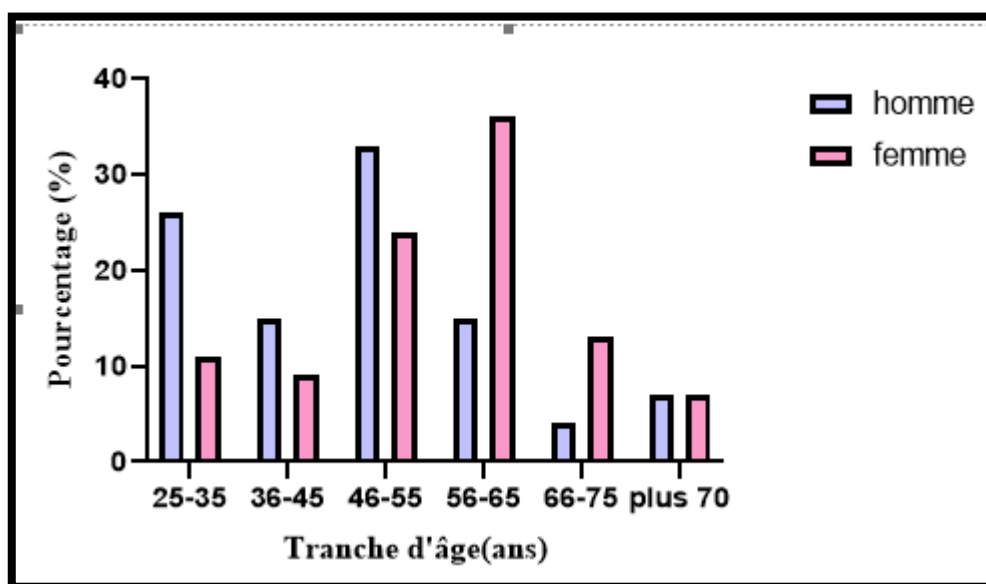
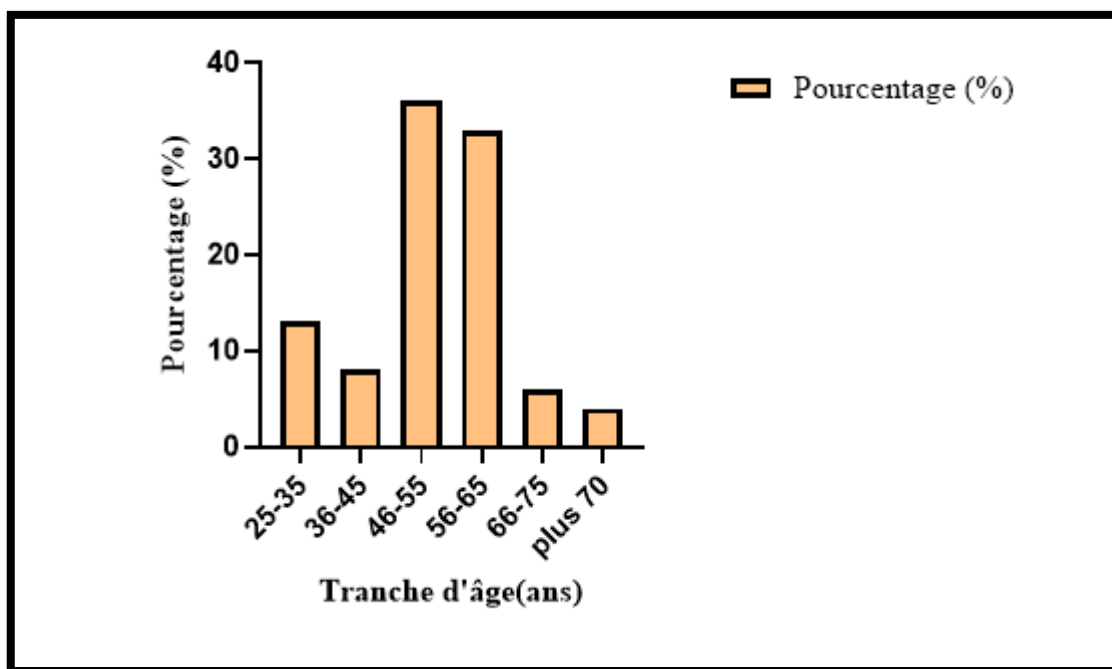


Figure 18 : Répartition des malades DT2 selon l'âge pour les deux sexes

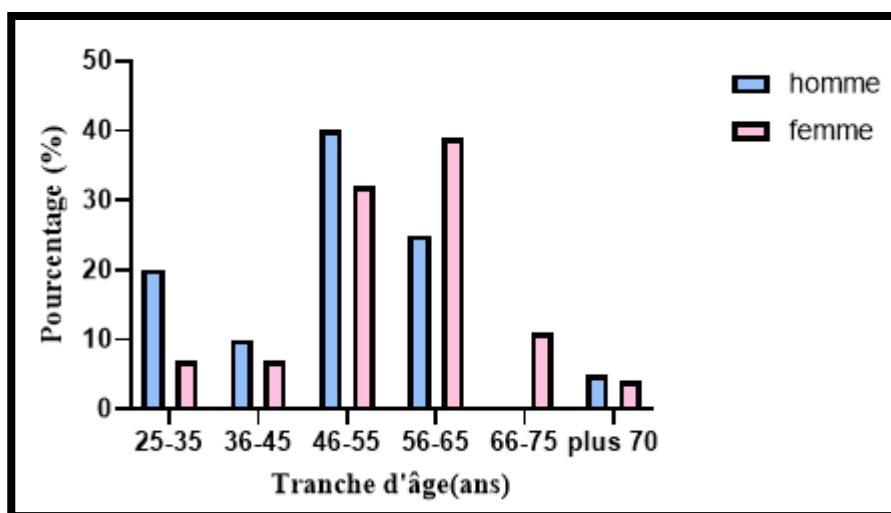
### III.1.5. Répartition des patients DT2H selon la tranche d'âge pour les deux sexes (annexe IX)

La tranche d'âge la plus concernée par le DT2 en association avec l'insuffisance hépatique est celle des 46 – 55 ans avec une fréquence masculine égale à 40%. Pour le sexe féminin la fréquence la plus élevée se situe aussi dans la tranche des 56-65 ans avec un pourcentage de 39% (**Figure 19,20**) en effet , une étude de Danielle et all à montrer que la stéatohépatite non alcoolique (NASH) est diagnostiquée le plus souvent chez les patients dont l'âge se situe entre 40 et 60 ans mais peut être observée dans toutes les classes d'âge Cependant il reste difficile d'identifier clairement le point d'inflexion qui définit l'âge limite inférieur de la population cible [92].

Cependant, aucune différence n'a été retrouvée entre nos patients de DT2 et DTH2 concernant l'âge ce qui concorde avec l'étude de Rached et all qui ont identifié les facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) chez les diabétiques de type 2 [93].



**Figure 19** : Répartition des malades DT2 avec atteinte hépatique selon l'âge



**Figure 20 :** Répartition des malades DT2 avec atteinte hépatique selon l'âge pour les deux sexes

## III.2. L'ASPECT METABOLIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

### III.2.1. Bilan glycémique

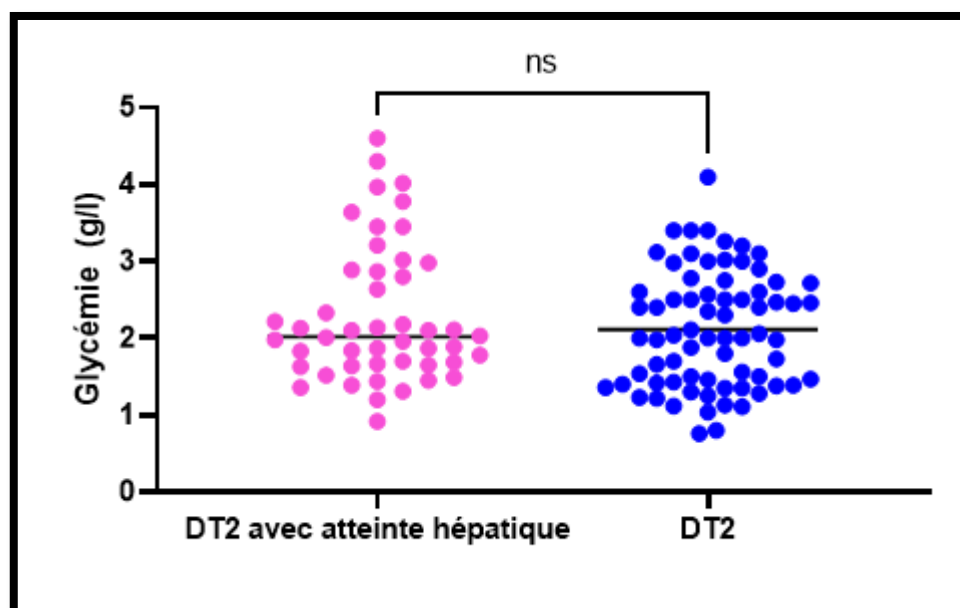
#### III.2.1.1 La Variation de la glycémie (annexe X)

Le taux moyen de la glycémie des DT2 est de  $2,115 \pm 0,75$ g/l. Le taux moyen de la glycémie des DT2 avec atteinte hépatique est de  $2,293 \pm 0,89$ g/l.

Les résultats du test de glycémie étaient supérieurs à la normale sans différence significative ( $p > 0.05$ ) entre les DT2 et les DT2 avec atteinte hépatique, (**Figure 18**). D'après les résultats de l'analyse glycémique chez nos patients diabétiques avec et sans insuffisance hépatique on a noté une glycémie non équilibrée. Cet élevé est due à la dysfonction du pancréas qui est responsable de sécrétion des hormones (insuline, glucagon) l'augmentation du glucose est généralement à cause des résultats auto-immun on prédisposition génétique et des facteurs environnementaux [94].

Le développement des maladies liées au diabète dépend du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à cette hyperglycémie [95].

Dans la majorité de ces situations une origine comportementale ou une pathologie intercurrente sont retrouvées [96].



**Figure 21 :** Teneurs en Glycémie chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2

### III.2.2. Bilan lipidique

#### III.2.2.1 La Variation du Cholestérol et du triglycéride (annexe X)

Le taux moyen du Cholestérol des DT2 est de  $2,067 \pm 0,50$  g/l. Le taux moyen du Cholestérol de DT2 avec atteinte hépatique est de  $2,28 \pm 0,76$  g/l. Le taux moyen du triglycéride des DT2 est de  $2,18 \pm 1,18$  mg/l. Le taux moyen du triglycéride des patients de DT2 avec atteinte hépatique est de  $2,914 \pm 2,29$  mg/l.

Dans notre cohorte de patient, le dosage de du cholestérol et du triglycéride a montré des résultats significatifs ( $p < 0.05$ ), avec une augmentation chez les DT2 avec atteinte hépatique (**Figure 22,23**), cette augmentation est aussi retrouvée dans autres études qui ont trouvé que les patients DT2 avec stéatose ont des concentrations de lathostérol, de triglycérides significativement plus élevés que les patients DT2 sans stéatose [97].

Dans des conditions de résistance à l'insuline, le flux d'AGL allant du tissu adipeux vers le foie augmente et favorise la synthèse hépatique de triacylglycérols (TG). Il en résulte des modifications du métabolisme des lipoprotéines. On constate alors une augmentation de la production des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) larges, riches en TG et promptes à former des LDL petites et denses (sdLDL) appauvries en esters de cholestérol (EC) et enrichies en TG, ainsi qu'une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL). Le catabolisme des lipoprotéines à apolipoprotéines (apo) B est diminué alors que celui des HDL à apoA-I est augmenté [98]. C'est le cas d'une dyslipidémie ce qui est en accord avec les travaux de qui a fait une comparaison entre le diabète équilibré et le diabète non équilibré

ce qui concorde avec nos résultats, des taux de graisses (lipides) dans l'organisme permet d'évaluer le risque de complications cardio-vasculaires qui est plus élevé chez les diabétiques [99].

Les mécanismes en cause peuvent être une activation hépatique en cas de stéatose de l'isoforme SREBP2 qui est impliquée dans la synthèse du cholestérol. Ce qui montre que les patients DT2 avec stéatose présentent des anomalies lipidiques multiples avec une augmentation de la synthèse hépatique de triglycérides mais également de cholestérol [96], ce qui concorde avec nos résultats.

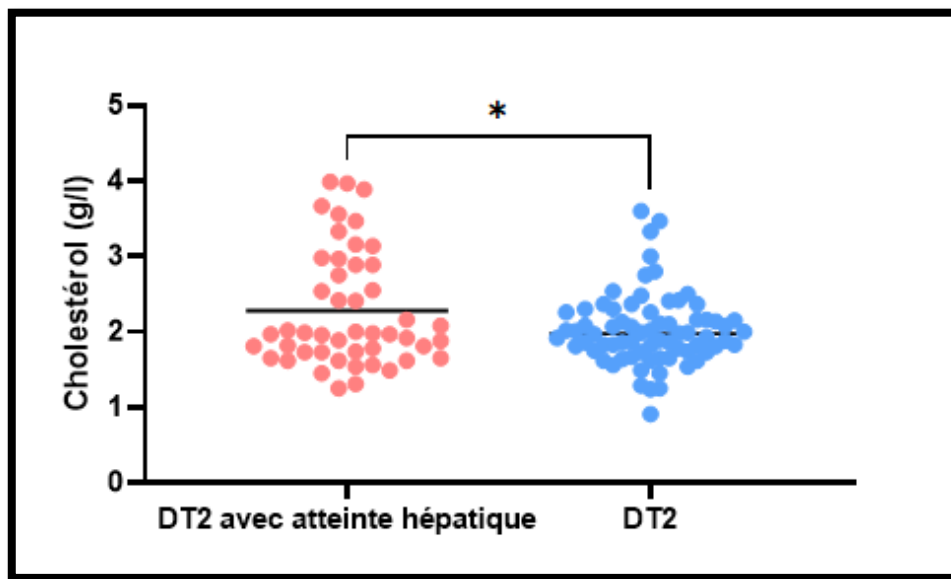


Figure 22 : Teneurs en Cholestérol total chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2

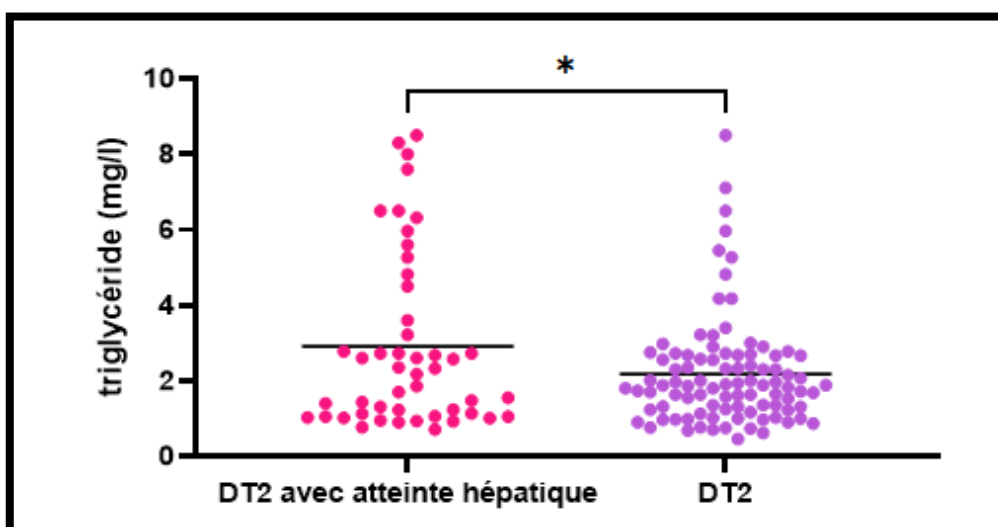


Figure 23 : Teneurs en Triglycérides chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2



### III.2.3. Bilan hépatique

Certains auteurs rapportent une relation étroite entre le dépôt de graisse au niveau des hépatocytes et l'insulinorésistance indépendamment de l'IMC et de l'obésité abdominale. Les mécanismes expliquant cette relation sont encore mal élucidés du fait que la mesure directe des graisses hépatiques nécessite des techniques très spécialisées difficile à utiliser en pratique courante [100].

#### III.2.3.1. La variation des paramètres hépatiques (TGO/TGP et PAL) : (annexe X)

Les taux respectifs moyens TGO/TGP sont de  $20,92 \pm 11,47$  mg/l et  $21,76 \pm 11,75$  mg/l chez les DT2. Les taux respectifs moyen TGO/TGP sont de  $49,51 \pm 23,96$  mg/l et  $53,40 \pm 33,32$  mg/l chez les DT2 avec atteinte hépatique.

Le taux moyen de la PAL chez les DT2 est de  $164,4 \pm 66,35$  mg/l. Le taux moyen de la PAL chez les DT2 avec atteinte hépatique est de  $229,3 \pm 93,06$  mg/l.

Dans notre étude on a constaté une variation des transaminase (TGO/TGP) et de la PAL très hautement significative ( $p < 0.001$ ) avec une augmentation chez les DT2 avec atteinte hépatique (**Figure 24,25,26**). Cette augmentation est aussi retrouvée dans d'autres études Regroupant plus de 6000 patients diabétiques de type 2 inclus dans 22 essais cliniques, il a été retrouvé à l'inclusion, 5,6 % de sujets avec des taux de transaminases au-dessus des normes [101]. Plus récemment, une étude rétrospective sur plus de 800 patients diabétiques de type 2, observe que 12,1 % ont une anomalie du bilan hépatique [102]. Ainsi les résultats rapportés dans l'étude Anthony et al ont montré que les patients qui ont développé le diabète de type 2 avaient des taux élevés de (TGO/TGP) et de phosphatase alcaline Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre les enzymes hépatiques et le diabète de type 2 ce qui est en accord avec nos résultats [103].

La découverte d'une anomalie du bilan hépatique est assez habituelle lors de la prise en charge d'un patient diabétique [104].

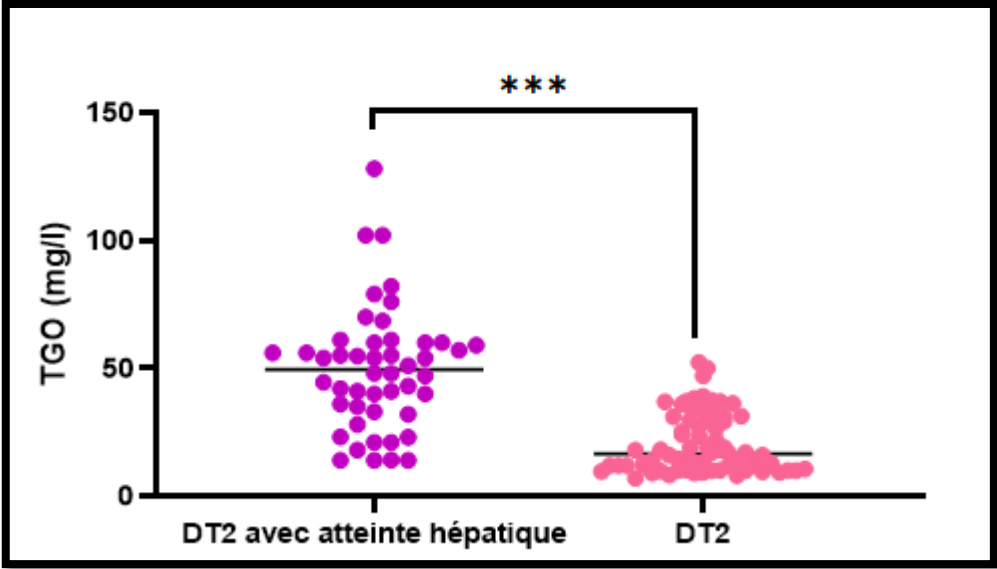


Figure 24 : Teneurs en TGO chez les patients DT2H et les patients DT2

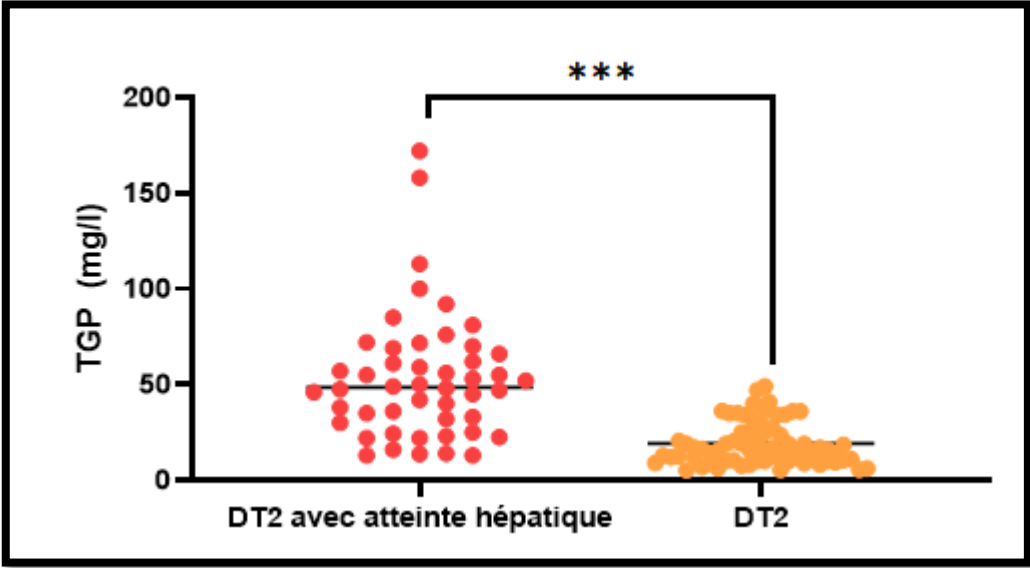
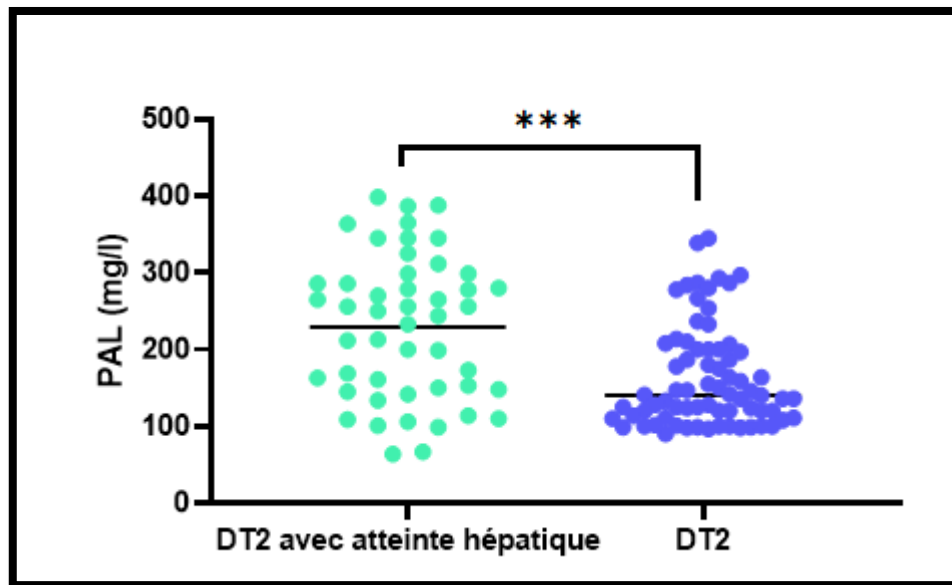


Figure 25 : Teneurs en TGP chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2



**Figure 26 :** Teneurs en PAL chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2

### III.2.3.2. La Variation de la Bilirubine totale et directe (annexe X)

Le taux moyen de la Bilirubine chez les DT2 est de  $5,52 \pm 1,39$  mg/l pour la Bilirubine T et  $1,78 \pm 0,41$  mg/l pour la bilirubine D. Le taux moyen de la Bilirubine chez les DT2 avec atteinte hépatique est de  $10,02 \pm 7,16$  mg/l pour la Bilirubine T et  $3,93 \pm 2,08$  mg/l pour la Bilirubine D.

On a constaté une variation de la Bilirubine totale hautement significative ( $p < 0.01$ ) et une Bilirubine direct très hautement significative ( $p < 0.001$ ) par rapport aux patients de DT2 sans atteinte hépatique (**Figure 27, 28**).

L'influence du déséquilibre des paramètres était la cause de la complication du foie qui était observée dans l'altération des normes des bilirubines totales et directes et ça concorde avec les études de Ndisang [105].

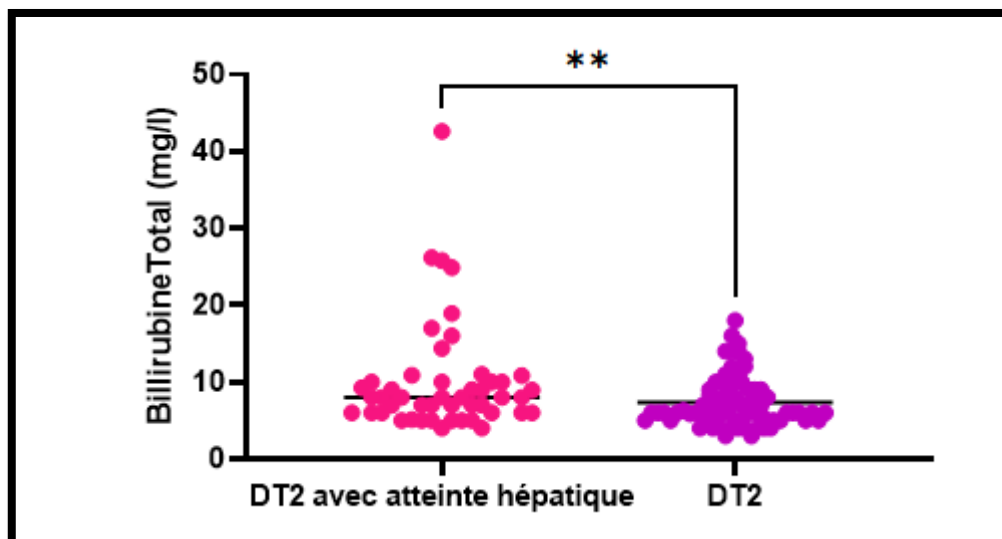


Figure 27 : Teneurs en bilirubine total chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2

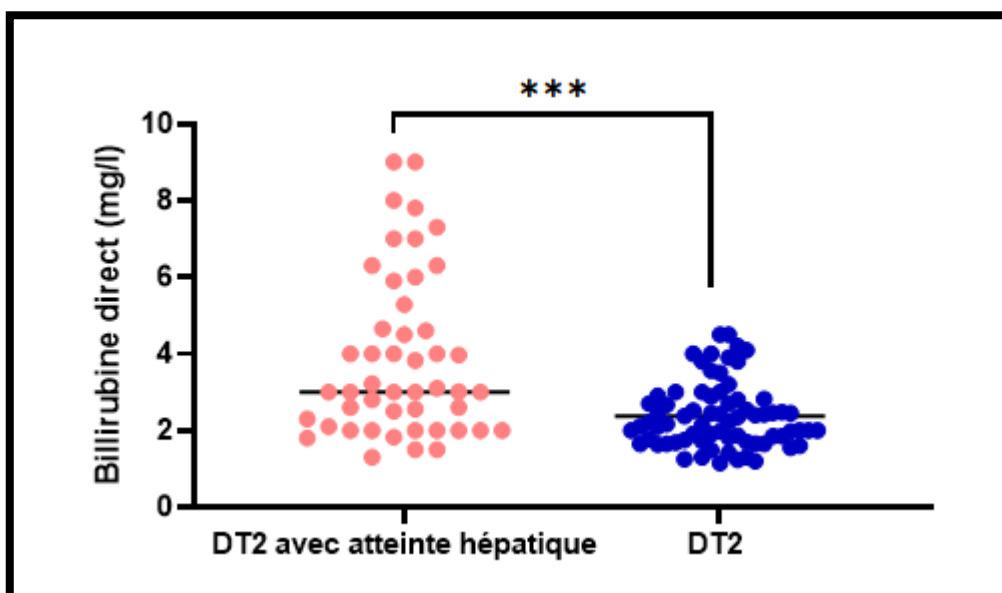


Figure 28 : Teneurs en bilirubine direct chez les patients DT2 avec atteinte hépatique et les patients DT2

#### III.2.4. Répartition des patients DT2H selon les atteintes hépatiques

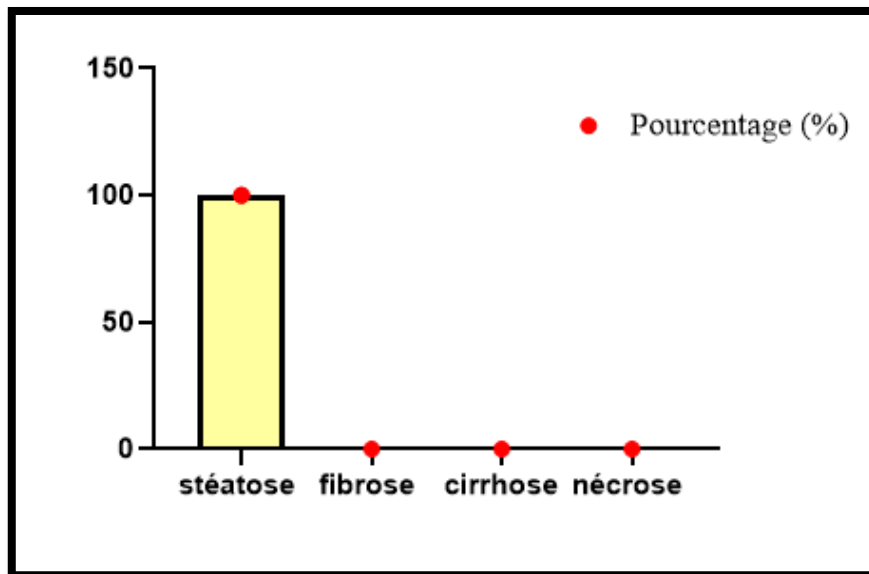
On a constaté que les patients de DT2H présentaient une stéatose hépatique avec un pourcentage de 100% (Figure 29). Dans un travail prospectif, Hickman et coll. a montré que 28 % des patients diabétiques de type 2 présentaient une anomalie du bilan hépatique avec pour 65 % d'entre eux une stéatose [106], ce qui concorde avec nos résultats.

Nos résultats concordent avec une autre étude indique que La proportion de patients atteints de stéatose hépatique est de 91%, la prévalence de la stéato-hépatite est de 37% en moyenne, avec des variations allant de 24 à 98%. Ces variations sont probablement dues aux variations géographiques et ethniques, mais aussi aux variations de l'analyse histologique [107].

Cela se traduit par l'augmentation des transaminases sériques qui représente le reflet de l'accumulation de graisses au niveau hépatique qui est en relation avec l'insulinorésistance [103]. Dans les pays occidentaux, les niveaux élevés d'aminotransférase sont courants et il a été documenté dans certains groupes que cette élévation était fortement liée au diabète et à la dyslipidémie, et leur mesure peut agir comme un marqueur de substitution de la présence de NAFLD [108 ,109].

L'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance sont en relation étroite avec l'obésité et la stéatose hépatique secondaire à la libération des acides gras libres par le tissu adipeux. Ces acides gras représentent les principaux substrats pour la synthèse hépatique des TG, ce qui explique l'association étroite entre le taux des TG et l'insulinémie [110].

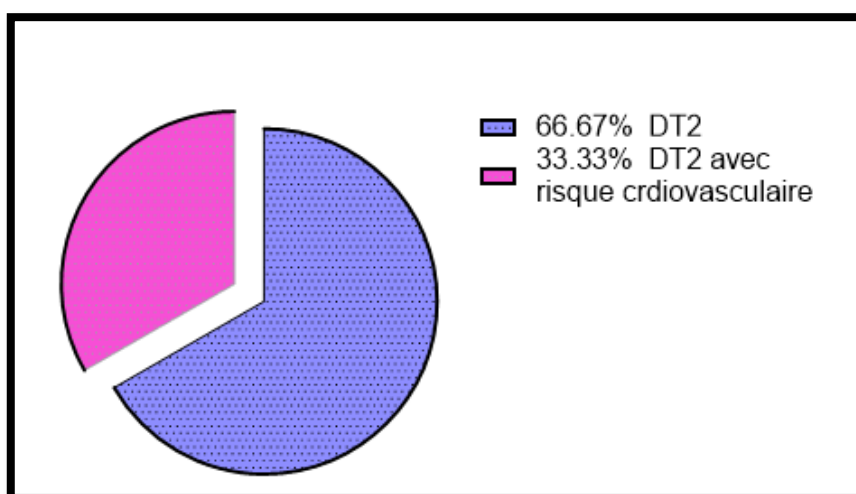
Par conséquent la stéatopathie non alcoolique ou NASH est considérée comme la forme progressive, susceptible d'évoluer vers la fibrose hépatique, la cirrhose voire le carcinome hépatocellulaire (CHC) [100]. En effet Le stress oxydatif mitochondrial est alors augmenté par l'excès des AGL intracellulaires et sous l'influence des cytokines pro inflammatoires (TNF $\alpha$ ...). L'excès de stress oxydatif produit des radicaux libres qui, à leur tour, induisent une inflammation et une nécrose cellulaire. L'inflammation tissulaire stimule les cellules stellaires du foie à produire du collagène, favorisant la fibrose, marque histologique de cirrhose qui devient un terrain pour le développement de CHC [111, 112].



**Figure 29** : Répartition des patients DT2H selon les atteintes hépatiques

### III.2.5. Répartition des patients de DT2 en fonction des maladies cardiovasculaires (annexe XI)

Dans cette population on observe que 40% des patients présentant une DT2H ont un risque cardiovasculaire. Les résultats obtenus au cours de notre étude montrent que 66,67 % des DT2 présentent une maladie cardiovasculaire (**Figure 30**) ce risque cardiovasculaire résiduel des patients diabétiques de type 2 est en partie lié à la non correction de la dyslipidémie. Les anomalies lipidiques qualitatives (VLDL1 enrichies en cholestérol et triglycérides, des LDL et des HDL enrichies en triglycérides, une augmentation de l'oxydation des LDL, une glycation des apolipoprotéines) sont susceptibles de participer au risque cardiovasculaire résiduel [113].

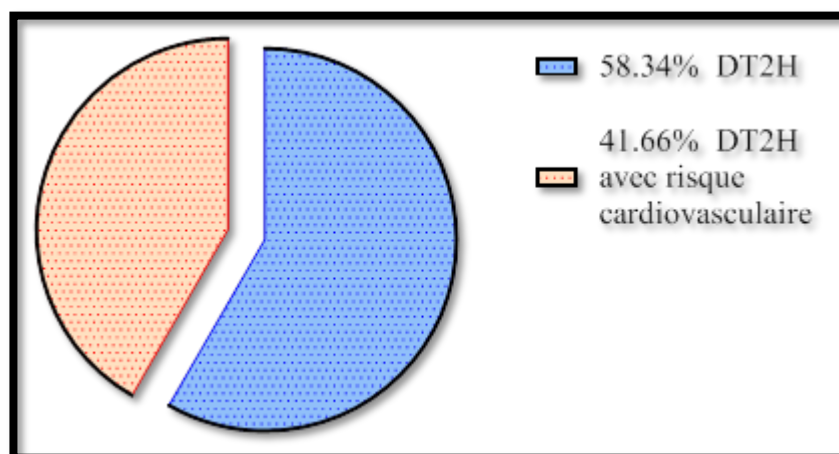


**Figure 30** : Répartition des patients de DT2 en fonction des maladies cardiovasculaires

### III.2.6. Répartition des patients de DT2H en fonction des maladies cardiovasculaires (annexe XII)

Dans cette population on observe que 41,66% des patients présentant une DT2H ont un risque cardiovasculaire (**figure 31**) d'autre part, un grand nombre de preuves suggèrent que la NAFLD est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires [114, 115].

D'autres suggestions montrent que Les mécanismes sous-jacents à cette augmentation du risque restent, pour le moment, mal connus mais sont probablement liés à la présence d'une insulino-résistance sous-jacente [116].



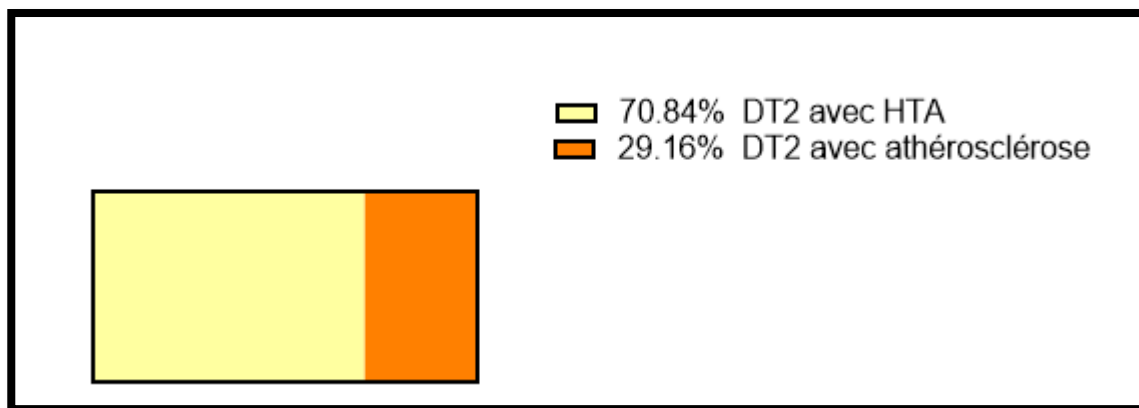
**Figure 31** : répartition des patients DT2H ayant un risque cardiovasculaire.

### III.2.7. Répartition des patients DT2 en fonction du type de la maladie cardiovasculaire (annexe XIII)

Nos résultats montrent que l'athérosclérose était présente chez nos patients diabétiques avec un pourcentage de 29.16% (**Figure 32**), en effet la première étude clinique à grande Echelle publiée en 1979 a Établi que le diabète est un facteur de risque majeur et indépendant des maladies cardiovasculaires par l'accumulation de dépôts de graisses (cholestérol) sur les parois des artères. Ces dépôts forment des plaques appelées plaques d'athérome. Les parois des artères se durcissent, on parle alors d'athérosclérose [117]. Une maladie progressive qui se caractérise par l'accumulation de lipide [118].

Nos résultats montrent également que l'HTA était présente chez nos patients diabétiques avec un pourcentage de 70.84% (**Figure 32**), ce qui est en accord avec d'autre étude qui montre que L'hypertension artérielle est le plus souvent associée au diabète de type 2 dans le cadre du syndrome métabolique, elle survient généralement après le développement de l'insuffisance rénale Ces deux pathologies s'associes dans 80% des cas [119].

L'étude de Kouakou et al montre que les patients atteints du DT2 ont souvent une HTA associée [120]. Ce qui est en adéquation Avec nos résultats qui peuvent être expliqués par l'état de résistance à l'insuline [121]. Durant lequel l'effet vasodilatateur de l'insuline est perdu [122]. Par contre, les effets de l'insuline sur la réabsorption du sodium [123] Et l'activité du système nerveux sympathique sont maintenus [124].



**Figure 32 :** Répartition des patients DT2 selon le type de la maladie cardiovasculaire (HTA/athérosclérose)

### III.2.8. Répartition des patients DT2H ayant une HTA et une athérosclérose (annexe XIV)

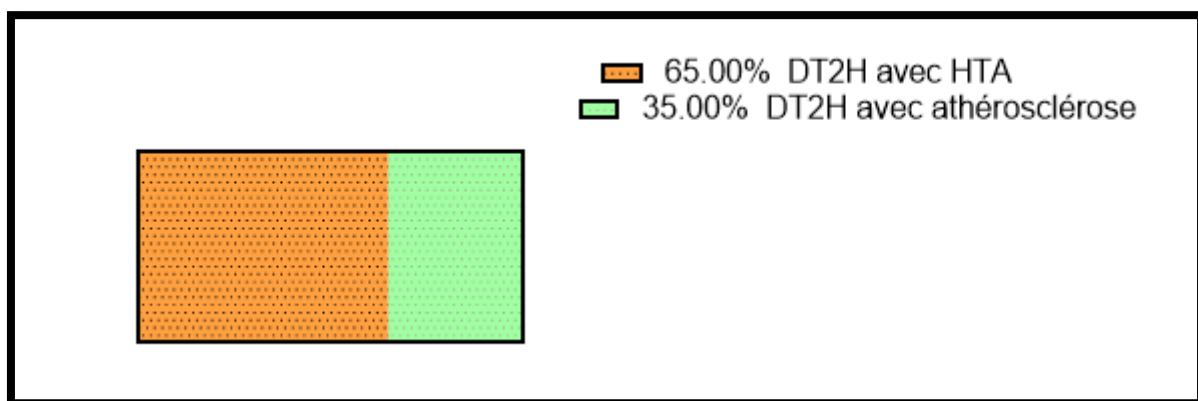
Nos résultats montrent que l'athérosclérose était présente chez nos patients DT2H avec un pourcentage de 35% (**Figure 33**) en effet L'interrelation entre la NAFLD et l'insulinorésistance rend très difficile la distinction de la relation causale impliquant l'apparition d'évènements cardiovasculaires Il semble qu'il existe un lien proportionnel entre le degré d'atteinte stéatosique hépatique, l'inflammation hépatique et l'apparition d'évènements cardiovasculaires [125, 126]. Le développement et la progression de l'insulinorésistance joue un rôle important dans l'initiation et le développement de la NAFLD. Son rôle dans la pathogénèse cardio-vasculaire est bien étudié, notamment par la dysfonction endothéliale, la dyslipidémie, l'hypercoagulabilité, l'inflammation, et l'athérosclérose) [127]. Des études transversales ont retrouvé une association entre la présence d'une stéatose hépatique et une athérosclérose carotidienne plus importante ou un score calcique plus élevé [128]. Cependant, à l'heure actuelle, les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de l'accélération de l'athérosclérose ne sont pas encore bien définis.



Nos résultats montrent que l'HTA était également présente chez nos patients DT2H avec un pourcentage de 65% (**Figure 33**) Par ailleurs un grand nombre de preuves suggèrent que la NAFLD est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires [129, 130].

Une étude récente dans une population coréenne montre que le développement de la stéatose hépatique était associé à un risque de HTA au recul de 5 ans [131]. De plus, le degré de NAFLD, évalué par échographie, a été montré comme étant lié au risque d'hypertension incidente chez Hommes coréens [132]. Nous avons prolongé ces résultats en montrant que la stéatose hépatique, telle qu'estimée par un L'indice de stéatose hépatique élevé, pourrait également être prédictif de l'hypertension incidente, indépendamment d'âge, sexe et consommation d'alcool dans une cohorte blanche. L'observation selon laquelle l'augmentation du L'indice de stéatose hépatique au cours du suivi était associée au risque d'hypertension soutient un éventuel lien physiopathologique entre la teneur en graisse du foie et le développement d'une pression artérielle élevée. Cependant, confirmation du lien entre la stéatose hépatique et le risque d'hypertension nécessitent des études complémentaires avec une évaluation plus précise de teneur en graisse intrahépatique. Au-delà de la présence d'une augmentation de la teneur en graisse du foie [133].

Les excursions de glucose plasmatique, qui sont favorisées par une résistance accrue à l'insuline hépatique, puissent jouer un rôle dans l'association avec l'hypertension incidente, car des études antérieures ont montré un lien entre les niveaux de glucose et l'élévation de la pression artérielle [134,135].



**Figure 33** : répartition des patients DT2H selon le type de la maladie cardiovasculaire (HTA/athérosclérose).



# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au terme de notre étude portant sur le profil des Paramètres biochimiques chez les diabétiques avec insuffisance hépatique consultés à la Polyclinique maison du diabète, nos résultats ont montré que le diabète touche le fonctionnement hépatique du sujet diabétique suggérant ainsi des risques cardiovasculaires. Néanmoins, un traitement efficace ou un bon contrôle glycémique peuvent l'améliorer.

Pour ce qui est de ce qu'on peut tirer de cette étude, l'élévation du taux des paramètres hépatiques (TGO, TGP, PAL, et Bilirubine) et lipidiques (triglycéride et cholestérol) chez les diabétiques restent un signe alarmant au dysfonctionnement du foie pouvant invoquer une insuffisance hépatique, cependant le médecin doit surveiller régulièrement le bilan hépatique mais aussi l'imagerie du foie et si besoin l'adresser à l'hépatologue pour décider d'une éventuelle biopsie hépatique donc il est difficile pour le clinicien d'apprécier (sans recours à la biopsie) la présence éventuelle d'une stéatohépatite qui majore le risque d'évolution vers une fibrose., pour notre cas une stéatose hépatique à été diagnostiqué cette dernière peut mener à son tour à des maladies cardiovasculaires pour la plupart des cas une hypertension artérielle et une athérosclérose.

Il est bon de signaler aussi que le diabète peut être en relation directe avec les MCV puisqu'il provoque une dyslipidémie dans certains cas.

Néanmoins l'augmentation de ces paramètres restent la cible de nos chercheurs à l'heure actuelle expliquée comme le reflet de l'accumulation de graisses au niveau hépatique qui est en relation avec l'insulinorésistance, par ailleurs les mécanismes liant les NAFLD aux pathologies cardiaques sont imparfaitement compris et n'ont pas de traitement à ce jour.

En guise de perspectives :

- Ne plus se contenter de regarder le diabète qu'au niveau du métabolisme du glucose et chercher de nouveaux médicaments qui agiront sur la glycémie ;
- S'intéresser aux mécanismes physiopathologiques du diabète et ses complications telles que la maladie du foie « gras » (NAFLD, Non Alcoholic Fatty Liver Disease) et les maladies cardiovasculaires. Porter une attention particulière aux récepteurs nucléaires, des protéines actives dans le noyau des cellules qui ont la capacité de modifier l'expression des gènes qui peuvent provoquer ces maladies ;
- Réduire l'incidence de l'hypertension grâce à la mise en œuvre de politiques qui, à l'échelle de la population, tendent à amoindrir les facteurs de risque comportementaux. Il

## Conclusion et Perspectives

faut adopter une approche du risque total pour une détection précoce et une prise en charge performante de l'hypertension si l'on veut prévenir les infarctus, AVC et autres complications ;

- D'autres études sont nécessaires pour confirmer nos résultats et pour élucider les mécanismes physiopathologiques.

Enfin Il n'y a pas de restriction à l'utilisation de l'insuline chez les patients atteints de MHC de n'importe quel degré, qui reste donc le traitement de choix en cas de diabète avec une maladie hépatique avancée. Dans la majorité des cas, l'utilisation d'autres antidiabétiques est contre-indiquée ou n'a pas fait l'objet d'une alternative ou une combinaison intéressante à l'insuline dans le futur. Suffisamment d'études cliniques. L'utilisation des agonistes du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 pourrait être.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, 2006 [DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442].
2. **WHO. Journée mondiale de la santé 2016 : Soyez plus fort que le diabète,** Geneva, World Health Organization, 2016. [Disponible en ligne : <https://www.who.int/campaigns/worldhealth-day/2016/fr/>] (cité le 21/01/2021).
3. **International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas,** 9th edn. Brussels, Belgium : 2019. [Disponible en ligne : <https://www.diabetesatlas.org>] (cité le 21/01/2021).
4. **Ginter E., Simko V.** Type 2 Diabetes Mellitus, Pandemic in 21st Century. Ahmad S.I. (eds) Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 771. Springer, New York, NY, 2013 [DOI : 10.1007/978-1-4614-5441-0\_6].
5. **Raccach, D. (2004).** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC - Endocrinologie, 1(1), 29-42.
6. **Schlienger, J.-L. (2013).** Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale(0)
7. **Baynes JW, Thorpe SR (1996).** The role of oxidative stress in Diabetic complications of diabetes. *Curr Opin Endocr* 3: 277- 284.
8. **Pauwels A (2009).** Diabète et foie. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition 18: 217-220.
9. **Moscatiello S, Manini R, Marchesini G.** Diabetes and liver disease: an ominous association. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:63—70.
10. **Giannini EG, Testa R, Savarino V.** Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3):367—79.
11. **Salmela PI, Sotaniemi EA, Niemi M, Maentausta O.** Liver function tests in diabetic patients. *Diabetes Care* 1984;7:248—54.
12. **Idris AS, Mekky KFH, Abdalla BEE, Ali KA.** Liver function tests in type 2 Sudanese diabetic patients. *Int J Nutr Metab* 2011;3(2):17—21.
13. **Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ.** Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(6):437—43.
14. **Angulo P.** Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221—31.
15. **Stuart J. B., Wei Rhen W L., Kubendran P., Line K., 2011.** diabète de l'enfant et de l'adolescent. Manuel de formation de base à l'usage des professionnels de santé des pays en développement. 20p

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

16. **Aoulmi S., Aoudia I.**, 2015. Etude clinique du profil socio-affectif des enfants diabétiques âgés de 5 à 6 ans. Mémoire de master en psychologie clinique. Faculté des sciences humaines et sociales. Université Abderrahmane Mira de Bejaia. 05-07 p
- Potemkine V, 1989. Endocrinologie. Ed. Mir Mouscou, Paris. p383.
17. **Ramdani H N.**, 2017. Caractérisation épidémiogénétique de la population infantile de Tlemcen par le diabète type 1: Analyse comparative à l'échelle nationale et méditerranéenne. Mémoire de Master en Génétique des populations. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers. Université de TLEMCEM. 21p
18. **Benharrat B., Habi F.**, 2017. Profil épidémiologique du diabète type 1 chez l'enfant. mémoire de doctorat en médecine. Faculté de Médecine. Université Abderrahmane Mira de Bejaia. 18 19 31
19. **Federation, I.D., IDF Diabetes Atlas**, 8th edn. 2017, Brussels, Belgium.
20. **Prudhomme Ch., Marie-France B.** 2011 . pathologies endocriniennes et métabolique. Dans C.-F. Prudhomme, & Maloine , pathologies endocriniennes et métaboliques Paris, France. p. 20.
21. **GRIMALDI A., HARTMAN-HEURTIER A., JACQUEMINET S., BOSQUET F., MASSEBOEUF N., HALBRON M., SACHON C.**, 2009 – Guide pratique du diabète. Edition Elsevier (4<sup>ème</sup>) pp 1-286
22. **PERLEMUTER L., HERNANDEZ-MORIN N.**, 2002 – Endocrinology-Diabetology-Nutrition. Edition MED-LINE (4<sup>ème</sup>) pp 1-397.
23. **LIN Y., SUN Z.**, 2010 – Current view on type 2 diabetes. *Journal of endocrinology* n° 1 vol204 pp 1-11
24. **Perlemuter L., Colin de l'Hprtet G., Sélam J-L., Simon D., Chanu B.** 2000 . Diabète et maladies métaboliques .3<sup>ème</sup> éditions , Masson ,Paris, France ,416 p.
25. **Magnan C., Ktorza A.**, 2005. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. Ed. Elsevier SAS, France. p264.
26. **Fagherazzi G.**, 2011. Facteurs alimentaires, composantes du syndrome métabolique et risques de cancer du sein et de diabète de type II dans la cohorte E3N. Thèse doctorat: Épidémiologie. Paris: UPXI. p256
27. **Capeau J.**, 2003. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. médecine sciences. vol. 19(8-9): p834-839.
28. **Idelman S., Verdetti J.**, 2000. Endocrinologie et communications cellulaires. Les Ulis:EDP science. (277-327).



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 29. Vincent B, 2013.** Relation moléculaire bidirectionnelle entre diabète et maladie parodontale. p117.
- 30. Vollaire J, 2010.** Développement d'une nouvelle technique de mesure de la résistance à l'insuline avec un traceurs du transport du glucose, le [125I] 6-Déoxy-6Iodo-D-Glucose : Etude réalisée chez le rat. Thèse doctorat. UG. p174.
- 31. Lakhssassi N, 2005.** Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol Immunol.* vol. (20) : 244-252.
- 32. Cindy H, 2011.** Le rôle de ST18 dans la cellule pancréatique Bêta. Mémoire Science. Laval. p66.
- 33. Guillausseau pJ., Laloi-michelin M., 2003.** Physiopathologie du diabète de type 2. *MedInt.* vol. 24 (11) : 730-737
- 34. Khelif N, 2011.** Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète de type 2. Mémoire magister. Batna. HLB. p91.
- 35. Ford PJ., Gemmell E., Chan A., Carter Cl., Welker Pj., 2006.** Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiol Immunol.* vol. (21) : 206-211.
- 36. Martin Pa., Crump Mh., 2003.** The Endocrine Pancreas. In: PINEDA M., DOOLEY M.P., Mc Donald's Veterinary endocrinology and reproduction .5e edition. Ed. Iowa State University Press. 141-163. 62
- 37. Boden G, 2004.** Glucogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med.* vol. 52(6) : 375-378.
- 38. Lukas , H. (2013).** La santé du foie. (Québec, Éd.)
- 39. Mellal, A. (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook. P : 174-181.
- 40. Flament, JB., Delattre, JF., & Hidden, G. (1982).** The Mechanisms Responsible for Stabilising the Liver. *Anatomia Clinica*, 4 (2), 125-135. Doi : 10.1007/BF01800622
- 41. Marc, D. (2012).** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. Thèse de Doctorat en médecine. Université de Lorraine
- 42. Oriana, C. & Denis, C. (2015).** Le Foie et les Voies Biliaires : Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. [En ligne]. [Citation : 1 Septembre -2015.]

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

<http://www.centrehepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.

43. Denis, C., Daniel, A. & Rene, A. (2006). Chirurgie du foie et de l'hypertension portale.
44. Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I. & Willan, P.L.T. (2003). Anatomie humaine : atlas en couleurs (2eme ed). Française : de bock.P. 377.
45. Rekhoun A, Sana M. (2015). profile sérologique en Ag HBs (HVB) et anti HVC des malades en hémodialyse. Mémoire de Master en Biochimie Moléculaire et Santé. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie. p28.
46. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009 ; 16 : 141–9. [2]
47. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease : a systematic review. JAMA 2015 ; 313 : 2263–73.
48. Bonnet. F. (2019). Diabète et complications hépatiques., Masson SAS,345-351. [2]
49. Leroux A, Ferrere G, Godie V, et al. Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis. J Hepatol 2012 ; 57 : 141–9.
50. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2014 ; 510 : 84–91
51. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance : integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest 2016 ; 126 : 12–22.
52. Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013 ; 10 : 637–44.
53. Frank, C L. (1992). Toxicologie. MASSON Paris Milan Barcelone Bonn. Page : 41,8285, 198.
54. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:605–28.
55. Bourlière, M. (2000). Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH ?, Tirés à part : Marc Bourlière, Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, 135-148.
56. Hodoul, M. (2012). Apport de la ponction biopsie échoguidée au diagnostic des lésions focales hépatiques, Thèse de Doctorat en médecine, Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Roue.
57. Nicole J.S., Olivier, P. & Jacques, C. (2009). Patient avec des tests hépatiques

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- perturbés : que faire ?, Revue Médicale Suisse : pratique, 5, 2410-2414.
- 58. Farges, O., Malassagne, B., Flejou, J. F., Balzan, S., Sauvanet, A. & Belghiti, J. (1999).** Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal, *Ann Surg*, 229(2), 210-215.
- 59. Cortey A.** Ictères et hyperbilirubinémies du nouveau-né. [En ligne] CNRHP. Mars 2011. [Référence du 15 janvier 2013]  
213.218.138.82/www.3cfr.fhpmco.fr/dragonmedia/8mars2011Icteresethyperbilirubinémiesdunouveaune.pdf, consulté le 22 juin 2019.
- 60. Arnaud P., .2009.** Diabète et foie et La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue. Vol. 12 . (3) : 70-73
- 61. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Minhui Paik J, Srishord M, Fukui N, et al.** The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71(4):793–801.
- 62. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al.** Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-27
- 63. Gundling F., Schepp W., Schumm-Draeger PM., 2012.** Hepatogenous diabetes in cirrhosis : Academic sport or a neglected disease ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120:469-71.
- 64. Caussy .C** / *Nutrition clinique et métabolisme* 34 (2020) 122–129
- 65. Heidelbaugh JJ, Bruderly M.** Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006;74:756.
- 66. Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR.** Diabète et stéatose hépatique non alcoolique. *Rev Med Suisse* 2012; 8:1211-4
- 67. Luyckx FH., Lefèbvre PJ., Scheen AJ., 2000.** Non-alcoholic steatohepatites : Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 26:98-106.
- 68. Khan R., Foster GR., Chowdhury TA., 2012.** Managing diabetes in patients with chronicliver disease. 124:130-7.
- 69. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al, 1973.** Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 60:646.
- 70. Scheen AJ, 2014.** Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment ofdiabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*;10:839-57.
- 71. Itou M., Kawaguchi T., Taniguchi E., et al, 2013.** Dipeptidyl peptidase-4 : A key

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*;19:2298-306
- 72. Graefe-Mody U., Rose P., Retlich S., et al, 2012.** Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 74:75-85.
- 73. American Diabetes Association, 2014.** Standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care.* 37 (Suppl. 1): S14-80.
- 74. Jaafar B., Kalbermatten J., Philippe A., Scheen FR., Jornayvaz., 2014.** Maladies hépatiques chroniques et diabète *Revue Médicale Suisse*; 10 : 1254-60.
- 75. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD.** Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012 ;33 :1190-200.
- 76. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al.** Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007 ;30 :1212-8.
- 77. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015 ; 10. e0135329
- 78. Bonnet .F** Service endocrinologie-diabétologie Hôpital Sud CHU de Rennes .*Médecine des maladies Métaboliques - Décembre 2017 - Vol. 11 - N°8*
- 79. Idris I, Gray S, Donnelly R.** Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001;44:659-73.
- 80. Bharath LP, Ruan T, Li Y, et al.** Ceramide-initiated protein phosphatase 2A activation contributes to arterial dysfunction in vivo. *Diabetes* 2015;64:3914-26
- 81. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al.** Patho-genesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-27
- 82. Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM.** Hepatogenous diabetes in cirrhosis: Academic sport or a neglected disease? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120:469-71.
- 83. Pauwels, Koen (2004),** “How Dynamic Consumer Response, Dynamic Competitor Response, Company Support, and Company Inertia Shape Long-Term Marketing Effectiveness,” *Marketing Science*, forthcoming.
- 84. Diallo, A. M., Diallo, M. M., Baldé, N. M., Diakité, M., Baldé, T. A., Bah, A., Lokrou, A. (2012).** Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de diabétiques de type 2, en Guinée. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(6) : 542-545

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 85. Institut de veille sanitaire, Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C.** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: InVS; 2010.[http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette\\_diabete/plaquette\\_diabete.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf) dliée au diabète en France. Nov.2010.
- 86. Institut de veille sanitaire.** Prévalence et incidence du diabète. Données épidémiologiques [Dossier] 2012. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete> [consulté en 08/2014].
- 87.** Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* .2006;40:S5-10.
- 88.** Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health* 2009;5:191-203.
- 89.** Lavoie JM, Pighon A. NAFLD, estrogens, and physical exercise: the Animal Model. *J Nutr Metab*. 2012;2012:914938
- 90.** Sayad, N. O., Ridouane, S., Diouri, A., & Ridouane, S. (2008). Diabète du sujet âgé.
- 91. Fagot-Campagna A et al.** Institut de veille sanitaire. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité
- 92.** Danielle T, MD, Sidney K. ; Medical College at Thomas Jefferson University  
Dernière révision totale janv. 2021.  
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/prise-en-charge-du-patient>.
- 93.** Rached . A , Khessairi.N , Rejeb. O , Oueslati.I , Sakka .I, Chaker. F, Chihaoui .M, Slimane .H .Service d'endocrinologie, hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie, SFE Poitiers 2017 / *Annales d'Endocrinologie* 78 (2017) 397–433.
- 94. William, J. M., Marshall, S., & Stephen, K. Bongret.**(2005). *Biochimie Medical Physiologie Et Diagnostic*. P, 385.
- 95.** Diallo, A. M., Diallo, M. M., Baldé, N. M., Diakité, M., Baldé, T. A., Bah, A., Lokrou, A. (2012). Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de diabétiques de type 2, en Guinée. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(6) : 542-545
- 96.** Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221—31.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

97. J. M. Petit, B. Guiu, M. C. Brindisi, L. Duvillard, B. Bouillet, F. Rollot, V. Jooste, A. C. Verier, E. Crevisy, A. Athias, M. Habchi, P. Hillon, J. P. Cercueil, B. Verges CHU du Bocage, Dijon. *Diabetes Metab* 2012, 38, A22-A31.
98. Çakatay, U. (2005). Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetes Metab*, 31, 551-557.
99. Chan, D. C., Barrett, P. H., and Watts, G. F. (2004). Lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome: pathophysiological and therapeutic lessons from stable isotope studies. *Clin Biochem Rev* 25, 31-48.
100. Naveed S, Olga S, Iam F, Denis O, Adrian S, Ewan F, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004;53: 2855—60.
101. Lebovitz HE et al, *Diabetes Care* 2002 ; 25: 815.
102. West J et al, *QJM* 2006 ; 99:871.
103. Anthony H, Ken W, Adreas F, Lynne W, Ralph B, Judy K, et al. Elevation in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004; 53:2623—32.
104. Tolman KG et al, *Diabetes Care* 2007 ; 30:734.
105. Ndisang JF., and Jadhav A., 2009. Up-regulating the heme oxygenase system enhances insulin sensitivity and improves glucose metabolism in insulin resistant diabetes in Goto-Kakizaki rats. *Endocrinology* 150, 2627–2636.
106. Hickman IJ et al, *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 80:e10-2.
107. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313- 21.
108. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221—31.
109. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:S24—7
110. Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Susudi K, Tatara K. Serum glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *J Intern Med* 2003; 254:287—95.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

111. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
112. **Heidelbaugh JJ, Bruderly M.** Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006;74:756.
113. **Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR.** Diabète et stéatose hépatique non alcoolique. *Rev Med Suisse* 2012; 8:1211-4
114. **Targher G, Day CP, Bonora E.** Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341–1350
115. **Ghuri N, Preiss D, Sattar N.** Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–1161.
116. **Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al.** Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2119–21.
117. **Kannel WB, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
118. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
119. **Persu A.** Traitement de l'hypertension artérielle du sujet diabétique. *médecine de Louvain.* 2005 ; 124 : 53–57. [ Google Scholar ].
120. **Kouakou, A. Y. F., Kamagaté, A., Yapo, A. P.,** (2016). Complications du Diabète en Côte d'Ivoire chez les Patients Diagnostiqués Tardivement. *European Scientific Journal, ESJ,* 12(27) : 250.
121. **Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M. A., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrinelli, R., Brandi, L., and Bevilacqua, S.** (1987). Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317, 350-357.
122. **Kuroda, S., Uzu, T., Fujii, T., Nishimura, M., Nakamura, S., Inenaga, T., and Kimura, G.** (1999). Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 13, 257-262.
123. **Tooke, J. E., and Hannemann, M. M.** (2000). Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 247, 425-431.
124. **Egan, B. M.** (2003). Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 5, 247-254



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

125. **Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al.** Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. juin 2006;29(6):1325-30.
126. **Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, et al.** Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. nov 2009;19(9):646-53.
127. **Semenkovich CF.** Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. juill 2006;116(7):1813-22.
128. **Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD.** Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome : relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2359–64.
129. **Targher G, Day CP, Bonora E.** Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341–1350
130. **Ghouri N, Preiss D, Sattar N.** Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–1161
131. **Sung KC, Wild SH, Byrne CD.** Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol* 2014; 60:1040–1045.
132. **Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK.** Clinical association between nonalcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1926–193.
133. **Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, et al; D.E.S.I.R., RISC Study Groups.** Gammaglutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens* 2017;35:493-500
134. **Bjornholt JV, Erikssen G, Kjeldsen SE, Bodegard J, Thaulow E, Erikssen J.** Fasting blood glucose is independently associated with resting and exercise blood pressures and development of elevated blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21:1383–1389.
135. **Bower JK, Appel LJ, Matsushita K, Young JH, Alonso A, Brancati FL, et al.** Glycated hemoglobin and risk of hypertension in the atherosclerosis risk in communities' study. *Diabetes Care* 2012; 35:1031–103.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## ANNEXES

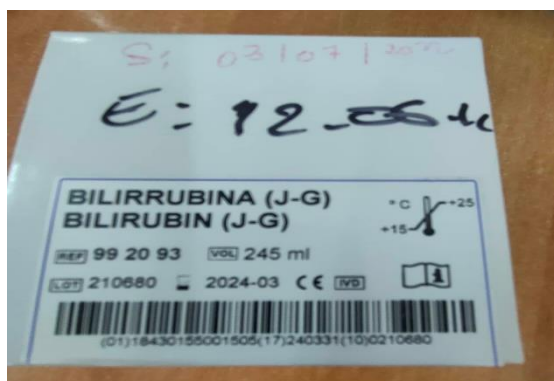
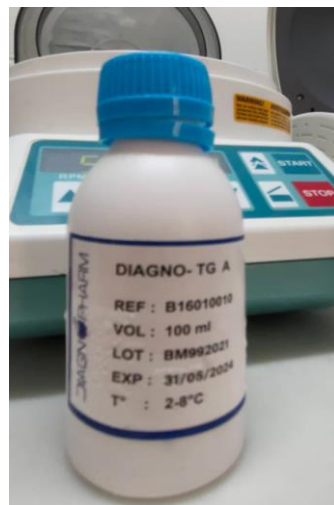
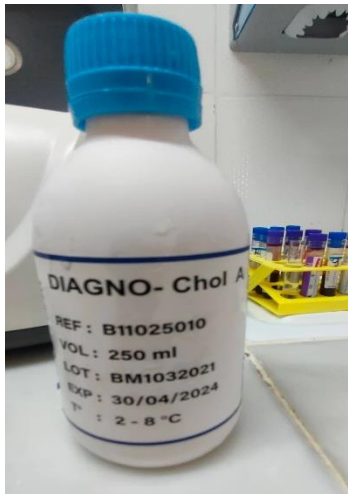
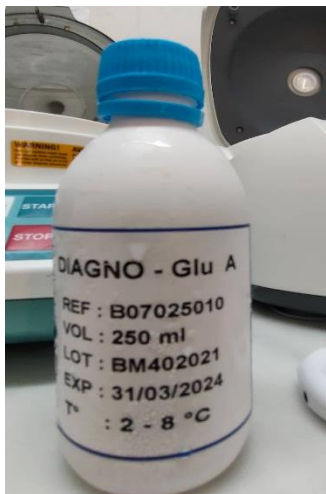
### Annexe I : liste du matériel non biologique, réactifs et des automates du laboratoire

#### ✓ Matériel non biologique






# ANNEXES

✓ Les réactifs utilisés pour le dosage



ANNEXES

✓ Appareillages

Appareillages	Marque	Référence	Photographie
Spectrophotomètre	Mindray	BA-8AA	
centrifugeuse	Hettich zentrifugen	EBA 20	
centrifugeuse	DLAB	DM0412	

## Annexe II : Questionnaire

Date : le .... / .... / .....

**QUESTIONNAIRE****Les facteurs de risque des patients de DT2****(Enquête au niveau de la polyclinique maison du diabète de Blida)**

Nom : .....

Prénom : .....

Sexe :  Homme  FemmeDate de naissance :      Age : Antécédents familiaux :  Oui  NonMénopause :  Oui  NonFumeur :  Oui  NonComplications hépatiques :  Oui  NonDyslipidémie :  Oui  NonActivité physique :  Oui  NonMaladies cardiovasculaires :  Oui  Non

(HTA/athérosclérose .....

Bilan :

Glycémie		TGO		Bilirubine Total	
Cholesterol total		TGP		Bilirubine direct	
Triglycéride		PAL			

**Annexe III : Prélèvement sanguin effectué au pli du coude****Annexe IV : les valeurs normales des examens biochimiques**

Bilan hépatique	
Enzymes	
AST (GOT)	<40U/ l
ALT (GPT)	<45U/ l
PAL	98-279 UI/L
Dérivés de l'hémoglobine	
Bilirubine total	<10mg/ l
Bilirubine direct	<2.5mg/ l
Bilan lipidique	
Cholestérol total	1.50-2.5 g/l
Cholestérol HDL	>0.35 mg/l
triglycéride	H : 0.68-1.88g/l F : 0.45-1.60g/l
diabète	
Glycémie	0.70-1.10g/l

**Annexe V : la répartition des malades de DT2 ayant une insuffisance hépatique**

	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage%</b>
<b>Témoins</b>	72	60
<b>DT2H</b>	48	40

**Annexe VI : Répartition de la population ayant le DT2 en fonction de la tranche d'âge**

<b>Sexe</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage%</b>
<b>Femme</b>	<b>28</b>	<b>58</b>
<b>Homme</b>	<b>20</b>	<b>42</b>
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

**Annexe VII : Répartition de la population ayant le DT2 avec atteinte hépatique en fonction de sexe**

<b>Sexe</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage%</b>
<b>Femme</b>	<b>45</b>	<b>58</b>
<b>Homme</b>	<b>20</b>	<b>42</b>
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

## ANNEXES

### Annexe VIII : Répartition de la population ayant le DT2 en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	25-35	36-45	46-55	56-65	66-75	Plus de 75	Total
Cas	6	4	17	16	3	2	48
Pourcentage %	13	8	36	33	6	4	100

### Annexe IX : Répartition de la population ayant le DT2 en fonction de la tranche d'âge et sexe

Tranche D'âge	Homme	Pourcentage%	Femme	Pourcentage%
25-35	7	26	5	11
36-45	4	15	4	9
46-55	9	33	11	24
56-65	4	15	16	36
66-75	1	4	6	13
Plus de75	2	7	3	7
Total	27	100	45	100

### Annexe X : Répartition de la population ayant le DT2 ayant une atteinte hépatique en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	25-35	36-45	46-55	56-65	66-75	Plus, de 75	Total
Cas	6	4	30	22	6	4	72
Pourcentage %	8	6	42	31	8	6	100



## ANNEXES

### Annexe XI : Répartition de la population ayant le DT2 avec atteinte hépatique en fonction de la tranche d'âge et sexe

Tranche D'âge	Homme	Pourcentage%	Femme	Pourcentage%
25-35	4	20	2	7
36-45	2	10	2	7
46-55	8	40	9	32
56-65	5	25	11	39
66-75	0	0	3	11
Plus de75	1	5	1	4
<b>Total</b>	20	100	28	100

### Annexe XII : répartition des malades du DT2 ayant un risque cardiovasculaire

	Cas	Pourcentage%
<b>DT2</b>	48	66.67
<b>DT2 avec risque cardiovasculaire</b>	24	33.33

### Annexe XII : Répartition des malades de DT2H en fonction des maladies cardiovasculaires

	Cas	Pourcentage%
<b>DT2H</b>	28	58,33
<b>DT2H avec risque cardiovasculaire</b>	20	41.66

### Annexe XIII : répartition des patients DT2 selon le type de la maladie cardiovasculaire (HTA/athérosclérose).

	Cas	Pourcentage%
<b>DT2 avec HTA</b>	17	70.84
<b>DT2 avec athérosclérose</b>	7	29.16

### Annexe XIV: répartition des patients DT2H selon le type de la maladie cardiovasculaire (HTA/athérosclérose).

	Cas	Pourcentage%
<b>DT2H avec HTA</b>	13	65
<b>DT2H avec athérosclérose</b>	7	35

## ANNEXES

### **Annexe XI : Résultats du dosage des paramètres biochimiques chez des sujets diabétiques de type 2 avec complication hépatique**

Age	Sexe	Bili D	Bili T	ALAT	ASAT	PAL	TG	CHOL t	GLY
42	H	3	17	32	14	244	0,77	1,62	1,65
55	F	2,8	4	100	102	286	0,9	1,45	1,63
56	F	2,3	7	55	36	64	6,5	3,97	1,44
33	H	1,8	7	48	60	345	2,33	1,78	3,21
62	H	2,1	9,29	50	32	278	1,31	1,56	1,2
40	H	3	11	57	41	345	0,72	2,54	1,69
61	F	2	6	25	48	286	1,14	1,88	1,67
32	H	2,6	14,39	22	21	398,61	2,73	2,75	1,36
53	F	3,1	26,18	35	51	212	1,01	1,97	3,45
31	F	8	7	47,5	44,5	345	1,86	1,81	3,45
57	F	9	10	42	28	388	0,95	2	1,49
56	F	2	6	52	40	312	1,23	1,73	1,52
69	F	6	10	33	54	299	1,55	1,81	1,83
62	F	2,6	16	59,11	54,86	387	2,35	2,42	1,87
58	H	6,3	24,9	45	55	270	1,02	1,74	1,45
58	H	1,83	9,29	92	60	67	1,03	1,49	1,39
64	F	9	42,62	30	57	200	2,73	1,73	2,18
35	H	7	25,8	55	33	110	5,97	2,02	2,8
49	H	4	5	158	79	163	2,58	2,08	1,84
49	F	4	10	13	14	169	1,13	1,65	0,92
70	F	3	8	22,6	40	114	8	3,67	1,96
61	F	3,97	18,94	40	60	299	1,05	1,25	1,87
85	H	2	8	14	18	365	3,22	1,92	1,84
50	F	3	6	36	55	109	7,6	3,89	1,7
70	F	5,29	26,18	13,73	14,22	101	1,05	1,82	3,01
56	F	4	7	66	61	213	2,18	1,89	1,62
48	H	7,3	9	56	76	163	0,94	1,62	1,96
60	H	3,83	4	24,49	23,24	233	1,1	0,91	1,8
47	H	4,6	5	55	54	256	1,44	1,98	1,96
48	H	1,5	5	76	56	150	0,94	1,62	1,87
57	F	3,22	10,85	172	122	153	0,93	1,65	1,44
33	F	3	9	71,7	68,6	213	1,4	1,99	3,02
58	F	2	5,14	62	48	280	1,06	1,54	2,87
50	H	2,6	6	23	41	148	2,6	3,16	4,3
63	H	2	5	53	43	150	4,5	2,97	2,22
53	F	4	10	22	21	161	6,32	3,99	2,1
35	H	2	24,9	16	14	325	2,78	3,14	5,6
55	H	5,9	25,8	38	35	106	1,24	1,48	2,33
57	F	6,3	10,9	81	82	142	8,3	2,98	1,98
47	H	2	6	61	47	99	5,27	1,44	4,02
49	F	1,5	10	113	70	173	2,6	3,56	1,78
53	F	2	7	85	61	256	2,68	2,16	1,89
42	F	2,56	10	49	54	134	1,7	1,96	1,31
38	F	3	7	47	56	145	4,82	2,89	1,64
54	H	2,5	6,01	72	128	199	8,5	3,14	2,11
52	F	7	16	46	23	364	0,71	1,31	1,88
52	F	4,65	8	70	59	279	6,5	2,41	3,94
75	F	3,01	7	69	42	256		1,97	1,62

## ANNEXES

### Annexe XII : Résultats des paramètres biochimiques chez des sujets diabétiques de type 2

age	sexe	BILI direct	bili total	GPT	GOT	PAL	TG	chol T	GLY
							0,9	2,3	1,98
35	h	4,5	4	10	30	100	0,97	2	1,04
42	f	4	6	23,6	36	150	0,77	1,67	2,98
50	f	3	7	8,3	31,32	125	1,64	2,07	1,28
40	f	2,35	14	10	37	133	0,74	1,29	2,5
55	h	2,48	6	12,62	34	99	1,64	1,64	3,4
48	h	2,21	13	25	31	142	0,9	3,6	1,98
55	f	1,82	9	10	35	200	0,97	2,08	1,88
37	f	1,3	7	15,6	14	155	0,87	1,86	1,54
68	f	1,85	5,6	12,87	10	237	0,69	1,83	2,75
52	h	4	6	19,3	12	120	1,8	2,16	1,73
66	f	3,2	5	13,41	13	98	0,76	1,93	4,1
26	h	2,1	8	12	16	208	1,64	2,26	3,2
72	f	2,4	6	18,64	17	141	1,35	2,1	1,56
49	f	4,5	4,85	5,3	10	102	1,89	2,37	2
59	f	3,5	6	15,6	13,26	146	1,9	2,37	3,4
60	f	3	7	19,25	19	120	1,32	1,62	1,35
45	h	1,66	5,87	10	14	128	1,25	1,45	3,12
30	f	2,17	6	9	17,23	140	2,3	2,5	2,5
57	f	2,89	4	5,36	14,26	159	1,65	1,78	2,35
44	h	1,65	8	5,6	18,23	284	2,9	1,56	2,04
45	f	3,8	5	19	29,36	99	3	2,14	2,73
67	f	1,98	6	14	52,3	175	2,9	1,87	1,8
60	h	4,1	7	16,35	14,69	120	1,35	2,54	1,39
32	h	1,64	8,3	11	38,32	100	5,45	1,88	0,8
70	f	2,42	5	6,9	13	293	2,68	2,75	1,22
34	f	2,38	6	35	12	90	2,15	1,97	1,43
50	f	2,46	5	20,5	10,25	111	1,36	1,81	2,4
75	h	1,73	4	36	10,69	120			
66	f	1,69	5	25	9,36	101	2,32	2,26	2,4
62	f	1,24	6	38,2	9,68	111	1,74	2,3	2,47
42	h	3,56	9	17	8,36	108	2,3	1,73	0,76
60	f	2,42	7	15	9,36	147	2,01	1,81	2,78
52	f	2,45	6	10,5	9,87	233	2,56	2,42	3
62	h	1,55	6	7,6	9,12	125	2	1,74	2,72
63	f	1,2	7	6,3	10,14	100	0,62	1,49	3,26
29	f	1,3	18	12,5	36,36	98	0,46	1,73	2,57
69	h	2,7	14	8,9	23,58	99	0,99	2,02	1,13
65	f	2,5	9	15,6	37,5	97	1,17	2,08	1,3
50	h	4,2	6	31	9,6	136	1,53	1,65	1,12
60	f	1,6	5	6,3	25,36	125	1,89	1,99	2,45
42	f	2,1	6	25	32,5	124	0,98	1,25	1,38
40	h	2	4	34	12	339	3,4	1,92	3,02
58	h	1,7	6	9,36	12,35	345	4,18	2,15	1,5
61	f	1,25	4	36,25	31	187	2,33	2,02	2,06
52	h	1,75	5	25	26,364	278	1,31	2,13	1,42
78	f	2,23	5	36	36,98	210	1,94	1,83	2,9
59	f	2,45	12	34	9	124	2,55	2,01	2,4
30	h	1,85	4	20,46	7	164	1	1,24	1,47
58	f	1,49	6	19	10	110	2,67	2,41	2
54	f	1,91	6,3	17	12	207	2,73	2,8	3,1
50	h	2,15	5,9	14	13	100	2,7	1,82	2,46
76	f	1,15	10	12	19	200	1,86	1,89	2,3
56	h	2	15	16	19	128	1,58	1,62	2,5
62	f	2,7	10	16	18	214	3,2	0,91	1,11
77	h	1,42	4	19	17	287	1,23	1,98	2,6
52	f	1,65	9	17	12	114	1,55	1,62	1,46
45	h	1,78	14	13	39	136	2,35	2,37	2

