REPUBLIQUE DU BENIN

++++++++++++

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

+++++++++

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

+++++++

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

+++++

Année 2022 **N° 2513**

ETUDE DES TAUX SANGUINS DE GLUCAGON CHEZ DES SUJETS ADULTES PREDIABETIQUES ET DIABETIQUES DE TYPE 2 A COTONOU ENTRE 2021 ET 2022

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

Flora Sandrine ADON

Née le 08 / 05 / 1993 à Anyama (République de Côte d'Ivoire)

Directeur de thèse :

Professeur Bonaventure AWEDE

Président du jury :

Professeur Gnangoran Victor YAO

Membre du jury :

Professeur Bonaventure AWEDE

MCA Armand WANVOEGBE

MCA Simon AZONBAKIN

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

N°1200 /2022/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/CSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI **FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE**

NOVEMBRE 2022

Université d'Abomey - Calavi • LE DOYEN • FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2022-2023 (version novembre 2022)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr HOUINATO Dismand Stéphan.....	Neurologie
2.	Dr ADJIBABI Wassi.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi.....	Chirurgie Viscérale
4.	Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
5.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
6.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi.	Biophysique, Médecine Nucléaire
7.	Dr FIOGBE Michel Armand.....	Chirurgie Pédiatrique
8.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
9.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou.....	Médecine Physique – Réadaptation
10.	Dr SOUNOUVOU Ignace.....	Ophtalmologie
11.	Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
12.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette.....	Ophtalmologie
13.	Dr ZOUMENOU Eugène.....	Anesthésie-Réanimation
14.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
15.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
16.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
17.	Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
18.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
19.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
20.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
21.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie.....	Pédopsychiatrie
22.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A.	Gynécologie-Obstétrique
23.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
24.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille.	Parasitologie
25.	Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
26.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
27.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
28.	ALAMOU Soulé.....	Ophtalmologie
29.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique
30.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
31.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
32.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
33.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
34.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

35. Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
36. Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida..	Imagerie Médicale
37. Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
38. Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
39. Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
40. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
41. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
42. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
43. Dr LALYA Francis Honorat.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
44. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
2. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
4. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande.....	Parasitologie-Mycologie
5. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie
6. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
7. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
8. Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
9. Dr GANFON M. Yowel Habib	Pharmacognosie
10. Dr KEREKOU Annelie Célestine.....	Endocrinologie
11. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
12. Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
13. Dr CODJO Houétondji Léopold.....	Cardiologie
14. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
15. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê.....	Ophtalmologie
16. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys....	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
17. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
18. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
19. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
20. Dr ANAGONOU Lary Lucrèce.....	Pédopsychiatrie
21. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles.....	Chirurgie Générale
22. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
23. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

24. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
25. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
26. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
27. Dr GNANGNON Freddy Houehanou R.....	Cancérologie Chirurgicale
28. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin...	Urologie-Andrologie
29. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou.....	Chirurgie Générale
30. Dr KLIKPO Elvire	Psychiatrie Adulte
31. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
32. Dr LAWANI Ismaïl.....	Chirurgie Viscérale
33. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle	Médecine du Travail
34. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
35. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè.....	Traumatologie-Orthopédie
36. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
37. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo.....	Santé Publique
38. Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie et Cytologie Pathologique
39. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud.....	Cardiologie
40. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique.....	Gynécologie-Obstétrique
41. Dr WACHINOU Ablo Prudence.....	Pneumo-Phtisiologie
42. Dr YEVI Dodji Magloire Inès.....	Urologie Andrologie
43. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A.....	Pédiatrie et Génétique Médicale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry	Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
3. Dr DJOSSOU Médesse David.....	Odontologie Pédiatrique
4. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou	Cardiologie
5. Dr AMOSSOU Labissi François.....	Traumatologie-Orthopédie
6. Dr BADOU Agnès Oladoun	Sociologie et Anthropologie sociale
7. Dr GNINKOUN Comlan Jules.....	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
8. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose...	Gynécologie-Obstétrique
9. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis.....	Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
10. Dr ADJOBIMEY Mênonli.....	Santé au Travail
11. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A.....	Chirurgie Buccale
12. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
13. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane.....	Anesthésie-Réanimation

14. Dr AÏGBE Nestor.....	Ophtalmologie
15. Dr DANGBEMEY Djima Patrice.....	Gynécologie-Odstrétique
16. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis.....	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
17. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle	Cardiologie
18. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
19. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle.....	Nutrition
20. AGBOKPONTO Janvier Engelbert.....	Chimie Analytique
21. Dr ASSANHOU Assogba Gabin.....	Pharmacie Galénique
22. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard.....	Psychiatrie
23. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana.....	Hématologie Biologie
24. Dr GOUKODADJA Oswald.....	Traumatologie Orthopédie
25. Dr SOSSA Jean	Urologie

ASSISTANTS

1. Dr VIGNON Cyprien Kossi.....	Chirurgie Générale
2. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
4. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
5. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
6. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
7. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles.....	Biophysique
8. Dr DADJO Kinski Aumar.....	Traumatologie Orthopédie
9. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin.....	Neurologie

Le Doyen,

Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

"Moi, Je sais les projets que J'ai formés à votre sujet ... projets de prospérité et non de malheur : Je vais vous donner un avenir et une espérance."

Jérémie 29, 11

"Du matin au soir, tout peut changer, le Seigneur sait faire vite."

Siracide 18, 26

"Le plus bel accomplissement, pour tout être humain, c'est d'aimer DIEU ... Soi-même ... Et les autres."

Patricia ARNAUD,

Why did I get married?

de Tyler PERRY

DEDICACES

A DIEU Tout-Puissant, Lui qui est Père, Fils, et Esprit Saint

Action de grâce, reconnaissance de Gloire et Amour éternels…

A la très Sainte Vierge Marie

Mère par excellence, Amour protecteur en toute circonstance … Reconnaissance et Dévotion constantes…

A la Cour Céleste

Havre espéré et d'espérance … Horizon éternel …

A mes grands-parents Cho Julienne ATSE et Adiko Frédéric AMON, Dagou-Bah ANGUI et Adon Noël KOUASSI, in memoriam

Les morts ne sont jamais morts … Les morts ne sont jamais partis … Leur descendance leur survit … Pensée toujours pieuse …

A ma mère, Cho Aurelienne AMON

Modèle d'amour, d'humilité, de tolérance et de maternité, parfois exacerbés, de piété et de rigueur … Reconnaissance et Amour éternels …

A mon père, Aboua Sévérin ADON

Investissement constant, même si parfois incompréhensible … Reconnaissance continuelle…

A mon frère Kévin, et mes sœurs Raïssa et Marie-Christiane

Dôme de chaleur, de soutien, d'amour … Mains aux allures d'indifférence mais toujours présentes … Amour, Complicité et soutien éternels …

A ma grande famille, particulièrement celle maternelle

Soutien insoupçonné, mais très précieux … Bénédictions profuses…

A Sylvain GBATO

Parfaite imperfection, sans faux-fuyants … Révélation chère à mon cœur … Appui de tout instant … Amour, Tendresse et Affection spéciales, ineffables …

A ma fille, Lékagnon Ayèla Maria-Ishegoun GBATO, in memoriam

Soleil nouveau dans nos vies, trop tôt éteint … Espérance pieuse et bénédictions continues …

A Raïssa AMON et Marie-Laure KOUADIO COMOE

Amies par choix, sœurs par connexion … Soutien angélique indélébile … Amitié et sororité sincères, intemporelles …

A Elfried KOUMAN

Définition succincte : confiance, investissement, valeur, altruisme, opérationnalité … Reconnaissance et bénédiction renouvelées …

A Arnaud BANKOLE

Une main de velours dans un gant de fer (ou d'aluminium ??? Coloration trompeuse ?) … Frère inopiné, complice adoubé … Affection particulière…

A Primela MICHOZOUNOU, Géovania DAMASSOH, Hillary SEWANOU-OZA, Cédric ALALE, Christelle GAYET

Connexions singulières, impact pluriel … Affection particulière …

A ma Chorale Saint Albert Le Grand de la communauté EMMAÜS-FSS, en ses anciens, actuels et futurs membres

Un chœur en famille… Une famille de cœur… Dans le Divin… Reconnaissance indubitable…

A Fiacre "Tonton Fifi" TIDJANI, Natacha NAKPAN, Doris ZINSOU, Abimbola LADIKPO, Béranger AHOMADEGBE-TOMETIN, Béniel AGOSSOU, Corneille EKPINSOU, Gilchrist ADJAGBA, Eliezer AGONVENON, Patrick SEMBEYA, Emile FALOLA, Colombe HOSSOU Adonis LOGBO, Cinna KANHONOU …

Essaim joyeusement fraternel de mon séjour académique … Bénédictions infinies…

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Directeur de thèse, Professeur Bonaventure AWEDE

Cher Professeur, cher Maître. Infiniment merci, pour l'opportunité de ce travail de thèse sous votre direction. Honneur nous a été échu d'acquérir auprès de vous, le sens de la rigueur et de l'éthique scientifiques, le goût de l'effort constant dans la visée du travail bien fait. Votre sens pointilleux du détail, votre leadership scientifique et professionnel, votre intégrité, votre patience, votre ouverture d'esprit et vos conseils avisés ont hautement guidé notre tâche, et grandi notre humble personne. Veuillez trouver, en la qualité de ce document, le fruit de votre labeur.

Au Dr Lionel MEDENOU

Un aîné, un encadreur, un "maître", un grand frère. Nous ne vous avons réellement connu et fréquenté qu'à l'occasion de nos travaux de thèse, mais avons eu l'impression de vous avoir côtoyé depuis bien plus longtemps. Votre disponibilité, votre jovialité, votre humanité n'ont que mieux redoré, valorisé l'esprit rigoureusement scientifique d'une tête bien faite. Pour votre implication tant scientifique, matérielle, que personnelle à nos côtés, dans la conduite de notre étude, recevez notre profonde reconnaissance. Nous espérons que vous trouverez en ce document, la satisfaction d'un travail bien fait.

A Mme Josépha TOHNGODO

Profonde gratitude pour le temps, le soutien et l'aide technique dont nous avons bénéficié auprès de vous au cours de nos travaux.

Au Dr Harold DOSSOU-YOVO (ASG+)

Une disponibilité, une patience, une sympathie, un soutien, un concours professionnel et humain qui forcent notre reconnaissance. Gratitude et bénédictions.

Au Dr Razack OSSENI

Pour vos conseils, votre disponibilité, votre soutien, tant académiques que personnels, recevez notre profond respect et notre gratitude.

Au Professeur Simon AZONBAKIN, à Mmes Mireille ASSOGBA, Geneviève AMETONOU, et tout le personnel du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU-MEL

Un grand merci pour vos locaux, vos conseils et votre précieuse aide technique dans la réalisation de nos travaux.

A Hillary SEWANOU-OZA, Gérard DOSSOU-AGOIN, Aimé DASSI, Gaméliel AKPO, Néocrate AGUESSI et Chéridoine TOWEDJE

Compagnons de lutte du laboratoire de Physiologie humaine ! Copains très particuliers pour certains ! Que vous dire ? De ces moments de joie, de crises, de soutien, de courroux, de solidarité, d'abattement, d'encouragement … De ces vicissitudes de la vie commune, nous sortons assurément grandis, plus matures, pour la plupart. Que ce travail en soit le témoignage. Bénédictions profuses et heureuse carrière à chacun de nous.

A Mr Parfait DOFFON, Judith AGOSSOU, Steeve DAZOUNDO, Elfried GBEWEZOUN, Mariano AMOUSSOU, Farouk AKIFEWA, Venance AHOUANSOU, Jodel GLELE, Bouchra ADIO et tous les cadets en médecine et en pharmacie rencontrés au laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie

Pour avoir facilité, égayé, soutenu le temps passé dans les murs du laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie, sincère gratitude. Ceci demeurera une affaire de "janviose émotionnelle chronique opisthotonique" !

A Kévin DOSSOU-YOVO

Un grand merci pour la spontanéité, l'implication professionnelle, l'aide sans réserve, malgré les sollicitations faites à l'improviste.

Aux Drs Eole KOKOYE et Carole GOGOUA

Collaboratrices, aînées dans le grade, sœurs, mille remerciements pour votre soutien, vos conseils, votre sollicitude.

Aux Drs Mathias DOHO, Hope SOUNOUVOU, Fabrice AWOKOU, Edwige NONO HODE, Kouakou Daniel KOUAKOU, Bouaffon Jean-Yves KONIN

Aînés des premières heures de notre parcours universitaire, nous gardons le souvenir de mains fraternelles sûres tenant les nôtres, encore frêles, sur le chemin des sciences de la santé. Puisse cette thèse parachever en beauté, vos efforts d'antan.

A Corine GANSE, Jean d'Arc SEGUE, Charouf Deen HOUANSOU, Blandine ADJAMASSOUHON et Aïcha MAMOUDOU

Merci pour votre disponibilité, votre présence et votre savoir-faire mis à disposition de nos travaux.

Aux Drs Rachelle ALLE CHETANGNY et Tchimon VODOUHE

Merci pour le professionnalisme, le soutien, la présence…

A l'équipe du département de pédiatrie de l'Hôpital Saint Luc

Merci, aînés, collègues et collaborateurs, pour les apports de toute nature, dans l'accomplissement de ce travail.

Aux familles MICHOZOUNOU, SEWANOU-OZA et de SOUZA (particulièrement Mme Générose de SOUZA)

De part et d'autre, sans pour autant nous connaître, vous nous avez accueillie avec bonté. La gentillesse, la main tendue, les conseils dont nous avons bénéficié de vous, trouvent écho dans l'achèvement de ce travail. Soyez-en remerciés et bénis.

A la Communauté des frères du Couvent Saint Dominique

Pour la famille spirituelle, associés à notre chorale, que vous nous avez offerte … Merci.

Au Père Edgar KOUAKOU, à Juste Christian KASSOUIN et à Ferdinande TOÏ

Merci pour le soutien spirituel, d'inestimable valeur … Merci.

A notre groupe de stage interné : Gilchrist ADJAGBA, Aimée KOTO, Archimel HOUNSOU, Fréjuste AGBOTON, Florent BESSAN, Carine BOUENDO, Corine DZEMTA, Andilath LASSISSI, Dieudonné AKOGBETO, Lyvan-Vers-Dieu BALELEGUE, Constant HOUEGNANGBO

Le chemin a été laborieux, mais l'arrivée est, et demeurera lumineuse pour chacun de nous. Carrière brillante et divinement bénie à chacun de nous.

Aux 41ème et 42ème promotions de médecine de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou

Merci de nous avoir portée en votre sein. Des personnes formidables vous êtes, des médecins de qualité, nous vous souhaitons de devenir.

Sincères remerciements au Dr Gémayel BIOKOU et au personnel de la clinique Olagem, au Dr Audrey BOUTE, aux Drs Yasmine LALEYE et Chérita SEHOUNKO, au Père Guy Gervais AYITE, au couple Nicaise et Marthe LALEYE, à tous les sujets volontaires ayant participé à cette étude, à tous ceux qui, de près ou de loin, ont aidé à la réalisation de ce travail, et dont les noms ne sont pas mentionnés.

HOMMAGES

Au Président du jury

Votre Excellence, vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Vos remarques, recommandations et conseils enrichiront, à n'en point douter, ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude. Hommages respectueux.

Aux honorables membres du jury

Éminents juges, vous avez accepté prendre de votre précieux temps pour lire, corriger et juger ce travail de recherche. Merci pour cet honneur que vous me faites. Vos critiques et apports contribueront à l'amélioration de cette modeste étude. Hommages respectueux.

À tout le corps enseignant de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de l'Université d'Abomey-Calavi (UAC)

Profonde reconnaissance pour tout le savoir que vous m'avez transmis au cours de ma formation. Hommages mérités.

Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans cette thèse, n'engagent que son auteur.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1
PROBLEMATIQUE 1
GENERALITES 8
CADRE, MATERIEL ET METHODE D'ETUDE 65
RESULTATS 84
DISCUSSION 108
CONCLUSION 121
SUGGESTIONS 123
REFERENCES 128
ANNEXES ..... A

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

%	: pour cent
˚C	: degré Celsius
α	: alpha
ß	: bêta
γ	: gamma
δ	: delta
ε	: epsilon
µ	: micron
cc	: centimètre cube
cm	: centimètre
dl	: décilitre
g	: gramme
h	: heure
kD	: kilodalton
kg	: kilogramme
kg/m²	: kilogramme par mètre carré
km²	: kilomètre carré
l	: litre
m	: mètre
mg	: milligramme
min	: minute
ml	: millilitre

mmol : millimole

mV : millivolt

nm : nanomètre

pg : picogramme

AA : acide aminé

Ach : acétylcholine

ADA : American Diabetes Association

ADP : adénosine diphosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANOVA : analyse de variance

ARN-m : acide ribonucléique messager

ATP : adénosine triphosphate

ATCD : antécédent

Ca^{2+} : ion calcium

CCK : cholécystokinine

CDSTAD : Centre de Dépistage de Suivi et de Traitement Ambulatoire du Diabète

CHU-MEL : Centre Hospitalier et Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune

CICR : Calcium-Induced Calcium Release

CNHU-HKM : Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert KOUTOUKOU-MAGA

CoA : coenzyme A

CREB-protein : cAMP response element-binding protein

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

F(1,6)P2 : fructose-1,6-biphosphate

F(2,6)P2 : fructose-2,6-biphosphate

F6P : fructose-6-phosphate

FBPase-1 : fructose-1,6-biphosphatase

F I / F II : fibre musculaire squelettique de type I ou de type II

FID : Fédération Internationale de Diabète

FIRI : fasting insulin resistance index

FSS : Faculté des Sciences de Santé

G0 : glycémie à jeun

G1P : glucose-1-phosphate

G3P : glycéraldéhyde-3-phosphate

G6P : glucose-6-phosphate

G6Pase : glucose-6-phosphatase

GABA : γ-aminobutyric acid

GCGR : glucagon receptor

GDP : guanosine diphosphate

GIP	: gastric inhibitory peptide (ou glucose-dependant insulinotropic peptide)
GLP	: glucagon-like peptide
GluT	: glucose transporter
GRPP	: glicentin-related pancreatic peptide
GTP	: guanosine triphosphate
HbA1c	: hémoglobine glyquée
HDL	: high density lipoprotein
HGJ	: hyperglycémie à jeun
HGPO	: hyperglycémie provoquée par voie orale
HOMA	: homeostasis model assessment
HOMA-IR	: homeostasis model assessment of insulin resistance
HOMA-S	: homeostasis model assessment for insulin sensibility
HOMA-β	: homeostasis model assessment for β-cells function
HTA	: hypertension artérielle
I0	: insulinémie à jeun
IG	: intolérance glucidique
IL	: îlots de Langerhans
IMC	: indice de masse corporelle
IP	: intervening peptide
IRS	: insulin receptor substrates

ISI-MATSUDA : insulin sensitivity index of Matsuda

K^+ : ion potassium

LDL : low density lipoprotein

MAP : mitogen-activated-protein

MET : microscopie électronique

Mg^{2+} : ion magnésium

MINMOD : minimal model

MO : microscopie optique

NA : noradrénaline

Na^+ : ion sodium

O_2 : oxygène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : pression artérielle

PC : prohormone convertase

PEP : phosphoénolpyruvate

PEPCK : phosphoénolpyruvate-carboxykinase

PFK-1 : phosphofructokinase-1

PFK-2 : 6-phosphofructo-2-kinase

PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase

PK : pyruvate kinase

PKA : protéine kinase A

PP : polypeptide pancréatique

PR : potentiel de repos

QUICKI : quantitative insulin sensitivity check index

RER : réticulum endoplasmique rugueux

SST : somatostatine

TGN : tolérance glucidique normale

UAC : Université d'Abomey-Calavi

UDP-G : uridine-diphosphoglucose

UER : unité d'enseignement et de recherche

UI : unité internationale

USA : United States of America

UTP : uridine-triphosphate

VLDL : very low density lipoprotein

VO_2 max : débit maximal d'oxygène absorbé pour les besoins de l'organisme à l'effort

VOC : voltage operated channel

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : pancréas et rapports topographiques en vue frontale 10

Figure 2 : un îlot de Langerhans du pancréas endocrine au sein des acini du pancréas exocrine 12

Figure 3 : cytoarchitecture du pancréas endocrine 13

Figure 4 : représentation schématique du sens de circulation sanguine intra-insulaire, indiqué par les flèches rouges 14

Figure 5 : structure biochimique de l'insuline16 16

Figure 6 : processus de synthèse et sécrétion de l'insuline par la cellule β 17

Figure 7 : schématisation du couplage stimulation-sécrétion de l'insuline par la cellule β 20

Figure 8 : représentation de la sécrétion biphasique de l'insuline en réponse à une stimulation constante au glucose 21

Figure 9 : schématisation des oscillations de la concentration cytosolique de Ca^{2+} de cellules β après stimulation par le glucose 23

Figure 10 : représentation schématique des mécanismes d'action et effets physiologiques de l'insuline 27

Figure 11 : structure moléculaire du glucagon 34

Figure 12 : représentation schématique des précurseurs du glucagon 35

Figure 13 : schématisation des mécanismes de sécrétion du glucagon chez la souris 38

Figure 14 : schématisation du mécanisme SOCE 39

Figure 15 : graphiques montrant, en fonction de la glycémie, les oscillations de l'activité calcique α-pancréatique et les pulsations sécrétoires concomitantes pour une cellule isolée (second graphe) et un ensemble de cellules (troisième graphe) chez des souris 41

Figure 16 : histogrammes montrant les effets de la glycémie, basse et élevée, et de l'insuline associée à une glycémie basse, sur les activités calcique et sécrétrice des cellules α de souris 42

Figure 17 **:** graphiques montrant les pulsations anti-synchrones de l'insuline et du glucagon (images combinées à partir des graphiques de Hellman *et al.*) 43

Figure 18 **:** diagramme de flux montrant la répartition des sujets recrutés 83

Figure 19 **:** courbes d'évolution des moyennes de glycémie en fonction du temps pendant l'HGPO 99

Figure 20 **:** courbes d'évolution des moyennes d'insulinémie en fonction du temps au cours de l'HGPO 102

Figure 21 **:** courbes d'évolution des moyennes de glucagonémie en fonction du temps au cours de l'HGPO 104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	**:** facteurs associés au diabète de type 2	5
Tableau II	**:** facteurs de régulation de la sécrétion de glucagon	44
Tableau III	**:** répartition de la population en fonction des antécédents	87
Tableau IV	**:** répartition de la population en fonction du nombre de portions quotidiennes de fruits et légumes	87
Tableau V	**:** répartition de la population en fonction du score de consommation alimentaire quotidienne (SCA)	88
Tableau VI	**:** répartition de la population en fonction de la consommation quotidienne de chaque groupe d'aliments	88
Tableau VII	**:** répartition de la population en fonction de la pratique de l'activité physique, de la consommation de tabac et d'alcool	89
Tableau VIII	**:** répartition de la population en fonction de l'IMC	89
Tableau IX	**:** répartition de la population en fonction du tour de taille et du sexe	90
Tableau X	**:** répartition de la population en fonction de la PA	90
Tableau XI	**:** répartition de la population en fonction de la lipidémie	91
Tableau XII	**:** répartition de la population en fonction de la glycémie	92
Tableau XIII	**:** répartition des sujets prédiabétiques selon le type de trouble détecté durant l'HGPO	92
Tableau XIV	**:** répartition de la population en fonction du statut glycémique et des tranches d'âge en années	93
Tableau XV	**:** répartition de la population en fonction du statut glycémique et de la présence d'antécédents	94
Tableau XVI	**:** répartition de la population en fonction du statut glycémique et du mode de vie	95
Tableau XVII	**:** répartition de la population en fonction du statut glycémique et des caractéristiques anthropométriques	96

Tableau XVIII	**:** répartition de la population en fonction du statut glycémique et de la lipidémie	97
Tableau XIX	**:** valeurs moyennes des glycémies à jeun	98
Tableau XX	**:** valeurs moyennes des insulinémies à jeun en fonction du statut glycémique	100
Tableau XXI	**:** rapports entre les valeurs moyennes à jeun d'insulinémie et de glycémie	100
Tableau XXII	**:** valeurs moyennes des indices HOMA ± SEM en fonction du statut glycémique	101
Tableau XXIII	**:** valeurs moyennes des glucagonémies à jeun en fonction du statut glycémique	103
Tableau XXIV	**:** corrélations linéaires entre la glucagonémie et les paramètres biologiques, l'âge, et les paramètres anthropométriques chez les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun	105
Tableau XXV	**:** corrélations linéaires entre la glucagonémie et la glycémie, l'insulinémie et les indices HOMA pour l'ensemble des sujets diagnostiqués par HGPO	106
Tableau XXVI	**:** corrélations linéaires entre la glucagonémie et l'âge, l'IMC et le tour de taille pour l'ensemble des sujets diagnostiqués par HGPO	107

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1	**:** fiche de consentement	A
Annexe 2	**:** fiche de collecte	B
Annexe 3	**:** avis du comité d'éthique	C
Annexe 4	**:** note d'information	D
Annexe 5	**:** notice du kit de dosage de la glycémie	E
Annexe 6	**:** notice du kit de dosage de l'insulinémie explicitant le principe du dosage	F
Annexe 7	**:** notice du kit de dosage de la glucagonémie explicitant le principe du dosage et sa traduction	G

INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie chronique qui constitue actuellement, un problème de santé publique. Au plan mondial, la dernière estimation de la Fédération Internationale du Diabète (FID), faite en 2021, est de 537 millions de sujets adultes diabétiques à travers le monde, avec une prévision de 643 millions de malades pour 2030. Cette estimation fait également état de 6,7 millions de décès dus au diabète et à ses complications [1], pendant qu'en 2019, ce chiffre était de 4,2 millions [2]. Au plan socio-économique, sa prise en charge représente un véritable poids financier pour les malades, leurs familles et les systèmes de santé [1, 3].

L'hyperglycémie chronique demeure le point focal de la physiopathologie diabétique. Elle en conditionne les manifestations et la survenue des complications [4, 5]. Cette hyperglycémie a longtemps été considérée tributaire d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline [6, 7]. Cependant, cette hormone anti-hyperglycémiante, dans les conditions physiologiques, n'est pas seule régulatrice de la glycémie.

Plus connu pour son rôle physiologique anti-hypoglycémiant dans l'homéostasie glucidique, le glucagon est la première ligne de défense de l'organisme face à l'hypoglycémie. Hormone antagoniste de l'insuline, il partage avec elle une origine pancréatique, découverte presque simultanément en 1922 [8, 9]. A partir de cette même année, la place étiologique prépondérante de l'insuline dans le diabète s'est construite, grâce à son action thérapeutique dans un contexte de cétoacidose [6]. Quant au rôle du glucagon, il n'a été franchement évoqué qu'à partir des années 1950 [6, 9–13].

1-PROBLEMATIQUE

1.1- ANALYSE DU PROBLEME

Le diabète sucré est un groupe d'affections métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, associée à des anomalies du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines ; il résulte d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou de ces deux anomalies associées [14].

Cette définition reflète le rôle de pivot étiologique de l'insuline dans la survenue du diabète. Cependant, physiologiquement, l'action anti-hyperglycémiante de l'insuline consiste essentiellement à stocker (glycogène hépatique et triglycérides dans le tissu adipeux) et faire utiliser (fourniture cellulaire en énergie) le glucose, tandis que le rôle anti-hypoglycémiant du glucagon revient à la production endogène de glucose. Cette production, accrue chez le diabétique, entretient l'hyperglycémie chronique [15]. De ce fait, la question de l'implication du glucagon dans la survenue du diabète se pose et ouvre de nouvelles voies de recherche.

Dans les années 60-70, les divers travaux réalisés sur le sujet ont abouti, globalement, aux conclusions suivantes :

- ✓ il existe chez le diabétique un dysfonctionnement des cellules α-pancréatiques, avec une hypersécrétion de glucagon [11] ;
- ✓ on retrouve dans le diabète, une hyperproduction endogène de glucose due à un excès glucagonique et un déficit insulinique : ce qui a permis d'énoncer la théorie de la dysrégulation bihormonale (insulino-glucagonique) comme base étiologique du diabète sucré [16, 17].

L'étude du rôle du glucagon dans le diabète est donc un sujet d'intérêt, surtout dans le diabète de type 2 (DT2), où la prévention de la pathologie est possible. Le DT2 est une maladie multifactorielle, influencée par des éléments inhérents ou non au sujet [18–20]. Ceux-ci sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau I : facteurs associés au DT2 **[18–20]**

	Non modifiables	Modifiables
Facteurs inhérents au sujet	✓ Age ✓ Sexe ✓ Ethnicité ✓ Prédisposition génétique ✓ Antécédents personnels : - diabète gestationnel et grossesse macrosomique chez le sujet de sexe féminin	✓ Transition nutritionnelle : modification du régime alimentaire au profit des excès glucidique et lipidique (régime occidental) ✓ Surcharge pondérale / obésité ✓ Sédentarité / manque d'activité physique ✓ Tares : - hypertension artérielle - intolérance glucidique - syndrome métabolique ✓ Mode de vie : - éthylisme - tabagisme
Facteurs non inhérents au sujet	Notion familiale de diabète, de surpoids et/ou obésité.	✓ Vie en milieu urbain ✓ Bas niveau économique ✓ Bas niveau d'instruction ✓ Manque d'information sur le diabète ✓ Traitement : - thérapeutique antidiabétique (dosage, observance) : · traditionnelle · moderne - traitement à effet hyperglycémiant

Notons également que l'installation insidieuse du DT2 passe par un état dit "prédiabétique", stade auquel, les troubles métaboliques sont encore réversibles.

Se basant sur les conclusions des travaux précédemment cités, associant l'hyperglucagonémie à la physiopathologie du diabète, on peut supposer que les différents facteurs de risque du DT2 sont impliqués dans l'élévation des taux plasmatiques de glucagon, qu'ils soient modifiables ou non. Et cela soulève diverses interrogations :

- ✓ à l'état de prédiabète, observe-t-on déjà un dysfonctionnement α-pancréatique avec hyperglucagonémie ?
- ✓ l'installation dudit trouble est-elle sous-tendue par les facteurs de risque du diabète ?
- ✓ l'état prédiabétique étant caractérisé dans ses mécanismes par une insulinorésistance, existerait-il une interdépendance entre l'augmentation de la glucagonémie et l'insulinorésistance ?
- ✓ chez le diabétique de type 2, l'insulinorésistance et l'altération de la fonction β-pancréatique sont-elles associées à l'altération de la fonction α-pancréatique et l'hyperglucagonémie ?

Autant d'interrogations qui ont motivé l'initiation de ce travail. Par ailleurs, nous n'avons pas, au cours de nos recherches, retrouvé d'étude menée en Afrique, et particulièrement au Bénin sur la thématique du rôle du glucagon dans le DT2, encore moins dans le prédiabète, d'où l'intérêt de notre présente étude.

1.2- HYPOTHESES

De ce qui précède, nous pouvons ressortir quatre hypothèses pour notre étude :

- ✓ le prédiabète et le DT2 seraient retrouvés chez des sujets adultes jeunes, sédentaires, avec une alimentation de type occidental et des troubles métaboliques (obésité, troubles lipidiques, insulinorésistance) ;
- ✓ il existerait une hyperglucagonémie dans le prédiabète et le diabète, d'évolution proportionnelle à l'aggravation du trouble glucidique ;
- ✓ la glucagonémie serait influencée par les facteurs de risque de survenue du DT2 ;
- ✓ la glucagonémie, dans le prédiabète et le diabète, serait influencée par l'insulinorésistance et l'altération de la fonction β-pancréatique.

1.3- OBJECTIFS

1.3.1- OBJECTIF GENERAL

Etudier l'implication du glucagon dans le développement du prédiabète et du DT2 chez le sujet adulte dans la ville de Cotonou.

1.3.2- OBJECTIFS SPECIFIQUES

- ✓ Décrire les caractéristiques générales (socio-démographiques, cliniques et biologiques) de la population d'étude.
- ✓ Comparer les taux sanguins de glucagon entre sujets normotolérants, prédiabétiques et diabétiques.
- ✓ Déterminer le lien entre les facteurs démographiques, anthropométriques, biologiques, et les variations de la glucagonémie chez le diabétique et le prédiabétique.
- ✓ Déterminer la relation entre la glucagonémie, l'insulinorésistance et la fonction β-pancréatique.

2-GENERALITES

2.1- DEFINITION DES CONCEPTS

Glycémie : concentration sanguine en glucose [8].

Insuline : hormone peptidique sécrétée par les cellules ß des îlots de Langerhans (IL) du pancréas endocrine , ayant un effet anabolisant sur les nutriments, et anti-hyperglycémiant ; sa concentration sanguine est appelée “insulinémie” [8].

Glucagon : hormone peptidique sécrétée par les cellules α des IL du pancréas endocrine, ayant un effet anti-hypoglycémiant ; sa concentration sanguine est appelée “glucagonémie” [8].

Prédiabète : terme pratique désignant un trouble de la tolérance glucidique, traduit par une glycémie élevée à jeun et/ou en période post-prandiale, mais de valeur inférieure à celle du diabète. Il peut s’y ajouter une hémoglobine glyquée (HbA1c) dont la valeur oscille entre 5,7 % et 6,4 %. Tous ces éléments définissent un haut risque de développer le DT2 et ses complications [21].

2.2- PANCREAS

2.2.1- RAPPELS

2.2.1.1- RAPPEL ANATOMIQUE

Organe impair, annexe du tube digestif, le pancréas est une volumineuse glande mixte : une partie exocrine dévolue à la digestion, et une partie endocrine dévolue à la régulation du métabolisme. Il est rétropéritonéal, situé en région épigastrique, en avant des vertèbres lombaires L1 et L2, en arrière de l’estomac en s’étalant transversalement entre le duodénum et la rate. Il présente une tête, entourée par le cadre duodénal, un corps, et une queue, appuyée sur la rate (figure 1). Pesant entre 100 g et 150 g, et mesurant entre 15 cm et 25 cm de long, il est de couleur blanc-rosé, d’aspect granuleux et de consistance ferme. Il est traversé en

son sein par le conduit pancréatique principal (canal de Wirsung), par lequel se déverse sa sécrétion exocrine dans le duodénum, au niveau de l'ampoule hépato-pancréatique (carrefour entre le canal cholédoque et le conduit pancréatique principal). Le pancréas possède également un conduit pancréatique accessoire (canal de Santorini), se jetant directement dans le duodénum.

Sa vascularisation artérielle provient des troncs gastro-duodénal, mésentérique supérieur et splénique. Il est drainé par un réseau veineux se jetant dans la veine porte, et des vaisseaux lymphatiques confluant vers les lymphonœuds spléniques, pancréatiques supérieurs et inférieurs, rétro-pyloriques et sub-pyloriques, et enfin pancréatico-duodénaux.

Son innervation est assurée par les plexus cœliaque et mésentérique supérieur [8, 22].

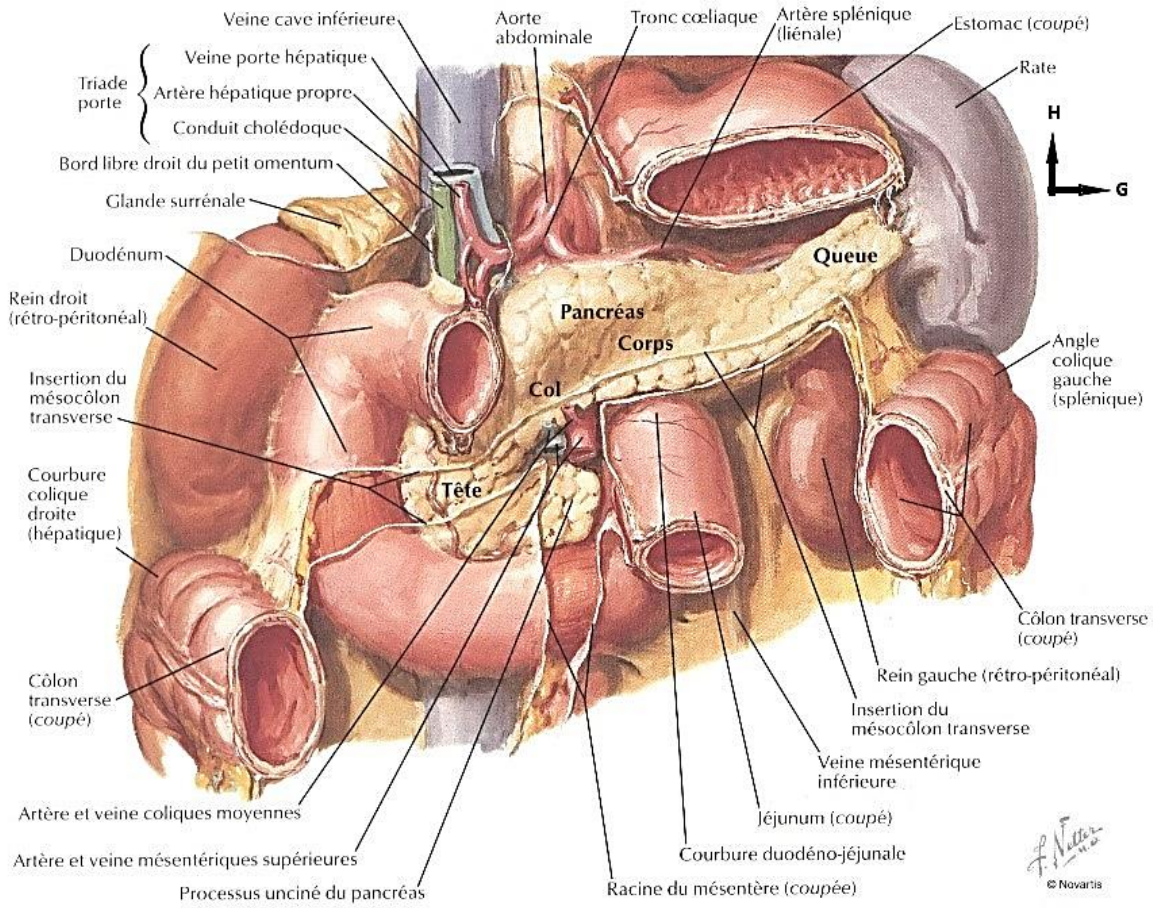


Figure 1 : pancréas et rapports topographiques en vue frontale [23]

2.2.1.2- RAPPEL HISTOLOGIQUE

Le parenchyme du pancréas est constitué de deux types de tissus glandulaires : un exocrine et un endocrine. Il s'agit donc d'une glande amphicrine.

Le tissu glandulaire exocrine représente l'essentiel de la masse pancréatique (approximativement 80% de la glande) [24]. Il est constitué de cellules acineuses pyramidales regroupées en grappes (les acini), dont la disposition des bords apicaux délimite la lumière du conduit excréteur de l'acinus. Le tissu exocrine sécrète le suc pancréatique, constitué d'eau, d'enzymes digestives et d'électrolytes (surtout des ions bicarbonate), permettant la digestion du chyme au niveau de l'intestin grêle [8, 24].

Le tissu glandulaire endocrine ne représente, quant à lui, que 1% à 2% de la masse pancréatique [24]. Il est formé de minuscules amas cellulaires grossièrement sphériques, les IL, disséminés entre les acini [8] (figure 2). Ces formations cellulaires sont hétérogènes (plusieurs types cellulaires). Contrairement aux cellules acineuses exocrines, la MO des îlots présente globalement des cellules à cytoplasme plus clair et à noyaux centraux. La MET montre un cytoplasme généralement pourvu en RER, en appareil de Golgi et en granules de sécrétion contenant les hormones spécifiques à chaque type cellulaire. Le pancréas endocrine est richement vascularisé, par un réseau capillaire dense. Il secrète différents types d'hormones peptidiques, dont les effets physiologiques sont axés sur la régulation du métabolisme, surtout l'homéostasie glucidique [24 –26].

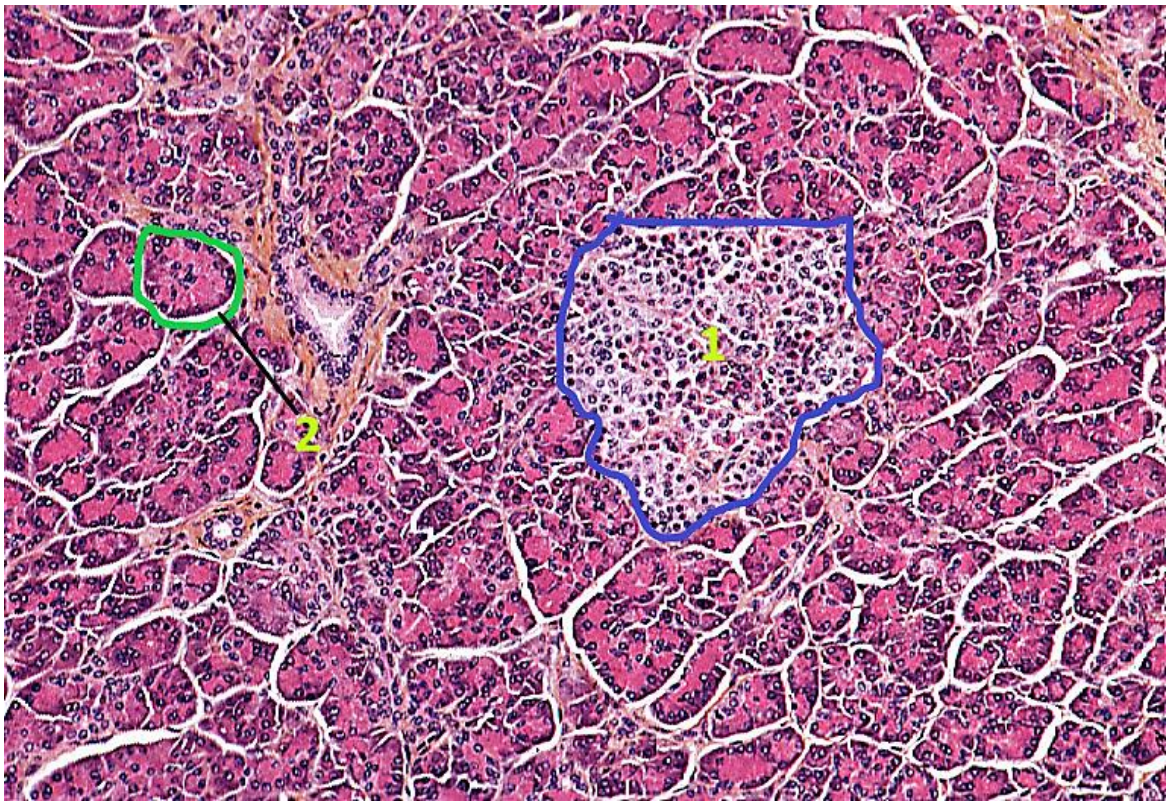


Figure 2 : un îlot de Langerhans du pancréas endocrine au sein des acini du pancréas exocrine (coloration à l'Hématoxyline-Eosine) [25]

1 : îlot de Langerhans 2 : acinus pancréatique

2.2.2- PANCREAS ENDOCRINE

Découverts en 1869 par le biologiste Paul LANGERHANS, les îlots pancréatiques de Langerhans, ou îlots de Langerhans sont formés par cinq types de cellules (figure 3) qui sont, par ordre décroissant de proportion :

- ✓ les cellules β, qui produisent l'insuline, hormone anabolisante et anti-hyperglycémiante, et aussi de l'amyline (hormone de la satiété) ;
- ✓ les cellules α, qui produisent le glucagon, hormone anti-hypoglycémiante ;
- ✓ les cellules δ, qui produisent la somatostatine (SST), hormone inhibant la libération d'insuline et de glucagon et ralentissant l'activité gastro-intestinale ;

- ✓ les cellules F (ou γ, ou PP), qui produisent le polypeptide pancréatique (PP), dont le rôle physiologique n'est pas encore formellement élucidé ;
- ✓ les cellules ε, qui produisent la ghréline, hormone orexigène (stimule l'appétit) [8, 26, 27].

Chez l'homme, l'organisation topographique des IL généralement retrouvée présente des cellules β centraux, bordées de part et d'autre par un manteau d'autres types cellulaires, majoritairement α. Ce qui donne un aspect d'épithélium pseudostratifié trilamellaire ; favorisant ainsi, entre les cellules, les contacts hétérotypiques (type β-α ; δ-α ; δ-β) [27–29]. De plus, ces cellules sont capables de communication paracrine [27, 30, 31].

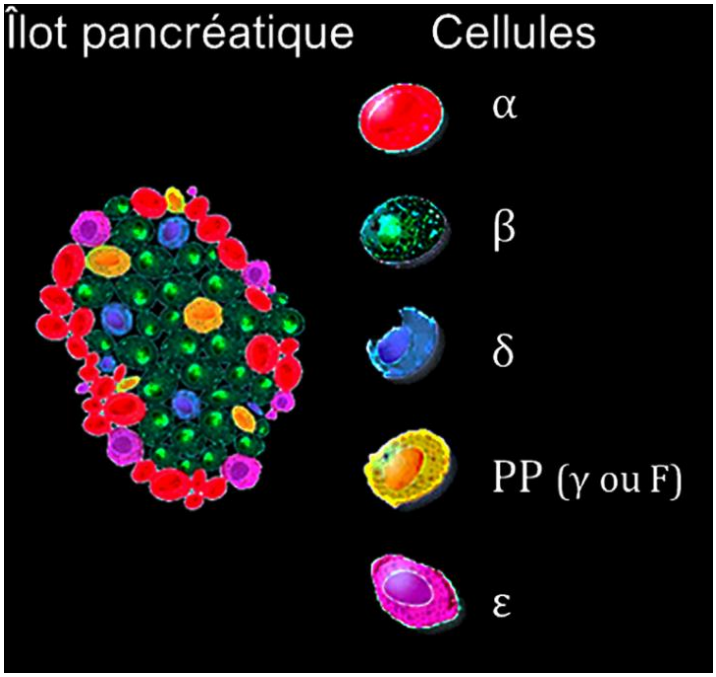


Figure 3 : cytoarchitecture du pancréas endocrine [32]

La structure épithéliale des IL présente des replis, où chemine un riche réseau de capillaires très fenestrés, permettant pratiquement à chaque cellule d'avoisiner un capillaire. Pour l'étude du flux sanguin intra-insulaire, trois modèles descriptifs du sens de circulation, non mutuellement exclusifs, ont été postulés. Mais le plus

couramment admis est celui de Bonner-Weir et Orci, proposé en 1982 [33], conforté plus tard par d'autres travaux, dont ceux de Stagner et Samols en 1992 [34]. Dans ce modèle, les artérioles afférentes provenant des troncs nourriciers, pénètrent au travers du manteau périphérique, pour ensuite se diriger dans le cœur de l'îlot et former un réseau capillaire. Le flux sanguin, dans ce modèle, part des cellules β centrales à celles α et δ en périphérie (figure 4).

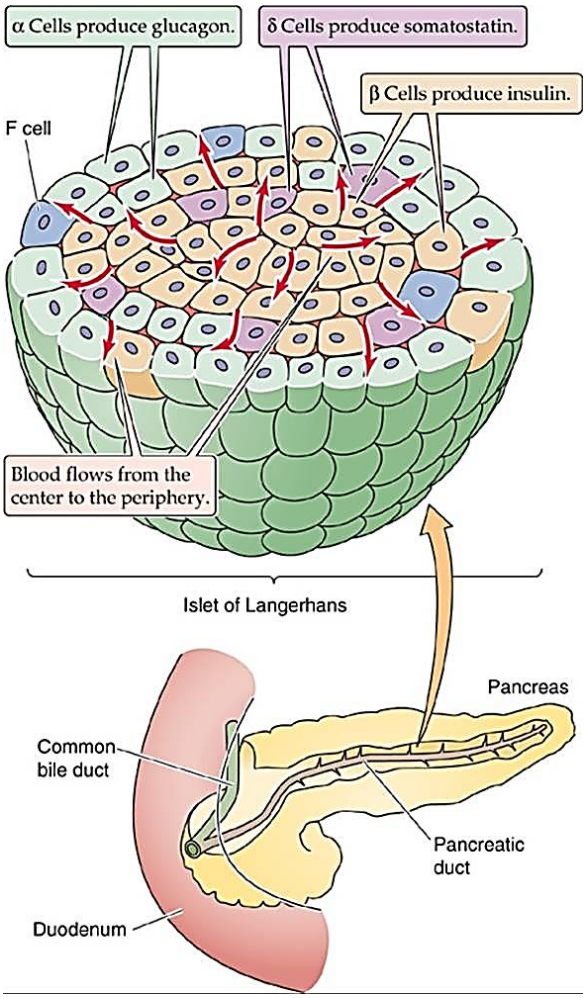


Figure 4 : représentation schématique du sens de circulation sanguine intra-insulaire, indiqué par les flèches rouges [35]

En plus d'une importante vascularisation, les îlots bénéficient d'une innervation par le système nerveux végétatif :

- ✓ le système parasympathique est généralement activé lors de la phase d'hyperglycémie, et va provoquer une augmentation de la réponse sécrétrice en insuline, SST et PP. En période d'hypoglycémie, il stimule également (modestement) la sécrétion de glucagon [36–38]. Le neurotransmetteur principal du système parasympathique est l'acétylcholine (ACh) [39];
- ✓ le système sympathique est, quant à lui, activé en période de stress intense, comme les hypoglycémies, ou encore lors des exercices physiques. Le neurotransmetteur principal, ici, est la noradrénaline (NA), avec un effet activateur sur la sécrétion de glucagon [40] et de PP [41], ainsi qu'un effet inhibiteur sur l'insuline [42] et la SST [41].

La structuration des IL est donc finement adaptée à leur fonction endocrinienne. Cependant, de toutes les hormones sécrétées, nous nous appesantirons sur l'insuline et le glucagon.

2.3- INSULINE

2.3.1- STRUCTURE

L'insuline est une hormone peptidique, faite de cinquante-et-un (51) acides aminés (AA). C'est une molécule bicaténaire, avec une chaîne A comportant vingt-et-un (21) AA, et une chaîne B en comportant trente (30), les deux réunies par deux ponts disulfures (figure 5). La chaîne A possède également un pont disulfure interne. Le poids moléculaire de l'insuline est de 5,807 kilodaltons (kD) [8, 43].

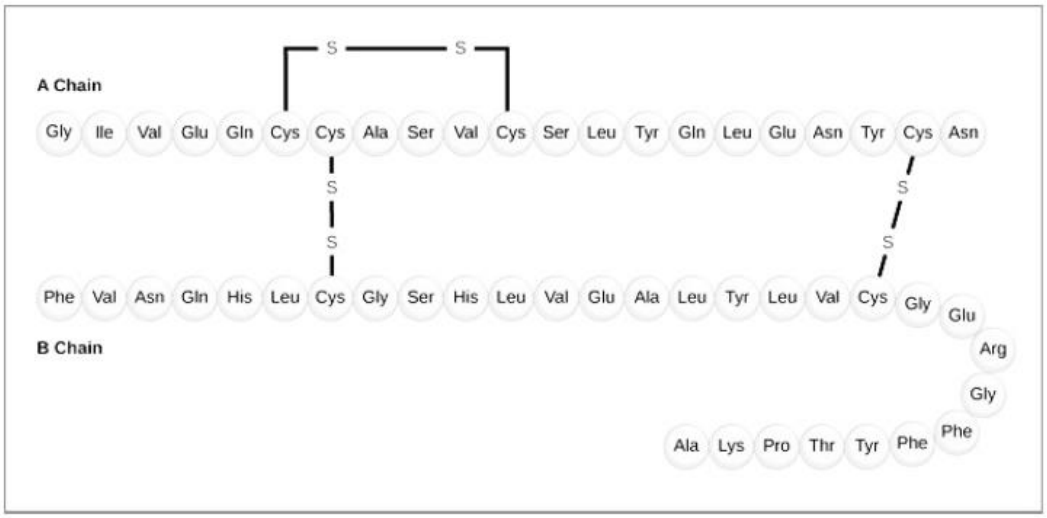


Figure 5 : structure biochimique de l'insuline [43]

2.3.2- BIOSYNTHESE

La synthèse de l'insuline est codée par un gène porté par le chromosome 11. Elle se déroule au sein des cellules β des IL, où la transcription et la traduction du gène permettent la formation d'un précurseur : la pré-pro-insuline (figure 6). Cette molécule, monocaténaire, est constituée d'un peptide signal, de la chaîne B et de la chaîne A, entre lesquelles s'intercale un peptide de connexion, ou peptide C. Au cours de l'insertion de la pré-pro-insuline dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER), le clivage du peptide signal permet d'obtenir la pro-insuline (chaîne B - peptide C - chaîne A). Après son passage dans le RER, la pro-insuline

est transportée dans des microvésicules intermédiaires vers l'appareil de Golgi, au niveau de la face cis de ses citernes. C'est dans cet organite que s'amorce la conversion de la pro-insuline en insuline. La conversion complète se poursuit dans les vésicules issues de la face trans de ces citernes. La maturation sera aussi subie par la vésicule elle-même, recouverte d'un revêtement de clathrine au sortir de la face trans.

Cette maturation est catalysée par deux endopeptidases, les prohormones convertases 2 et 3 (PC2 et PC3), et la carboxypeptidase H. L'action conjuguée de ces enzymes permet le clivage du peptide C, en libérant finalement l'insuline bicaténaire. Simultanément, la vésicule de sécrétion perd son revêtement de clathrine et devient également mature. Elle contient désormais deux entités bien distinctes : le peptide C et la molécule d'insuline [43].

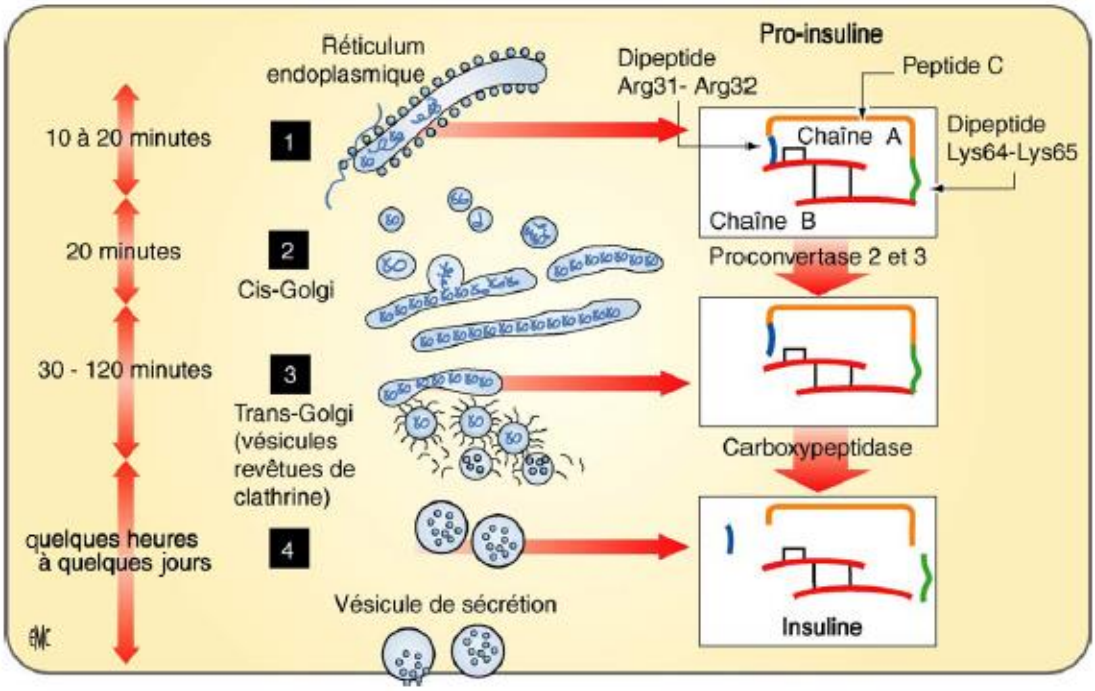


Figure 6 : processus de synthèse et sécrétion de l'insuline par la cellule β [43]

2.3.3- SECRETION : COUPLAGE STIMULATION-SECRETION

L'insuline et le peptide C sont sécrétés de façon équimolaire, par exocytose dans la circulation porte. Une cellule β humaine contient en moyenne dix mille vésicules de sécrétion. Mais seulement 5% environ contiennent de l'insuline et du peptide C prêts à être sécrétés ; le reste contient de la pro-insuline et va constituer le pool de réserve. Dans les conditions physiologiques, plus de 95% de l'hormone est sécrétée sous forme d'insuline et 5% sous forme de pro-insuline [43].

La majorité des vésicules sont retrouvées dans le cytoplasme, associées à des molécules d'ancrage du cytosquelette (microfilaments et microtubules), mais 1% est accolé à la membrane, prêt à fusionner avec cette dernière : c'est le pool immédiatement mobilisable dont l'exocytose met en lumière un couplage stimulation-sécrétion principalement Ca^{2+}-dépendant [43].

- ✓ **Etat de repos de la cellule β** [43]**:**
  - il existe un gradient entre la concentration cytosolique (10^{-7} mmol/l) et la concentration extracellulaire (10^{-3} mmol/l) de Ca^{2+}, favorisant une entrée passive de l'ion dans le cytosol. Le maintien de cette concentration cytosolique de Ca^{2+} est assuré par :
    - la pompe Ca^{2+}-ATPase membranaire, réalisant un transport actif sortant de l'ion, dont l'énergie provient de l'ATP qu'elle hydrolyse ;
    - la pompe Ca^{2+}-ATPase du RER et l'antiport Na^{+}/Ca^{2+} mitochondrial de la cellule β, réalisant cette fois-ci une entrée active de Ca^{2+} dans ces organites, où il est concentré ;
  - la membrane cellulaire présente un potentiel de repos (PR) tributaire du mouvement passif sortant du K^{+} à travers ses canaux sensibles à l'ATP ;

- la membrane cellulaire et celle des vésicules partagent un complexe protéique NSF/SNAP/SNARE : la protéine de fusion sensible à la N-éthylmaléimide (NSF), la protéine soluble d'attachement de la NSF (SNAP) et le récepteur de la SNAP (SNARE). L'association de part et d'autre (membrane vésiculaire et membrane plasmique) de ces molécules, association Ca^{2+}-dépendante, permet le rapprochement et la fusion des deux membranes.

✓ **Stimulation de l'exocytose des vésicules de sécrétion** (figure 7), en priorité, réalisée par le glucose [43]**:**

- le glucose pénètre dans la cellule ß par le transporteur membranaire GluT-2. Son métabolisme aboutit à la production, et à l'augmentation de la concentration cytosolique, d'ATP. Ce qui entraîne la fermeture des canaux membranaire à K^+ sensibles à l'ATP, avec également, augmentation de la concentration intracellulaire de K^+. Il en résulte une dépolarisation membranaire de la cellule β ;
- cette dépolarisation active les canaux calciques membranaires voltage-dépendants (VOC- Ca^{2+}) de type lent (type L) qui s'ouvrent, et réalisent une entrée massive d'ions Ca^{2+} dans la cellule. L'élévation de la concentration cytosolique du Ca^{2+} induit son relargage dans le cytoplasme par le RER et les mitochondries (effet CICR : Calcium-induced Calcium release) ;
- l'augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique permet l'association des molécules de fusion des membranes vésiculaire et cytoplasmique (complexe NSF/SNAP/SNARE). Les vésicules sont ainsi rendues « compétentes », ou aptes à la fusion : on parle de conditionnement des vésicules. On aboutit donc au rapprochement et à la fusion desdites membranes, et l'ouverture de la cellule β au voisinage d'un capillaire fenestré, où elle déverse son contenu vésiculaire.

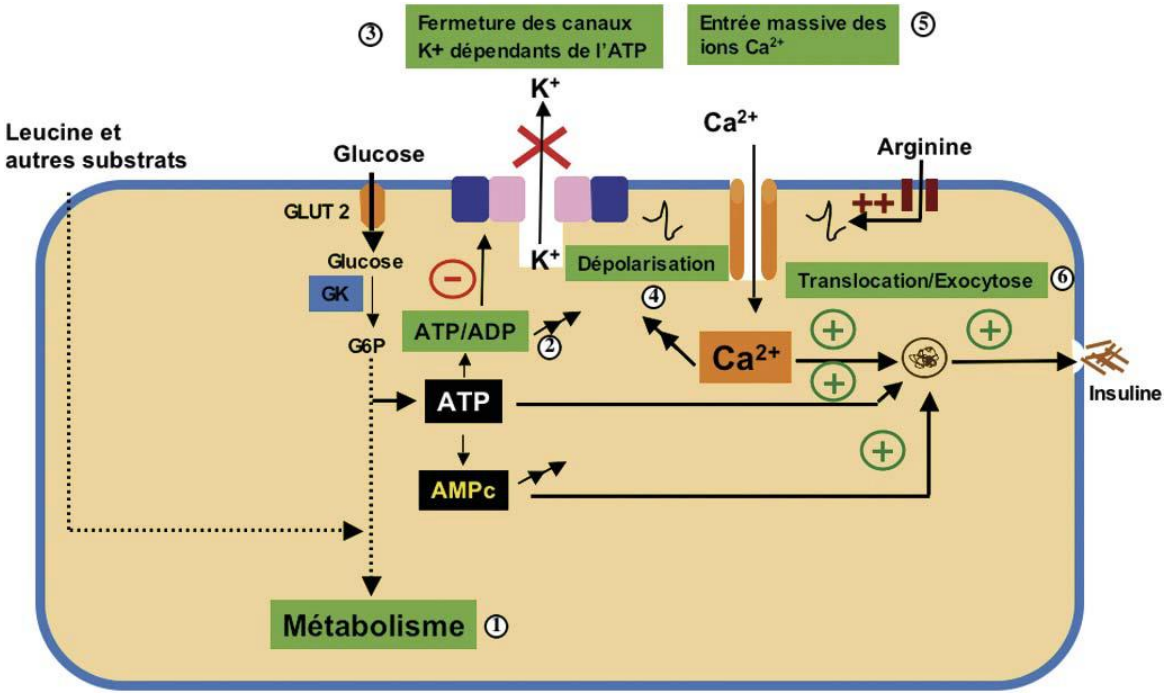


Figure 7 : schématisation du couplage stimulation-sécrétion de l'insuline par la cellule β [43]

1 : métabolisme du glucose et autres nutriments pour la génération de l'ATP

2 : augmentation [ATP] et baisse [ADP], donc augmentation du rapport ATP/ADP

3 : fermeture des canaux K^+-ATP dépendants

4 : dépolarisation membranaire ; génération d'un potentiel d'action

5 : entrée massive du Ca^{2+} dans le cytosol

6 : exocytose des molécules d'insuline.

La sécrétion d'insuline par ce pool vésiculaire immédiatement mobilisable constitue la première phase de sécrétion (ou sécrétion précoce). La seconde phase de sécrétion (ou sécrétion tardive) d'insuline correspondrait à deux phénomènes :

- ✓ un nouvel accolement et un nouveau processus de conditionnement de vésicules de sécrétion : le même mécanisme Ca^{2+}-dépendant est mis en jeu, à la différence que l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique va d'abord permettre

de désancrer quelques vésicules du cytoplasme pour un nouvel accolement à la membrane cellulaire, et un nouveau conditionnement ;

- ✓ la sécrétion, par des vésicules recrutées du pool de réserve, d'insuline nouvellement synthétisée à partir de la pro-insuline. Cela permet de constater que la sécrétion se poursuit tant que se maintient la stimulation de la cellule [43–45].

S'agissant de la cinétique, la sécrétion de l'insuline décrit un « pic précoce » (sécrétion précoce) et un « pic tardif » (sécrétion tardive). Ainsi, l'insuline a une sécrétion biphasique (figure 8), dont l'implication physiologique serait dans la sensibilisation des tissus-cibles à l'action de l'insuline par le pic précoce, et l'éviction d'une hyperinsulinémie et d'une hypoglycémie [43]. Le pic précoce a également une implication clinique, car sa disparition est une caractéristique majeure de l'altération de la fonction β-pancréatique dans le DT2 ; elle en est le signe biologique le plus précoce [43, 46].

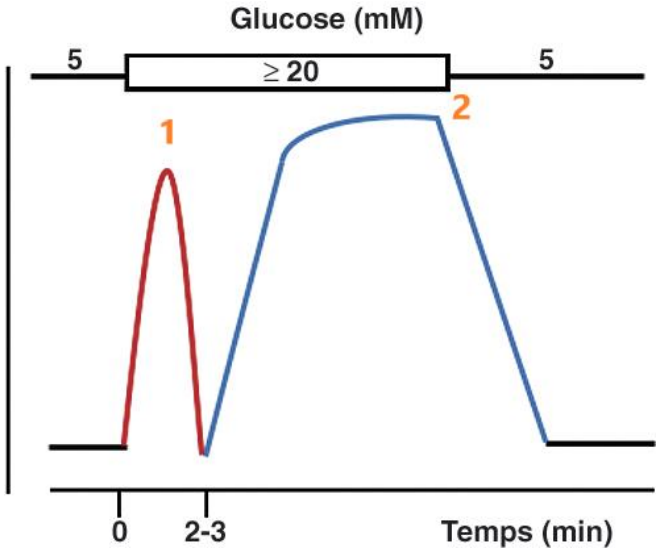


Figure 8 : représentation de la sécrétion biphasique de l'insuline en réponse à une stimulation constante au glucose [43]

1 : première phase de sécrétion ou pic précoce, rapide et transitoire.

2 : deuxième phase ou pic tardif, qui dure tant que le stimulus reste appliqué.

Une autre caractéristique de cette sécrétion insulinique, discontinue, est qu'elle est pulsatile : les impulsions périodiques de sécrétion d'insuline sont liées à la capacité intrinsèque de la cellule β à générer périodiquement des oscillations d'ATP, donc des dépolarisations membranaires, suivies d'augmentations de la concentration cytosolique de Ca^{2+} [47] (figure 9).

Bien que le glucose soit le stimulus prépondérant, la sécrétion d'insuline peut être stimulée par d'autres substrats énergétiques, entre autres les AA, dont l'arginine est l'insulinosécréteur le plus important (figure 7). Cependant, leur pouvoir stimulant est sous la dépendance de la glycémie : ce sont donc, des potentialisateurs de la sécrétion insulinique stimulée par l'hyperglycémie.

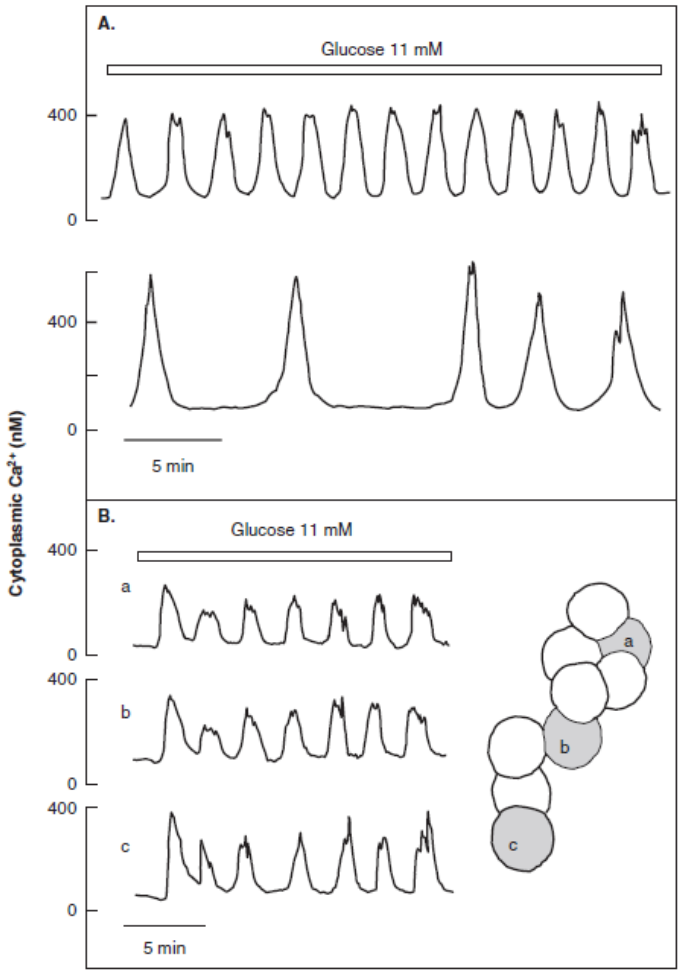


Figure 9 : schématisation des oscillations de la concentration cytosolique de Ca^{2+} de cellules β après stimulation par le glucose [47]

A : au niveau de deux cellules β isolées

B : au niveau de cellules β a, b et c au contact de leurs semblables

==> synchronisation des oscillations

2.3.4- REGULATION

Comme dans la plupart des cellules endocrines et des neurones, l'exocytose de l'insuline est régulée. Les variations d'insulinémie à court et à moyen terme sont majoritairement dues à cette régulation de l'exocytose plutôt qu'à la synthèse d'insuline. Les facteurs influençant cette régulation sont classés en trois groupes :

- ✓ les stimuli primaires (ou déclencheurs), au premier rang desquels se trouve le glucose. On y compte également les sulfonylurées et les glinides. En réalité, le seul vrai stimulus primaire est le glucose, car son effet s'exerce dans une gamme de concentrations physiologiques, alors que les caractéristiques des autres molécules ont été établies sur la base d'expériences in vitro, avec des concentrations largement supraphysiologiques. Cela assure, d'ailleurs une protection contre l'hypoglycémie, puisqu'aucune substance, si puissants soient ses effets, ne peut activer la sécrétion d'insuline si la glycémie est trop basse ;
- ✓ les stimuli secondaires (ou potentialisateurs, ou amplificateurs) ne peuvent exercer d'effet stimulant direct sur la sécrétion d'insuline qu'en présence d'un stimulus primaire (le glucose, dans les conditions physiologiques normales), dont ils amplifient alors l'effet stimulant sur la sécrétion d'insuline. On y retrouve tous les agents stimulants physiologiques, dont les substrats énergétiques et les hormones digestives, et la plupart des molécules à visée antidiabétique, actives vis-à-vis de la sécrétion d'insuline, autres que les sulfonylurées et les glinides ;
- ✓ les agents dits atténuateurs de la sécrétion d'insuline, qui sont capables de diminuer l'intensité de la réponse sécrétoire au glucose. Il s'agit des neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot, en particulier la NA, et de certaines hormones agissant par voie endocrine ou paracrine, comme la SST.

Dans l'organisme, le contrôle de la sécrétion d'insuline est réalisé selon un schéma général, qu'on peut résumer par une boucle de régulation dite « élémentaire » : les nutriments et substrats énergétiques circulants (glucose, AA, acides gras non estérifiés, corps cétoniques) stimulent la sécrétion d'insuline qui, en retour, abaisse leur concentration plasmatique. Des agents modulateurs, d'origine hormonale ou nerveuse, viennent se greffer sur cette boucle en amplifiant, ou atténuant, la réponse sécrétoire [43].

➢ CONTROLE DE LA SECRETION D'INSULINE PAR LE GLUCOSE

Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion insulinique. Il conditionne également la réponse sécrétoire à tous les autres stimuli ; c'est l'effet dit « permissif » du glucose [43].

❖ SECRETION D'INSULINE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION DE GLUCOSE

Les deux caractéristiques majeures de la réponse insulinosécrétoire au glucose sont la sensibilité et la rapidité. Une élévation brusque de la glycémie provoque une réponse insulinique rapide [43]. Au fil de cette élévation, la réponse observée dénote d'une réactivité pancréatique globale de plus en plus intense. Cela s'explique par le recrutement d'un nombre de plus en plus croissant de cellules β avec l'augmentation de la glycémie, les plus actives étant recrutées aux concentrations les plus faibles, les moins actives ne répondant qu'aux concentrations plus élevées [43, 48, 49].

2.3.5- MECANISMES D'ACTION

L'action de l'insuline sur ses cellules-cibles met en jeu un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase (figure 10). C'est un hétérodimère constitué de quatre sous-unités glycoprotéiques :

- ✓ deux sous-unités α de 130 kD exclusivement extracellulaires, reliées entre elles par des ponts disulfures, possédant chacune un site de liaison de l'insuline ;
- ✓ deux sous-unités β de 95 kD comportant, chacune, une petite portion extracellulaire, une portion transmembranaire et une portion cytoplasmique dotée d'un domaine tyrosine-kinase. Chaque sous-unité β possède un lien disulfure avec la sous-unité α homolatérale [50, 51].

La fixation de l'insuline sur son site au niveau d'une sous-unité α provoque une cascade d'événements [50–54] :

- ✓ rapprochement et transphosphorylation des sous-unités β sur des résidus tyrosine, entraînant l'activation du domaine tyrosine kinase ;
- ✓ phosphorylation par le domaine tyrosine kinase d'autres tyrosines présentes sur les sous-unités β : c'est l'autophosphorylation du récepteur sur son domaine tyrosine kinase, aboutissant à son activation complète ;
- ✓ phosphorylation par le récepteur activé d'autres molécules appelées substrats du récepteur de l'insuline (Insulin Receptor Substrates ou IRS dont les principaux sont : IRS-1, IRS-2, IRS-3 et IRS-4) ;
- ✓ activation de deux principales voies par les IRS :
    - la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), impliquée dans le captage tissulaire du glucose, la glycolyse, la glycogénogenèse, la synthèse protéique et le transport ionique ;

- la voie de la mitogen-activated-protein kinase (MAP kinase), intervenant essentiellement dans la prolifération et la différenciation cellulaires.

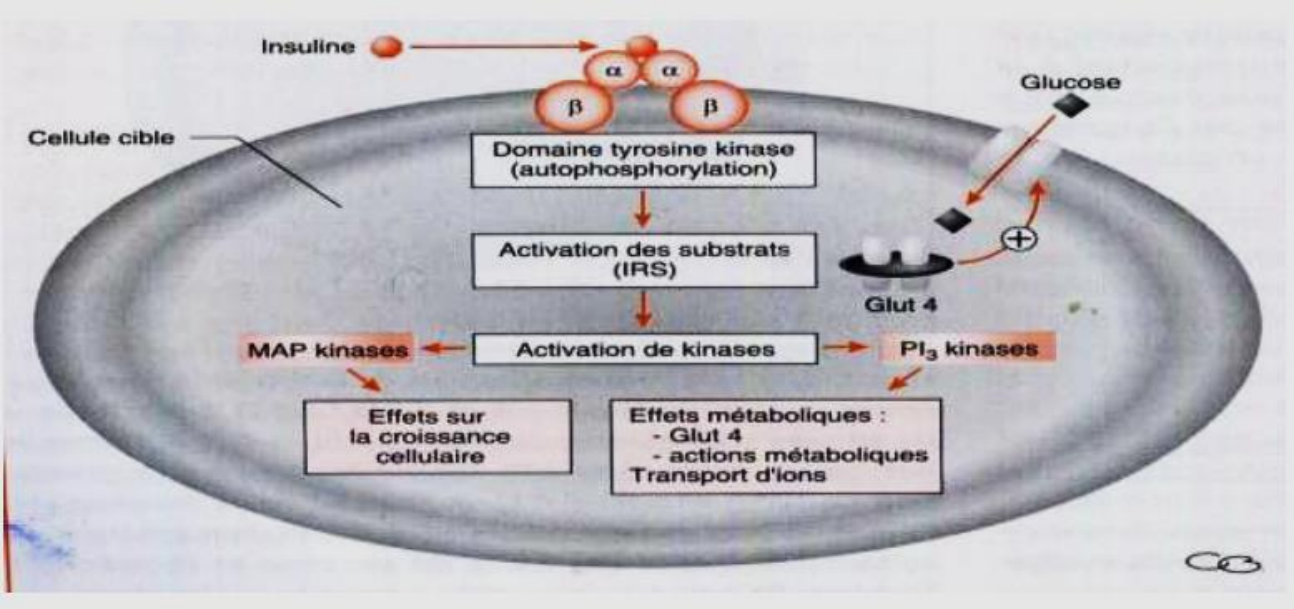


Figure 10 : représentation schématique des mécanismes d'action et effets physiologiques de l'insuline [55]

2.3.6- EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Les effets physiologiques de l'insuline s'exercent essentiellement sur le métabolisme des substrats énergétiques de l'organisme : glucides, lipides et protides. Ce sont plus précisément des effets anaboliques, répertoriés surtout, au niveau du foie, du muscle squelettique et du tissu adipeux.

➢ SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Plusieurs mécanismes interviennent dans l'action anti-hyperglycémiante de l'insuline, et permettent :

- ✓ l'augmentation du transport du glucose dans les cellules en stimulant la synthèse et l'insertion du GluT-4 à la membrane plasmique ;

- ✓ la stimulation de la glycolyse hépatique en activant les systèmes enzymatiques : glucokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase et pyruvate déshydrogénase ;
- ✓ la stimulation du stockage du glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse) en activant la glucokinase et la glycogène synthase dans le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux ;
- ✓ la diminution de la glycogénolyse hépatique en inhibant l'activité de la glycogène phosphorylase ;
- ✓ le ralentissement de la néoglucogenèse par action à deux niveaux : en freinant la production d'acides gras et d'AA à partir des stocks énergétiques, et en diminuant l'activité des enzymes hépatiques de la néoglucogenèse (fructose-1,6-biphosphate, phosphoénolpyruvate carboxylase (PEPCK), pyruvate carboxylase et glucose-6-phosphatase) [55].

➢ SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE

L'insuline facilite le stockage des graisses en stimulant la lipogenèse et en diminuant la lipolyse. Les deux principaux organes sont le foie et le tissu adipeux.

La sécrétion de l'insuline suite à l'apport de glucose entraîne la stimulation de la glycolyse avec formation de pyruvate. L'insuline stimule les trois étapes enzymatiques qui forment l'acide butyrique, premier acide gras à quatre (04) carbones :

- ✓ la transformation dans les mitochondries, du pyruvate en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase ;
- ✓ la transformation cytosolique d'acétyl-CoA en malonyl-CoA, par l'acétyl-CoA carboxylase ; et
- ✓ la condensation d'une molécule de malonyl-CoA avec une molécule d'acétyl-CoA, par l'acide gras synthase.

L'insuline augmente aussi l'activité de la lipoprotéine lipase, facilitant l'entrée des acides gras libres dans les adipocytes. Elle stimule également la production d'α-glycérophosphates à partir des trioses-phosphates, permettant l'estérification des acides gras. De même, elle inhibe la formation des corps cétoniques et la lipolyse en diminuant l'activité de la lipase hormonosensible [55].

- **SUR LE METABOLISME PROTIDIQUE**

L'insuline stimule le transport des AA dans de nombreux tissus, surtout les muscles squelettiques, et leur incorporation dans les protéines, entraînant ainsi une baisse de leur concentration sanguine. Elle diminue aussi l'activité des enzymes protéolytiques. Elle participe ainsi activement à la croissance et à la régénération tissulaire [55].

A concentrations élevées, l'insuline agit aussi sur le métabolisme hydro-électrolytique. Elle augmente le transfert intracellulaire ionique (K^+, Mg^{2+}, …), et stimule également la réabsorption tubulaire rénale des ions (Na^+, K^+, …) [55].

2.3.7- METABOLISME

L'insuline circule sous forme libre dans le courant sanguin. Elle a une demi-vie plasmatique d'environ 06 min. Après action au niveau des cellules-cibles, l'insuline est soit relâchée dans le milieu extracellulaire, soit endocytée avec son récepteur pour être dégradée. Ce dernier mécanisme est principalement hépatique, et se fait par inactivation enzymatique (hydrolyse par des métalloprotéinases) et réduction par rupture des ponts disulfures. Il est également rénal, effectué au niveau des cellules de l'épithélium du tubule proximal (après filtration glomérulaire), et conduit à la dégradation de l'insuline en AA ; ces derniers sont réabsorbés [56–58].

2.3.8- EXPLORATION ET EVALUATION DE L'ACTIVITE INSULINIQUE

2.3.8.1- TECHNIQUES D'EXPLORATION DE LA SECRETION INSULINIQUE

L'exploration de la sécrétion insulinique peut se faire par :

- ✓ localisation *in situ* par marquage immuno-histochimique ;
- ✓ traçage radioactif dans le courant plasmatique ;
- ✓ dosage radio-immunologique (technique de RIA), et
- ✓ dosage immuno-enzymatique (technique ELISA).

2.3.8.2- METHODES D'EVALUATION DE L'ACTIVITE INSULINIQUE

Le clamp euglycémique hyperinsulinémique : développé en 1979 [59], c'est la méthode directe de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline. Cette méthode consiste à infuser de l'insuline exogène à débit constant afin de provoquer une hyperinsulinémie qui va inhiber la production hépatique de glucose et augmenter le transport du glucose dans les tissus insulinosensibles. La glycémie est « clampée » à sa valeur mesurée à jeun (avant le début du protocole) ; c'est-à-dire qu'elle est maintenue constante grâce à une infusion variable de glucose exogène. L'estimation de la sensibilité à l'insuline est possible, généralement au bout de 1h à 2h environ, lorsque l'état d'équilibre est atteint ; l'intégralité du glucose perfusé est assimilée par les tissus insulinosensibles. Cette méthode est la plus fiable pour évaluer l'insulinosensibilité, mais n'est pas utilisée en routine clinique, car reposant sur un protocole extrêmement lourd, qui nécessite de nombreux prélèvements sanguins et une grande habitude de manipulation pour être fiable.

Les indices d'insulinosensibilité : ils peuvent être obtenus à partir de l'état basal, c'est-à-dire à jeun, ou lors de tests dynamiques.

- ✓ Indices basés sur les prélèvements à jeun :
  - Modèle HOMA (Homeostasis Model Assessment) : il est développé en 1985 [60]. Sa valeur s'obtient à partir de concentrations plasmatiques à jeun d'insuline (I0) et de glucose (G0). Il s'agit d'un modèle mathématique basé sur les réponses quantitatives des différents organes impliqués dans l'homéostasie du glucose. Nous avons :
    - l'indice HOMA-IR qui reflète surtout l'insulinorésistance hépatique. Il est calculé par la formule :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{I0} \times \text{G0}}{22{,}5}$$

      où I0 est l'insulinémie à jeun en µUI/ml, G0 est la glycémie à jeun en mmol/l et la constante 22,5 est un facteur de normalisation ;
    - l'indice HOMA-S qui reflète la sensibilité hépatique à l'insuline, et est calculé à partir de I0 et G0 grâce à un modèle informatique, appelé HOMA 2 et développé à l'université d'Oxford [61].

      Il est difficile d'utiliser ces indices pour obtenir des valeurs quantitatives au niveau individuel car ils présentent de grandes variabilités. L'absence de standardisation du dosage de l'insuline rend difficile les comparaisons entre les différentes études ayant recours à l'indice HOMA-IR, et il n'existe pas de seuil d'insulinorésistance défini.
    - d'autres méthodes :

- rapport glycémie/insulinémie ;
- FIRI (Fasting Insulin Resistance Index);
- QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).

✓ Indices basés sur les tests dynamiques :

- Minimal Model (MINMOD) : il repose sur une hyperglycémie provoquée par voie veineuse, associée à une modélisation mathématique des cinétiques de la glycémie et de l'insulinémie, suivies par vingt-huit prélèvements sanguins sur 180mn [62]. Ce modèle fournit des informations sur la sensibilité à l'insuline des tissus, ainsi que sur l'effet du glucose sur sa propre disparition, indépendamment de toute élévation de l'insulinémie ;
- indice d'insulinosensibilité de Matsuda (ISI-MATSUDA) : il est déterminé au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), par la formule suivante :

$$\text{ISI-MATSUDA} = \frac{10.000}{\sqrt{\text{glycémie basale} \times \text{insulinémie basale}} \times \sqrt{\text{glycémie moyenne post-charge} \times \text{insulinémie moyenne post-charge}}}$$

avec la glycémie en mg/dl et l'insulinémie en µUI/ml. La composante à jeun reflète la sensibilité hépatique, alors que la moyenne des valeurs dynamiques représente principalement la sensibilité du muscle squelettique.

L'évaluation de la fonction β-pancréatique : appréciation qualitative et quantitative de la sécrétion d'insuline, elle est beaucoup plus délicate que l'évaluation de la sensibilité à l'insuline, car elle est sujette à de nombreux biais d'interprétation. Cette évaluation se fait au cours de différents tests dynamiques, mais ces derniers étudient des aspects très différents de la fonction β. Parmi les moyens d'évaluation, on retrouve :

- ✓ l'indice HOMA-β qui mesure la fonction de la cellule β-pancréatique à jeun. Il est calculé à partir de I0 et G0 grâce au modèle informatique HOMA 2 [61] ;
- ✓ l'indice insulinogénique servant à évaluer la réponse insulinique précoce. Il est évalué au cours d'une HGPO, qui va explorer l'insulinosécrétion provoquée par un ensemble de stimuli métaboliques, hormonaux et neurologiques. Cet indice est calculé par la formule suivante :

$$\text{Indice insulinogénique} = \frac{\text{Insulinémie 30min} - \text{Insulinémie 00min}}{\text{Glycémie 30min} - \text{Glycémie 00min}}$$

- ✓ l'épreuve d'hyperglycémie intraveineuse, qui permet d'étudier, soit la réponse précoce explorant la réactivité de la cellule β au stimulus glucose, soit la réponse tardive, représentative des capacités de synthèse ;
- ✓ le clamp euglycémique hyperinsulinémique, qui offre l'avantage de pouvoir bien étudier la sécrétion tardive d'insuline, en plus de la sécrétion précoce ;
- ✓ des tests explorant le clivage de la pro-insuline ou la pulsatilité de l'insulinosécrétion.

2.4- GLUCAGON

2.4.1- STRUCTURE

Le glucagon est, tout comme l'insuline, une hormone peptidique. C'est une molécule monocaténaire faite de vingt-neuf (29) AA, et ayant un poids moléculaire de 3,485 kD [8].

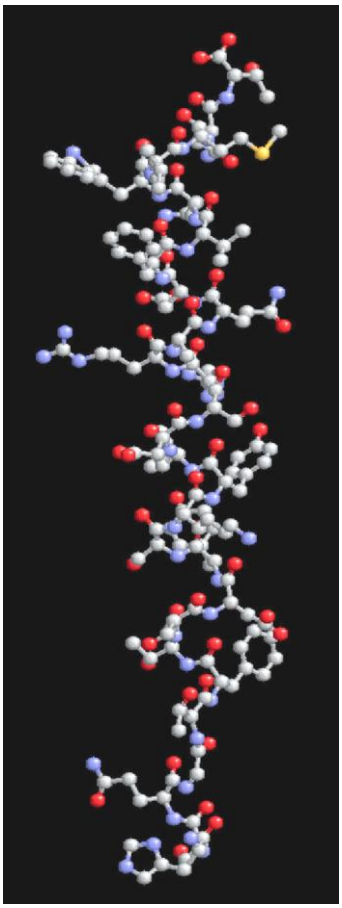


Figure 11 : structure moléculaire du glucagon [9]

2.4.2- BIOSYNTHESE

La synthèse du glucagon est codée par un gène situé sur le chromosome 2 [63]. La transcription et la traduction de ce gène produit le pré-pro-glucagon, précurseur du glucagon. C'est un polypeptide monocaténaire comportant (figure 12) :

- ✓ un peptide signal ;
- ✓ le glicentin-related pancreatic peptide (GRPP);

- ✓ le glucagon ;
- ✓ l'intervening peptide 1 (IP-1) ;
- ✓ le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ;
- ✓ l'intervening peptide 2 (IP-2), et
- ✓ le glucagon-like peptide 2 (GLP-2).

Le gène du pré-pro-glucagon est exprimé dans plusieurs organes : l'intestin, l'estomac, le cerveau et le pancréas. Au niveau du pancréas, il s'exprime dans les cellules α des IL. Selon l'organe et le matériel enzymatique qu'il contient, la synthèse donne l'un des peptides sus-cités. Ainsi, dans les IL, le clivage du peptide signal du pré-pro-glucagon libère le pro-glucagon (figure 12), lui aussi, clivé par plusieurs enzymes protéolytiques, dont la plus notable est la PC2. De tous ces clivages, résulte le glucagon [8, 64, 65].



Figure 12 : représentation schématique des précurseurs du glucagon [64]

PS: peptide signal GRPP: glicentin-related pancreatic peptide

IP1: intervening peptide 1 IP2: intervening peptide 2

GLP-1: glucagon-like peptide 1 GLP-2: glucagon-like peptide 2

2.4.3- SECRETION

Tout comme l'insuline dans les cellules β, le glucagon produit dans les cellules α est stocké dans des vésicules de sécrétion, et libéré par exocytose dans la circulation portale [43, 64]. Mais les mécanismes de cette exocytose, c'est-à-dire du couplage stimulation-sécrétion, contrairement à ceux de la cellule β, ne sont pas encore établis avec certitude [66]. Un phénomène demeure clair : comme dans toute cellule réalisant l'exocytose, les étapes allant du conditionnement des granules de sécrétion jusqu'à la fusion avec la membrane cellulaire et l'exocytose proprement dite sont dépendantes de l'augmentation de la concentration cytosolique du Ca^{2+} [43, 44, 64, 66, 67]. Toutefois, les mécanismes générant cette augmentation au sein de la cellule α, surtout dans un contexte d'hypoglycémie, demeurent hypothétiques, malgré une pléthore d'études menées sur la question. De ces travaux, nous pouvons ressortir trois volets explicatifs.

- **BASES IONIQUES ET METABOLIQUES DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE α**

La membrane de la cellule α possèderait plusieurs types de canaux ioniques, la rendant sensible à différents courants [64, 66, 68–71]:

- ✓ canaux K^+/ATP ;
- ✓ VOC sodiques (Na^+) sensibles à la tétrodotoxine (TTX) ;
- ✓ VOC calciques (Ca^{2+}) de type L, P/Q et T ;
- ✓ VOC potassiques (K^+) de type A.

Du point de vue métabolique, la cellule α présenterait, à de basses valeurs de glycémie, un ratio ATP/ADP élevé, ce qui permettrait d'entretenir une activité électrique basale constamment régénérée [68, 72]. De plus, contrairement à la cellule β qui exprime le GluT2, la membrane cellulaire α exprime le GluT-1, de plus grande affinité pour le glucose qu'il lie à très faible concentration [68, 73].

➢ ACTIVITE ELECTRIQUE ET SECRETION DE GLUCAGON.

✓ En hypoglycémie [66, 68, 69, 74–76].

A de faibles taux sériques en glucose, le métabolisme du glucose, capté par les GluT-1 de la cellule α, produit de l'ATP, avec un ratio ATP/ADP élevé. Ce niveau d'ATP est suffisant pour maintenir les canaux K^+/ATP partiellement ouverts, et de ce fait, générer des dépolarisations membranaires (figure 13A). Ceux-ci entraînent l'ouverture des VOC-Na^+ sensibles à la TTX, qui font entrer le Na^+ et générer un potentiel d'action. Göpel *et al.* dans une étude sur des cellules α de souris en 2000 [77] rapportaient que les VOC-Na^+ sensibles à la TTX s'activeraient pour des dépolarisations membranaires de l'ordre de - 40 mV à -10 mV, permettant la naissance d'un potentiel d'action. En deçà, les canaux demeurent fermés.

Le potentiel d'action généré permet l'ouverture des VOC-Ca^{2+} de type transitoire (type T) et de type P/Q, avec entrée de Ca^{2+} et augmentation de la concentration calcique cytosolique, qui déclenche le conditionnement des vésicules de sécrétion, leur migration et leur fusion à la membrane pour la sécrétion du glucagon.

L'activité électrique stimulerait également l'ouverture des VOC-K^+ de type A. Ces derniers laissent sortir du K^+, repolarisant ainsi la membrane et facilitant le retour à l'état de repos (état fermé) des canaux inactivés après dépolarisation membranaire (VOC sodiques et calciques) [68].

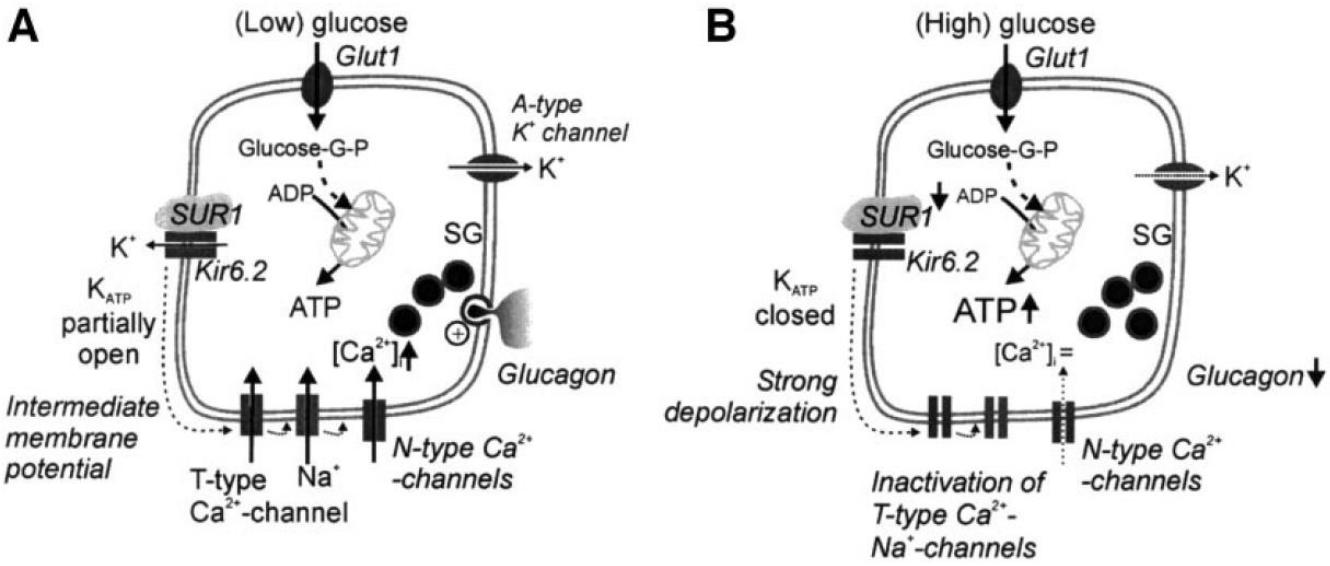


Figure 13 : mécanismes schématisés de sécrétion du glucagon chez la souris [68]

A : activité à glycémie basse B : activité à glycémie élevée

SUR1 : récepteur des sulfonylurées de type 1, sous unité du canal K^+/ATP

Kir6.2 : sous-unité constituant le pore du canal K^+/ATP

N-type Ca^{2+}-channel : canal calcique de type N (homologue fonctionnel probable du canal Ca^{2+} de type P/Q chez l'homme)

- Phénomène SOCE (store-operated Calcium Entry)

Concernant le Ca^{2+}, certaines études évoquent la déplétion de sa réserve intracellulaire, à de basses concentrations sériques en glucose, conduisant à la naissance d'un courant membranaire dépolarisant, qui participe à la génération de l'activité électrique et stimule la sécrétion de glucagon. Plus explicitement, cette théorie indique qu'en période d'" hypoglycémie ", la pompe Ca^{2+}/ATPase du RER, principale réserve calcique intracellulaire est relativement inhibée, et ne peut compenser la déplétion en Ca^{2+} du réticulum. Cet état de vidange active une molécule transmembranaire de cet organite, la STIM1 (stromal-interacting molecule 1) [78], qui va s'oligomériser, et interagir avec le canal membranaire

calcique Orai1 (formé par l'association de protéines membranaires Orai1) [79], encore appelée SOC (store-operated cation channel). Activé par cette interaction, le SOC facilite un courant membranaire dépolarisant, qui ouvre les VOC-Ca^{2+} de type L (figure 15). Il s'en suit une entrée de Ca^{2+}, qui va participer à l'exocytose des vésicules de sécrétion. Ce mécanisme d'entrée de Ca^{2+} initiée par la réserve calcique est appelé SOCE (Store-Operated Calcium Entry) [68, 69, 71, 78, 80, 81].

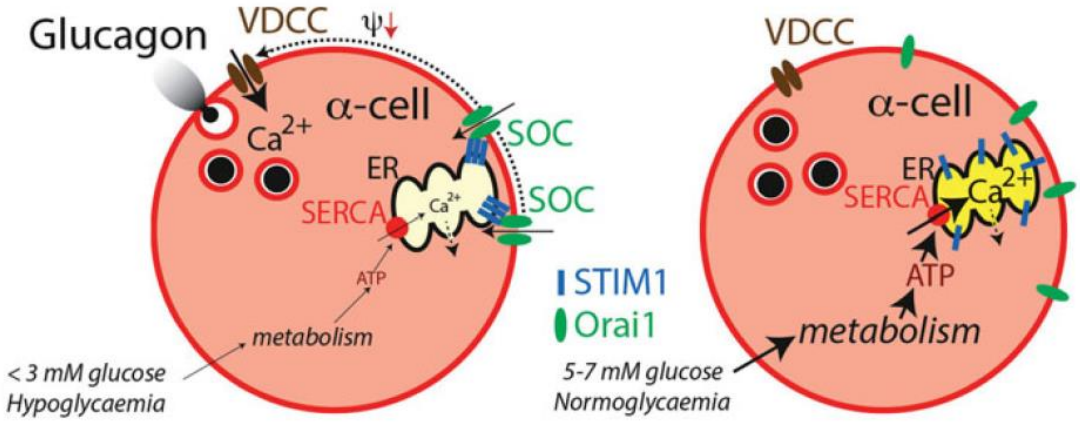


Figure 14 : schématisation du mécanisme SOCE [71]

ER : réticulum endoplasmique

SERCA : pompe Ca^{2+}/ATPase de réticulum endoplasmique

VDCC : VOC-Ca^{2+}

Ψ : courant membranaire dépolarisant

- ✓ En euglycémie, voire en hyperglycémie [66, 68, 71].

Plusieurs mécanismes ont été énoncés pour expliquer l'inhibition de la sécrétion glucagonique en contexte d'euglycémie et d'hyperglycémie. Le plus évoqué, cependant, est celui de l'inhibition de la sécrétion de glucagon par un phénomène de dépolarisation membranaire de la cellule α (figure 13B) :

- le métabolisme du glucose capté par les GluT-1 produit de l'ATP et élève le rapport ATP/ADP de base ;

- l'augmentation de ce rapport aboutit à la fermeture des canaux K^+/ATP et la génération d'une importante dépolarisation membranaire ;
- cette dépolarisation membranaire entraîne l'inactivation des VOC-Na^+ sensibles à la TTX, inhibant le flux entrant de Na^+. Göpel *et al.*, toujours en 2000 sur des souris [77], relevaient que cette inactivation intervenait pour des dépolarisations membranaires au-delà de -10 mV, réduisant l'amplitude du potentiel d'action ;
- la réduction du flux de Ca^{2+} par les VOC-Ca^{2+} de type P/Q s'en suit. Il en résulte une inhibition des phénomènes d'exocytose.

Par rapport au mécanisme SOCE, en situation de glycémies élevées, la pompe Ca^{2+}/ATPase est fournie en ATP et assure la réplétion active en Ca^{2+} du RER ; ce qui inhibe l'activité des STIM1 et la formation des canaux Orai1. Ainsi, il n'y a pas d'influx calcique par les VOC-Ca^{2+} de type L. Il en résulte, une fois de plus, l'inhibition de l'exocytose du glucagon (figure 14).

Il est à noter que l'activité calcique décrite au niveau de la cellule α est oscillatoire, comme dans la cellule β, ce qu'a démontré une étude menée en 2012 [66] ; d'où une sécrétion pulsatile du glucagon, comme celle de l'insuline (figure 15).

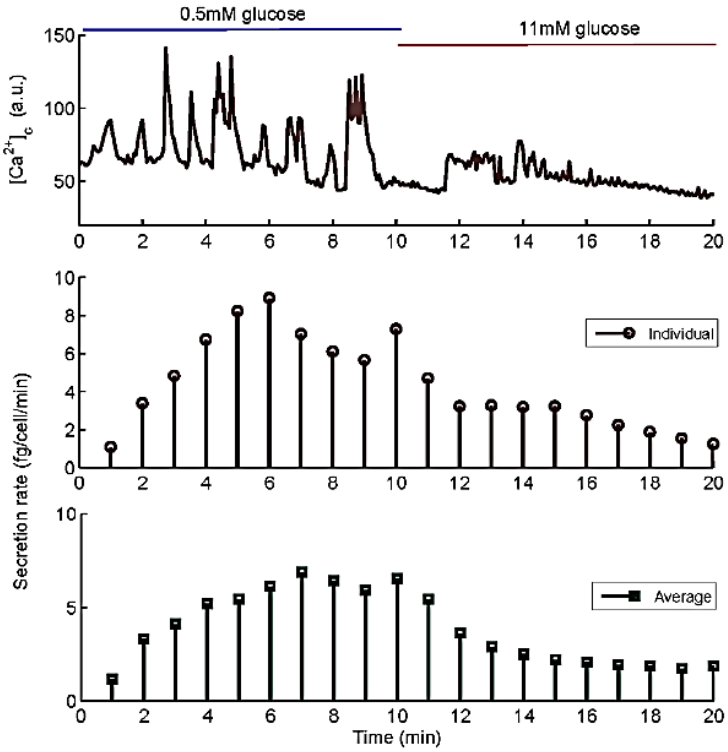


Figure 15 : graphiques montrant, en fonction de la glycémie, les oscillations de l'activité calcique α-pancréatique et les pulsations sécrétoires concomitantes pour une cellule isolée (second graphe) et un ensemble de cellules (troisième graphe) chez des souris [66]

Dans cette même étude, il était démontré l'inhibition de la sécrétion glucagonique par l'hyperglycémie, mais également, la diminution de cette sécrétion par ajout d'insuline, même en situation d'hypoglycémie (figure 16). Cela a permis de déduire qu'en cas d'hyperglycémie, entraînant la sécrétion d'insuline, l'inhibition de la sécrétion de glucagon est potentialisée par l'insuline. Semblables résultats avaient été retrouvés dans une précédente étude en 2011 [82], mettant donc en lumière une voie de régulation paracrine de l'activité α-pancréatique.

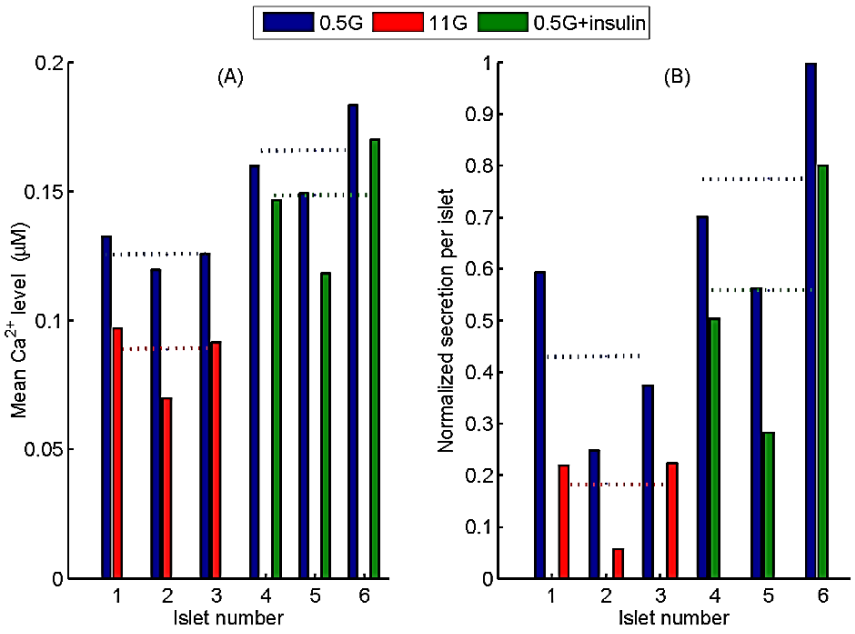


Figure 16 : histogrammes montrant les effets de la glycémie, basse et élevée, et de l'insuline associée à une glycémie basse, sur les activités calcique et sécrétrice des cellules α de souris [66]

Au compte de la régulation paracrine de l'activité de la cellule α, en 2009, des travaux menés sur les sécrétions pulsatiles d'insuline, de glucagon et de somatostatine, retrouvaient une relation antisynchrone entre les pulsations des sécrétions insulinique et glucagonique (figure 17) ; ainsi, concomitamment, un relargage d'insuline par la cellule β correspond à un temps de suppression de la sécrétion de glucagon par la cellule α, et inversement [83].

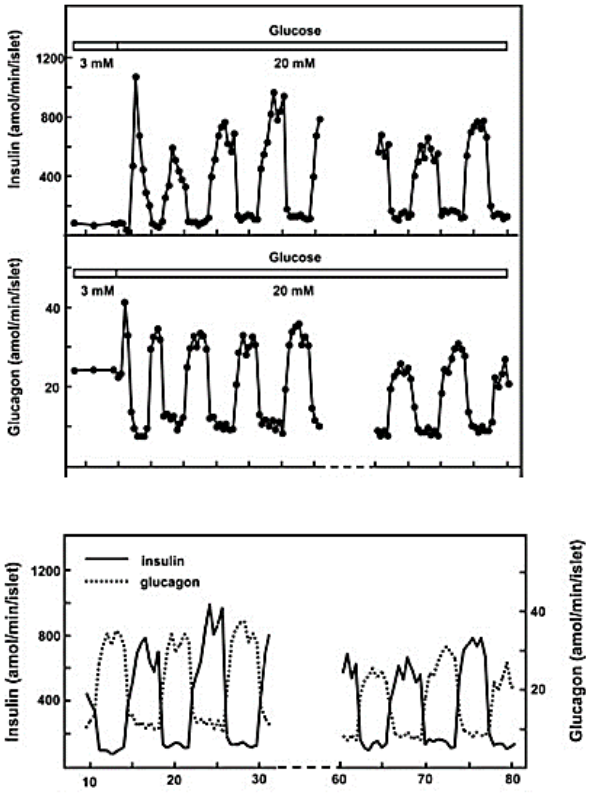


Figure 17 : graphiques montrant les pulsations anti-synchrones de l'insuline et du glucagon (images combinées à partir des graphiques de Hellman *et al.*) [83]

2.4.4- REGULATION

La sécrétion du glucagon est régulée par plusieurs facteurs, résumés dans le tableau suivant :

Tableau II : facteurs de régulation de la sécrétion de glucagon [84]

	Facteurs excitateurs	Facteurs inhibiteurs
Substrats énergétiques	✓ glucose (hypoglycémie), et ✓ AA.	✓ glucose (hyperglycémie), et ✓ acides gras.
Facteurs hormonaux	✓ incrétine : glucose-dependant insulinotropic peptide (GIP) ; ✓ hormones digestives : - oxyntomoduline, et - cholécystokinine (CCK)	✓ glucagon ; ✓ incrétine : GLP-1 ✓ facteurs paracrines provenant des : - cellules β : · insuline ; · amyline ; · acide-γ-aminobutyrique (GABA), et · zinc ; - cellules δ : somatostatine
Système nerveux végétatif	✓ système nerveux parasympathique ; ✓ récepteurs β-adrénergiques	✓ récepteurs α-adrénergiques
Autres facteurs	✓ exercice physique ; ✓ stress	-

2.4.5- MECANISMES D'ACTION

L'activité « hyperglycémiante » du glucagon se réalise principalement dans le foie, où il promeut la glycogénolyse et la néoglucogenèse au niveau des hépatocytes. Le récepteur du glucagon (GCGR) est de la catégorie des récepteurs couplés aux protéines G. Son action fait intervenir l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) comme second messager. Ainsi :

- ✓ la liaison du glucagon au GCGR entraîne l'activation de la protéine G associée au récepteur ;
- ✓ la protéine G activée active à son tour, l'adénylate cyclase. Cette dernière catalyse la conversion de l'ATP en AMPc dans le cytoplasme de la cellule-cible,
- ✓ l'AMPc active la protéine-kinase A (PKA). Cette enzyme va catalyser, dans les hépatocytes, des phosphorylations de divers composés chimiques, dont l'activation ou l'inhibition vont déterminer « les activités hyperglycémiantes » du glucagon [8].

- ➢ **STIMULATION DE LA GLYCOGENOLYSE ET INHIBITION DE LA GLYCOGENOGENESE** [85]

La PKA catalyse la phosphorylation et l'activation de la glycogène phosphorylase kinase qui, une fois activée, phosphoryle et active, à son tour, la glycogène-phosphorylase. Cette dernière enzyme phosphoryle le glycogène et entame le fractionnement du polymère, aboutissant au glucose-6-phosphate (G6P), lui-même converti en glucose par l'intermédiaire de la glucose-6-phosphatase (G6Pase), une enzyme dont l'expression et l'activité sont potentialisées par la liaison glucagon-GCGR.

Elle phosphoryle également la glycogène-synthase, inhibant ainsi son activité de synthèse du glycogène.

➢ STIMULATION DE LA NEOGLUCOGENESE ET INHIBITION DE LA GLYCOLYSE [85]

La glycolyse est une chaîne de dix réactions, subdivisé en 03 grandes phases, visant la dégradation du glucose en pyruvate, avec fourniture de l'organisme en énergie sous forme d'ATP. Son inhibition par le glucagon est faite à deux niveaux :

- ✓ inhibition de la conversion du F6P en F(1,6)P2 à la première phase : le F6P est phosphorylé en F(1,6)P2 par la phosphofructokinase-1 (PFK-1). L'activité de cette enzyme est stimulée par la présence de F(2,6)P2, dont la formation est catalysée par la PFK-2. Le glucagon inhibe l'activité de la PFK-2 par l'intermédiaire de la PKA activée qui la phosphoryle, entraînant la réduction de la concentration cytosolique de F(2,6)P2, avec inhibition de l'activité de la PFK-1 ;
- ✓ inhibition de la pyruvate kinase (PK) à la troisième phase : la PK catalyse le transfert du groupement phosphate du PEP vers l'ADP, aboutissant au pyruvate et à l'ATP. Le glucagon inhibe l'activité de la PK en
  - induisant sa phosphorylation par l'intermédiaire de la PKA activée qui la phosphoryle ;
  - inhibant la transcription de son gène, et
  - augmentant la dégradation de son ARN-m.

La néoglucogenèse est également une chaîne réactionnelle de dix étapes, visant la conversion du pyruvate en glucose. Mais seulement 03 étapes, qui sont les réactions inverses des étapes irréversibles de la glycolyse, sont catalysées par la PKA :

- ✓ la conversion de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate (PEP) : le pyruvate présent dans le cytoplasme est converti dans la mitochondrie, en oxaloacétate, puis en malate, qui passe de la mitochondrie au cytoplasme. Le malate cytoplasmique est transformé en oxaloacétate. Ce dernier, sous

l'action de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), est phosphorylé en phosphoénolpyruvate (PEP). L'expression de cette enzyme est PKA-dépendante. En effet, la PKA activée par la liaison glucagon-GCGR phosphoryle la protéine liant le domaine de réponse de l'AMPc (CREB-protein), domaine appartenant à l'ARN messager (ARN-m) de la PEPCK, dont l'expression dans l'hépatocyte est augmentée par le glucagon. Ainsi, la liaison de la protéine CREB phosphorylée au domaine de réponse de l'AMPc sur l'ARN-m déclenche une cascade réactionnelle qui augmente la transcription du gène de la PEPCK, donc l'activité de production du PEP ;

- ✓ la formation du fructose-6-phosphate (F6P) : le PEP, à la suite de plusieurs réactions, est transformé en glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P), qui peut rester intact ou s'isomériser en dihydroxyacétone-phosphate. Sous l'action de la fructose-1,6-biphosphatase (FBPase-1), le G3P, tout comme son isomère, est hydrolysé en fructose-1-6-biphosphate [F(1,6)P2], puis converti en fructose-6-phosphate (F6P). L'activité de la FBPase-1 est aussi PKA-dépendante. En effet, l'activité de la FBPase-1 est inhibée par la présence du fructose-2,6-biphosphate [F(2,6)P2], obtenu par la phosphorylation du F6P, réaction catalysée par la 6-phosphofructo-2-kinase (PFK-2). Cette dernière enzyme est elle-même inhibée par la PKA activée, ce qui va lever l'inhibition de la FBPase-1 ;
- ✓ la formation du glucose : le F6P est isomérisé en G6P. Le G6P est converti en glucose, sous l'action de la G6Pase, dont l'activité est potentialisée par le glucagon.

2.4.6- EFFETS PHYSIOLOGIQUES

➢ SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Le glucagon augmente la production hépatique du glucose en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse, et en diminuant la synthèse de glycogène [8, 55].

➢ SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE

Les effets s'exercent sur le tissu adipeux et le foie : dans le tissu adipeux, le glucagon stimule la lipase hormonosensible et la lipolyse avec la libération de glycérol et d'acides gras libres à partir des triglycérides. Le glycérol est utilisé dans le foie pour la néoglucogenèse et l'estérification des acides gras, et les acides gras libres, comme substrats énergétiques dans les muscles squelettiques et le foie. Au niveau du foie, le glucagon stimule la β-oxydation des acides gras libres et leur transformation en corps cétoniques. Il diminue aussi la lipogenèse [55].

➢ SUR LE METABOLISME PROTIDIQUE

Le glucagon a un effet protéolytique mineur : il agit surtout sur le foie et le tissu adipeux, alors que les protéines sont stockées principalement dans les muscles squelettiques. Dans le foie, le glucagon oriente l'utilisation des AA vers la néoglucogenèse et non pas vers la synthèse protéique [55].

2.4.7- METABOLISME

Le glucagon circule sous forme libre dans le plasma. Une fois sécrété, il a une demi-vie de 03 min à 06 min. Après action au niveau des cellules-cibles, son catabolisme suit le même processus que celui de l'insuline, processus commun à diverses hormones peptidiques [58] : endocytose du couple glucagon-GCGR, puis dégradation soit hépatique (inactivation enzymatique par des métalloprotéinases),

soit rénale (au niveau des cellules épithéliales du tubule proximal, où le glucagon est dégradé en AA, qui sont réabsorbés vers la circulation sanguine) [58, 86].

2.4.8- EXPLORATION DE LA SECRETION GLUCAGONIQUE

L'exploration de l'activité glucagonique peut se faire par :

- ✓ localisation *in situ* par marquage immuno-histochimique ;
- ✓ traçage radioactif dans le courant plasmatique ;
- ✓ dosage radio-immunologique (technique de RIA) ;
- ✓ dosage immuno-enzymatique (technique ELISA).

Les méthodes d'exploration les plus souvent utilisées sont le clamp euglycémique et l'HGPO.

2.5- DIABETE SUCRE

2.5.1- HISTORIQUE

Le terme "diabète" est issu de l'étymon grecque "diabêtês", qui signifie littéralement « passer à travers ». Les premières descriptions de la symptomatologie diabétique remontent à la préhistoire, vers 1550 avant Jésus-Christ, et désignaient tout trouble métabolique impliquant une polyurie. Le diabète sucré, défini plus tard en 1833, en est une variante, dans laquelle le glucose sanguin « passe à travers » les reins ; ce qui aboutit à des urines sucrées [87, 88].

Les premières explorations de la pathologie ont permis d'en déterminer la cause insulinique par défaut de sécrétion pancréatique. Puis, son évolution et ses manifestations, avec ou sans dysfonction pancréatique, et leurs contextes, ont conduit à une classification du diabète sucré, réadaptée au fil des découvertes sur cette maladie. La classification actuellement utilisée est celle de l'American Diabetes Association (ADA) [2, 21, 89] :

- ✓ le diabète de type 1 (DT1), affection auto-immune, caractérisée par la destruction des cellules ß du pancréas, donnant une insulinodéficience. Le DT1 survient généralement chez l'enfant et l'adolescent ;
- ✓ le DT2, résultant de la résistance des tissus périphériques à l'insuline (insulinorésistance), et de l'incapacité de la sécrétion insulinique à compenser cette résistance périphérique. Ce type de diabète survient majoritairement chez l'adulte et le vieillard ;
- ✓ le diabète gestationnel, défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse ;
- ✓ les autres diabètes spécifiques, qui sont des diabètes secondaires à :
    - des défauts génétiques des cellules β-pancréatiques ;
    - des défauts génétiques de l'action insulinique ;
    - des pathologies du pancréas exocrine ;
    - des endocrinopathies ;
    - une cause iatrogène (corticothérapie au long cours, traitement par les diurétiques thiazidiques, …) ;
    - des infections (rubéole congénitale, infection à Cytomégalovirus) ;
    - des défauts du système immunitaire (formes rares de diabètes à médiation immunitaire) ;
    - des syndromes génétiques (syndrome de Klinefelter, de Turner, …).

2.5.2- EPIDEMIOLOGIE

A l'échelle mondiale, la prévalence du diabète sucré connaît une croissance continue. Estimé à 108 millions en 1980 [3], le nombre de diabétiques adultes, entre 20 ans et 79 ans, est passé de 151 millions en 2000 [2], à 422 millions, plus du double, en 2014 [3], puis à 463 millions en 2019 [2].

En 2021, Les dernières estimations étaient de 537 millions de malades diagnostiqués, et de 240 millions de diabétiques ignorant leur statut, dont 90% vivent dans les régions pauvres du monde. Les prévisions pour les prochaines années sont de 643 millions pour 2030 et de 783 millions pour 2045 [1].

En Afrique, la prévalence du diabète était de 3,2% en 2009, puis de 3,3% en 2017 [90]. En 2019, elle oscillait entre 4% et 7% dans la plupart des régions du continent [2]. Au Bénin, cette prévalence est passée de 1,1% en 2001 [91], à 2,6% en 2008 [92] et à 5,1% en 2016 [93].

Concernant la mortalité, son évolution est similaire à celle de la prévalence. En 2012, 1,5 millions de décès dans le monde ont été directement imputables au diabète, le classant huitième ($8^{ème}$) cause mondiale de décès [3]. En 2015, ce chiffre est passé à 5 millions [94]. En 2021, il était de 6,7 millions [1].

Toutefois, les statistiques s'accordent sur la prépondérance du DT2 : une proportion d'environ 90% au sein de la population diabétique, contre 5% à 10% pour le DT1 [2, 3]. Sa prévalence s'accroît de manière exponentielle et, selon les prévisions de l'OMS, plus de 300 millions d'individus seront diabétiques de type 2 en 2025 [7].

Au niveau du prédiabète, les estimations en 2021 étaient de 319 millions d'hyperglycémies à jeun (HGJ) et de 541 millions d'intolérants au glucose [1].

2.5.3- PREDIABETE ET DIABETE DE TYPE 2

2.5.3.1- PHYSIOPATHOLOGIE

Le DT2 résulte de la combinaison, à des degrés variables, d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Son installation lente et insidieuse passe par la phase silencieuse de prédiabète, elle-même caractérisée par l'insulinorésistance.

- **INSULINORESISTANCE**

La plupart des diabétiques de type 2 et des prédiabétiques présentent une résistance plus ou moins sévère à l'action de l'insuline. Cette résistance, qui s'exerce au niveau des trois principaux tissus cibles de l'hormone, se présente comme suit, en pratique:

- ✓ au niveau du foie : augmentation de la production hépatique de glucose (principalement à partir de la néoglucogenèse) ;
- ✓ au niveau du muscle squelettique : diminution des capacités de captation musculaire de glucose (qui est compensée par l'hyperglycémie) ;
- ✓ au niveau du tissu adipeux : lipolyse exagérée avec élévation du taux d'acides gras libres plasmatiques.

L'insulinorésistance caractérise l'état de prédiabète. A ce stade, ces anomalies sont réversibles grâce à un diagnostic précoce, et une prise en charge rapide et adéquate. Dans le cas contraire, le diabète s'installe. [7, 21].

Dans ce contexte d'insulinorésistance, il y a, chez le diabétique et le prédiabétique, une hypoinsulinémie relative ; l'insulinémie basale ou post-prandiale est généralement élevée en valeur absolue, mais insuffisante par rapport au niveau glycémique concomitant [7].

➢ INSULINODEFICIENCE

Dans le DT2, il existe une série de dysfonctionnements de la fonction β-pancréatique, s'installant au fil de l'insulinorésistance, et conduisant à la déficience insulinosécrétoire. Entre autres :

- ✓ l'altération de la pulsatilité spontanée de la sécrétion d'insuline ;
- ✓ la baisse du pouvoir de potentialisation des sécrétagogues (dont les incrétines) sur l'effet insulinosécrétoire de l'hyperglycémie ;
- ✓ l'augmentation de la proportion d'insuline sécrétée sous forme de pro-insuline dans le DT2, du fait d'une maturation insuffisante du processus sécrétoire par hyperstimulation hyperglycémique des cellules β.

De plus, la masse des cellules ß, qui est un déterminant important de la capacité insulinosécrétoire, diminue (de 20% à 60% selon les études) dans le DT2, en raison d'une apoptose accélérée [7, 95, 96].

➢ METHODES D'EVALUATION DE L'INSULINOSENSIBILITE CHEZ L'HOMME

On a deux grandes catégories de méthodes d'évaluation : les méthodes directes et les méthodes indirectes.

Méthodes directes : une seule, le clamp euglycémique hyperinsulinémique.

Méthodes indirectes : basées sur le calcul d'indices

- ✓ à jeun : HOMA-IR, HOMA-S, rapport glycémie/insulinémie, FIRI (Fasting Insulin Resistance Index), et QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)
- ✓ lors de tests dynamiques : Minimal Model (MINMOD), indice d'insulinosensibilité de Matsuda (ISI-MATSUDA).

➢ METHODES D'EVALUATION DE LA FONCTION DE LA CELLULE B-PANCREATIQUE

Ces méthodes comportent :

- ✓ le calcul de l'indice HOMA-β ;
- ✓ le calcul de l'indice insulinogénique au cours d'une épreuve d'HGPO ;
- ✓ l'épreuve d'hyperglycémie intraveineuse ;
- ✓ le clamp euglycémique hyperinsulinémique ;
- ✓ l'exploration du clivage de la pro-insuline
- ✓ l'exploration de la pulsatilité de l'insulinosécrétion.

2.5.3.2- CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic des troubles glucidiques est biologique, basé sur les valeurs de la glycémie, et si nécessaire, de l'HbA1c. Rappelons que la glycémie à jeun normale est comprise entre 0,7 g/l et 1,1 g/l (3,9 mmol/l et 6,1 mmol/l), tandis que la post-pra ndiale à 2 h est < 1,4 g/l (7,8 mmol/l). Le jeûne est une période d'au moins 8 h de temps sans ingestion d'aliments.

➢ CRITERES DIAGNOSTIQUES DU PREDIABETE

Le prédiabète est évoqué devant :

- ✓ une hyperglycémie à jeun (HGJ), avec une glycémie à jeun, répétée, comprise entre 1,1 g/l et 1,25 g/l (6,1 mmol/l et 6,9 mmol/l), mais post-prandiale à 2 h d'une HGPO < 1,4 g/l (7,8 mmol/l) ;
- ✓ une intolérance au glucose (IG), avec une glycémie à jeun < 1,1 g/l (6,1mmol/l), et une glycémie post-prandiale à 2 h d'une HGPO comprise entre 1,4 g/l et 1,99 g/l (7,8 mmol/l et 11 mmol/l) ;
- ✓ les deux types d'anomalies combinés.

Par rapport à l'HbA1c, une valeur allant de 5,7 % à 6,4 %, associée aux tableaux sus-cités, permet d'évoquer le prédiabète [1, 21, 97].

➢ CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DT2

Le diagnostic du DT2 est posé dans les cas suivants :

- ✓ une glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l (7 mmol/l) vérifiée à deux reprises,
- ✓ une glycémie au hasard ≥ 2 g/l (11,11 mmol/l), associée à l'un ou l'autre de ces tableaux cliniques :
  - une symptomatologie diabétique :
    - les signes cardinaux du diabète [polyurie (miction > 3l/jour), polydipsie (soif intense et fréquente), et polyphagie (exagération de l'appétit et de la consommation d'aliments)], une asthénie et / ou un amaigrissement ;
  - une symptomatologie présomptive chez un individu, généralement, âgé d'au moins 35 ans (même si, de plus en plus, le DT2 est retrouvé chez l'enfant et l'adolescent) :
    - une notion familiale de DT2 ;
    - la présence d'un syndrome métabolique ;
    - la susceptibilité récurrente aux infections ;
    - la macrosomie et/ou les avortements spontanés répétés chez le sujet de sexe féminin ;
- ✓ une glycémie post-prandiale ≥ 2 g/l (11,11 mmol/l), 2h après une HGPO ;
- ✓ une valeur d'HbA1c ≥ 6,5% [1, 3, 8, 21, 89, 97, 98].

Longtemps ignoré, le diagnostic interviendra devant les complications aigües (hypoglycémie, cétoacidose, coma hyperglycémique hyperosmolaire, acidose lactique), ou chroniques (micro- et macroangiopathies).

2.5.3.3- TRAITEMENT DU DT2

Le traitement du diabète, tel que connu, s'articule globalement autour de trois principes [99]:

- ✓ équilibre glycémique ;
- ✓ recherche, traitement et prévention des complications ;
- ✓ suivi multidisciplinaire au long cours et observance thérapeutique,

et s'appuie sur trois moyens [99]:

- ✓ règles hygiéno-diététiques ;
- ✓ éducation thérapeutique du patient ;
- ✓ traitement antidiabétique.

Sur le plan curatif médicamenteux, les classes thérapeutiques utilisées sont [99, 100] :

- ✓ les insulinosensibilisateurs : les biguanides, dont la Metformine ;
- ✓ les insulinosécréteurs :
  - les sulfamides hypoglycémiants ;
  - les glinides ;
  - les incrétino-mimétiques (inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines, et les agonistes du récepteur du GLP-1) ;
- ✓ les inhibiteurs de l'absorption des glucides : inhibiteurs des α-glucosidases ;
- ✓ les médicaments favorisant l'élimination du glucose rénale : les inhibiteurs du co-transport Na^+/glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

Sur le plan préventif, il s'agit essentiellement de la maîtrise des différents facteurs étiologiques modifiables, mais également du suivi régulier de la glycémie, tant pour éviter l'installation du DT2, que la survenue des complications [99].

2.6- SPECIFICITES METABOLIQUES DU SUJET NOIR

Selon la FID, 90% des diabétiques dans le monde seraient atteints du DT2 [1–3]. Cependant des disparités ethno-raciales existent, comme constaté dans une étude en 1998 aux USA : la prévalence du DT2 chez les sujets afro-américains, hispaniques et amérindiens était six fois plus élevée que celle des sujets blancs (caucasiens) [101]. A ces inégalités, Neel en 1962 [102], toujours aux USA, propose une base génétique : il existerait chez ces populations au mode de vie ancestral sobre et frugal, un gène dit "gène d'épargne" ; il orienterait l'organisme vers le stockage des nutriments énergétiques, en prévision des pénuries alimentaires. Mais du fait des migrations et l'adaptation au mode de vie occidental de surconsommation et de sédentarité, l'épargne énergétique est devenue excessive et expose ces populations aux troubles métaboliques.

Concernant le sujet noir, en termes de composition corporelle, sa richesse musculaire squelettique en fibres de type II (F II) le prédisposerait à l'obésité et aux maladies de surcharge, dont le DT2 [103, 104].

En effet, dans l'organisme, il existe au niveau du muscle strié squelettique deux types de fibres [8, 105] :

- ✓ la fibre musculaire squelettique de type I (F I), desservie par un réseau capillaire dense, et dont la voie de fourniture en ATP est principalement aérobie (respiration cellulaire), et
- ✓ la fibre musculaire squelettique de type II (F II), avec un réseau capillaire moins riche, et dont la fourniture en ATP est aérobie et anaérobie (glycolyse anaérobie) pour le type II A, et anaérobie pour le type II B.

La respiration cellulaire se déroule dans les mitochondries et fait intervenir les phosphorylations oxydatives du cycle de Krebs. Les substrats en sont principalement le glucose et les triglycérides. Le réseau capillaire musculaire

apporte ces nutriments, mais surtout l'O_2 indispensable à ces réactions. Quant à la glycolyse anaérobie, elle se produit dans le sarcoplasme, en absence d'O_2. à partir du glucose provenant de la glycogénolyse au sein de la fibre musculaire et du glucose venu du le courant sanguin [8].

Ainsi, la F I possède une bonne capacité oxydative, favorise la réduction de l'adiposité par la consommation des triglycérides dans la respiration cellulaire, et assure à l'organisme un débit maximal d'oxygène à l'effort (VO_2 max) élevé. De plus, la F I présente une meilleure insulinosensibilité, comme en témoigne sa richesse en GluT-4. Elle capte donc mieux le glucose circulant, favorisant une bonne tolérance glucidique [105]. Ces possibilités sont réduites au niveau de la F II. Tous ces déficits du mécanisme oxydatif, associés à l'obésité et à la sédentarité, prédisposeraient plus facilement, l'organisme du sujet noir aux troubles métaboliques [103–107]. Cependant, l'activité physique, suivant la durée et l'intensité, et en raison de la plasticité des fibres musculaires squelettiques, augmente la capacité oxydative de l'organisme, lui conférant un meilleur profil métabolique [8, 103, 108].

Par ailleurs, le sujet noir présenterait, même en état d'euglycémie, et à jeun, une hyperinsulinémie et une insulinorésistance périphérique, comparativement au sujet blanc. Et en état de diabète, sa fonction β-pancréatique se détériorerait plus rapidement [109].

Il est à noter que le constat de ces divergences métaboliques a été fait à partir d'enquêtes sur des sujets noirs Américains, qui seraient, pour certains auteurs [103, 109], descendants de populations ouest-africaines.

2.7- GLUCAGON ET DT2

2.7.1- GLUCAGON DANS LE DT2

2.7.1.1- LE GLUCAGON DANS LA PATHOGENESE DU DT2

Dans l'évolution des découvertes sur la pathogenèse du diabète sucré (DT1 comme DT2), trois principales théories ont été développées au cours du siècle dernier.

- **LA THEORIE DU DIABETE INSULINOCENTRIQUE**

Etablie depuis la découverte de l'insuline autour des années 1920, elle soutient que la survenue et la progression du diabète, dont le DT2, sont exclusivement liées à un défaut de sécrétion de l'insuline par les cellules β-pancréatiques [110–112].

- **LA THEORIE DE LA DYSREGULATION BIHORMONALE**

Autour des années 1950, débutent les explorations sur le rôle du glucagon dans la survenue du diabète. Depuis les modèles précliniques (animaux) jusqu'aux explorations humaines, la certitude d'une hyperglucagonémie relative par excès d'activité α-pancréatique comme trouble hormonal intervenant dans la genèse du diabète sucré, donc du DT2, s'établit [10, 11, 13, 113–117]. Puis, la théorie de la dysrégulation bihormonale comme base étiologique de l'hyperglycémie chronique dans le diabète, est développée, en associant l'excès glucagonique et le déficit insulinique : l'un entraîne un défaut de captation et d'utilisation périphérique du glucose, ainsi qu'une augmentation de la lipolyse et de la protéolyse, tandis que l'autre entretient la production endogène permanente de glucose [16, 17, 118–120].

➢ L'HYPOTHESE DU DIABETE GLUCAGONOCENTRIQUE

Elle est émise en 2012 [121], sur la base des conclusions de divers travaux :

- ✓ la présence de l'hyperglucagonémie dans toutes les formes de diabète sucré ;
- ✓ en situation expérimentale d'insulinodéficience, les troubles métaboliques liés à ce diabète induit étaient corrigés par les substances inhibant l'activité glucagonique, mais aussi par l'inactivation des récepteurs du glucagon (GCGR).

Cette dernière expérimentation est réalisée chez des souris, avec inactivation de leurs GCGR, donc inhibition de toute réponse à une stimulation glucagonique. Elle révélait chez ces souris :

- une glycémie à jeun plus basse que celle des souris témoins, une tolérance glucidique normale et une insulinosensibilité élevée ;
- après destruction des cellules β dans cet état d'inactivation des GCGR, une absence d'hyperglycémie ;
- une hyperglycémie consécutive à l'activation des GCGR dans cet état d'insulinodéficience ;
- un retour à une euglycémie après une nouvelle inactivation des récepteurs.

Tous ces éléments montrent bien qu'en absence d'activité glucagonique, il n'y a pas d'hyperglycémie, donc pas de diabète, même en état d'insulinodéficience [112, 122–124].

Ainsi, si la survenue du diabète est majoritairement due à l'hyperactivité glucagonique, il faille rechercher les mécanismes par lesquels le glucagon

influence la sécrétion d'insuline, et partant de là, entraîne son dérèglement au cours du DT2.

2.7.1.2- MECANISMES DE L'INFLUENCE DU GLUCAGON SUR LA SECRETION DE L'INSULINE

L'homéostasie glucidique est soutenue par un équilibre entre les sécrétions d'insuline et de glucagon, régulé par des mécanismes, entre autres, paracrines α-β.

D'une part, nous avons l'influence inhibitrice de l'insuline sur la sécrétion de glucagon par les cellules α, qui est diminuée, voire abolie par la carence, relative ou absolue, en insuline [117, 125].

D'autre part, nous avons l'influence du glucagon sur la sécrétion β-pancréatique, médiée par les GCGR de la cellule β, dont l'activation :

- ✓ potentialise la sécrétion d'insuline à des concentrations physiologiques de glucose, et donc, augmente la sensibilité au glucose de la cellule β [112, 126];
- ✓ médie la régulation paracrine de l'activité β-pancréatique par le glucagon, pour maintenir une sécrétion adéquate d'insuline [112, 127].

Ces éléments montrent l'implication du GCGR, et donc du glucagon, dans la régulation de la sécrétion d'insuline. Ainsi, un dérèglement de l'activité de ce récepteur entraînera une dysrégulation de celle β-pancréatique, et les dysglycémies inhérentes [112].

Nous verrons maintenant les mécanismes par lesquels l'activité du glucagon est liée au DT2.

2.7.1.3- MECANISMES DE L'HYPERGLUCAGONEMIE DANS LE DT2

Divers mécanismes sont évoqués pour expliquer l'anomalie de la sécrétion α-pancréatique. Lefèbvre en 2011, dans un article sur le rôle physiopathologique du glucagon, en fait la synthèse en trois principales hypothèses [128].

- **L'INSULINORESISTANCE DES CELLULES A-PANCREATIQUES**

Tout comme la sécrétion β-pancréatique est en partie régulée par le glucagon, les cellules α subissent elles aussi, l'influence inhibitrice de l'insuline [84]. Dans le cas du DT2, cependant, en 1989, certains auteurs rapportaient une expérimentation dans laquelle des sujets sains et des diabétiques de type 2 ont été soumis à un clamp euglycémique-hyperinsulinémique avec dosage de la glucagonémie. Les résultats, sous apport d'insuline, notaient une baisse de la glucagonémie pour des valeurs d'insulinémie nettement plus élevées chez les diabétiques, faisant suggérer une insulinorésistance des cellules α [125] dans le DT2.

- **LA GLUCOTOXICITE DES CELLULES A**

Il s'agit de la perte de l'inhibition des cellules α-pancréatiques face à l'hyperglycémie, secondaire à une désensibilisation au glucose de ces cellules permanemment exposées à l'hyperglycémie chronique [129]. Diverses expérimentations l'ont mise en lumière, dont une première en 1969, portant sur la sécrétion de glucagon [114], et une autre en 1970 [11], portant sur le fonctionnement de la cellule α, révélant l'absence de suppression de la sécrétion de glucagon par la cellule α chez le sujet diabétique, tant à jeun qu'en période post-prandiale.

- **L'HYPERSECRETION GLUCAGONIQUE CAUSEE PAR LA DEREGULATION DE LA SECRETION PULSATILE D'INSULINE**

Un trouble du rythme pulsatile de la sécrétion β-pancréatique, comme observée dans le DT2, est une perte de repère temporel pour la cellule α, pouvant expliquer l'hypersécrétion permanente de glucagon [128, 130].

Ainsi, l'hyperglucagonémie permanente, dans ses fondements et implications par rapport au DT2, soulève de nombreuses réflexions. Toutefois, cette dysrégulation, ainsi que les troubles de l'activité β-pancréatique, seraient des phénomènes précoces, par rapport aux troubles de la tolérance glucidique et au diabète : Ahren en 2008 [131], dans une étude prospective sur 12 ans chez des femmes ménopausées non diabétiques, avait retrouvé une insulinorésistance hépatique, une baisse de la sensibilité β-pancréatique au glucose et une diminution de la suppression post-prandiale de glucagon, chez celles qui, à posteriori de ces résultats, ont développé des troubles de la tolérance glucidique, c'est-à-dire un prédiabète.

2.7.1.4- PLASTICITE CELLULAIRE DES IL DANS LE DT2

Il s'agit, ici, de la capacité des cellules α à modifier leur fonctionnalité pour pallier une perte fonctionnelle massive des cellules β, dans l'évolution de la pathologie. Elles deviennent ainsi capables de produire, en plus du glucagon, de l'insuline pour continuer à assurer l'utilisation et le stockage du glucose par l'organisme. Cette sécrétion bihormonale s'accompagne d'une réduction de l'expression du glucagon au niveau de la cellule α, donc d'une baisse de la sécrétion glucagonique et de ses effets hépatiques. Mais cette baisse de sécrétion n'entraverait pas l'action du glucagon en cas d'hypoglycémie [132–135].

2.7.2- GLUCAGON ET THERAPEUTIQUE DU DT2

Les études sur la place du glucagon dans la survenue et l'évolution de la pathologie diabétique ont ouvert la réflexion sur de nouvelles voies thérapeutiques. Déjà, au niveau des moyens médicamenteux actuellement en place, les agonistes du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 sont les deux types de molécules capables d'inhiber la sécrétion glucagonique, sans empêcher son relargage en cas d'hypoglycémie [136–138].

Les récentes approches pharmacologiques ciblent l'action du glucagon. Elles reposent essentiellement sur la synthèse :

- ✓ d'anticorps monoclonaux dirigés contre le glucagon ou son récepteur [139, 140] ;
- ✓ d'inhibiteurs de l'expression du récepteur du glucagon (oligonucléotides antisens) [139] ;
- ✓ d'antagonistes de ce même récepteur [139] ;
- ✓ d'inhibiteurs de la sécrétion du glucagon, entre autres, l'amyline et la leptine [121, 141–143].

3-CADRE, MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

3.1- CADRE D'ETUDE

Notre étude a été menée à Cotonou. Le recrutement des sujets s'est effectué au Centre de Dépistage, de Suivi et de Traitement Ambulatoire du Diabète (CDSTAD) de Cotonou, communément appelé Banque d'Insuline, et dans population dans la ville de Cotonou.

Le dosage des paramètres biologiques s'est fait au sein :

- ✓ de l'Unité d'Enseignement et de Recherche (UER) en Physiologie de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de l'Université d'Abomey-Calavi (UAC), sise à Cotonou ;
- ✓ du laboratoire d'analyses biomédicales du Centre Hospitalier et Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL).

L'UER en Physiologie de la FSS a servi de cadre de coordination des différentes activités de notre étude.

3.1.1- PRESENTATION DE LA COMMUNE DE COTONOU

Située au sud du Bénin, Cotonou représente la seule commune du département du Littoral. Elle est limitée au nord par la commune de Sô-Ava et le lac Nokoué, au sud par l'Océan Atlantique (golfe de Guinée), à l'est par la commune de Sèmè-Kpodji et à l'ouest par celle d'Abomey-Calavi. Elle couvre une superficie de 79 km² [144], pour une population estimée à 678 874 habitants, selon les résultats du quatrième Recensement Général de la Population et de l'Habitation (RGPH4) effectué en 2013 [145].

3.1.2- CENTRE DE DEPISTAGE, DE SUIVI ET DE TRAITEMENT AMBULATOIRE DU DIABETE (CDSTAD)

Ce centre a été créé en 1995 par le Lions Club Bénin, avec l'appui de la Fondation du Lions Club International (LCIF), de Médico-Lions de France et le concours financier de la commission des communautés européennes et du ministère français de la coopération. Il est situé à Akpakpa-Ayélawadjè, dans le 3ème arrondissement de Cotonou. Il a pour activités :

- ✓ les consultations ;
- ✓ les soins infirmiers ambulatoires (injections d'insuline, pansements) ;
- ✓ des réunions mensuelles d'information, d'éducation et de sensibilisation sur le diabète à l'endroit de la population.

Le centre ne dispose pas d'un service d'hospitalisation. Les cas nécessitant une hospitalisation sont transférés à la Clinique Universitaire d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert KOUTOUKOU-MAGA (CNHU-HKM).

3.1.3- UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE EN PHYSIOLOGIE

L'UER de physiologie se trouve à la FSS, campus du champ de foire, lui-même situé dans le 12ème arrondissement de la commune de Cotonou. Elle est dirigée par un Professeur Titulaire de Physiologie Humaine. Ses activités sont essentiellement dédiées à :

- ✓ l'enseignement de la physiologie aux étudiants en sciences de la santé ;
- ✓ la recherche sur le système cardiovasculaire, les glandes endocrines et le muscle squelettique.

Le laboratoire dispose :

- ✓ d'une salle d'accueil et de prélèvement ;
- ✓ d'une salle d'attente ;
- ✓ d'une salle de manipulation.

3.1.4- LABORATOIRE D'ANALYSES BIOMEDICALES DU CHU-MEL

Le CHU-MEL est situé dans le 5ème arrondissement de la commune de Cotonou. Centre hospitalier dédié à la gynécologie-obstétrique et à la pédiatrie, il comprend plusieurs secteurs médico-administratifs parmi lesquels, un laboratoire d'analyses biomédicales. Les activités de ce laboratoire sont coordonnées par deux médecins biologistes, assistés par deux surveillantes.

Le laboratoire comporte une unité d'accueil, une unité de prélèvement, deux salles de garde, et quatre secteurs d'activité :

- ✓ le secteur d'hématologie et parasitologie ;
- ✓ le secteur de bactériologie ;
- ✓ le secteur de biochimie ;
- ✓ le secteur de sérologie.

3.2- MATERIEL D'ETUDE

3.2.1- MATERIEL DE COLLECTE

- ✓ Matériel du site de collecte (UER de Physiologie) :
    - du glucose monohydraté des laboratoires FAGRON (Belgique) ;
    - de l'eau minérale ;gobelet-doseur ;
    - des verres jetables ;
    - une toise graduée de 0 cm à 200 cm ;
    - une balance électronique de la marque « HANA » ;
    - un mètre ruban gradué ;
    - un tensiomètre électronique de la marque « A&D MEDICAL » ;
    - des seringues de 5cc et 10 cc ;
    - des cathéters G20, G22 et G24;
    - des tubes secs et des tubes fluorés de 5 cc pour les prélèvements sanguins ;

- un garrot ;
- du coton hydrophile ;
- de l'alcool à 90° ;
- du sparadrap ;
- des gants en latex non stériles à usage unique.

✓ Matériel de laboratoire d'analyse :

- des gants en latex non stériles à usage unique ;
- des tubes Eppendorf de 2,5 cc à usage unique ;
- des tubes secs stériles en verre de 5 cc à usage unique ;
- des micropipettes automatiques réglables à embouts jetables ;
- de l'eau distillée ;
- du parafilm et du papier absorbant ;
- un agitateur de type Vortex ;
- un congélateur ;
- une centrifugeuse réfrigérée ;
- un spectrophotomètre ;
- un lecteur de microplaques (micro-cuves) ELISA.

3.2.2- KITS DE DOSAGE

Glycémie : coffret « Glucose-LQ » du laboratoire Spinreact (Espagne) contenant

✓ deux (02) flacons de réactif de dosage ;

✓ un (01) flacon d'étalon.

Insulinémie : coffret « Insuline ELISA » du laboratoire Demeditec Diagnostics (Allemagne) contenant

✓ des micros-cuves revêtues d'anticorps monoclonal anti-insuline ;

✓ six (06) calibrateurs (0 à 5) ;

- ✓ un (01) flacon de solution d'anticorps monoclonal anti-insuline conjugué à la biotine ;
- ✓ un (01) flacon de solution d'enzyme complexe (complexe HRP-Streptavidine) ;
- ✓ un (01) flacon de solution de Tétraméthylbenzidine (TMB) ;
- ✓ un (01) flacon de solution d'arrêt (acide sulfurique) ;
- ✓ un (01) flacon d'une solution tampon de lavage.

Glucagonémie : trousse « Human Glucagon ELISA Kit (ab267567) » des laboratoires Abcam (Royaume-Uni) contenant

- ✓ des micro-cuves revêtues d'anticorps anti-glucagon ;
- ✓ deux (02) flacons de standard de glucagon humain lyophilisé ;
- ✓ deux (02) flacons d'anticorps anti-glucagon humain conjugué à la biotine ;
- ✓ un (01) flacon de solution d'enzyme complexe (HRP-Streptavidine) concentrée ;
- ✓ un (01) flacon de solution concentrée de dilution, servant à préparer les réactifs pour la manipulation ;
- ✓ un (01) flacon de solution de Tétraméthylbenzidine (TMB) ;
- ✓ un (01) flacon de solution d'arrêt ;
- ✓ un (01) flacon d'une solution tampon de lavage.

Lipidémie : réactifs du laboratoire Médicale Pharmaceutique Diagnostics (France / Egypte) :

- ✓ coffret « Cholesterol Mono Reactif » pour le dosage de la cholestérolémie totale ;
- ✓ coffret « HDL Cholesterol » pour le dosage du cholestérol-HDL ;
- ✓ coffret « Triglycérides » pour le dosage de la triglycéridémie.

3.3- METHODE D'ETUDE

3.3.1- TYPE D'ETUDE

Il s'est agi d'une étude transversale, descriptive et analytique, avec recueil prospectif de données cliniques et biologiques. La collecte de ces données s'est faite du 1er Mai 2021 au 15 Mars 2022.

3.3.2- POPULATION D'ETUDE

Population d'étude : l'étude a porté sur des sujets adultes résidant dans la ville de Cotonou, et répartis en trois groupes après dépistage :

- ✓ des sujets avec une tolérance glucidique normale (TGN), diagnostiqués en tant que tels au cours de l'HGPO ;
- ✓ des sujets prédiabétiques, également diagnostiqués pendant l'HGPO ;
- ✓ des sujets diabétiques de type 2 :
  - récemment diagnostiqués à la Banque d'Insuline, mais non encore traités ; ils n'ont donc bénéficié que d'un prélèvement de contrôle à jeun,
  - découverts au cours de l'HGPO.

Critères d'inclusion :

- ✓ un âge supérieur ou égal à 18 ans ;
- ✓ l'absence de traitement antidiabétique récent ou en cours ;
- ✓ un consentement éclairé écrit pour participer à ladite étude, sur la base des explications fournies ;
- ✓ un jeûne d'au moins 8h de temps avant les prélèvements.

Critères d'exclusion :

- ✓ retrait volontaire de l'étude ;
- ✓ remplissage incorrect et/ou incomplet de la fiche d'enquête, malgré les explications données.

Critères de non inclusion :

- ✓ état de grossesse ou d'allaitement pour les sujets de sexe féminin ;
- ✓ sujets grabataires.

3.3.3- ECHANTILLONNAGE

Il s'est agi d'un échantillonnage non probabiliste de commodité.

3.3.4- TAILLE DE L'ECHANTILLON

Nous avions recruté dans notre étude les 124 premiers sujets ayant accepté d'y participer. Toutefois, le dosage de l'insulinémie et de la glucagonémie n'a été possible que chez 56 d'entre eux, du fait de défauts de conservation des échantillons de sérums, ayant entraîné la perte de 68 prélèvements.

3.3.5- VARIABLES DE L'ETUDE

- ✓ Variables démographiques :
  - l'âge ;
  - le sexe.
- ✓ Variables liées au mode de vie :
  - la pratique d'une activité physique : l'activité physique est définie comme tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle du repos. Pour le sujet d'au moins 18 ans, l'OMS recommande, par semaine, au moins 150 min (2 h 30 min) d'activité physique d'intensité modérée (marche rapide à 6 km/h, vélo entre 8 km/h et 14 km/h sur terrain plat, gymnastique ou autre exercice en aérobiose, …) et/ou 75 min (1 h 15 min) pour une activité physique d'intensité soutenue (course, marche sportive, vélo à plus de 15 km/h ou sur une montée, …), réparties dans la semaine en session de 10 min [146] ;

- la sédentarité : également désignée par le terme "inactivité", elle se définit comme un état dans lequel les mouvements corporels sont moindres, et la dépense énergétique, proche de celle de repos [147].

L'évaluation de ces deux variables s'est faite par le test de sédentarité et d'activité physique de RICCI et GAGNON (Annexe 3) [148] ;

- les habitudes alimentaires : les recommandations pratiques de l'OMS concernant une alimentation saine, pour le sujet adulte, sont la consommation journalière d'au moins cinq (05) portions de fruits et légumes, la réduction d'apports en matières grasses et sucres rapides d'au moins 30% et 10% respectivement et la réduction de la consommation de sel et aliments à forte teneur sodique [149]. L'évaluation de cette variable s'est faite à l'aide d'un questionnaire nutritionnel (Annexe 3). Celui-ci nous a permis d'évaluer
  - la consommation, effective ou non, du minimum quotidien de 5 portions de fruits et légumes (portion = bol plastique de 250cc, communément appelé "plastique d'Akassa") ;
  - l'aspect varié de l'alimentation des sujets par le score de consommation alimentaire (SCA), qui a évalué la composition des repas pris par chaque sujet pendant une semaine à partir du jour de l'entrevue :
    - SCA < 21 → consommation alimentaire pauvre ;
    - 21 < SCA < 35 → consommation alimentaire limite ;
    - 35 < SCA < 45 → consommation alimentaire moyennement acceptable ;
    - SCA > 45 → consommation alimentaire acceptable ;
  - les groupes alimentaires dominants dans l'alimentation hebdomadaire des sujets ;
- la consommation d'alcool;

- la consommation de tabac.

✓ Variables cliniques :

- la pression artérielle (PA) : elle a été mesurée avec un tensiomètre électronique chez un sujet au repos, assis depuis au moins 15 min. Une PA d'au moins 140mmHg pour la systolique et/ou 90 mmHg pour la diastolique est considérée élevée [150] ;
- le poids : il a été pris à l'aide d'une balance électronique sur laquelle se sont tenus debout des sujets délestés de toute charge, y compris du contenu des poches, sauf des vêtements les plus légers. Son unité de mesure est le kilogramme (kg) ;
- la taille : elle a été mesurée avec une toise, chez un patient debout, déchaussé, tête dénudée. Son unité de mesure est le mètre (m) ;
- l'indice de masse corporelle (IMC) : il correspond au rapport du poids divisé par le carré de la taille et est exprimé en kg/m². Il permet de définir les différents stades pondéraux [151]:
  - la maigreur : IMC < 18,5 kg/m²
  - la norme pondérale : 18,5 kg/m² ≤ IMC < 25 kg/m²
  - le surpoids (surcharge pondérale) : 25 kg/m² ≤ IMC < 30 kg/m²
  - l'obésité : IMC ≥30 kg/m² ;
- le tour de taille : il a été mesuré avec un mètre-ruban sur des sujets dévêtus jusqu'à la ceinture, debout, en fin d'expiration, à mi-hauteur entre la dernière côte et l'épine iliaque antéro-supérieure. Un tour de taille d'au moins 94 cm chez l'homme, et d'au moins 80 cm chez la femme, a été considéré comme une obésité abdominale [152].

✓ Variables biologiques :

- glycémie à jeun et post-prandiale : il s'agit d'un dosage colorimétrique, dont le principe est le suivant (Annexe 5) :

- oxydation du glucose (sérique) en acide gluconique en présence de la glucose-oxydase (GOD), avec production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :

ß-D-Glucose + O_2 + H_2O $\xrightarrow{GOD}$ Acide gluconique + H_2O_2

- réaction du H_2O_2 avec le phénol et la 4–aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD). Cette réaction produit la quinoneimine, qui est un composé chromophore, donnant l'aspect coloré de la solution :

2 H_2O_2 + Phénol + 4-AF $\xrightarrow{POD}$ Quinoneimine + 4 H_2O

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du sérum en glucose.

La glycémie était considérée [1] :

- normale si glycémie < 1,1 g/l à jeun et à glycémie < 1,4 g/l en période post-prandiale ;
- élevée si
  - 1,1 g/l ≤ glycémie ≤ 1,25 g/l à jeun, et glycémie < 1,4 g/l en période post-prandiale (hyperglycémie à jeun) ;
  - glycémie < 1,1 g/l à jeun et 1,4 g/l ≤ glycémie < 2 g/l en période post-prandiale (intolérance glucidique) ;
  - glycémie ≥ 1,26 g/l à jeun à deux reprises, ou glycémie ≥ 2 g/l en période post prandiale, ou glycémie ≥ 2 g/l au hasard avec des signes cliniques présomptifs (DT2) ;

- insulinémie à jeun et post-prandiale : le dosage est basé sur une réaction immuno-enzymatique en sandwich (technique

d'immunoadsorption par enzyme liée ou ELISA) en phase solide (Annexe 6) [153]. Les étapes de cette technique permettent de réaliser un dosage colorimétrique. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration d'insuline contenue dans l'échantillon ;

- glucagonémie à jeun et post-prandiale : le dosage est également réalisé selon la technique ELISA (Annexe 7) [153] ;
- cholestérolémie totale : dosage enzymatique colorimétrique dont le principe est le suivant :
  - hydrolyse des esters de cholestérol contenus dans le sérum, en présence de la cholestérol-estérase (CHE), en cholestérol libre et acide gras :

$$\text{Esters de Cholestérol} + H_2O \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Cholestérol} + \text{acides gras}$$

  - oxydation du cholestérol libre, en présence de la cholestérol-oxydase (CHOD), en 4-Cholesténone, avec production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\text{CHOD}} \text{4-Cholesténone} + H_2O_2$$

  - réaction du H_2O_2 avec le phénol et la 4–aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD). Cette réaction produit la quinoneimine, qui est un composé chromophore, donnant l'aspect coloré de la solution :

$$2\ H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-AF} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Quinoneimine} + 4\ H_2O$$

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du sérum en cholestérol.

La cholestérolémie totale était normale pour des valeurs comprises entre 1,2g/l et 2,5g/l ;

- HDL-cholestérolémie : dosage également enzymatique colorimétrique, dont le principe est le suivant :
  - précipitation des lipoprotéines en présence du phosphotungstate et du chlorure de Mg^{2+} ; ces deux composés ioniques font précipiter le VLDL et le LDL, laissant le HDL dans le surnageant ;
  - réaction enzymatique colorimétrique CHOD-POD proprement dite avec le surnageant.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du sérum en cholestérol.
La cholestérolémie HDL était normale pour des valeurs comprises entre 0,35g/l et 0,6g/l ;

- triglycéridémie : dosage enzymatique colorimétrique en présence du couple GPO-POD, dont le principe est le suivant :
  - hydrolyse enzymatique des triglycérides en présence de la lipoprotéine lipase (LPL), avec libération du glycérol :

$$\text{Triglycérides} + H_2O \xrightarrow{\text{LPL}} \text{Glycérol} + \text{acides gras}$$

  - phosphorylation du glycérol par l'ATP en glycérol-3-phosphate, en présence de la glycérol-kinase (GK) :

$$\text{Glycérol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{GK}} \text{Glycérol-3-phosphate} + \text{ADP}$$

- oxydation du glycérol-3-phosphate, en présence du glycérol-3-phosphate-oxydase (GPO), en dihydroxyacétone-phosphate, avec production de H_2O_2 :

$$\text{Glycérol-3-phosphate} + O_2 \xrightarrow{\text{GPO}} \text{Dihydroxyacétone} + \text{Phosphate} + H_2O_2$$

- réaction du H_2O_2 avec le phénol et la 4–aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD). Cette réaction produit la quinoneimine, qui est un composé chromophore, donnant l'aspect coloré de la solution :

$$2\ H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-AF} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Quinoneimine} + 4\ H_2O$$

L'intensité de la coloration du mélange est proportionnelle à la concentration en triglycérides.

La triglycéridémie était normale pour des valeurs comprises entre 0,5g/l et 1,5g/l ;

- LDL-Cholestérolémie : calculée par la formule de Friedewald [154]:

$$\text{LDL-cholestérol} = \text{Cholestérol total} - \text{Triglycérides}/5 - \text{HDL-cholestérol}$$

avec tous les paramètres en g/l.

La cholestérolémie LDL était normale pour des valeurs comprises entre 0,5g/l et 1,6g/l.

Les valeurs des paramètres lipidiques ont permis de rechercher la présence ou non d'une dyslipidémie athérogène :

- HDL < 0,4g/l pour les hommes et HDL< 0,5g/l pour les femmes ;
- LDL > 1,6 g/l ;
- Triglycérides > 1,5g/l ;

- indice HOMA-IR, HOMA-S et HOMA-β : calculés à partir du modèle informatique HOMA 2 de l'Université d'Oxford [61].

Toutes les variables citées ont été classées en :

- ✓ variable dépendante : la glucagonémie ;
- ✓ variables indépendantes : variables démographiques, variables liées au mode de vie, variables cliniques et variables biologiques.

3.3.6- COLLECTE DE DONNEES

3.3.6.1- EQUIPE DE COLLECTE

Pour la collecte de données, nous nous sommes fait aider de cinq infirmiers diplômés d'état, dans la réalisation des prélèvements. Ils ont également été formés au remplissage de la fiche d'enquête ; ce qui nous a facilité l'encadrement des sujets dans ce sens.

3.3.6.2- TECHNIQUE DE COLLECTE

Il s'est agi d'organiser des séances d'information, à la Banque d'Insuline avec les patients en consultation, et au laboratoire de Physiologie de la FSS avec les personnes volontaires. Ces séances consistaient à expliquer notre étude et son déroulement, et à obtenir le consentement éclairé des sujets, par la signature d'une fiche de consentement (annexe 1).

Après recrutement des sujets d'étude, il a été question du remplissage de la fiche d'enquête (annexe 2). Cette dernière comportait six sections, dont seulement les quatre premières ont fait l'objet d'un interrogatoire :

- ✓ section 1 : données personnelles et professionnelles ;
- ✓ section 2 : antécédents personnels ;
- ✓ section 3 : antécédents familiaux ;
- ✓ section 4 : mode de vie ;

- ✓ section 5 : variables cliniques ;
- ✓ section 6 : variables biologiques.

Les deux dernières sections ont été remplies par l'enquêteur. Ces données ont été recueillies lors d'un examen clinique pour les variables cliniques, et au cours d'une épreuve d'HGPO pour les variables biologiques.

3.3.6.3- COLLECTE PROPREMENT DITE

➢ INTERROGATOIRE

Il nous a permis de recueillir les variables démographiques et celles liées au mode de vie.

➢ EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE (HGPO)

L'HGPO est un test simple, utilisé en pratique clinique pour le diagnostic de l'intolérance au glucose et du DT2. C'est un test d'une durée totale de 2 h, effectué par ingestion d'une solution aqueuse de 250 cc contenant 75 g de glucose. Un prélèvement sanguin est fait à jeun, puis à 30min, à 60 min et enfin à 120 min après ingestion de la solution.

Pour la réalisation de cette épreuve, le sujet a été à jeun pendant au moins 8 h de temps, sobre et n'ayant pas fumé de tabac. A son arrivée, les paramètres physiques (variables cliniques) ont été pris : la PA, le poids, la taille, l'IMC et le tour de taille. Puis un abord veineux périphérique a été pris avec un cathéter de calibre adapté pour permettre les différents prélèvements. Le premier prélèvement est réalisé à jeun et a permis de doser les paramètres suivants : la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun, la glucagonémie à jeun, la cholestérolémie totale, l'HDL-cholestérolémie et la triglycéridémie.

Les prélèvements suivants ont servi à doser sur le temps imparti, la glycémie, l'insulinémie et la glucagonémie post-prandiales.

Toutes les données recueillies, cliniques comme biologiques, ont été consignées sur notre fiche de collecte de données.

3.3.7- TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES

3.3.7.1- TRAITEMENT DES DONNEES

La collecte de données s'est faite à partir d'une fiche de collecte de données (annexe 2). La numérisation de ces données a été effectuée à l'aide du logiciel de collecte Survey Solutions Interviewer. La base de données obtenue a été exportée dans le logiciel Excel 2013. Nous avons procédé ensuite à l'apurement de la base en excluant les observations avec données manquantes.

3.3.7.2- ANALYSE DES DONNEES

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel Stata version 15. Elle a été faite en deux phases, descriptive et analytique.

- ✓ Phase descriptive : toutes les variables de l'étude ont été décrites en utilisant l'effectif et la fréquence pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives, quant à elles, ont été présentées sous forme de moyenne avec écarts-types. L'ensemble des résultats a été présenté sous forme de tableaux et de graphes.
- ✓ Phase analytique : l'ensemble des variables indépendantes ont été croisées avec la variable dépendante (glucagonémie) à travers les tests statistiques suivants :
    - la comparaison des proportions par le test de chi2 de Pearson ;
    - la comparaison des moyennes par le test de ANOVA avec le Fischer (F) : la différence entre ces moyennes était statistiquement

significative lorsque le F calculé était supérieur au F théorique au seuil de significativité considéré ;

- la recherche du coefficient de corrélation à travers la régression linéaire.

Les tests ont été réalisés avec un seuil de significativité de 5%.

Les graphes ont été obtenus à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6.

3.4- CONSIDERATIONS ETHIQUES

- ✓ Le protocole de recherche de notre travail a été soumis au comité d'éthique de la Faculté de Médecine de l'Université de Parakou, qui a donné son avis favorable « Avis N°0484/CLERB-UP/P/SP/R/SA du 21 Juillet 2021 » (Annexe 3),
- ✓ Le consentement éclairé signé des sujets a été obtenu avant la collecte des données, après leur avoir expliqué le cadre académique dans lequel se réalisait l'étude ainsi que le bien-fondé de cette dernière.
- ✓ A la fin de l'étude, les participants ont reçu, soit main à main, soit *via* un réseau social de messagerie instantanée (à la demande du sujet, malgré nos propositions d'entrevue), leurs résultats et quelques conseils, puis ont été adressés à un service d'endocrinologie pour les cas de DT2, et vers un nutritionniste pour les cas de prédiabète.
- ✓ Le matériel biologique a été conservé sous anonymat dans un lieu indiqué dans les locaux du laboratoire de Physiologie de la FSS, uniquement accessible au personnel du laboratoire et aux différents chercheurs. Une fois le projet terminé, les échantillons de sérum seront conservés pendant 5 ans et pourront être utilisés pour d'autres analyses si les autorités éthiques béninoises donnaient leur accord.

- ✓ Les résultats ont été conservés en version numérique dans une banque de données appartenant au laboratoire de physiologie.
- ✓ L'anonymat a été respecté lors de la publication des résultats.

3.5- DIFFICULTES RENCONTREES

Les principales difficultés rencontrées ont été :

- ✓ le peu d'engouement des populations à participer au dépistage par HGPO,
- ✓ le retrait de certains participants après avoir donné leur consentement éclairé,
- ✓ les moyens financiers limités et l'absence de subvention pour notre étude, révélant
    - le coût élevé des consommables de laboratoire et des réactifs utilisés pour le dosage de nos paramètres biologiques ;
    - l'indisponibilité sur le territoire national des réactifs de dosage de l'insulinémie et de la glucagonémie, dont l'obtention était à la seule charge financière et logistique de l'équipe de recherche.

4-RESULTATS

4.1- POPULATION D'ETUDE

La population d'étude était constituée de 124 sujets. Sur la base de l'HGPO et de la glycémie à jeun, ces sujets ont été répartis suivant le niveau de tolérance glucidique :

- sujets à tolérance glucidique normale (TGN),

- sujets prédiabétiques,

- sujets diabétiques de type 2.

Ils sont, après la perte des 68 premiers prélèvements, réduits à 56 sujets, toujours répartis selon le niveau de tolérance glycémique. Cette répartition selon le niveau de tolérance glucidique est présentée au diagramme de la figure 18.

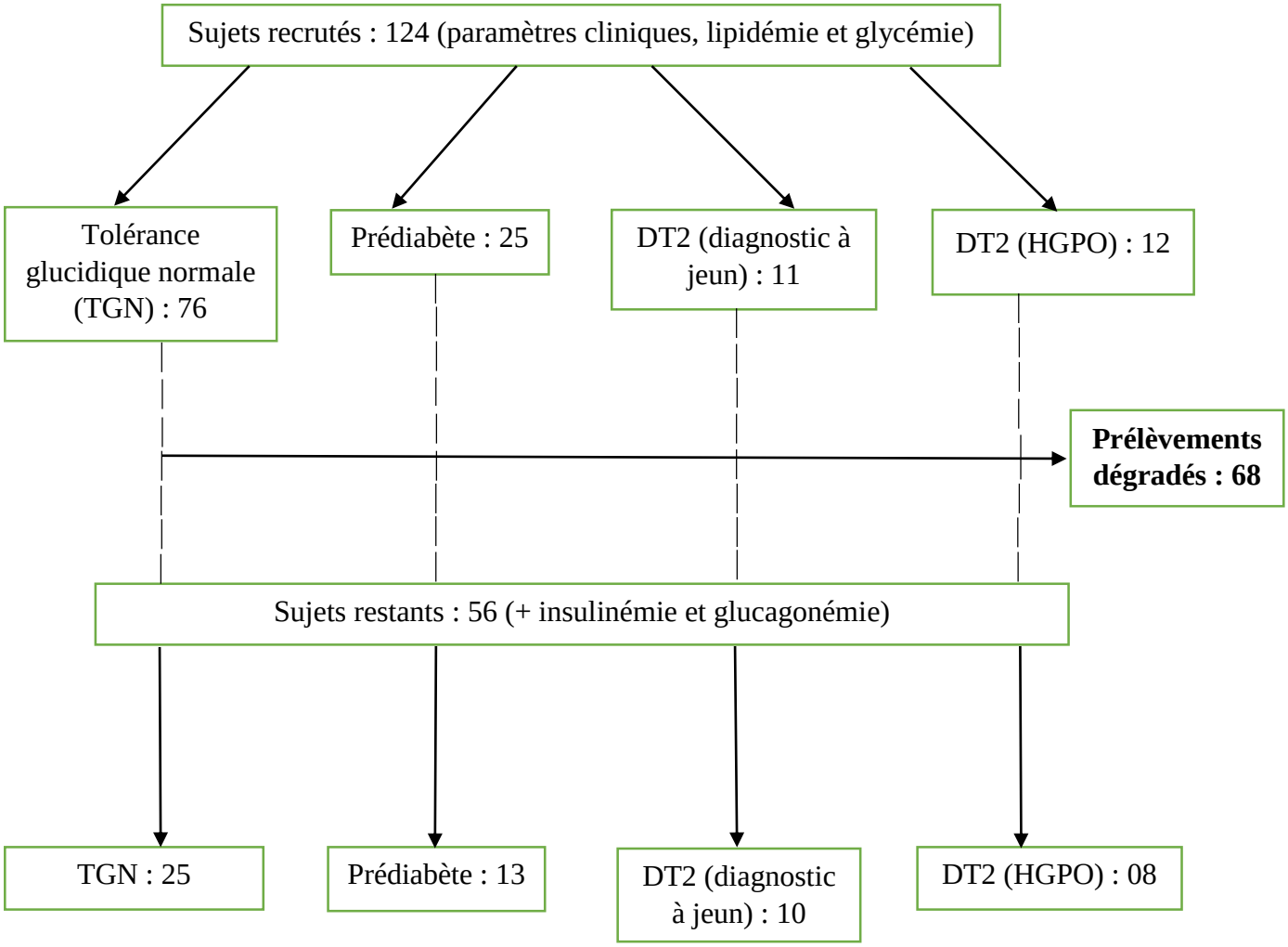


Figure 18 : diagramme de flux montrant la répartition des sujets recrutés

4.2- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION

Au cours de notre étude, nous avons recruté 124 sujets, dont 43 hommes (soit 34,7%) et 81 femmes (soit 65,3%) ; soit un sexe ratio (F/M) de 1,88.

La moyenne d'âge était de 46,9 ± 12,8 ans, avec des extrêmes de 20 ans et 85 ans.

4.3- REPARTITION EN FONCTION DES ANTECEDENTS

Tableau III: répartition de la population en fonction des antécédents (N = 124)

	Effectifs (n)/ Pourcentages (%)		
	OUI	**NON**	**NSP**
Diabète familial	**48 (38,7)**	33 (26,6)	43 (34,7)
Surpoids/obésité familial (e)	**78 (62,9)**	27 (21,8)	19 (15,3)
HTA familiale	**77 (62,1)**	17 (13,7)	30 (24,2)
HTA personnelle	**23 (18,5)**	66 (53,2)	35 (28,2)

Chiffres entre parenthèses : % **NSP : ne sait pas**

L'antécédent familial de diabète était retrouvé chez 48 sujets (soit 38,7%), et celui de surpoids et/ou obésité, chez 78 sujets (soit 62,9%).

4.4- REPARTITION SELON LE MODE DE VIE

Tableau IV : répartition de la population en fonction du nombre de portions quotidiennes de fruits et légumes (N = 124)

	Effectif (n)	**Pourcentage (%)**
<5	105	84,7
≥5	19	15,3

Nous avions 19 sujets (soit 15,3%) consommant quotidiennement au moins 5 portions de fruits et légumes.

Tableau V : répartition de la population en fonction du score de consommation alimentaire quotidienne (SCA) (N = 124)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Alimentation limitée	02	1,6
Alimentation moyennement acceptable	01	0,8
Alimentation acceptable	121	97,6

L'alimentation quotidienne au cours de la semaine était revenue acceptable, donc variée, chez la quasi-totalité (97,6%) de nos sujets.

Tableau VI : répartition de la population en fonction de la consommation quotidienne de chaque groupe d'aliments (N = 124)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Céréales et tubercules	**120**	**96,8**
Légumes secs	7	5,6
Légumes	115	92,7
Fruits	35	28,2
Protéines animales	111	89,5
Produits laitiers	6	4,8
Produits sucrés	41	33
Matières grasses	**117**	**94,3**

La consommation alimentaire pendant les sept jours était dominée par le groupe de céréales et tubercules (glucides) à 96,8%, suivi du groupe des matières grasses (lipides) à 94,3%.

Tableau VII : répartition de la population en fonction de la pratique de l'activité physique, de la consommation de tabac et d'alcool (N=124)

		Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Activité physique	**Actif**	57	46
	Inactif	**67**	**54**
Consommation d'alcool	**Oui**	**66**	**53,2**
	Non	58	46,8
Consommation de tabac	**Oui**	03	2,4
	Non	**121**	**97,6**

Nous avions 67 sujets (soit 54%) sédentaires, et 66 sujets (soit 53,2%) consommant de l'alcool.

4.5- CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES DE LA POPULATION

4.5.1- INDICE DE MASSE CORPORELLE

Tableau VIII : répartition de la population en fonction de l'IMC (N = 124)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Normal	39	31,5
Surpoids	**39**	**31,5**
Obésité	**46**	**37**

Nous avons retrouvé 39 sujets (soit 31,5%) en surpoids et 46 en situation d'obésité (soit 37%).

4.5.2- TOUR DE TAILLE

Tableau IX : répartition de la population en fonction du tour de taille et du sexe (N = 124)

	Effectif (n) / Pourcentage (%)		Total
	Homme	**Femme**	
Normal	29 (23,4)	10 (8,1)	39 (31,5)
Obésité abdominale	14 (11,3)	71 (57,2)	**85 (68,5)**

L'obésité abdominale a été retrouvée chez 85 sujets (soit 68,5%). Elle touchait 32,6% de la frange masculine et 87,7% de la frange féminine de notre population.

4.5.3- PRESSION ARTERIELLE (PA)

Tableau X : répartition de la population en fonction de la PA (N = 124)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Normale	89	71,8
Elevée	**35**	**28,2**

Nous retrouvions 35 sujets (soit 28,2%) présentant des chiffres tensionnels élevés.

4.6- CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION

4.6.1- CARACTERISTIQUES DE LA LIPIDEMIE

Tableau XI : répartition de la population en fonction de la lipidémie (N=124)

		Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Cholestérol total	**Bas**	66	53,2
	Normal	49	39,5
	Elevé	**09**	**7,3**
Cholestérol HDL	**Bas**	**18**	**14,6**
	Normal	53	42,7
	Elevé	53	42,7
Cholestérol LDL	**Bas**	03	2,4
	Normal	99	79,8
	Elevé	**22**	**17,8**
Triglycérides	**Bas**	17	13,7
	Normal	100	80,7
	Elevé	**07**	**5,6**

Les dyslipidémies étaient peu représentées : 9 sujets (soit 7,3%) en hypercholestérolémie totale, 18 (soit 14,6%) en hypocholestérolémie HDL, 22 sujets (soit 17%) en hypercholestérolémie LDL et 7 (soit 5,6%) en hypertriglycéridémie.

Nous avons retrouvé un seul cas (soit 0,8% de notre population) de dyslipidémie athérogène.

4.6.2- STATUT GLYCEMIQUE

Tableau XII : répartition de la population en fonction de la glycémie (N = 124)

		Effectif (n)	Pourcentage (%)
TGN		76	61,3
Prédiabète		25	20,1
DT2	**Diagnostic à jeun**	11	8,9
	HGPO	12	9,7

Nous avons dénombré dans notre échantillon 76 sujets à TGN (soit 61,3%), 25 sujets prédiabétiques (soit 20,1%) et 23 sujets diabétiques (soit 18,6%), dont 11 sujets diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun, et 12 par HGPO.

Tableau XIII : répartition des sujets prédiabétiques selon le type de trouble détecté durant l'HGPO (N = 25)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
HGJ	02	8
IG	**20**	**80**
Troubles combinés (HGJ + IG)	03	12

Dans le cas du prédiabète, le trouble majoritairement représenté (20 sujets ; soit 80% des prédiabétiques) était l'intolérance glucidique (IG).

4.6.2.1- STATUT GLYCEMIQUE ET AGE

Tableau XIV : répartition de la population en fonction du statut glycémique et des tranches d'âge en années

	Tranches d'âges (n / %)					
	[20-29]	**[30-39]**	**[40-49]**	**[50-59]**	**[60 et plus]**	**Total**
TGN	11 (14,5)	14 (18,4)	21 (27,6)	22 (29)	8 (10,5)	76 (100)
Prédiabète	2 (8)	3 (12)	6 (24)	**8 (32)**	6 (24)	25 (100)
DT2	1 (4,4)	2 (8,7)	**10 (43,5)**	4 (17,4)	6 (26)	23 (100)
Total	14 (11,3)	19 (15,3)	37 (29,9)	34 (27,4)	20 (16,1)	124 (100)

Dans notre étude, la plupart des diabétiques (10 sujets ; soit 43,5% des diabétiques) avaient un âge compris entre 40 ans et 49 ans, et la plupart des prédiabétiques (8 sujets ; soit 32% des prédiabétiques), entre 50 ans et 59 ans.

4.6.2.2- STATUT GLYCEMIQUE ET ANTECEDENTS

Tableau XV : répartition de la population en fonction du statut glycémique et de la présence d'antécédents (N = 124)

		Effectifs (n) / pourcentages (%)			p-value
		TGN (n=76)	Prédiabétiques (n=25)	Diabétiques (n=23)	
Diabète familial	**Oui**	**30 (39,4)**	07 (28)	**11 (47,8)**	
	Non	22 (29)	08 (32)	03 (13)	
	NSP	24 (31,6)	**10 (40)**	09 (39,2)	0,432
Surpoids/obésité familial (e)	**Oui**	**39 (51,3)**	**21 (84)**	**18 (78,3)**	
	Non	23 (30,3)	02 (8)	02 (8,7)	
	NSP	14 (18,4)	02 (8)	03 (13)	**0,016**
HTA familiale	**Oui**	**47 (61,8)**	**16 (64)**	**14 (60,9)**	
	Non	11 (14,5)	04 (16)	02 (8,7)	
	NSP	18 (23,7)	05 (20)	07 (30,4)	0,889
HTA personnelle	**Oui**	**09 (11,8)**	**04 (16)**	**10 (43,5)**	
	Non	42 (55,3)	14 (56)	10 (43,5)	
	NSP	25 (32,9)	07 (28)	03 (13)	**0,013**

NSP : ne sait pas

La plupart des sujets à TGN présentaient un antécédent familial de diabète (30 sujets à TGN ; soit 39,4% d'entre eux), de surpoids et/ou obésité (39 sujets ; 51,3%) et d'HTA (47 sujets ; soit 61,8%), mais peu étaient hypertendus (9 sujets ; soit 11,8%).

Un grand nombre de prédiabétiques ignoraient la notion de diabète familial (10 sujets ; soit 40% d'entre eux), présentaient un antécédent familial de surpoids et/ou obésité (21 sujets ; soit 84%) et d'HTA (16 sujets ; 64%). Quatre prédiabétiques étaient hypertendus (soit 16%).

L'antécédent familial de diabète était majoritairement retrouvé chez les diabétiques (11 sujets ; soit 47,8% d'entre eux), de même que celui de surpoids et/ou obésité (18 sujets ; soit 78,3%), ainsi que l'antécédent familial d'HTA (14 sujets ; 60,9%). 43,5% d'entre eux étaient hypertendus.

Ces résultats n'étaient statistiquement significatifs que pour l'antécédent familial de surpoids et/ou obésité (p=0,016) et pour l'antécédent personnel d'HTA (p=0,013).

4.6.2.3- STATUT GLYCEMIQUE ET MODE DE VIE

Tableau XVI : répartition de la population en fonction du statut glycémique et du mode de vie (N = 124)

		Effectifs (n) / pourcentages (%)			p-value
		TGN (n=76)	Prédiabétiques (n=25)	Diabétiques (n=23)	
Portions de fruits et légumes	**< 5**	**67 (88,2)**	**20 (80)**	**18 (78,3)**	0,394
	≥ 5	09 (11,8)	05 (20)	05 (21,7)	
Activité physique	**Actif**	36 (47,4)	11 (44)	10 (43,5)	0,925
	Inactif	**40 (52,6)**	**14 (56)**	**13 (56,5)**	
Consommation d'alcool	**Oui**	**41 (54)**	**14 (56)**	11 (47,8)	0,834
	Non	35 (46)	11 (44)	**12 (52,2)**	
Consommation de tabac	**Oui**	**00 (00)**	**02 (08)**	**01 (4,3)**	
	Non	76 (100)	23 (92)	22 (95,7)	

Pour tous statuts glycémiques confondus, la plupart de nos sujets consommaient moins de 5 portions de fruits et légumes par jour, étaient sédentaires, et ne consommaient pas de tabac. Concernant la consommation d'alcool, elle était présente chez 54% des sujets à TGN et 56% des prédiabétiques.

Ces résultats ne présentaient pas de différence statistiquement significative.

4.6.2.4- STATUT GLYCEMIQUE ET CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES

Tableau XVII : répartition de la population en fonction du statut glycémique et des caractéristiques anthropométriques (N = 124)

		Effectifs (n) / Pourcentages (%)			p-value
		TGN (n=76)	Prédiabétiques (n=25)	Diabétiques (n=23)	
IMC	Normal	24 (31,6)	10 (40)	05 (21,8)	0,57
	Surpoids	**25 (32,9)**	05 (20)	**09 (39,1)**	
	Obésité	**27 (37,5)**	**10 (40)**	**09 (39,1)**	
Tour de taille	Normal	24 (31,6)	10 (40)	05 (21,8)	0,396
	Obésité abdominale	**52 (68,4)**	**15 (60)**	**18 (78,2)**	
PA	Normale	**59 (77,6)**	**14 (56)**	**16 (69,6)**	0,11
	Elevée	17 (22,4)	11 (44)	07 (30,4)	

Le surpoids et l'obésité étaient présents chez les sujets à TGN (respectivement 32,9% et 37,5%) et les sujets diabétiques (39,1% pour chaque cas), tandis que 40% des prédiabétiques étaient obèses.

Tous statuts glycémiques confondus, nos sujets étaient majoritairement en obésité abdominale, avec des chiffres tensionnels dans les limites de la normale.

Nos données ne présentaient pas de différences statistiquement significatives.

4.6.2.5- STATUT GLYCEMIQUE ET CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

➢ STATUT GLYCEMIQUE ET LIPIDEMIE

Tableau XVIII : répartition de la population en fonction du statut glycémique et de la lipidémie (N = 124)

		Effectifs (n) / pourcentages (%)			p-value
		TGN (n=76)	Prédiabétiques (n=25)	Diabétiques (n=23)	
Cholestérol total	**Bas**	44 (57,9)	14 (56)	08 (34,8)	0,1
	Normal	27 (35,5)	11 (44)	11 (47,8)	
	Elevé	**05 (6,6)**	**00 (00)**	**04 (17,4)**	
Cholestérol HDL	**Bas**	**12 (15,8)**	**05 (20)**	**01 (4,4)**	0,154
	Normal	30 (39,5)	14 (56)	09 (39,1)	
	Elevé	34 (44,7)	06 (24)	13 (56,5)	
Cholestérol LDL	**Bas**	02 (2,6)	01 (4)	00 (00)	0,419
	Normal	63 (82,9)	19 (76)	17 (73,9)	
	Elevé	**11 (14,5)**	**05 (20)**	**06 (26,1)**	
Triglycérides	**Bas**	15 (19,7)	01 (4)	01 (4,4)	0,07
	Normal	58 (76,3)	23 (92)	19 (82,6)	
	Elevé	**03 (4)**	**01 (4)**	**03 (13)**	

Les dyslipidémies étaient en faibles proportions dans nos différentes sous-populations. Nos valeurs ne présentaient pas de différences statistiquement significatives.

➢ GLYCEMIE, INSULINEMIE ET GLUCAGONEMIE

❖ GLYCEMIE

GLYCEMIE A JEUN

Tableau XIX : valeurs moyennes des glycémies à jeun (N = 56)

		Moyennes (g/l) à T0	Erreurs sur la moyenne (SEM)	Intervalles de confiance à 95%
TGN (n = 25)		0,93	0,01	[0,91 ; 0,96]
Prédiabète (n = 13)		**1,05**	0,04	[0,96 ; 1,13]
DT2	**Diagnostic à jeun (n=10)**	**3,07**	0,16	[2,71 ; 3,43]
	HGPO (n=8)	**1,08**	0,03	[1,01 ; 1,15]

Les sujets diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun ont présenté la moyenne de glycémie la plus élevée : 3,07 ± 0,16 g/l.

Les prédiabétiques et les diabétiques diagnostiqués par HGPO avaient, à jeun, des valeurs moyennes de glycémie sensiblement proches de celle des sujets à TGN.

GLYCEMIE AU COURS DE L'HGPO

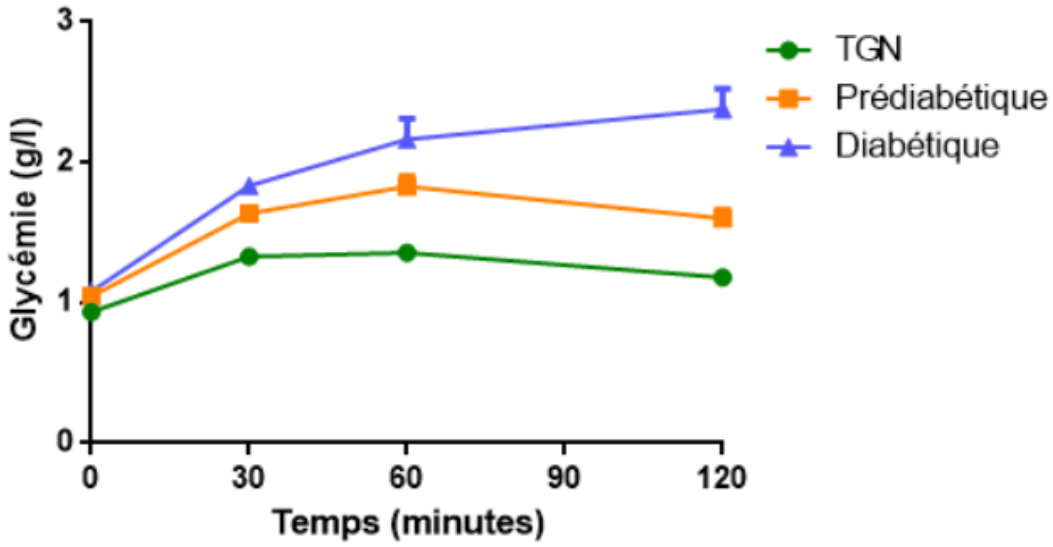


Figure 19 : courbes d'évolution des moyennes de glycémie en fonction du temps pendant l'HGPO

Les sujets à TGN et les prédiabétiques avaient présenté une augmentation de la glycémie moyenne avec un pic de concentration à la 60ème minute, suivi d'une décroissance jusqu'à la 120ème minute. Pour les diabétiques, la glycémie croissait continuellement jusqu'à la 120ème minute.

❖ INSULINEMIE

INSULINEMIE A JEUN

Tableau XX : valeurs moyennes des insulinémies à jeun en fonction du statut glycémique (N = 56)

		Moyennes (mUI/l) à T0	Erreurs sur la moyenne (SEM)	Intervalles de confiance à 95%	F
TGN (n = 25)		13,06	1,54	[9,98 ; 16,14]	
Prédiabète (n= 13)		13,36	3,22	[6,9 ; 19,82]	
DT2	**Diagnostic à jeun (n=10)**	**6,87**	**1,27**	[3,99 ; 9,74]	**1,59**
	HGPO (n=8)	11,52	2,15	[7,2 ; 15,84]	

F théorique = 2,84

Tableau XXI : rapports entre les valeurs moyennes à jeun d'insulinémie et de glycémie (N = 56)

		Glycémies moyennes (g/l) à T0 ($\bar{M}$gly)	Insulinémies moyennes (mUI/l) à T0 ($\bar{M}$ins)	Rapports $\bar{M}$ins/$\bar{M}$gly
TGN (n = 25)		0,93	13,06	14,04
Prédiabète (n= 13)		1,05	13,36	12,72
DT2	**Diagnostic à jeun (n=10)**	**3,07**	**6,87**	**2,24**
	HGPO (n=8)	1,08	11,52	10,67

$\bar{M}$gly : glycémie moyenne $\bar{M}$ins : insulinémie moyenne

Les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun avaient la moyenne d'insulinémie à jeun la plus basse de toute la série ($\bar{M}$gly = 3,07 ± 0,16 g/l et $\bar{M}$ins = 6,87 ± 1,27 mUI/l). Les valeurs moyennes d'insulinémie à jeun des prédiabétiques et des diabétiques diagnostiqués par HGPO étaient semblables à celle des sujets à TGN. Les rapports $\bar{M}$ins/$\bar{M}$gly de ces trois groupes étaient aussi sensiblement proches (14,04 ≈ 12,72 ≈ 10,67).

STATUT GLYCEMIQUE ET INDICES HOMA

Tableau XXII : valeurs moyennes des indices HOMA ± SEM en fonction du statut glycémique (N = 56)

	TGN (n=25)	Prédiabétiques (n=13)	Diabétiques HGPO (n=08)	Diabétiques à jeun (n=10)	F
HOMA-IR	1,74 ± 0,19	2,05 ± 0,44	1,55 ± 0,29	**2,02 ± 0,24**	0,52
HOMA-S	74,05 ±8,32	68,45 ± 9,99	80,05 ± 13,43	**54,68 ± 6,35**	0,78
HOMA-β	126,41 ± 9,63	104,83 ± 14,42	84,46 ± 8,68	**10,81 ± 1,44**	**16,42**

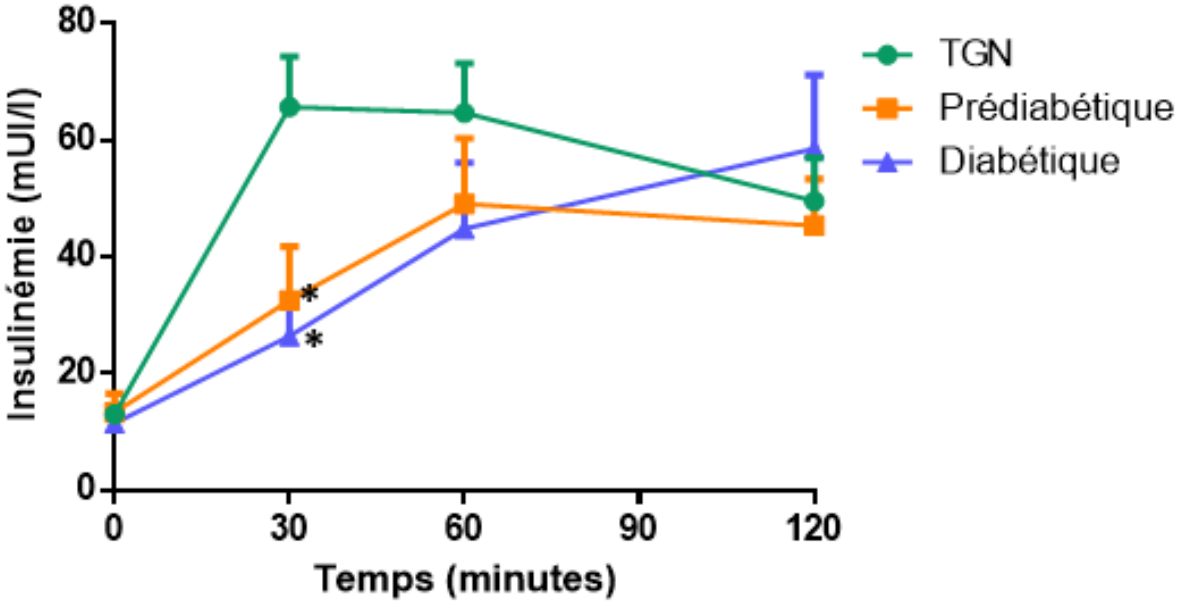
F théorique=3,23

Les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun ont présenté une insulinorésistance sensiblement identique à celles des autres groupes de sujets, mais l'insulinosensibilité et la fonction ß-pancréatique les plus altérées de la série.

Les sujets prédiabétiques et les diabétiques diagnostiqués par HGPO avaient des valeurs de HOMA-IR et HOMA-S pratiquement semblables à celles des sujets à TGN, mais une fonction ß-pancréatique tendant à s'altérer.

Nos résultats n'étaient statistiquement significatifs que pour la fonction β-pancréatique (F > F théorique).

INSULINEMIE AU COURS DE L'HGPO



*** : différence significative au seuil de 5%** **F théorique = 3,23** **F_{30} =5,12**

Figure 20 : courbes d'évolution des moyennes d'insulinémie en fonction du temps au cours de l'HGPO

Après ingestion de glucose, on a observé une augmentation de l'insulinémie moyenne chez les trois catégories de sujets. Cette augmentation est demeurée continue chez les diabétiques.

Chez les sujets à TGN, un pic a été observé à T30, puis l'insulinémie moyenne a baissé jusqu'à T120.

Chez les sujets prédiabétiques, l'insulinémie moyenne a augmenté jusqu'à atteindre un pic à T60, avec des valeurs inférieures à celles des sujets à TGN, puis a baissé jusqu'à T120.

Ces différences étaient statistiquement significatives seulement à T30 (F_{30} > F théorique).

❖ GLUCAGONEMIE

GLUCAGONEMIE A JEUN

Tableau XXIII : valeurs moyennes des glucagonémies à jeun en fonction du statut glycémique (N = 56)

		Moyennes (pg/ml) à T0	Erreurs sur la moyenne (SEM)	Intervalles de confiance à 95%	F
TGN (n=25)		5,39	0,19	[5 ; 5,77]	
Prédiabète (n=13)		**19,22**	**7,47**	[4,26 ; 34,19]	**3,53**
DT2	**Diagnostic à jeun (n=10)**	**5,21**	**1,56**	[1,68 ; 8,75]	
	HGPO (n=8)	7,09	1,73	[3,6 ; 10,57]	

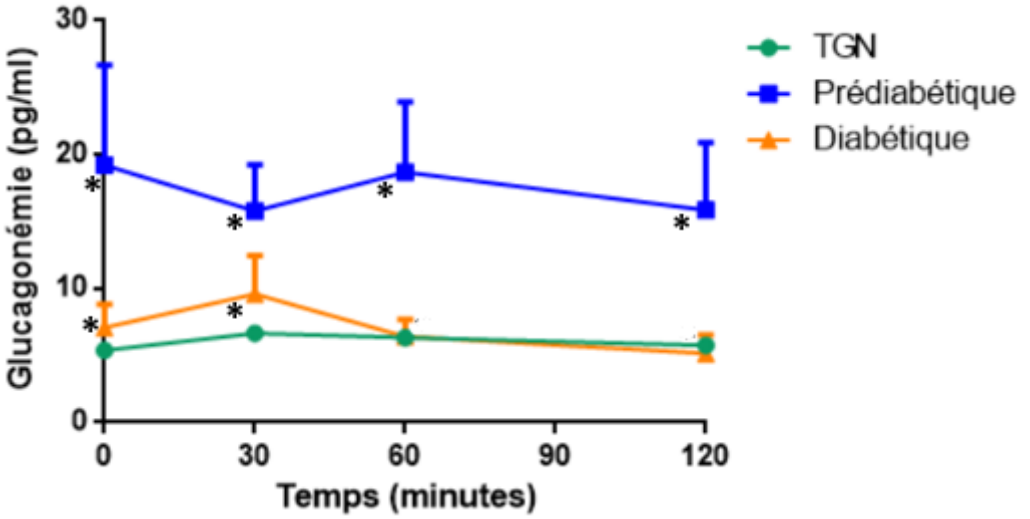
F théorique = 2,84

Les prédiabétiques ont présenté, à jeun, la valeur moyenne de glucagonémie la plus élevée.

Les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun avaient une glucagonémie moyenne à jeun sensiblement égale à celle des sujets à TGN.

Nos données étaient statistiquement significatives (F > F théorique).

GLUCAGONEMIE AU COURS DE L'HGPO



*** : différence significative au seuil de 5%** **F_0 = 4,11** **F_{30} = 6,4** **F_{60} = 6,83**

F_{120} = 5,14 **F théorique=3,23**

Figure 21 : courbes d'évolution des moyennes de glucagonémie en fonction du temps au cours de l'HGPO

Chez les sujets à TGN, la glucagonémie était quasiment restée constante.

Chez les prédiabétiques, les valeurs moyennes de glucagonémie, bien que présentant des variations dans le temps, étaient demeurées nettement supérieures à celles des deux autres groupes de sujets.

Chez les diabétiques, les valeurs moyennes de glucagonémie ont présenté un pic à T30, puis ont décru au fur et à mesure qu'augmentait la glycémie.

Ces résultats présentaient une significativité statistique (F > F théorique).

➢ CORRELATIONS LINEAIRES ENTRE LA GLUCAGONEMIE ET LES VARIABLES INDEPENDANTES

❖ SUJETS DIABETIQUES DIAGNOSTIQUES SUR LA BASE DE LA GLYCEMIE A JEUN

Tableau XXIV : corrélations linéaires entre la glucagonémie et les paramètres biologiques, l'âge, et les paramètres anthropométriques chez les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun (N = 10)

	r	p-value
Glycémie	0,03	0,943
Insulinémie	0,47	0,172
HOMA-IR	0,5	0,208
HOMA-S	0,33	0,43
HOMA-β	0,00	0,989
Age	0,3	0,429
IMC	0,44	0,207
Tour de taille	0,27	0,459

r = coefficient de corrélation

Il n'y avait pas de corrélation significative entre la glucagonémie et les paramètres anthropométriques et biologiques chez les sujets diabétiques diagnostiqués à jeun.

❖ SUJETS SOUMIS A L'HGPO

Tableau XXV : corrélations linéaires entre la glucagonémie et la glycémie, l'insulinémie et les indices HOMA pour l'ensemble des sujets diagnostiqués par HGPO (N = 46)

		R	p-value
Glycémie	**T0**	0,21	0,156
	T30	**0,3**	**0,046**
	T60	0,12	0,424
	T120	0,00	0,988
Insulinémie	**T0**	**0,38**	**0,009**
	T30	0,04	0,815
	T60	0,13	0,389
	T120	0,02	0,878
HOMA-IR		**0,42**	**0,005**
HOMA-S		0,3	0,06
HOMA-β		0,21	0,174

r = coefficient de corrélation

Il y avait une corrélation significative entre la glucagonémie et la glycémie à T30 (p = 0,046), entre la glucagonémie et l'insulinémie à T0 (p = 0,009), entre la glucagonémie et l'HOMA-IR (p = 0,005).

Tableau XXVI : corrélations linéaires entre la glucagonémie et l'âge, l'IMC et le tour de taille pour l'ensemble des sujets diagnostiqués par HGPO (N=46)

		r	p-value
Age	T0	0,12	0,41
	T30	0,05	0,763
	T60	0,15	0,31
	T120	0,16	0,302
IMC	T0	0,1	0,503
	T30	0,25	0,101
	T60	0,07	0,62
	T120	0,17	0,27
Tour de taille	T0	0,09	0,555
	T30	0,2	0,205
	T60	0,01	0,918
	T120	0,11	0,451

r = coefficient de corrélation

Pour l'ensemble des sujets, nous n'avions aucune corrélation significative entre la glucagonémie et l'âge, l'IMC et le tour de taille.

5-DISCUSSION

5.1- ATTEINTE DES OBJECTIFS

Conformément à nos objectifs, cette étude a permis de :

- ✓ décrire les caractéristiques générales de la population d'étude : 124 sujets dont 65,3% de femmes, d'un âge moyen de 46,9 ans ± 12,8 ans, présentant des antécédents familiaux de diabète, de surpoids et d'obésité. Il s'est agi de sujets sédentaires (54%), en état de surcharge pondérale (surpoids à 31,5% et obésité à 37%), avec une obésité abdominale (65,3%). La prévalence des troubles glucidiques au sein de cette population était de 38,7%, dont 20,1% pour le prédiabète et 18,6% pour le DT2 ;
- ✓ comparer les taux sanguins de glucagon entre sujets sains, prédiabétiques et diabétiques : les sujets prédiabétiques ont présenté les moyennes de glucagonémie les plus élevées de notre étude ;
- ✓ déterminer le lien entre les facteurs démographiques, anthropométriques, biologiques, et les variations de la glucagonémie chez le diabétique et le prédiabétique : les corrélations établies ont montré que la glucagonémie n'était pas influencée par ces facteurs chez nos sujets ;
- ✓ déterminer la relation entre la glucagonémie, l'insulinorésistance et la fonction β-pancréatique : la glucagonémie était positivement corrélée à l'indice d'insulinorésistance HOMA-IR.

5.2- VALIDITE DES RESULTATS

Les mesures de certains paramètres physiques ayant été prises avec des instruments électroniques, il n'est pas exclu que des biais de précision se soient introduits dans nos résultats, selon la sensibilité de ces instruments.

L'échantillonnage de commodité, ne permet pas toujours d'obtenir un échantillon représentatif de la population. Nos résultats de ce fait pourraient ne pas être systématiquement généralisés à toute la population de Cotonou. Cependant, les

résultats que nous avons obtenus pourront servir de base pour la réalisation d'études épidémiologiques plus larges.

5.3- TROUBLES DE LA TOLERANCE GLUCIDIQUE

La prévalence du prédiabète dans cette étude était de 20,1%, et celle du diabète, de 18,6%. Kokoyé, au Bénin en 2019, trouvait 28,3% respectivement pour le prédiabète et le diabète [155]**.** Kumpatla *et al.* en Inde, la même année, avaient retrouvé 40,74% de sujets prédiabétiques et 30,86% de diabétiques dans leur série [156].

Cette variabilité des résultats pourrait s'expliquer par les tailles d'échantillon et les nombres de cas dans chaque étude, bien que l'échantillonnage ait été non probabiliste dans chaque cas.

5.4- CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

Dans notre série, la plupart des prédiabétiques avaient entre 50 ans et 59 ans (32% des sujets prédiabétiques), et les diabétiques, entre 40 ans et 49 ans (43,5% des diabétiques). Nous pourrions expliquer ce fait par une importante participation des sujets de cette tranche d'âge à notre étude : 57,3% des sujets avaient entre 40 ans et 59 ans.

L'âge moyen des sujets prédiabétiques était de 50,68 ans. Il était de 40 ans dans la série de Gogoua au Bénin en 2019 [157], de 55,9 ans chez Kengne *et al.* en Afrique du Sud en 2017 [158], et de 75,6 ans chez Rooney *et al.* aux USA en 2017 [159].

L'âge moyen des sujets diabétiques de notre étude était de 50,65 ans. Des valeurs similaires étaient trouvées par Hinkati (48 ans) au Bénin en 2019 [160], et Adékambi *et al.* (49,3 ans) en Namibie en 2013 [161]. Hansen *et al.* obtenaient une moyenne de 57 ans en Belgique en 2010 [162], et Demant en al. trouvaient un âge moyen de 57,5 ans au Danemark en 2016 [163].

Ainsi, la découverte des troubles glucidiques dans la population noire africaine intervient à des âges précoces, comparativement aux populations caucasiennes, comme décrit par la FID [1, 2, 90].

5.5- ANTECEDENT FAMILIAL DE DIABETE

La notion de diabète familial était admise par 48 sujets sur les 124, soit 38,7%. Notre proportion approchait celles de Adjovi en 2017 (44,44%) [164] et Kokoyé en 2019 (44,2%) [155]. Au sein de notre population diabétique, 47,8% des sujets présentaient cette notion. Aussi, notons que 30 sujets sur les 48 étaient des sujets à TGN (soit 62,5%). Ces proportions élevées pourraient s'expliquer par l'intérêt porté à cette étude par les sujets ayant cet antécédent familial.

Cependant, ce facteur de risque était méconnu de 40% des sujets prédiabétiques. Cela pourrait s'expliquer par l'absence de recherche personnelle systématique d'antécédents médicaux par nos populations.

5.6- MODE DE VIE

Nous avions 19 sujets sur 124 (soit 15,3%) qui ont affirmé consommer au moins cinq portions de fruits et légumes quotidiennement, comme recommandé par l'OMS [149]. Toujours à Cotonou, Adjovi retrouvait une proportion semblable de 14,81% de sujets consommant pareille quantité de fruits et légumes, dans son étude en 2017 [164]. Ahomadégbé en retrouvait 28,8% en 2020 [165]. Dans la sous-région ouest-africaine, en 2013, Issaka *et al.* notaient une proportion de 29,4% [166]. Nous constatons que les différentes proportions présentées n'approchaient pas le tiers des sujets d'étude dans chaque cas. Egalement, l'alimentation quotidienne des sujets de cette enquête, bien que majoritairement variée (97,6% des sujets avec un SCA acceptable), était dominée par la prise de glucides (96,8%) et de gras (94,3%) ; ce qui pourrait faire penser à une alimentation hypercalorique chez ces derniers.

Ces différents résultats pourraient se justifier par le phénomène de transition nutritionnelle dans nos pays en voie de développement, sous-tendu par la mondialisation [102].

Par rapport à la pratique de l'activité physique, 57 sujets sur 124, soit 46% se sont révélés physiquement actifs. Ahomadégbé ressortait un pourcentage de 43,47% en 2020 [165]. Adjovi en 2017 [164], et Kokoyé en 2019 [155] rapportaient respectivement des proportions de 22,22% et 12,5% de sujets physiquement inactifs. Ces différences peuvent s'expliquer par la méthode d'enquête vis-à-vis de l'activité physique dans les différentes études (questions non standardisées chez les auteurs cités) et une petite taille d'échantillon pour Ahomadégbé (23 sujets). Toutefois, ces proportions nous dépeignent une population plus sédentaire qu'active. Cette situation s'accentuerait avec l'urbanisation galopante des villes d'Afrique sub-saharienne, dont les aménagements ne favorisent pas toujours la pratique sportive (peu d'aires de jeu, espaces occupés par les commerces et autres bâtisses à visée lucrative, absence de piste cyclable, trottoirs exigus, non ombragés et anarchiquement occupés).

5.7- CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES

5.7.1- INDICE DE MASSE CORPORELLE

La prévalence du surpoids et de l'obésité, dans cette série, était respectivement de 31,4% et 37,1%. Dans la même ville de Cotonou, dans chaque cas, Adjovi avait rapporté une prévalence de 30,91% et de 29,09% en 2017 [164]. De même, en 2019, Gogoua retrouvait 27,81% de sujets en surpoids et 36,68% de sujets en obésité [157]. Ces chiffres reflètent bien le mode de vie urbain : sédentarité et transition nutritionnelle marquée par une alimentation hypercalorique.

Sur des populations rurales, Wu *et al.* en Chine en 2017, relevaient des proportions de 30,56% pour le surpoids, et 17,76% pour l'obésité [167]. Séré *et al.* au Burkina Faso en 2021 notaient, quant à eux, 18,5% de sujets en surpoids et 5,8% d'obèses [168]. Ainsi, bien que les ruraux semblent moins touchés par l'obésité, les proportions du surpoids pourraient alerter sur l'urbanisation galopante des campagnes. L'éducation à un mode de vie plus sain est donc à intensifier auprès des deux groupes de populations.

5.7.2- TOUR DE TAILLE

La prévalence de l'obésité abdominale dans notre série était de 68,6%. Elle était de 63,3% chez Kokoyé [155] et de 75% chez Ahomadégbé [165].

Nous avions 60% des sujets prédiabétiques et 78,3% des diabétiques de cette étude qui présentaient une obésité abdominale, dont respectivement 73,3% et 83,3% étaient des femmes. Chez Gogoua, l'obésité abdominale concernait 72,34% des prédiabétiques et 81,48% de diabétiques, dont 91,4% de sujets de sexe féminin, tous troubles glycémiques confondus [157]. Kokoyé avait dénombré 84,1% de sujets féminins, contre 40,4% de sujets masculins en obésité abdominale [155].

Ces chiffres traduisent aussi la transition alimentaire et le manque de dépenses énergétiques, favorables au diabète. Cependant, il est à noter que les normes évaluatives du tour de taille utilisées dans les différentes études, sont celles européennes [152]. Ce qui pourrait biaiser la distribution de ce paramètre, surtout chez le sujet féminin, du fait des différences morphologiques entre la femme africaine et celle caucasienne. De plus, la paroi abdominale féminine à l'épreuve de la maternité est également un facteur de biais, par rapport à des normes plus sévères pour les femmes que pour les hommes.

5.8- CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

5.8.1- INSULINEMIE

5.8.1.1- INSULINEMIE A JEUN ET INDICES HOMA

- **INSULINEMIE A JEUN**

La comparaison des valeurs moyennes à jeun de glycémie et d'insulinémie, ainsi que les rapports M̄ins/M̄gly obtenus nous montrent que, par rapport aux sujets à TGN :

- ✓ les prédiabétiques et les diabétiques diagnostiqués par HGPO avaient une insulinémie relativement normale ;
- ✓ les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun étaient en hypoinsulinémie.

S'agissant du prédiabète, une hyperinsulinémie relative à jeun était retrouvé chez les sujets prédiabétiques de Ichikawa *et al.* (prédiabétiques : 8,7 ± 4,4 mUI/l et sujets à TGN : 6,3 ± 4,4 mUI/l) [169], ainsi que ceux de Kumpatla *et al.* (prédiabétiques : 9,2 ± 6 mUI/l et sujets à TGN : 6,9 ± 3,4 mUI/l) [156]. Cette divergence avec nos résultats pourrait s'expliquer par le fait que, la plupart de nos sujets prédiabétiques évalués sur le plan hormonal (69% d'entre eux) avaient une glycémie à jeun normale ; ainsi, leur sécrétion ß-pancréatique à jeun aura été suffisante pour équilibrer leur glycémie.

Les diabétiques diagnostiqués par HGPO dans notre série, eux aussi, avaient en moyenne une insulinémie à jeun relativement normale. Contrairement à eux, ceux des séries de Ichikawa *et al.* (diabétiques : 8,4 ± 5,7 mUI/l et sujets à TGN : 6,3 ± 4,4 mUI/l) [169], et de Kumpatla *et al.* (diabétiques : 17,4 ± 10,9 mUI/l et sujets à TGN : 6,9 ± 3,4 mUI/l) [156] étaient en hyperinsulinémie à jeun. Cette différence pourrait se justifier par le cadre d'étude des divers travaux. Nous avions recruté nos sujets soumis à l'HGPO, dont ceux diabétiques diagnostiqués par HGPO, en

population, pendant que les auteurs sus-cités ont recruté les leurs en milieu hospitalier, majorant de ce fait leurs chances d'obtenir des diabétiques dont la pathologie serait bien évoluée, ce dont témoignerait cet état d'hyperinsulinisme.

Les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun étaient en hypoinsulinémie relative à jeun, avec l'insulinémie moyenne à jeun la plus basse de la série. Ce résultat pourrait traduire une insulinodéficience, avec déficit de la sécrétion basale d'insuline [170, 171] dues à une longue durée d'évolution du DT2 chez ces sujets, comparativement aux diabétiques diagnostiqués par HGPO.

Cependant, au Danemark, dans leurs travaux sur des sujets dont la glycémie a été évaluée seulement à jeun, Demant *et al*. relevaient une hyperinsulinémie moyenne à jeun chez les sujets diabétiques de leur étude (diabétiques : 12,22 ± 8,12 mUI/l et sujets à TGN : 8,3 ± 5,08 mUI/l) [163]. Cette divergence entre nos résultats pourrait s'expliquer par l'installation de l'insulinodéficience, qui serait plus rapide chez le diabétique noir africain, dont la fonction β-pancréatique se détériorerait plus rapidement [109, 172–174].

- **INDICES HOMA**

Les diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun ont présenté une valeur moyenne d'HOMA-IR semblable à celle des TGN, mais la fonction β-pancréatique la plus altérée. Cette similitude entre les valeurs moyennes de ces deux groupes pourrait s'expliquer par deux phénomènes :

- ✓ l'insulinodéficience des diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun, par altération de la fonction β-pancréatique [170, 171] **;** elle implique une hypoinsulinémie coexistant, chez ces sujets, avec une hyperglycémie chronique ;
- ✓ l'insulinorésistance basale du sujet noir Africain à TGN [109] : elle implique une hyperinsulinémie permettant l'euglycémie.

De plus, nos sujets TGN étaient majoritairement en surcharge pondérale, également facteur d'insulinorésistance. Ainsi, l'association hyperinsulinémie et euglycémie chez les uns, et hypoinsulinémie et hyperglycémie chez les autres pourraient justifier nos résultats semblables entre ces deux groupes de sujets.

Les prédiabétiques et les diabétiques diagnostiqués par HGPO avaient des valeurs moyennes d'HOMA-IR semblables à celle des sujets à TGN, donc une sensibilité hépatique à l'insuline relativement normale. Ces résultats pourraient donc traduire une insulinosensibilité hépatique conservée, chez ces sujets dont le trouble glycémique s'est révélé à T120 pour la plupart. Cette thèse était défendue par Nathan *et al.* aux USA, qui décrivaient une différence d'insulinorésistance dans le prédiabète : l'insulinorésistance serait préférentiellement hépatique dans l'hyperglycémie à jeun, tandis qu'elle serait plutôt musculaire squelettique dans l'intolérance glucidique [176].

L'HOMA-β s'était révélé significativement en accord avec les profils glycémiques de nos groupes de sujets : sujets à TGN = 126,41 ± 9,63 ; prédiabétiques = 104,83 ± 14,42 ; diabétiques HGPO = 84,46 ± 8,68 et diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun = 10,81 ± 1,44. Ichikawa *et al.* (sujets à TGN = 91.8 ± 64.6 ; prédiabétiques = 87.4 ± 57.0 et diabétiques = 56.7 ± 37.6) ont obtenu pareil résultat. Ce qui met en lumière l'altération progressive de la fonction β-pancréatique décrite dans l'évolution du DT2 [170, 171, 175, 177].

5.8.1.2- INSULINEMIE AU COURS DE L'HGPO

L'évolution de l'insulinémie au cours de l'HGPO illustrait une réponse sécrétoire précoce des cellules β-pancréatiques plus lente chez les sujets diabétiques et prédiabétiques [43, 171], et concordait bien avec l'altération de leur fonction β-pancréatique retrouvée : il y a perte de la sensibilité et de la rapidité de la réponse insulinique chez ces derniers. En outre, l'augmentation soutenue de l'insulinémie jusqu'à T60 pour les prédiabétiques et T120 pour les diabétiques

traduit la stimulation continue des cellules β par le glucose circulant à secréter de l'insuline. Cette hyperstimulation peut se justifier par l'insulinorésistance des tissus périphériques [170, 171, 175].

5.8.2- GLUCAGONEMIE

Les sujets à TGN de notre étude avaient une glucagonémie globalement constante, malgré l'hyperglycémie post-prandiale (quasi-absence de suppression de la sécrétion glucagonique de base). Le contraire était observé dans la plupart des travaux menés sur l'activité du glucagon [11, 13, 114, 156, 169] : l'effet escompté de suppression de la sécrétion de glucagon par l'hyperglycémie y était obtenu. Néanmoins, à jeun, la sécrétion α-pancréatique semble suffisante pour maintenir l'équilibre glycémique des sujets à TGN. Nous pourrions, face à ce constat, avancer les hypothèses explicatives suivantes, sur la fonction α-pancréatique du sujet noir Africain à TGN :

- ✓ les cellules α-pancréatiques seraient peut-être mieux sensibilisées par le risque d'hypoglycémie de la période de jeûne,
- ✓ la réponse α-pancréatique à l'hyperglycémie en période post-prandiale nécessiterait une valeur seuil d'hyperglycémie pour laquelle la sécrétion de glucagon sera inhibée.

Les sujets prédiabétiques ont manifesté une hyperglucagonémie relative tout au long de l'HGPO, tant à jeun qu'en période post-prandiale, faisant évoquer une altération franche de leur fonction α-pancréatique : elle apparaissait insensible à l'hyperglycémie. Cette persistance de l'hyperglucagonémie chez le prédiabétique dans notre étude, illustre la précocité de l'hyperactivité glucagonique dans l'installation du diabète : l'hyperglucagonémie à jeun et le défaut d'inhibition post-prandiale de la sécrétion de glucagon sont des phénomènes précédant et entretenant les troubles de la tolérance glucidique [128, 131].

Outre l'hyperglucagonémie permanente, la population de prédiabétiques évalués sur le plan hormonal dans notre étude avait :

- ✓ 69% de ses sujets ayant une glycémie à jeun normale ;
- ✓ une insulinémie moyenne à jeun et un HOMA-IR moyen relativement normaux.

Nous pourrions donc supposer qu'à jeun, chez nos sujets prédiabétiques, l'insuline sécrétée est en quantité suffisante pour réguler la glycémie et éviter une possible hyperglycémie d'origine endogène par hypersécrétion glucagonique, chez des sujets avec une sensibilité hépatique plutôt conservée. De ce fait, l'hypothèse explicative que nous pourrions avancer est la suivante : la dysfonction α-pancréatique précèderait celle ß-pancréatique chez le noir Africain.

Toutefois, des tendances à la baisse des concentrations plasmatiques en glucagon étaient observées entre T0 et T30, et entre T60 et T120. Elles révélaient une inhibition de la sécrétion de glucagon pour certaines valeurs d'hyperglycémie, posant de nouveau, l'hypothèse du seuil hyperglycémique d'inhibition de la sécrétion de glucagon.

Les sujets diabétiques diagnostiqués par HGPO ont, quant à eux, manifesté une hyperglucagonémie relative modérée (comparativement aux sujets prédiabétiques) entre T0 et T60, avec un pic de concentration à T30. Puis, de T60 à T120, nous avions une diminution de la glucagonémie moyenne, qui est revenue à des valeurs semblables à celles des sujets à TGN. Ces résultats nous montrent que la sensibilité à l'hyperglycémie des cellules α-pancréatiques de ces sujets s'est améliorée au fur et à mesure que croissait cette hyperglycémie, et nous font évoquer, une fois de plus, un probable seuil hyperglycémique de suppression de la sécrétion de glucagon.

Ces trois cas de figure nous font suggérer que :

- ✓ l'inhibition de la sécrétion du glucagon des cellules α-pancréatiques par l'hyperglycémie, chez le sujet noir Africain, pourrait nécessiter un seuil

d'hyperglycémie. Ce seuil serait d'autant plus vite atteint, qu'il existe chez ce sujet un trouble évolutif de la tolérance glucidique, comme c'est le cas du prédiabète et du DT2 ;

- ✓ l'altération de la fonction α-pancréatique, qui semble précéder celle ß-pancréatique, pourrait être un élément déclencheur majeur des troubles de la tolérance glucidique chez le sujet noir Africain.

Les sujets diabétiques diagnostiqués sur la base de la glycémie à jeun, qui avaient la moyenne de glycémie à jeun la plus élevée de notre série (diabétiques sur la base de la glycémie à jeun : 3,07 ± 0,16 g/l et sujets à TGN : 0,93 ± 0,01 g/l), avaient, quant à eux, une valeur moyenne à jeun de glucagonémie similaire à celle des sujets à TGN (diabétiques sur la base de la glycémie à jeun : 5,21 ± 1,56 pg/ml et sujets à TGN : 5,39 ± 0,19 pg/ml), donc une hyperglucagonémie relative avec un défaut de suppression de la sécrétion de glucagon par l'hyperglycémie. Toutefois, la plupart des auteurs, dont Kumpatla *et al.* en Inde [156], Ichikawa *et al.* au Japon, et Demant *et al.* au Danemark retrouvaient une hyperglucagonémie relative à jeun (comparativement à leurs sujets à TGN) chez les diabétiques de leurs études, avec des moyennes de glucagonémie supérieures à celle des TGN. Nous pourrions justifier cette différence par la détérioration rapide de la fonction ß-pancréatique chez le sujet noir diabétique de type 2 [109], mettant sûrement plus précocement en route les mécanismes de la plasticité cellulaire au niveau des cellules α avec une baisse de la sécrétion α-pancréatique de glucagon [132–135], chez nos sujets diabétiques diagnostiqués à jeun. En effet leur valeur moyenne de glycémie à jeun et leur moyenne d'HOMA-ß indiquaient une longue évolution de la maladie avec une importante altération de la fonction ß-pancréatique.

Aussi, ces mécanismes pourraient-ils être déjà entamés chez les diabétiques diagnostiqués par HGPO, vu leur hyperglucagonémie relative modérée (comparativement aux prédiabétiques) et leur fonction ß-pancréatique également altérée.

Par ailleurs, nous avons obtenu, dans notre série, une corrélation significative entre la glucagonémie à jeun et l'indice d'insulinorésistance HOMA-IR chez les sujets diagnostiqués par HGPO. Cette corrélation a été obtenue par Kumpatla *et al* [156], ainsi qu'Ichikawa *et al* [169]. Cela pourrait également s'expliquer par le mécanisme de l'hyperglucagonémie basé sur l'insulinorésistance des cellules α [125] ; insulinorésistance qui serait présente, chez le noir, tant chez le sujet à TGN que chez celui présentant des troubles de la tolérance glucidique [109].

CONCLUSION

La présente étude portait sur l'implication du glucagon dans le développement du DT2 chez l'adulte dans la ville de Cotonou. Elle a permis de retrouver chez le sujet béninois, l'existence d'une hyperglucagonémie prépondérante au stade de prédiabète, pouvant être à l'origine de l'installation des troubles de la tolérance glucidique. Cette hyperglucagonémie était corrélée à l'insulinorésistance qui caractérise ces deux troubles glucidiques, mais ne présentait pas de corrélation avec les facteurs démographiques et anthropométriques. En outre, l'hyperglucagonémie n'était pas corrélée à l'altération de la fonction ß-pancréatique des sujets diabétiques et prédiabétiques de cette étude.

Tout ceci montre l'implication de l'hyperglucagonémie dans la pathogénie du DT2.

Toutefois, en perspective, nous proposons :

- ✓ l'élargissement de l'étude à un échantillon de sujets plus représentatif de la population de Cotonou, en vue de vérifier les conclusions de ces travaux ;
- ✓ l'association des incrétinomimétiques (agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4), thérapeutiques à effets "anti-glucagoniques", au traitement médicamenteux du prédiabète (lorsqu'une médication s'avère nécessaire), en prévention du DT2.

SUGGESTIONS

Nous formulons les suggestions ci-après :

✓ **à l'endroit des autorités politico-administratives :**

- allouer des fonds et nouer plus de partenariats internationaux pour le compte de la recherche en santé en général, le domaine des maladies métaboliques en particulier ;
- allouer des fonds à l'équipement et à la maintenance des équipements de nos laboratoires pour une meilleure optimisation des recherches scientifiques ;
- impulser et soutenir l'intérêt pour la recherche en biologie humaine, et particulièrement en physiologie humaine
  - en facilitant l'accès financier aux réactifs et autres consommables de laboratoire ;
  - en sensibilisant les acteurs hospitalo-universitaires sur la nécessité de conservation à long terme du matériel biologique des patients dans les hôpitaux, pour faciliter la collecte de données ;
  - en améliorant les conditions de conservation du matériel biologique dans les hôpitaux ;
  - en attachant au laboratoire de physiologie humaine un service de biostatistiques, garant du traitement et de l'exactitude scientifique des données des recherches ;
- prévoir et encourager des activités sociales dédiées à l'entretien de la condition physique, avec un calendrier bien défini de journées d'information et d'éducation sur les maladies métaboliques (diabète en particulier) et leurs moyens de prévention, associées à des séances d'activité physique ;

- repenser l'aménagement des zones urbaines et y inclure des espaces verts dédiés à la marche en plein air et à la pratique sportive,
- dans le système éducatif,
    - former les professionnels de l'éducation physique à la prévention par le sport, du diabète et des autres troubles métaboliques ;
    - coupler les cours d'éducation physique à la sensibilisation sur les troubles métaboliques, afin de motiver les plus jeunes à la pratique sportive, et faire reculer la sédentarité ;
    - encourager la création de centres aérés pour perpétuer ces acquis physiques scolaires en période de vacances ;
- promouvoir la consommation de produits locaux, particulièrement ceux d'origine végétale à faible index glycémique,
    - en encourageant dans ce sens la recherche agronomique dans le domaine du vivrier,
    - en facilitant l'approvisionnement des marchés locaux et le passage de ces produits à la cuisine de la ménagère ;
- améliorer les prestations des services de restauration,
    - en leur imposant des formations périodiques en nutrition et diététique,
    - en menant des contrôles alimentaires périodiques et inopinés, supervisés par des professionnels de la nutrition ;
- promouvoir la transformation agro-alimentaire locale, rigoureusement encadrée par des normes diététiques adaptées à notre contexte ;

✓ **à l'endroit des autorités sanitaires :**

- en accord avec les politiques en place, mettre sur pied un calendrier d'activités foraines d'information, d'éducation et de communication pour sensibiliser sur les facteurs de risques et la prévention le diabète,

associés à des séances de dépistage et d'activité sportive, à l'endroit des populations, tant en zones urbaines que rurales ;

- créer et intensifier la collaboration avec les acteurs de la restauration (écoles, lieux publiques, lieux professionnels), le corps enseignant de l'éducation physique, les responsables et animateurs de centres sportifs, pour les outiller à aider efficacement le corps médical dans la lutte contre les facteurs de risque du diabète ;
- concernant la thérapeutique antidiabétique, favoriser l'usage des agonistes des récepteurs du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 en pratique courante, en aidant à amortir les coûts depuis l'acquisition par les grossistes, pour rendre ces médicaments plus abordables aux populations ;

✓ **à l'endroit du personnel médical :**

- s'atteler au dépistage et à la prise en charge précoce du diabète, mais surtout du prédiabète, phase encore réversible des troubles glucidiques ;
- autant que faire se peut, éduquer les patients sur la nécessité de prévenir le DT2, les outiller à agir efficacement sur les facteurs de risque de la maladie, et répondre à leurs questionnements sur le sujet;
- familiariser les populations à la consultation diététique pour une meilleure organisation de l'alimentation quotidienne ;
- se former continuellement sur le diagnostic et la prise en charge adéquats du prédiabète, du diabète et de leurs facteurs de risque, gage de la survie des malades ;

✓ **à l'endroit des populations :**

- opter pour une alimentation variée, équilibrée, pauvre en graisses, en sucre et en sel, mais riche en fruits et légumes surtout ;

- éviter le plus possible les situations de sédentarité et saisir la moindre occasion de mobiliser le corps (activités ménagères, courses quotidiennes à pied plutôt que véhiculé, activités physiques ludiques et/ou sportives en solitaire, en famille, en équipe, …) ;
- se renseigner sur ses antécédents familiaux de santé ;
- se faire suivre de façon adéquate lorsqu'on se sait prédiabétique ou diabétique, en respectant scrupuleusement les conseils, prescriptions et rendez-vous de suivi de son équipe traitante, mais également en échangeant avec elle sur tout ce qui concerne sa maladie, quelle que soit la question.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [En ligne]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cité le 29 juin 2022]. Disponible sur: www.diabetesatlas.org
2. Fédération Internationale du Diabète. L'atlas du diabète de la FID. 9è éd. Bruxelles : International Diabetes Federation; 2019.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète [En ligne]. Genève: World Health Organization; 2016 [cité le 27 nov. 2022]. Disponible sur: www.who.int
4. Raccah D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie. 2004; 1 (1): 29-42. DOI: 10.1016/j.emcend.2003.10.003
5. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33 (1) : 215-38.DOI: 10.1016/j.ecl.2003.12.003
6. Lestradet H. Historique de la découverte de l'insuline. Histoire des sciences médicales, Société Française d'Histoire de la Médecine. 1993; 27 (1): 61-8.
7. Féry F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. Rev Med Liège. 2005; 60 (5-6) : 361-8.
8. Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et Physiologie humaines. 9è éd. Moussakova L, Lachaîne R, traducteurs. Montréal (CA). Editions du Renouveau Pédagogique Inc; 2015.
9. Schlienger J-L. L'étrange histoire du glucagon. Médecine des Maladies Métaboliques. 2016; 10 (6): 594-8. DOI: 10.1016/S1957-2557(16)30183-3
10. Lefebvre P, Van Cauwenberce H. Glucagon et diabete. Acta Clin Belg. 1964; 19 (1): 58-64. DOI: 10.1080/17843286.1964.11717734

11. Unger RH, Aguilar-Parada E, Müller WA, Eisentraut AM. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. J Clin Invest. 1970; 49 (4): 837-48. DOI: 10.1172/JCI106297

12. Raskin P, Fujita Y, Unger RH. Effect of insulin-glucose infusions on plasma glucagon levels in fasting diabetics and nondiabetics. J Clin Invest. 1975; 56 (5): 1132-8. DOI: 10.1172/JCI108188

13. Ferner H. The A-and B-cells of the pancreatic islets as sources of the antagonistic hormones glucagon and insulin. The shift of the AB-relation in diabetes mellitus. Amer Jour Dig Dis. 1953; 20 (10): 301-6. DOI: 10.1007/BF02895538

14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.

15. Dobbs R, Sakurai H, Sasaki H, Faloona G, Valverde I, Baetens D, and al. Glucagon: role in the hyperglycemia of diabetes mellitus. Science. 1975; 187 (4176): 544-7. DOI: 10.1126/science.1089999

16. Sakurai H, Dobbs R, Unger RH. The role of glucagon in the pathogenesis of the endogenous hyperglycemia of diabetes mellitus. Metabolism. 1975; 24 (11): 1287-97. DOI: 10.1016/0026-0495(75)90067-0

17. Unger RH, Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. Lancet. 1975 ; 1 (7897) : 14-6. DOI : 10.1016/s0140-6736(75)92375-2

18. Camara A. Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique sub-saharienne [Thèse]. Rennes : Université Rennes 1— Ecole doctorale Vie-Agro-Santé ; 2014.

19. Cimon E. Facteurs influençant l'autogestion du diabète : perceptions des adultes diabétiques de type 2 insulinotraités [Mémoire]. Chicoutimi : Université du Québec à Chicoutimi — Département des Sciences de la Santé ; 2014.

20. Djrolo F. Facteurs associés aux complications chroniques chez les diabétiques de type 2 à Cotonou. Diabetes Metab. 2009; 35 (1): A55. DOI: 10.1016/S1262-3636(09)71913-5

21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012; 35 (1): S64-S71. DOI: 10.2337/dc12-s064

22. Kamina P. Abdomen, Pancréas. Dans : Kamina P, directeur. Anatomie clinique. Tome 3: thorax, abdomen. 3è éd. Paris: éditions Maloine; 2009. 313-21.

23. Netter Images [En ligne]. Pancreas in situ [cité le 12 novembre 2022]. Disponible sur: https://www.netterimages.com/pancreas-in-situ-labeled-anatomy-atlas-6e-histology-frank-h-netter-67727.html

24. Leung PS. Overview of the pancreas. Dans: Leung P S, editor. The Renin-Angiotensin System: current research progress in the pancreas. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. Adv Exp Med Biol. 2010; 690: 3-12. DOI: 10.1007/978-90-481-9060-7_1

25. Histologie Spéciale Humaine [En ligne]. Le pancréas [cité le 29 novembre 2022]. Disponible sur: https://www.histology.be/atlas/HSH/index.html

26. Mirouze J, Renard E, Ribet A. Pancréas: Pancréas endocrine. Dans: Encyclopædia Universalis [En ligne]. [cité le 29 novembre 2022]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/pancreas/3-pancreas-endocrine/

27. Barbieux C. Relations intercellulaires dans les îlots de Langerhans et leur rôle dans la sécrétion du glucagon [Thèse de doctorat]. Genève : Université de Genève — Faculté des Sciences; 2017. DOI : 10.13097/archive-ouverte/unige:102713

28. In't Veld P, Marichal M. Microscopic anatomy of the human islet of Langerhans. Dans: Islam M S, editor. The islets of Langerhans. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. Adv Exp Med Biol. 2010; 654: 1-19. DOI: 10.1007/978-90-481-3271-3_1

29. Goldstein MB, Davis EA Jr. The three dimensional architecture of the islets of Langerhans. Acta Anatomia. 1968 ; 71 (2) :161-71. DOI: 10.1159/000143183

30. Rodriguez-Diaz R, Dando R, Jacques-Silva MC, Fachado A, Molina J, Abdulreda MH, et al. Alpha cells secrete acetylcholine as a non-neuronal paracrine signal priming beta cell function in humans. Nat. Med. 2011; 17 (7): 888-92. DOI: 10.1038/nm.2371

31. Whim MD. Pancreatic Beta Cells Synthesize Neuropeptide Y and Can Rapidly Release Peptide Co-Transmitters. PLoS One. 2011; 6 (4): e19478. DOI: 10.1371/journal.pone.0019478

32. Mandarim-de-Lacerda CA. L'îlot pancréatique : ce que nous savons 150 ans après Langerhans. Bull. Acad Natl Méd. 2019; 203 (8-9): 670-82. DOI: 10.1016/j.banm.2019.06.015

33. Bonner-Weir S, Orci L. New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. Diabetes. 1982; 31(10): 883-9. DOI: 10.2337/diab.31.10.883

34. Stagner JI, Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. Diabetes. 1992; 41(1): 93-7. DOI: 10.2337/diab.41.1.93

35. Barrett EJ, autor. The endocrine pancreas. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. Medical Physiology: a cellular and molecular approach [en ligne]. 2nd updated ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012 [cité le 29 nov. 2022]. Disponible sur https://doctorlib.info/physiology/medical-physiology-molecular/52.html

36. Ahrén B, Taborsky GJ Jr. The mechanism of vagal nerve stimulation of glucagon and insulin secretion in the dog. Endocrinology. 1986 ; 118 (4) : 1551-7. DOI : 10.1210/endo-118-4-1551

37. Ahrén B, Paquette TL, Taborsky GJ Jr. Effect and mechanism of vagal nerve stimulation on somatostatin secretion in dogs. Am J Physiol. 1986; 250 (2 Pt 1) : E212-7. DOI: 10.1152/ajpendo.1986.250.2.E212

38. Hampton RF, Jimenez-Gonzalez M, Stanley SA. Unravelling innervation of pancreatic islets. Diabetologia. 2022; 65 (7): 1069-84. DOI: 10.1007/s00125-022-05691-9

39. Coupland RE. The innervation of pancreas of the rat, cat and rabbit as revealed by the cholinesterase technique. J Anat. 1958 ; 92 (1): 143-9.

40. Kurose T, Seino Y, Nishi S, Tsuji K, Taminato T, Tsuda K et al. Mechanism of sympathetic neural regulation of insulin, somatostatin, and glucagon secretion. Am J Physiol. 1990 ; 258 (1 Pt 1) : E220-7. DOI : 10.1152/ajpendo.1990.258.1.E220

41. Ahrén B, Veith RC, Paquette TL, Taborsky,GJ. Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: 2). Effects on basal release of somatostatin and pancreatic polypeptide. Endocrinology. 1987; 121 (1): 332-9. DOI:10.1210/ENDO-121-1-332

42. Porte D Jr, Williams RH. Inhibition of insulin release by norepinephrine in man. Science. 1966 ; 152(3726):1248-50. DOI: 10.1126/science.152.3726.1248

43. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC-Endocrinol. 2005; 2 (4): 241-64. DOI: 10.1016/j.emcend.2005.07.001

44. Duman JG, Forte JG. What is the role of SNARE proteins in membrane fusion? Am J Physiol Cell Physiol. 2003; 285(2): C237-49. DOI: 10.1152/ajpcell.00091.2003

45. Ozaki N, Shibasaki T, Kashima Y, Miki T, Takahashi K, Ueno H et al. cAMP-GEFII is a direct target of cAMP in regulated exocytosis. Nat Cell Biol. 2000; 2 (11): 805–11. DOI: 10.1038/35041046

46. Cerasi E, Luft R, Efendic S. Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects: a glucose dose-response study. Diabetes. 1972; 21 (4): 224-34. DOI: 10.2337/diab.21.4.224

47. Hellman B. Pulsatility of insulin release – a clinically important phenomenon. Ups J Med Sci.2009; 114 (4): 193-205. DOI: 10.3109/03009730903366075

48. Mercan D, Malaisse WJ. Pancreatic islet B-cell individual variability rather than subpopulation heterogeneity. Mol Cell Endocrinol. 1996; 118 (1-2): 163-71. DOI: 10.1016/0303-7207(96)03779-3

49. Pipeleers DG, Schuit FC, Schravendijk CFHV, Winkel MVD. Interplay of nutrients and hormones in the regulation of glucagon release. Endocrinology. 1985; 117 (3): 817-23. DOI: 10.1210/endo-117-3-817

50. Freychet P. Mécanisme d'action de l'insuline. Médecine/sciences. 1988 ; 4 (2) : 70. DOI : 10.4267/10608/3771

51. Rosen OM. After insulin binds. Science.1987; 237 (4821): 1452-8. DOI: 10.1126/science.2442814

52. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. Médecine/sciences. 2003 ; 19 (8-9) : 834-9. DOI : 10.1051/medsci/20031989834

53. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: the insulin receptor and its cellular targets. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86 (3): 972-9. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7306

54. Le Roith D, Zick Y. Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance. Diabetes Care. 2001; 24 (3): 588-97. DOI: 10.2337/diacare.24.3.588

55. Guénard H, éditeur. Physiologie humaine. 3ème éd. Editions Pradel. 2001.

56. Pharmacorama-Connaissance des médicaments [en ligne]. Insuline – Métabolisme (cité le 29 nov. 2022). Disponible sur : https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/medicaments-glycemie-regulation-comportement-alimentaire/insuline-metabolisme/

57. News medical life sciences [en ligne]. Insulin synthesis (cité le 3 février 2023). Disponible sur : https://www.news-medical.net/health/Insulin-Synthesis.aspx

58. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. Diabetologia. 1984; 27 (3): 351-7. DOI: 10.1007/BF00304849

59. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 1979; 237 (3): E214. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214

60. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and ß-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28 (7): 412-9. DOI: 10.1007/BF00280883

61. University of Oxford, Diabetes Trials Unit [en ligne]. HOMA2 Calculator : Overview (cIté le 11 février 2021). Disponible sur : https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/

62. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 1979; 236 (6): E667. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667

63. Tricoli JV, Bell GI, Shows TB. The Human Glucagon Gene Is Located on Chromosome 2. Diabetes. 1984; 33 : 200-2.

64. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of Proglucagon Peptides: Role of Glucagon and GLP-1 in Health and Disease. Physiol Rev. 2015; 95 (2): 513-48. DOI: 10.1152/physrev.00013.2014

65. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. Nature. 1984; 304: 368-71.

66. González-Vélez V, Dupont G, Gil A, González A, Quesada I. Model for Glucagon Secretion by Pancreatic α-Cells. PLoS One. 2012 ; 7 (3) : e32282. DOI: 10.1371/journal.pone.0032282

67. Zhang Q, Ramracheya R, Lahmann C, Tarasov A, Bengtsson M, Braha O et al. Role of KATP Channels in Glucose-Regulated Glucagon Secretion and Impaired

Counterregulation in Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2013; 18 (6): 871-82. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.10.014

68. Gromada J, Ma X, Høy M, Bokvist K, Salehi A, Berggren PO. ATP-sensitive K+ channel-dependent regulation of glucagon release and electrical activity by glucose in wild-type and SUR1-/- mouse alpha-cells. Diabetes. 2004;53 (Suppl 3): S181-9. DOI: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.s181
69. Onyango AN. Mechanisms of the Regulation and Dysregulation of Glucagon Secretion. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 1-9. DOI: 10.1155/2020/3089139
70. Rorsman P, Braun M, Zhang Q. Regulation of calcium in pancreatic α- and β-cells in health and disease. Cell Calcium. 2012; 51 (3-4): 300-8. DOI: 10.1016/j.ceca.2011.11.006
71. Gylfe E. Glucose control of glucagon secretion—'There's a brand-new gimmick every year'. Ups J Med Sci. 2016; 121 (2): 120-32. DOI: 10.3109/03009734.2016.1154905
72. Detimary P, Dejonghe S, Ling Z, Pipeleers D, Schuit F, Henquin J-C. The Changes in Adenine Nucleotides Measured in Glucose-stimulated Rodent Islets Occur in β Cells but Not in α Cells and Are Also Observed in Human Islets. J Biol Chem. 1998; 273 (51): 33905-8. DOI: 10.1074/jbc.273.51.33905
73. Heimberg H, De Vos A, Pipeleers D, Thorens B, Schuit F. Differences in Glucose Transporter Gene Expression between Rat Pancreatic α- and β-Cells Are Correlated to Differences in Glucose Transport but Not in Glucose Utilization. J Biol Chem. 1995; 270 (15): 8971-5. DOI: 10.1074/jbc.270.15.8971
74. Quesada I, Todorova MG, Alonso-Magdalena P, Beltrá M, Carneiro EM, Martin F et al. Glucose Induces Opposite Intracellular Ca2+ Concentration Oscillatory Patterns in Identified α- and β-Cells Within Intact Human Islets of Langerhans. Diabetes. 2006; 55 (9): 2463-9. DOI: 10.2337/db06-0272

75. Quoix N, Cheng-Xue R, Mattart L, Zeinoun Z, Guiot Y, Beauvois MC et al. Glucose and Pharmacological Modulators of ATP-Sensitive K+ Channels Control [Ca2+]c by Different Mechanisms in Isolated Mouse α-Cells. Diabetes. 2009; 58 (2): 412-21.DOI: 10.2337/db07-1298

76. Berts A, Ball A, Gylfe E, Hellman B. Suppression of Ca2+ oscillations in glucagon-producing α2-cells by insulin/glucose and amino acids. Biochim Biophys Acta. 1996 ; 1310(2) : 212-6. DOI : 10.1016/0167-4889(95)00173-5

77. Göpel SO, Kanno T, Barg S, Weng X-G, Gromada J, Rorsman P. Regulation of glucagon release in mouse α-cells by K_{ATP} channels and inactivation of TTX-sensitive Na^+ channels. J Physiol. 2000; 528 (3): 509-20 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00509.x

78. Tian G, Tepikin AV, Tengholm A, Gylfe E. cAMP Induces Stromal Interaction Molecule 1 (STIM1) Puncta but neither Orai1 Protein Clustering nor Store-operated Ca2+ Entry (SOCE) in Islet Cells. J Biol Chem. 2012; 287 (13): 9862-72. DOI: 10.1074/jbc.M111.292854

79. Feske S, Gwack Y, Prakriya M, Srikanth S, Puppel S-H, Tanasa B et al. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. Nature. 2006; 441 (7090): 179-85 DOI: 10.1038/nature04702

80. Liu Y-J, Vieira E, Gylfe E. A store-operated mechanism determines the activity of the electrically excitable glucagon-secreting pancreatic α-cell. Cell Calcium. 2004; 35 (4): 357-65. DOI: 10.1016/j.ceca.2003.10.002

81. Koenig X, Choi RH, Launikonis BS. Store-operated Ca2+ entry is activated by every action potential in skeletal muscle. Commun Biol. 2018; 1 (1): 31. DOI: 10.1038/s42003-018-0033-7

82. Walker JN, Ramracheya R, Zhang Q, Johnson PRV, Braun M, Rorsman P. Regulation of glucagon secretion by glucose: paracrine, intrinsic or both? Diabetes Obes Metab. 2011; 13 : 95-105. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01450.x

83. Hellman B, Salehi A, Gylfe E, Dansk H, Grapengiesser E. Glucose Generates Coincident Insulin and Somatostatin Pulses and Antisynchronous Glucagon Pulses from Human Pancreatic Islets. Endocrinology. 2009; 150 (12): 5334-40. DOI: 10.1210/en.2009-0600

84. Larger E, Roussel R. JNDES Conférence-Parlons de Glucagon. Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète [en ligne]. 2017 [cité le 02 mars 2023] ; (86) : 74-8. Disponible sur : https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes_2017_larger.pdf

85 Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 2003; 284 (4): E671-8 DOI: 10.1152/ajpendo.00492.2002

86. Boron WF, Boulpaep EL, editor. Medical Physiology: a cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

87. Laouar AS. Dossier diabète-Le diabète dans l'histoire. Le fascicule de la santé n°5 [en ligne] [cité le 19 juin 2022]. Disponible sur: http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/fascicule/fascicule_diabete_11.pdf

88. Serradas P. Physiopathologie des diabètes sucrés [préparation à l'agrégation interne]. Paris : Université Pierre et Marie Curie-La science à Paris, Institut des cordeliers ; 2006-07.

89. Société Scientifique de Médecine Générale. Recommandations de bonnes pratiques-Diabète sucré de type 2. Bruxelles : CEBAM ; 2007.

90. Fédération Internationale du Diabète. L'atlas du diabète de la FID. 8è éd. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2017.

91. Djrolo F, Amoussou-Guenou KD, Zannou DM, Houinato D, Ahouandogbo F. Prévalence du diabète sucré au Bénin. Louvain médical [en ligne]. 2003 [cité le 29 jan 2021] ; 122 (6) :S256-60. Disponible sur: http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=15413599

92. World Health Organization, Ministère de la Santé de la République du Bénin. Rapport final de l'enquête STEPS au Bénin. Cotonou : Ministère de la Santé de la République du Bénin ; 2008.

93. Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. Diabète Bénin 2016 profil du pays [cité le 03 mars 2023]. Disponible sur : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/diabetes/ben-fr.pdf?sfvrsn=66ed906f_38&download=true

94. Fédération Internationale du Diabète. Atlas mondial du diabète [en ligne]. Bruxelles : International Diabetes Federation ; 2015 [cité le 29 jan 2021]. [En ligne]. Disponible sur : http://diabete.qc.ca/medias/documents/ATLAS-MONDIAL-DU-DIABETE.pdf

95. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. ß-Cell Deficit and Increased ß-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. Diabetes. 2003; 52 (1): 102-10. DOI: 10.2337/diabetes.52.1.102

96. Rhodes CJ. Type 2 Diabetes-a matter of ß-Cell Life and Death? Science. 2005; 307 (5708): 380-4. DOI: 10.1126/science.1104345

97. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Can J Diabetes. 2018; 42: S10-5. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003

98. Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Plouin PF et al. Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères. Diabetes Metab. 1999 ; 25 : 72-83.

99. Fischer-Ghanassia P, Ghanassia E. ECN-Endocrinologie, Nutrition. 6e éd. Paris: Editions Vernazobres-Grego, 2011.

100. Vidal® [en ligne]. Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? [cité le 23 fév 2023]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html

101. Hosey G, Gordon S, Levine A. Type 2 diabetes in people of color. Nurse Pract Forum. 1998; 9 (2): 108-14.

102. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962. Bull World Health Organ. 1999; 77 (8): 694-703; discussion 692-3.

103. Nielsen J et Christensen DL. Glucose intolerance in the West African Diaspora: a skeletal muscle fibre type distribution hypothesis: Diabetes and muscle fibre distribution. Acta Physiol. 2011; 202 (4): 605-16. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02272.x

104. Ceaser T, Hunter G. Black and White Race Differences in Aerobic Capacity, Muscle Fiber Type, and Their Influence on Metabolic Processes. Sports Med. 2015; 45 (5): 615-23. DOI: 10.1007/s40279-015-0318-7

105. Suminski RR, Mattern CO, Devor ST. Influence of Racial Origin and Skeletal Muscle Properties on Disease Prevalence and Physical Performance. Sports Med. 2002; 32 (11): 667-73. DOI: 10.2165/00007256-200232110-00001

106. Hunter GR, Weinsier RL, Mccarthy JP, Larson-Meyer DE, Newcomer BR. Hemoglobin, muscle oxidative capacity, and VO2max in African-American and Caucasian women. Med Sci Sports Exerc. 2001; 33 (10) : 1739-43. DOI: 10.1097/00005768-200110000-00019

107. DeLany JP, Dubé JJ, Standley RA, Distefano G, Goodpaster BH, Stefanovic-Racic M et al. Racial Differences In Peripheral Insulin Sensitivity and Mitochondrial Capacity in the Absence of Obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2014 ; 99 (11) : 4307-14 DOI : 10.1210/jc.2014-2512

108. Holzer N, Ziltener J-L, Menetrey J. Plasticité du muscle strié squelettique : effet de l'entraînement et perspectives. Rev Médicale Suisse. 2006; 8 (74) : 1798–804.

109. Osei K. Metabolic consequences of the West African diaspora: lessons from the thrifty gene. J Lab Clin Med. 1999; 133 (2): 98-111. DOI: 10.1016/S0022-2143(99)90002-1

110. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in The Treatment of Diabetes Mellitus. Diabetes. 1956; 5 (1): 69-71. DOI: 10.2337/diab.5.1.69

111. Docplayer [en ligne]. Historique de la découverte de l'insuline [cité le 4 juil 2022]. Disponible sur : https://docplayer.fr/15554273-Historique-de-la-decouverte-de-l-insuline.html

112. Jia Y, Liu Y, Feng L, Sun S. Role of Glucagon and Its Receptor in the Pathogenesis of Diabetes. Front Endocrinol. 2022 ; 13 : 928016. DOI : 10.3389/fendo.2022.928016

113. Logothetopoulos J, Sharma BB, Salter JM, Best CH. Glucagon and metaglucagon diabetes in rabbits. Diabetes. 1960 ; 9: 278-85. DOI : 10.2337/diab.9.4.278

114. Aguilar-Parada E, Eisentraut AM, Unger RH. Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects. The American journal of the medical sciences. 1969; 257 (6): 415-9.

115. Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. N Engl J Med. 1970; 283(3): 109-15. DOI: 10.1056/NEJM197007162830301

116. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of Hyperglucagonemia in Maintenance of Increased Rates of Hepatic Glucose Output in Type II Diabetics. Diabetes. 1987; 36 (3): 274-83. DOI: 10.2337/diab.36.3.274

117. Buchanan K, Mccarroll AM. Abnormalities of glucagon metabolism in untreated diabetes mellitus. The Lancet. 1972; 300 (7792): 1394-5. DOI:10.1016/s0140-6736(72)92964-9

118. Unger RH. The Banting Memorial Lecture 1975. Diabetes and the alpha cell. Diabetes. 1976; 25 (2): 136-51. DOI: 10.2337/diab.25.2.136

119. Unger RH. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy. Metabolism. 1978; 27 (11): 1691-709. DOI: 10.1016/0026-0495(78)90291-3

120. Unger RH, Orci L. (1981) Glucagon and the a-Cell. New England Journal of Medicine. 1981; 304(26): 1575–80. DOI: 10.1056/nejm198106253042604

121. Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest. 2012; 122 (1): 4-12. DOI: 10.1172/JCI60016

122. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, Romer J, Huang H, Cui L et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic α cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100 (3): 1438-43. DOI: 10.1073/pnas.0237106100

123. Lee Y, Wang M-Y, Du XQ, Charron MJ, Unger RH. Glucagon Receptor Knockout Prevents Insulin-Deficient Type 1 Diabetes in Mice. Diabetes. 2011; 60 (2): 391-7.DOI: 10.2337/db10-0426

124. Lee Y, Berglund ED, Wang MY, Fu X, Yu X, Charron MJ et al. Metabolic manifestations of insulin deficiency do not occur without glucagon action. Proc Natl Acad Sci. 2012; 109 (37): 14972-6. DOI: 10.1073/pnas.1205983109

125. Gerich JE. Abnormal Glucagon Secretion in Type 2 (Noninsulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Causes and Consequences. In: Creutzfeldt W, Lefèbvre P J, editors. Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy. Bayer A G Centenary Symposium. Springer, Berlin, Heidelberg; 1989: 127-33. DOI: 10.1007/978-3-642-74255-2_10

126. Zhang Y, Han C, Zhu W, Yang G, Peng X, Mehta S et al. Glucagon Potentiates Insulin Secretion Via β-Cell GCGR at Physiological Concentrations of Glucose. Cells. 2021; 10 (9): 2495. DOI: 10.3390/cells10092495

127. Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, Christiansen CB, Rosenkilde MM, Drucker DJ et al. Insulin Secretion Depends on Intra-islet Glucagon Signaling. Cell Rep. 2018; 25 (5): 1127-34.e2. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.018

128. Lefèbvre PJ. Le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète. Médecine Mal Métaboliques. 2011; 5 (2): 129-37. DOI: 10.1016/S1957-2557(11)70206-1

129. Starke A, Grundy S, McGarry JD, Unger RH. Correction of hyperglycemia with phloridzin restores the glucagon response to glucose in insulin-deficient dogs: implications for human diabetes. Proc Natl Acad Sci. 1985; 82 (5): 1544-6. DOI: 10.1073/pnas.82.5.1544

130. Lefèbvre PJ, Paolisso G, Scheen AJ, Henquin JC. Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. Diabetologia. 1987; 30 (7): 443-52. DOI: 10.1007/BF00279610

131. Ahrén B. β- and α-Cell Dysfunction in Subjects Developing Impaired Glucose Tolerance. Diabetes. 2009; 58 (3): 726-31. DOI: 10.2337/db08-1158

132. Thorel F, Népote V, Avril I, Kohno K, Desgraz R, Chera S et al. Conversion of adult pancreatic α-cells to β-cells after extreme β-cell loss. Nature. 2010; 464 (7292): 1149-54. DOI: 10.1038/nature08894

133. Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, Zhang Q, Adriaenssens AE, Proks P et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. Nat Commun. 2014; 5 (1): 4639. DOI: 10.1038/ncomms5639

134. Bramswig NC, Everett LJ, Schug J, Dorrell C, Liu C, Luo Y et al. Epigenomic plasticity enables human pancreatic α to β cell reprogramming. J Clin Invest. 2013; 123 (3): 1275-84. DOI: 10.1172/JCI66514

135. Cigliola V, Ghila L, Thorel F, van Gurp L, Baronnier D, Oropeza D et al. Pancreatic islet-autonomous insulin and smoothened-mediated signalling modulate identity changes of glucagon+ α-cells. Nat Cell Biol. 2018; 20 (11): 1267-77. DOI: 10.1038/s41556-018-0216-y

136. Girard J. Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes. Biochimie. 2017; 143:33-6. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.10.004

137. Hare KJ, Knop FK. Incretin-Based Therapy and Type 2 Diabetes. In Vitamins & Hormones, Elsevier. 2010; 84: 389-413. DOI: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00015-1

138. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M et al. Vildagliptin Enhances Islet Responsiveness to Both Hyper- and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009 ; 94 (4) : 1236-43.DOI: 10.1210/jc.2008-2152

139. Moller D, Kazda C, Cueille C. Nouvelles voies thérapeutiques du diabète de type 2 ciblées sur le glucagon et son récepteur. Médecine Mal. Métaboliques. 2011 ; 5 (2) : 146-53. DOI: 10.1016/S1957-2557(11)70208-5

140. Wang M-Y, Yan H, Shi Z, Evans MR, Yu X, Lee Y et al. Glucagon receptor antibody completely suppresses type 1 diabetes phenotype without insulin by disrupting a novel diabetogenic pathway. Proc Natl Acad Sci. 2015; 112 (8): 2503-8. DOI: 10.1073/pnas.1424934112

141. Levetan C, Want LL, Weyer C, Strobel SA, Crean J, Wang Y et al. Impact of Pramlintide on Glucose Fluctuations and Postprandial Glucose, Glucagon, and Triglyceride Excursions Among Patients With Type 1 Diabetes Intensively Treated With Insulin Pumps. Diabetes Care. 2003; 26 (1): 1-8. DOI: 10.2337/diacare.26.1.1

142. Weyer C, Maggs D, Young A, Kolterman O. Amylin Replacement With Pramlintide as an Adjunct to Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes

Mellitus: A Physiological Approach Toward Improved Metabolic Control. Curr Pharm Des. 2001; 7 (14): 1353-73. DOI: 10.2174/1381612013397357

143. Fujikawa T, Chuang J-C, Sakata I, Ramadori G, Coppari R. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. Proc Natl Acad Sci. 2010; 107 (40): 17391-6. DOI: 10.1073/pnas.1008025107
144. Akomagni LA. Monographie de la commune de Cotonou. Cotonou : Afrique Conseil, éditeur. 2006.
145. Benin-datasheet-2014_fr.pdf [en ligne]. [Cité le 19 juin 2022]. Disponible sur: https://www.prb.org/wp-content/uploads/2014/10/benin-datasheet-2014_fr.pdf
146. Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. Activité physique [cité le 5 fév. 2021]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity
147. Dietz WH. The role of lifestyle in health: the epidemiology and consequences of inactivity. Proc Nutr Soc. 1996; 55 (3): 829-40. DOI: 10.1079/PNS19960082
148. Ricci J, Gagnon L. Test d'autoévaluation [en ligne] [cité le 26 juin 2022]. Disponible sur: https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2020-01/Test%20d%27auto%C3%A9valuation.pdf
149. Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. Alimentation saine [cité le 5 fév. 2021]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet
150. Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. OMS | Questions-réponses l'hypertension artérielle [cité le 5 fév. 2021]. Disponible sur : http://www.who.int/features/qa/82/fr/index.html
151. Organisation Mondiale de la Santé [en ligne]. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale ; rapport d'une consultation de l'OMS [Consultation OMS sur l'Obésité, Genève, 3 - 5 juin 1997], Genève: Organisation Mondiale de la

Santé. 2003 [cité le 5 fév. 2021]. Disponible sur: Obésité : prévention et prise en charge de l' épidémie mondiale : rapport d' une consultation de l' OMS (who.int)

152. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World HeartFederation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Obes Metab. 2010; 7 (1): 63-5. DOI: 10.14341/2071-8713-5281
153. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Elisa: III. Quantitation of Speci c Antibodies by Enzyme-Labeled AntiImmunoglobulin in Antigen-Coated Tubes. The Journal of Immunology. 1972; 109 (1): 129-35. DOI: 10.4049/jimmunol.109.1.129
154. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 ; 18 (6) : 499-502. DOI: 10.1093/clinchem/18.6.499
155. Kokoye EA. Tolérance glucidique, diabète et hémoglobine glyquée chez le sujet adulte à Cotonou [thèse de doctorat]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Unité de Formation et de Recherche en Pharmacie ; 2019.
156. Kumpatla S, Parveen R, Murugan P, Juttada U, Devarajan A, Viswanathan V. Hyperglucagonemia and impaired insulin sensitivity are associated with development of prediabetes and type 2 diabetes - A study from South India. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2021; 15 (4): 102199. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102199

157. Gogoua ACH. Tolérance glucidique et vitamine D chez le sujet adulte à Cotonou [thèse de doctorat]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Unité de Formation et de Recherche en Pharmacie ; 2019.

158. Kengne AP, Erasmus RT, Levitt NS, Matsha TE. Alternative indices of glucose homeostasis as biochemical diagnostic tests for abnormal glucose tolerance in an African setting. Prim Care Diabetes. 2017; 11 (2): 119-31. DOI: 10.1016/j.pcd.2017.01.004

159. Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, Echouffo Tcheugui JB, Coresh J, Sharrett AR et al. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. JAMA Intern Med. 2021; 181 (4): 511-19. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.8774

160. Hinkati MBY. Taux sanguins de leptine et d'adiponectine chez le sujet diabétique à Cotonou [thèse de doctorat]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Unité de Formation et de Recherche en Pharmacie ; 2019.

161. Adekanmbi VT, Uthman OA, Erqou S, Echouffo-Tcheugui JB, Harhay MN, Harhay MO. Epidemiology of prediabetes and diabetes in Namibia, Africa: A multilevel analysis. J Diabetes. 2019; 11 (2): 161-72. DOI: 10.1111/1753-0407.12829

162. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. Eur J Appl Physiol. 2010; 109 (3): 397-404. DOI: 10.1007/s00421-010-1362-5

163. Demant M, Bagger JI, Suppli MP, Lund A, Gyldenløve M, Hansen KB et al. Determinants of Fasting Hyperglucagonemia in Patients with Type 2 Diabetes and Nondiabetic Control Subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2018; 16 (10): 530-6. DOI: 10.1089/met.2018.0066

164. Adjovi CAL. Etude des troubles de la tolérance glucidique chez le sujet béninois : effet de l'exercice physique [thèse de doctorat]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Unité de Formation et de Recherche en Médecine ; 2017.

165. Ahomadégbé-Tométin CBM. Effets de l'activité physique sur la tolérance glucidique, les taux plasmatiques de l'adiponectine et des lipides chez le sujet adulte à Cotonou et environs [thèse de doctorat]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Unité de Formation et de Recherche en Médecine ; 2020.

166. Issaka A, Cameron AJ, Paradies Y, Bosu WK, Houehanou YCN, Kiwallo JB, et al. Effect of age and sex on the associations between potential modifiable risk factors and both type 2 diabetes and impaired fasting glycaemia among West African adults. BMC Public Health. 2022; 22 (1): 1211. DOI: 10.1186/s12889-022-13588-w

167. Wu X, Liu X, Liao W, Kang N, Dong X, Abdulai T et al. Prevalence and characteristics of alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in rural China. BMC Public Health. 2021; 21 (1): 1644. DOI: 10.1186/s12889-021-11681-0

168. Séré L, Tiéno H, Yanogo D, Traoré S, Nagabila Y, Ouédraogo DD et al. Prévalence du diabète et facteurs de risque cardiovasculaire associés dans une population rurale au Burkina Faso. Médecine tropicale et santé internationale. 2021 : 1-8. DOI: 10.48327/B1J8-7K63

169. Ichikawa R, Takano K, Fujimoto K, Motomiya T, Kobayashi M, Kitamura T et al. Basal glucagon hypersecretion and response to oral glucose load in prediabetes and mild type 2 diabetes. Endocr J. 2019; 66 (8): 663-75. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0372

170. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia. 2003; 46 (1): 3-19. DOI: 10.1007/s00125-002-1009-0

171. Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. Ann Endocrinol. 2004; 65 (1): 29-36. DOI: 10.1016/s0003-4266(04)95627-2

172. Joffe B. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the black population of southern Africa. The Lancet. 1992; 340 (8817): 460-2. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91777-6

173. Osei K, Schuster DP. Decreased insulin-mediated but not non-insulin-dependent glucose disposal rates in glucose intolerance and type II diabetes in African (Ghanaian) immigrants. Am J Med Sci. 1996; 311 (3): 113-21. DOI: 10.1097/00000441-199603000-00002

174. Osei K, Gaillard T, Schuster DP. Pathogenetic Mechanisms of Impaired Glucose Tolerance and Type II Diabetes in African-Americans: The significance of insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness. Diabetes Care. 1997; 20 (3): 396-404. DOI: 10.2337/diacare.20.3.396

175. Lee S-H, Park S-Y, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab J. 2022; 46 (1): 15-37. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280

176. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Care. 2007; 30 (3): 753-9. DOI: 10.2337/dc07-9920

177. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018; 126 (07): 406-10. DOI: 10.1055/a-0584-6223

ANNEXES

Annexe 1 : fiche de consentement

FICHE DE CONSENTEMENT

Engagement du participant :

Je soussigné(e), (nom du participant) ……..…… déclare avoir lu et compris le contenu du présent formulaire.

Je certifie avoir discuté avec (nom représentant du chercheur principal) ……. et compris l'objectif, la modalité de participation, les avantages, les risques et les inconvénients de l'étude en question.

J'ai eu l'occasion de poser des questions concernant cette étude et le chercheur y a répondu, à ma satisfaction.

Après réflexion et un délai raisonnable, je consens librement à prendre part à cette étude.

Je sais que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.

Signature du participant……..……..… Date……

Engagement du chercheur :

Je soussignée, (nom du représentant du chercheur principal) ……..……., certifie :

a) avoir expliqué au participant les termes du présent formulaire de consentement

b) lui avoir clairement indiqué que sa participation est libre et volontaire et que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

Je m'engage à respecter la confidentialité et tout ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.

Signature du chercheur…… Date……

Annexe 2 : fiche de collecte

TAUX SANGUINS DE GLUCAGON DANS UNE POPULATION ADULTE DE PREDIABETIQUES ET DIABETIQUES DE TYPE 2 DANS LA VILLE DE COTONOU

Date :		Code d'anonymat :	
Section 1 : Renseignements généraux			
Q1	Sexe	Masculin =1 Féminin =2	/__/
Q2	Age		
Q3	Ethnie	1-Fon et apparentés 2-Adja et apparentés 3-Dendi et apparentés 4-Yoruba et apparentés 5-autres (à préciser)……	/__/
Q4	Religion	1- chrétien 2- musulman 3-religions endogènes 4-autres (à préciser)……	/__/
Q5	Profession		
Q6	Statut matrimonial	1-célibataire 2-marié (e) 3-veuf (ve) 4-autres (à préciser)……	/__/
Section 2 : Antécédents personnels			
Diabète de type 2 :			
Q7	Etes-vous diabétique de type 2 ?	1-Oui 0-Non 98-NSP	/_//_/
Q8	Si oui, depuis quand êtes-vous diagnostiqué(e) diabétique de type 2 ?	Année	
Q9	Êtes-vous sous traitement médicamenteux ?	1-Oui 0-Non	/__/
Hypertension artérielle			
Q10	Etes-vous hypertendu(e) ?	1-Oui 0-Non 98-NSP	/_//_/
Q11	Si oui, depuis quand êtes-vous	Année	

	diagnostiqué(e)hypertendu(e)				
Q12	Êtes-vous sous traitement médicamenteux ?	1-Oui 0-Non			/__/
Q13	Si oui	1-bonneobservance 2-mauvaise observance			/__/
Q14	Quelles molécules utilisez-vous actuellement ?				
Autres					
Q15	Notion de diabète gestationnel	1-Oui 0-Non			/__/
Q16	Notion de macrosomie	1-Oui 0-Non			/__/
Q17	Autres thérapeutiques en cours	1-Oui 0-Non			/__/
Q18	Si oui, veuillez préciser				
Section 3 : Mode de vie					
Q19	Autonomie à la préparation des repas	1-Oui 0-Non			/__/
Q20	Autonomie à l'achat des repas	1-Oui 0-Non			/__/
Q21	Autonomie à la consommation des repas	1-Oui 0-Non			/__/
Q22	Nombre de repas par jour	1= Une fois 2= Deux fois 3= Trois fois 4= Plus de trois fois			/__/
Q23	Nombre de portions de fruits et légumes	1= < 5 2= ≥ 5			/__/
Score de consommation alimentaire (SCA)					
Q24	Aliments	Groupes d'aliments	Pondération	Nombre de jours de consommation au cours des 7 derniers jours	Note
	Maïs, riz, sorgho, mil, pain et autres céréales	Céréales Tubercules	2		

	Manioc, pomme de terre et patate douce				
	Haricots, pois, arachides en coques et noix de cajou	Légumes secs	3		
	Légumes, condiments et légumes-feuilles	Légumes	1		
	Fruits	Fruits	1		
	Bœuf, chèvre, volailles, porc, œufs et poisson	Viandes et poisson	4		
	Lait, yaourt, et autres produits laitiers	Lait	4		
	Sucre et produits sucrés	Sucre	0,5		
	Huiles, matières grasses et beurre	Huile	0,5		
				Score de consommation alimentaire **SCA< 21 → consommation alimentaire pauvre** **21< SCA< 35 → consommation alimentaire limite** **35 < SCA < 45 →consommation alimentaire moyennement acceptable** **SCA > 45 → consommation alimentaire acceptable**	
Consommation d'alcool					
Q25	Consommez-vous de l'alcool ?		1- Oui 2- Non		/_ /

Consommation de tabac							
Q26	Consommez-vous du tabac ?	1- Oui			2- Non		/_ /
TEST DE SEDENTARITE ET ACTIVITE PHYSIQUE							
		Points					Scores
Q27	A- COMPORTEMENT SEDENTAIRE	1	2	3	4	5	
	Combien de temps passez-vous en position assise par jour ? (loisirs, télé, ordinateur, travail…)	+ de 5h	4 à 5h	3 à 4h	2 à 3h	Moins de 2h	
						Total A	
Q28	B- ACTIVITES PHYSIQUES ET LOISIRS DONT LE SPORT	1	2	3	4	5	Scores
	Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ?	Non				Oui	
	A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	1 à 2 fois/ mois	1 fois/semaine	2 fois/semaine	3 fois/semaine	4 fois/semaine	
	Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	Moins de 15 min	16 à 30 min	31 à 45 min	46 à 60 min	Plus de 60 min	
	Habituellement comment percevez-vous vos efforts ?	effort très facile	effort facile	effort moyen	effort un peu difficile	effort difficile	
						Total B	
Q29	C-ACTIVITES PHYSIQUES QUOTIDIENNES	1	2	3	4	5	Scores
	Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	Légère	Modérée	Moyenne	Intense	très intense	

	En dehors de votre travail régulier, combien d'heure consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage,	Moins de 2h	3 à 4h	5 à 6h	7 à 9h	Plus de 10h	
	Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	Moins de 15 min	16 à 30 min	31 à 45 min	46 à 60 min	Plus de 60 min	
	Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	Moins de 2	3 à 5	6 à 10	11 à 15	Plus de 16	
						Total C	
						Total A+B+C **A+B+C < 18 → Inactif** **18 ≤ A+B+C ≤ 35 → Actif** **A+B+C > 35 →Très actif**	

Section 4 : Antécédents familiaux					
Q30	Notion familiale de diabète	1-Oui	0-Non	2-Méconnue	/__/
Q31	Notion familiale d'hypertension artérielle	1-Oui	0-Non	2-Méconnue	/__/
Q32	Notion familiale de surpoids et/ou d'obésité	1-Oui	0-Non	2-Méconnue	/__/
Section 5 : Variables cliniques					
Q33	Poids	/__//__//__/kg			
Q34	Taille	/__//__//__/cm			
Q35	TA Systolique	/__//__/mmHg			
Q36	TA diastolique	/__//__/mmHg			
Q37	Périmètre abdominal	/__//__/cm			
Section 6 : Variables biologiques					

		Glycémie (g/l)	Insulinémie (mUI/l)	Glucagonémie (mUI/l)	Cholestérolémie totale (g/l)	HDL-Cholestérolémie (g/l)	Triglycéridémie (g/l)	LDL-Cholestérolémie (g/l)
Temps (mn)	00							
	30							
	60							
	120							

Annexe 3 : avis du comité d'éthique

UNIVERSITE DE PARAKOU

COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE

(CLERB-UP)

Parakou le 21 juillet 2021

REF:0484./CLERB-UP/P/SP/R/SA

AVIS ETHIQUE

Le COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE de l'Université de Parakou (CLERB-UP) s'est réunie en sa session du 21 juillet 2021. Il a étudié le dossier du projet d'étude « **Taux sanguins de glucagon dans une population adulte de pré-diabétiques et diabétiques de type 2 dans la ville de Cotonou en 2021** ».

Ledit projet d'étude est soumis par Mme **Flora Sandrine ADON** doctorante pour le diplôme de Docteur d'Etat en médecine.

Après étude et clarification, ledit projet tel que présenté est conforme et respecte les principes éthiques fondamentaux (respect de la dignité et de la liberté des personnes, respect du principe de bienfaisance et de non malfaisance).

En conséquence le CLERB-UP déclare que ce projet respecte les principes éthiques et en donne un avis favorable.

Pour le CLERB-UP, le Président

Comité Local d'Ethique pour la Recherche Biomédicale Université de Parakou Président

Professeur Simon A AKPONA

NOTE IMPORTANTE : Les avis du CLERB-UP ne constituent que des avis et la responsabilité du CLERB-UP ne peut nullement être engagée dans le déroulement et la conduite des projets qui lui sont soumis. Cet avis n'est valable que pour ce projet.

COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE DE L'UNIVERSITE DE PARAKOU (CLERB-UP), BP 123 Parakou, Faculté de Médecine

Annexe 4 : note d'information

TAUX SANGUINS DE GLUCAGON DANS UNE POPULATION ADULTE DE PREDIABETIQUES ET DIABETIQUES DE TYPE 2 DANS LA VILLE DE COTONOU ENTRE 2021 ET 2

NOTE D'INFORMATION

Chercheurs principaux :

Flora Sandrine ADON : Doctorante en Médecine à la FSS. Tel : 96457901

Bonaventure AWEDE : Professeur de physiologie à la FSS. Tel : 95104353

Contexte et justification :

Le diabète de type 2 et le prédiabète sont des états d'intolérance glucidique, caractérisés par une hyperglycémie chronique, une insulinorésistance, voire, une insulinodéficience. Cependant, dans les conditions physiologiques, la régulation de la glycémie est sous le contrôle de l'insuline, hormone anti-hyperglycémiante, et du glucagon, hormone anti-hypoglycémiante. Cette dernière hormone est responsable de la production endogène hépatique de glucose, assurant ainsi la fourniture en énergie de l'organisme en période de jeun. Une hyperactivité glucagonique entraînerait donc, elle aussi, une hyperglycémie ; ce qui permet de suspecter un rôle étiologique du glucagon dans la survenue des troubles glucidiques, prédiabète et diabète de type 2. Rôle que plusieurs études à travers le monde ont permis de mettre en lumière. Toutefois, elles ont, pour la plupart, concerné des sujets de races autres que celle noire. Et nous ne retrouvions pas en Afrique, encore moins au Bénin, des données relatives à ce phénomène. Tous ces déficits vont justifier notre travail.

Objectif :

Etudier l'implication du glucagon dans le DT2 chez le sujet adulte dans la ville de Cotonou en 2021.

Critères de sélection :

Cette étude ne concerne que les hommes et femmes :

- ✓ âgés d'au moins 18 ans,
- ✓ résidant à Cotonou dans le courant de l'étude,
- ✓ n'ayant pas de traitement antidiabétique récent ou en cours,
- ✓ n'étant pas grabataires,
- ✓ n'étant ni en état de grossesse, ni allaitantes pour les femmes,
- ✓ pouvant respecter un jeûne d'au moins 8h de temps,
- ✓ étant capables de comprendre l'intérêt de l'étude et de donner leur consentement éclairé.

Description de la conduite de l'étude :

1ère étape : enrôlement des sujets

Pour les sujets apparemment sains : nous réaliserons des séances d'information au cours desquelles nous enrôlerons les sujets volontaires répondant à nos critères d'inclusion. Selon leur disponibilité, ils seront programmés pour l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), sachant qu'il est obligatoire de :

- ✓ s'abstenir d'alcool pendant au moins 48 heures avant,
- ✓ observer un jeûne d'au moins 10 heures de temps la veille (de 22h la veille au soir à 8h le matin suivant).

Pour les personnes néo-diagnostiqués, non encore mises sous traitement : la sensibilisation sera faite à la Banque d'insuline (CDSTAD). Chez ces sujets, les prélèvements seront faits uniquement à jeun.

2ème étape : dépistage proprement dit

Pour la réalisation de cette épreuve, le sujet sera tout d'abord, de nouveau sensibilisé sur l'intérêt du dépistage à réaliser, et nous donnera son consentement éclairé écrit et signé. Ensuite, il sera confortablement installé, et un abord veineux périphérique sera pris avec un cathéter de bon calibre pour permettre les différents prélèvements. Le sujet étant à jeun, une série de prélèvements est réalisée, comptant pour le dosage à jeun de la glycémie, de l'insulinémie, de la glucagonémie et de la lipidémie. Puis, le sujet apparemment sain ingèrera 250cc de solution de 75g de glucose. Dans l'intervalle de temps entre les séries de prélèvements post-prandiaux, le sujet est soumis à un interrogatoire et à la mesure des paramètres anthropométriques, dont les données seront consignées sur une fiche standardisée, sous anonymat.

On réalisera au total 03 séries de prélèvements post-prandiaux, à 30mn, 60mn et 120mn, comptant pour le dosage post-prandial de la glycémie, de l'insulinémie et de la glucagonémie. L'HGPO dure donc 02 heures de temps. Les prélèvements sont faits dans les tubes idoines.

3ème étape : traitement du matériel biologique

Les prélèvements sanguins pour le dosage de seront immédiatement acheminés au laboratoire de physiologie de la FSS pour y être centrifugés à 3000 tours/mn pendant 05mn. Après centrifugation, on dosera les glycémies et les paramètres de la lipidémie (cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides). Les prélèvements pour l'insulinémie et la glucagonémie seront, quant à eux, décantés, les sérums aliquotés et conservés en chambre froide à -20°C, pour être ultérieurement traités par technique ELISA au laboratoire d'analyse biomédicales du CHU-MEL.

4ème étape : remise des résultats

Les sujets recevront leurs résultats sous forme de document physique ou électronique, assortis de conseils et d'adressage, selon le cas, à un diabétologue (sujets diabétiques) ou à un nutritionniste (sujets prédiabétiques).

Conservation et traitement des données :

Les données cliniques et biologiques de l'étude seront conservées au laboratoire de physiologie de la FSS. Les échantillons de sériques seront conservés sous anonymat.

Avantages et inconvénients éventuels liés à la participation de l'étude :

Les personnes recrutées dans l'étude bénéficieront d'un dépistage gratuit des troubles de la tolérance glucidique et des facteurs de risques de maladies cardio-métaboliques, de conseils pour améliorer leur mode de vie et d'un suivi par des professionnels de la santé du métabolisme.

Les inconvénients auxquels ils pourraient être confrontés sont :

- ✓ la contrainte du jeûne de 10heures au moins,
- ✓ la consommation quelque peu désagréable d'une boisson très concentrée en sucre, sans arôme, et
- ✓ la douleur lors du prélèvement sanguin.

Liberté de participation à l'étude :

La participation est totalement volontaire et tout participant est libre de se retirer à tout moment.

Financement :

Le financement de cette étude se fera sur fonds propres.

Compensation :

Les participants ne recevront aucune compensation financière.

Confidentialité :

Toutes les informations recueillies seront confidentielles. Les noms ne seront pas utilisés dans un rapport écrit.

Signature du chercheur……..

Annexe 5 : notice du kit de dosage de la glycémie

SPINREACT

CE

GLUCOSE -LQ

Glucose-LQ

GOD-POD. Liquide

Détermination quantitative de glucose
IVD

Conserver à 2-8ºC

PRINCIPE DE LA METHODE
La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):

$$\beta\text{-D-Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} \text{Acide gluconique} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-AF} \xrightarrow{POD} \text{Quinone} + H_2O$$

L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé[1, 2].

SIGNIFICATION CLINIQUE
Le glucose est la plus grande source d'énergie pour les cellules de l'organisme ; l'insuline facilite l'entrée de glucose dans les cellules.
Le diabète est une maladie qui se manifeste par une hyperglycémie, causée par un déficit d'insuline[1, 5,6].
Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

RÉACTIFS

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4 – Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L

PRÉPARATION
Tous les réactifs sont prêts à l'emploi.

CONSERVATION ET STABILITE
Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.
Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.
Indices de détérioration des réactifs:
- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (a) du blanc à 505 ≥ 0,32.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE
- Auto-analyseur SPIN 800.
- Equipement classique de laboratoire.

ÉCHANTILLONS
Sérum ou plasma, sans hémolyse[1].
Le sérum doit être séparé le plus tôt possible du coagulum.
Stabilité de l'échantillon : Le glucose en sérum ou plasma est stable 3 jours à 2-8ºC.

VALEURS DE REFERENCE[1]
Sérum ou plasma :
60 – 110 mg/dL ≈ 3,33 – 6,10 mmol/L
Ces valeurs ont un caractère d'orientation. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence.

CONTROLE DE QUALITE
Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

POUR TRAVAILLER AVEC CODES A BARRES, IL FAUT CHARGER LA BASE DE DONNEES QUE VOUS DEVEZ SOLLICITER PREALABLEMENT A SPINREACT.

APPLICATION AU SPIN 800

EDIT PARAMETERS

Test	GLU	No.	**
Full name	GLUCOSE	Print name	GLU
Reac. Type	End Point	Direction	Increase
Pri. Wave.	505	Sec. Wave.	
Unit	mg/dL	Decimal	0.1
Reagent Blank	3 - 4	React. Time	32 - 33
Vol. Sample 3 ul	Increas.	Decrease	Sample blank
R1 300 ul	R2	R3	R4

CALIBRATION

Rule	Linear two points	Water	0
		Calibrator	*

*L'étalonnage est stable jusqu'à **36 jours**. Passé ce délai, doit étalonnager de nouveau pour obtenir de bons résultats.*

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE
Plage de mesure: Depuis la *limite de détection* de 0,3709 mg/dL, jusqu'à la *limite de linéarité* de 500 mg/dL.
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.
Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	98,5	264,6	92,5	250
SD	0,5754	1,2733	2,76	6,44
CV (%)	0,59	0,48	2,98	2,57

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,0039 (A)
Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation $(r)^2$: 0,99492.
Equation de la Coubre de régression: y=1,104x - 1,249.
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

REMARQUES
1. La calibration avec l'Étalon aqueux peut donner lieu à des erreurs systémiques dans les méthodes automatiques. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des calibrateurs sériques.
2. Utiliser des embouts de pipette jetables propres pour la dispensation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.
2. Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRÉSENTATION

Ref: MX41011	Cont.	R: 6 x 60 mL

MXBSIS46-F 24/04/17

SPINREACT,S.A./S.A.U Ctra Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Annexe 6 : notice du kit de dosage de l'insulinémie explicitant le principe du dosage

1 INTRODUCTION

Le kit de dosage immuno-enzymatique **DEMEDITEC Insulin ELISA** propose les matériaux requis pour la mesure quantitative d'insuline dans le sérum ou le plasma (héparine de lithium ou EDTA).
Ce kit est à utiliser uniquement dans le cadre de tests diagnostiques in vitro.

2 PRINCIPE DU TEST

Le kit DEMEDITEC Insulin ELISA est basé sur une réaction immuno-enzymatique en sandwich en phase solide.
Les microplaques sont recouvertes avec un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène spécifique de la molécule insuline. Un aliquot de l'échantillon contenant la insuline endogène est incubé dans un puits avec l'enzyme conjuguée, c'est-à-dire un anticorps anti- insuline conjuguée avec la peroxidase de Raifort (horseradish peroxidase, HRP). Apres l'incubation, le conjugué non-lié est éliminé durant le lavage des puits.
La quantité de conjugué-HRP liée est proportionnelle à la concentration d'insuline contenue dans l'échantillon.
Suite à l'addition de solution substrat, l'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration d'insuline contenue dans l'échantillon.

3 PRECAUTIONS D'UTILISATION

- Ce kit est uniquement destiné aux tests diagnostiques in vitro.
- Utilisez uniquement la version valide d'instructions d'utilisation qui est incluse dans le kit.
- Les informations concernant la toxicité des réactifs contenus dans ce kit sont présentées dans la fiche de sécurité (« Safety Data Sheets »).
- Tous les réactifs de ce kit contenant du sérum ou du plasma humain ont été testés avec des résultats négatifs pour le VIH I/II, le HBsAg et le HCV selon les normes FDA en vigueur. Néanmoins, lors de leur utilisation, tous les réactifs de ce kit doivent être manipulés avec précaution.
- Eviter les contacts avec la Stop Solution, celle-ci contient 0.5 M de H_2SO_4. Cela pourrait engendrer irritations ou brûlures de la peau.
- Ne jamais pipeter avec la bouche, et éviter tout contact de la peau ou des muqueuses avec les réactifs ou les échantillons.
- Ne pas fumer, manger, boire ou utiliser des produits cosmétiques dans les zones où les échantillons ou le kit ont été maniés.
- Porter des gants d'examen lors de l'utilisation des échantillons ou des réactifs. Une contamination microbienne des échantillons ou des réactifs pourrait fausser les résultats.
- L'utilisation de ce kit devra être en accord avec les normes ou recommandations nationales de sécurité en vigueur concernant les produits à risque biologique.
- Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date d'expiration inscrite sur l'emballage.
- Tous les volumes indiqués doivent être scrupuleusement respectés, comme indiqué dans le protocole expérimental. Seule l'utilisation de pipettes calibrées ou d'un spectrophotomètre lecteur de micro-plaques calibré garantit l'obtention de résultats optimaux à ce test.
- Ne pas mélanger ou utiliser des réactifs contenus dans des kits de lots différents. Il est conseillé de ne pas échanger les puits de différentes plaques, même si celles-ci proviennent du même lot. Les kits peuvent avoir été transportés ou stockés différemment, et les caractéristiques de liaison de chaque plaque pourraient ainsi être modifiées.
- L'élimination des solutions chimiques et des réactifs contenus dans ce kit, utilisés ou non, doit être en accord avec la réglementation nationale en vigueur concernant l'élimination des déchets à risque biologique.
- La fiche de sécurité concernant ce produit peut être obtenue en contactant directement DEMEDITEC Diagnostics GmbH.

Annexe 7 : notice du kit de dosage de la glucagonémie explicitant le principe du dosage et sa traduction

1. Overview

Human Glucagon ELISA Kit is designed for the quantitative determination of Glucagon in cell culture supernatants, plasma and serum samples.

This assay employs an antibody specific for human Glucagon coated on a 96-well plate. Standards and samples are pipetted into the wells and Glucagon present in a sample is bound to the wells by the immobilized antibody. The wells are washed and biotinylated anti-human Glucagon antibody is added. After washing away unbound biotinylated antibody, HRP-conjugated streptavidin is pipetted to the wells. The wells are again washed, a TMB substrate solution is added to the wells and color develops in proportion to the amount of Glucagon bound. The Stop Solution changes the color from blue to yellow, and the intensity of the color is measured at 450 nm.

ab267567 Human Glucagon ELISA kit 1

1. Aperçu

Le kit ELISA Glucagon humain est conçu pour détermination du glucagon dans les surnageants de culture cellulaire, les échantillons de plasma et de sérum. Ce test utilise un anticorps spécifique pour l'homme Glucagon enduit sur une plaque de 96 puits. Les étalons et les échantillons sont pipetés dans les puits et le glucagon présent dans un échantillon est lié aux puits par l'anticorps immobilisé. Les puits sont lavés et des anticorps Glucagon biotinylés sont ajoutés. Après avoir lavé l'anticorps biotinylé non lié, la streptavidine conjuguée à HRP est pipetée aux puits. Les puits sont à nouveau lavés, une solution de substrat TMB est ajoutée aux puits et la couleur se développe proportionnellement à la quantité de Glucagon lié. La solution d'arrêt change la couleur du bleu au jaune, et l'intensité de la couleur est mesurée à 450 nm.

TABLE DES MATIERES

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT ii
DEDICACES ix
REMERCIEMENTS v
HOMMAGES xi
SOMMAIRE xiv
LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS xvi
LISTE DES FIGURES xxiii
LISTE DES TABLEAUX xxvi
LISTE DES ANNEXES xxix
INTRODUCTION 1
1- PROBLEMATIQUE 1
1.1- ANALYSE DU PROBLEME 4
1.2- HYPOTHESES 7
1.3- OBJECTIFS 7
1.3.1- OBJECTIF GENERAL 7
1.3.2- OBJECTIFS SPECIFIQUES 7
2- GENERALITES 8
2.1- DEFINITION DES CONCEPTS 9
2.2- PANCREAS 9
2.2.1- RAPPELS 9
2.2.2- PANCREAS ENDOCRINE 12
2.3- INSULINE 16
2.3.1- STRUCTURE 16
2.3.2- BIOSYNTHESE 16
2.3.3- SECRETION 18
2.3.4- REGULATION 24
2.3.5- MECANISMES D'ACTION 26
2.3.6- EFFETS PHYSIOLOGIQUES 27
2.3.7- METABOLISME 29
2.3.8- EXPLORATION ET EVALUATION DE L'ACTIVITE INSULINIQUE 30

2.4- GLUCAGON 34
2.4.1- STRUCTURE 34
2.4.2- BIOSYNTHESE 34
2.4.3- SECRETION 36
2.4.4- REGULATION 44
2.4.5- MECANISMES D'ACTION 45
2.4.6- EFFETS PHYSIOLOGIQUES 48
2.4.7- METABOLISME 48
2.4.8- EXPLORATION DE LA SECRETION GLUCAGONIQUE 49
2.5- DIABETE SUCRE 49
2.5.1- HISTORIQUE 49
2.5.2- EPIDEMIOLOGIE 51
2.5.3- PREDIABETE ET DIABETE DE TYPE 2 52
2.6- SPECIFICITES METABOLIQUES DU SUJET NOIR 57
2.7- GLUCAGON ET DT2 59
2.7.1- GLUCAGON DANS LE DT2 59
2.7.2- GLUCAGON ET THERAPEUTIQUE DU DT2 64
3- CADRE, MATERIEL ET METHODE D'ETUDE 65
3.1- CADRE D'ETUDE 66
3.1.1- PRESENTATION DE LA COMMUNE DE COTONOU 66
3.1.2- CENTRE DE DEPISTAGE, DE SUIVI ET DE TRAITEMENT AMBULATOIRE DU DIABETE (CDSTAD) 67
3.1.3- UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE EN PHYSIOLOGIE 67
3.1.4- LABORATOIRE D'ANALYSES BIOMEDICALES DU CHU-MEL 68
3.2- MATERIEL D'ETUDE 68
3.2.1- MATERIEL DE COLLECTE 68
3.2.2- KITS DE DOSAGE 69
3.3- METHODE D'ETUDE 71
3.3.1- TYPE D'ETUDE 71
3.3.2- POPULATION D'ETUDE 71
3.3.3- ECHANTILLONNAGE 72
3.3.4- TAILLE DE L'ECHANTILLON 72
3.3.5- VARIABLES DE L'ETUDE 72

3.3.6- COLLECTE DE DONNEES 79
3.3.7- TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES 81
3.4- CONSIDERATIONS ETHIQUES 82
3.5- DIFFICULTES RENCONTREES 83
4- RESULTATS 84
4.1- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION 85
4.2- REPARTITION EN FONCTION DES ANTECEDENTS 87
4.3- REPARTITION SELON LE MODE DE VIE 87
4.4- CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES DE LA POPULATION 89
4.4.1- INDICE DE MASSE CORPORELLE 89
4.4.2- TOUR DE TAILLE 90
4.4.3- PRESSION ARTERIELLE (PA) 90
4.5- CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION 91
4.5.1- CARACTERISTIQUES DE LA LIPIDEMIE 91
4.5.2- STATUT GLYCEMIQUE 92
5- DISCUSSION 108
5.1- ATTEINTE DES OBJECTIFS 109
5.2- VALIDITE DES RESULTATS 109
5.3- TROUBLES DE LA TOLERANCE GLUCIDIQUE 110
5.4- CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES 110
5.5- ANTECEDENT FAMILIAL DE DIABETE 111
5.6- MODE DE VIE 111
5.7- CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES 112
5.7.1- INDICE DE MASSE CORPORELLE 112
5.7.2- TOUR DE TAILLE 113
5.8- CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES 114
5.8.1- INSULINEMIE 114
5.8.2- GLUCAGONEMIE 117
CONCLUSION 121
SUGGESTIONS 123
REFERENCES 128
ANNEXES ..... a
TABLE DES MATIERES .....

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant le peuple béninois, en présence des maîtres de cette faculté et de mes condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui lui sont confiés et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de sexe, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai aux générations futures l'instruction que j'ai reçue d'eux.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !

VU LE PRÉSIDENT DU JURY

VU LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITÉ D'ABOMEY-CALAVI

RESUME

Introduction : Problème de santé publique mondial, le diabète sucré de type 2 est caractérisé par une hyperglycémie chronique découlant d'un dysfonctionnement de l'insuline, hormone anti-hyperglycémiante. Cependant, l'homéostasie glucidique fait intervenir le glucagon, hormone anti-hypoglycémiante, médiant la production endogène de glucose de l'organisme, dont l'hypersécrétion pourrait également être une cause de l'hyperglycémie. Le présent travail avait donc pour objectif de rechercher, chez le sujet adulte béninois, la présence d'une hyperglucagonémie dans le diabète de type 2, et le prédiabète, phase de troubles glucidiques modérés et réversibles.

Méthode : Il s'est agi d'une étude transversale, à visée descriptive et analytique, effectuée de Mai 2021 à Mars 2022 à Cotonou, ayant porté sur des sujets apparemment sains et néo-diagnostiqués diabétiques (diagnostiqués à jeun). Une épreuve d'HGPO a été effectuée pour déterminer le statut de tolérance glucidique des sujets apparemment sains. Le dosage de la glycémie, de la lipidémie, de l'insulinémie et de la glucagonémie a été réalisé.

Résultats : Nous avions 124 sujets adultes, dont 76 avec une tolérance glucidique normale (TGN), 25 prédiabétiques et 23 diabétiques (11 sur la base de la glycémie à jeun et 12 par HGPO). Les prédiabétiques ont présenté les valeurs moyennes de glucagonémie les plus élevées, aux quatre temps de l'HGPO (19,22 ± 7,47 pg/ml ; 15,8 ± 3,47 pg/ml ; 18,68 ± 5,27 pg/ml et 15,87 ± 5,05 pg/ml). Les diabétiques diagnostiqués par HGPO ont également présenté une hyperglucagonémie jusqu'à T60 (7,09 ± 1,73 pg/ml ; 9,59 ± 2,86 pg/ml ; 6,4 ± 1,3 pg/ml et 5,16 ± 1,39pg/ml) par rapport aux TGN (5,39 ± 0,19 pg/ml ; 6,67 ± 0,32 pg/ml ; 6,33 ± 0,27 pg/ml et 5,77 ± 0,19 pg/ml). Les diabétiques diagnostiqués à jeun avaient la glucagonémie à jeun la plus basse. Il y avait une corrélation significative entre la glucagonémie à jeun et l'insulinorésistance (p = 0,005). La lipidémie était majoritairement dans les limites de la normale chez nos sujets.

Conclusion : Ces résultats prouvent donc qu'il existe dans les troubles de la tolérance glucidique, chez le sujet béninois adulte, une hyperglucagonémie permanente. Elle est par ailleurs, associée à l'insulinorésistance.

Mots clés : Diabète sucré, hyperglycémie, hyperglucagonémie, insulinorésistance.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a global public health problem, characterized by chronic hyperglycemia resulting from a dysfunction of insulin, an anti-hyperglycemic hormone. However, carbohydrates homeostasis involves glucagon, an anti-hypoglycemic hormone, mediating the endogenous production of glucose in the body, whose hypersecretion could also be a cause of hyperglycemia. This study therefore aimed to investigate, in the Beninese adult subject, the presence of hyperglucagonemia in type 2 diabetes, and prediabetes, which is a phase of moderate and reversible glucose tolerance disorders.

Method: It was a cross-sectional, descriptive and analytical study, carried out from May 2021 to March 2022 in Cotonou, which focused on apparently healthy and neo-diagnosed diabetic subjects (diagnosed at fasting). An OGTT was conducted to determine the glucose tolerance status of apparently healthy subjects. Glycemia, blood lipids, insulinemia and glucagonemia were measured.

Results: We had 124 adult subjects, 76 with normal glucose tolerance (NGT), 25 prediabetes and 23 diabetics (11 based on fasting blood glucose and 12 per OGTT). Prediabetic subjects had the highest mean glucagonemia values at all four OGTT times (19.22 ± 7.47 pg/ml; 15.8 ± 3.47 pg/ml; 18.68 ± 5.27 pg/ml and 15.87 ± 5.05 pg/ml). Diabetics diagnosed per OGTT also had hyperglucagonemia, up to T60 (7.09 ± 1.73 pg/ml; 9.59 ± 2.86 pg/ml; 6.4 ± 1.3 pg/ml and 5.16 ± 1.39 pg/ml) compared to the NGT (5.39 ± 0.19 pg/ml; 6.67 ± 0.32 pg/ml; 6.33 ± 0.27 pg/ml and 5.77 ± 0.19 pg/ml). Fasting diagnosed diabetics had the lowest fasting glucagonemia. Fasting glucagonemia was significantly correlated with insulin resistance (p = 0,005). Lipidemia was mostly within normal limits in our subjects.

Conclusion: These results therefore, prove that there is permanent hyperglucagonemia in the disorders of glucose tolerance, in the Beninese adult subject. It is also associated with insulin resistance.

Keywords: Diabetes mellitus, hyperglycemia, hyperglucagonemia, insulin resistance.