

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



Université Mustapha STAMBOULI de Mascara

Faculté des Sciences de la Nature
et de la Vie



جامعة مصطفى السطبولي بمسكرة
كلية العلوم الطبيعية
والحياة



Département de Biologie

Polycopié pédagogique

3^{ème} année Alimentation, Nutrition et pathologies

Nutrition et Pathologies

Par

Dr. HADJARI Mohammed

Maitre de conférences

Année Universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENT

En préambule à ce travail je remercie ALLAH qui m'a aidé et m'a donné la patience, la force et le courage durant ces longues années de recherche, ainsi que la volonté d'entamer et de terminer ce modeste travail.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux experts pour l'intérêt qu'ils ont porté à cette Polycopié pédagogique en acceptant d'examiner ce support de cours et de l'enrichir par leurs propositions.

Mes sincères remerciements vont également aux personnels de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, l'université Mustapha Stambouli Mascara.

TABLE DES MATIERES

Canevas licence académique L3 Alimentation, Nutrition et Pathologies.....	i
Programme détaillé de Nutrition et Pathologies.....	iii
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux.....	v

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

Chapitre I : Régulation de la glycémie à jeun et post prandiale

I. Introduction.....	02
II.1. Glycémie à jeun et post-pandrial	02
II.2. Régulation de la glycémie post prandiale.....	02
II.3. Régulation de la glycémie à jeun	02
II.4. Conséquences de l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie	03
III. La fonction du foie dans la régulation de la glycémie	04
III.1. La glycogénogenèse hépatique.....	05
III.2. La glycogénolyse hépatique	05
IV. La régulation hormonale de la glycémie	07
IV.1. La fonction endocrine du pancréas.....	07
IV.2. L'insuline est une hormone hypoglycémiante	08
IV.3. Le glucagon est une hormone hyperglycémiante	09
IV.4. Insuline et glucagon sont des hormones antagonistes	10
IV. Autorégulation de la glycémie	10
V. Conclusion.....	11

Chapitre II : Physiologie de l'hyperglycémie

I.1. Introduction.....	12
I.2. Définition de l'hyperglycémie	12
I.3. Les symptômes d'une hyperglycémie	12
I.4. Diagnostic de l'hyperglycémie	12
I.5. Traitements de l'hyperglycémie.....	13
II. Le diabète	13
II.1. Définition de diabète	13
II.2. Prévalence.....	14
II.3. Classification de diabète.....	14
II.3.1. Diabète de type 1.....	14
II.3.2. Diabète de type 2.....	15
II.3.3. Le diabète gestationnel.....	16
II.4. Les complications du diabète.....	17
II.5. Prévention du diabète	18
II.6. Recommandations de la Fédération internationale du diabète	19

Chapitre III : Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance

I.1. Introduction.....	20
II. Signalisation de l'insuline.....	20
III. Étiologie	21
IV. Épidémiologie	21
V. Physiopathologie	21
V.1. Tissu adipeux.....	22
V.2. Tissu musculaire	22
V.3. Tissu hépatique	22
VI. Évaluation	23

VI.1. Le clamp euglycémique-hyperinsulinémique	23
VII. Traitement et prise en charge	24
VII.1. Intervention intensive sur le mode de vie	24
VII.2. Interventions pharmacologiques pour la gestion de la glycémie	24

Chapitre IV : Syndrome Métabolique

I. Introduction.....	25
II. Définition de syndrome métabolique selon FID.....	25
III. La prévalence du Syndrome Métabolique	26
IV. Facteurs de risques de syndrome métabolique.....	27
IV.1. La prédisposition génétique	27
IV.2. Influence environnementale	27
V. Physiopathologie du syndrome métabolique.....	28
VI. Alimentation et syndrome métabolique.....	29

Chapitre V : Physiopathologie de l'hypoglycémie

I. Introduction.....	31
II. Étiologie	31
III. Épidémiologie	32
IV. Physiopathologie	32
V. Évaluation	33
VI. Traitement et prise en charge	33

Chapitre VI : Métabolisme des lipoprotéines

I. Introduction.....	35
II. Structure des lipoprotéines	35
III. Classification des lipoprotéines.....	36

IV. Métabolisme des lipoprotéines.....	36
IV.1. Métabolisme des chylomycrons	36
IV.2. Métabolisme des VLDL et des LDL	37
IV.3. Métabolisme des HDL.....	38

Chapitre VII : Physiopathologie des dyslipoprotéinémies

I. Introduction.....	39
II. Définition de la dyslipidémie	39
III. Classification des dyslipidémies.....	39
III.1. Les dyslipidémies primaires.....	40
III.1.1. L’hypercholestérolémie familiale	40
III.1.2. L’hypertriglycéridémie majeure (type I, type IV et type V)	41
III.1.3. Dyslipidémie combinée.....	41
III.2. Dyslipidémies secondaires	42
IV. Diagnostic de la dyslipidémie	44
V. Traitement de la dyslipidémie	45

Chapitre VIII : Physiopathologie de la phénylcétonurie

I. Introduction.....	46
II. Définition de la phénylcétonurie	46
III. Épidémiologie	47
IV. Physiopathologie	47
V. Classification	48
VI. Les manifestations	49
VII. Le diagnostic.....	49
VIII. Le traitement.....	50
VIII.1. Diminuer les apports alimentaires en phénylalanine	50

VIII.2. Inhiber le transport de la phénylalanine au niveau digestif et cérébral.....	51
VIII.3. Dégrader la phénylalanine au niveau digestif.....	51
VIII.4. Dégrader la phénylalanine plasmatique	51
VIII.5. Restaurer l'activité enzymatique hépatique.....	52
IX. Conclusion	52

Chapitre IX : Allergies alimentaires

I. Introduction.....	53
II. Définition de l'allergie alimentaire	53
III. Sensibilisation à l'allergène	53
IV. Les 14 allergies alimentaires majeures	54
V. Fonctionnement d'une allergie alimentaire.....	54
VI. Les différents symptômes de l'allergie alimentaire	55
VII. Diagnostic de l'allergie alimentaire	56
VII.1. Le test cutané (ou Prick Test)	56
VII.2. Le test de provocation orale.....	56
VII.3. Le dosage sanguin des IgE (ou Rast)	57
VIII. Traitement de l'allergie alimentaire.....	57
VIII.1. L'éviction totale	57
VIII.2. La réintroduction en milieu hospitalier	57
VIII.3. Des médicaments pour guérir les allergies alimentaires	58
VIII.4. Traitement d'urgence des allergies alimentaires	58
IX. L'allergie alimentaire chez l'enfant.....	59
X. Prévention de l'allergie alimentaire.....	60
XI. Conclusion	60

Chapitre X : Cancers

I. Introduction.....	61
II. Définition du cancer.....	61
III. Historique.....	61
IV. Classification.....	62
V. Physiopathologie.....	63
VI. Analyses médicales.....	64
VII. Causes.....	65
VIII. Traitement.....	66
IX. Conclusion.....	67
Références bibliographiques.....	68

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Canevas

OFFRE DE FORMATION L.M.D.

LICENCE ACADEMIQUE

2017 - 2018

Etablissement	Faculté / Institut	Département
Université de Mascara	Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie "SNV"	Biologie

Domaine	Filière	Spécialité
Sciences de la Nature et de la Vie "SNV"	Sciences Alimentaires	Alimentation, Nutrition et Pathologies

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

نموذج

عرض تكوين

ل. م. د

ليسانس أكاديمية

2018 - 2017

القسم	الكلية/ المعهد	المؤسسة
بيولوجيا	كلية علوم الطبيعة و الحياة "SNV"	جامعة معسكر

التخصص	الفرع	الميدان
الغذاء، التغذية والأمراض	علوم غذائية	علوم الطبيعة و الحياة "SNV"

Programme détaillé de Nutrition et Pathologies

(Une fiche détaillée par matière)

Semestre : 5

Unité d'enseignement Fondamentale 2 (3.1.2) : Biochimie nutritionnelle et alimentaire

Matière 3 : Nutrition et Pathologies

Crédits : 4

Coefficient : 2

Objectifs de l'enseignement (*Décrire ce que l'étudiant est censé avoir acquis comme compétences après le succès à cette matière – maximum 3 lignes*).

Après validation de cette matière, l'étudiant (e) sera capable de faire un raisonnement systémique regroupant les besoins et carences nutritionnelles en rapport avec les dysfonctionnements physiologie entraînant les principales maladies métaboliques.

Connaissances préalables recommandées (*descriptif succinct des connaissances requises pour pouvoir suivre cet enseignement – Maximum 2 lignes*).

Pour une bonne compréhension du contenu de cette matière, les connaissances et pré-requis nécessaires sont :

- *Physiologie des grandes fonctions*

Contenu de la matière :

I- Maladies métaboliques

- 1- Régulation de la glycémie à jeun et post prandiale
- 2- Physiopathologie de l'hyperglycémie
 - Diabète de type 1
 - Diabète de type 2
- 3- Mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance
- 4- Syndrome métabolique
- 5- Physiopathologie de l'hypoglycémie
- 6- Métabolisme des lipoprotéines
- 7- Physiopathologie des dyslipoprotéïnémies
- 8- Physiopathologie de la phénylcétonurie

II- Autre pathologies liées à la nutrition

- 1- Allergies alimentaires
- 2- Cancers

Mode d'évaluation : (type d'évaluation et pondération) :

Contrôle continu et Examen semestriel

Références bibliographiques

1. Maladies métaboliques de la nutrition.1977. Lubetzky
2. Traité de diabétologie. 2005. Grimaldi et al

LISTE DES FIGURES

		P
Figure 1	Glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé	02
Figure 2	Synthèse du glycogène dans les cellules hépatiques.....	04
Figure 3	Dégradation du glycogène dans les cellules hépatiques.....	05
Figure 4	L'ablation du pancréas entraîne une augmentation de la glycémie.....	06
Figure 5	Cellules du pancréas	07
Figure 6	Le système d'auto-régulation de la glycémie	10
Figure 7	La pyramide du régime alimentaire pour diabétique.	19
Figure 8	La voie de signalisation de l'insuline.....	21
Figure 9	Composantes du syndrome métabolique et morbidité associée	25
Figure 10	Définition du syndrome métabolique (I.D.F, 2005).....	26
Figure 11	Les facteurs de risques impliqués dans la genèse du syndrome métabolique..	28
Figure 12	Physiopathologie du syndrome métabolique	29
Figure 13	Structure d'une lipoprotéine	35
Figure 14	Métabolisme des lipoprotéines	38
Figure 15	Voie métabolique de la phénylcétonurie.....	47
Figure 16	Physiopathologie de la phénylcétonurie	48
Figure 17	Les allergies alimentaires majeures	54
Figure 18	Fonctionnement d'une allergie alimentaire	55
Figure 19	Cancer de lèvre inférieure	62
Figure 20	Bases moléculaires de la cancérogénèse	66

LISTE DES TABLEAUX

	P
Tableau 1 Classification des lipoprotéines	36
Tableau 2 Classification des dyslipidémies.....	40

Introduction générale

Introduction

Au cours des 30 dernières années, de nombreux travaux scientifiques fondamentaux, cliniques et épidémiologiques ont mis en évidence le rôle des facteurs nutritionnels (intégrant l'alimentation, l'activité physique/mouvement, le sommeil/rythme circadien, la méditation/spiritualité/réduction du stress/connexion avec la nature, la connexion sociale/avoir un but plus grand que nous) dans le déterminisme des principales maladies nutritionnelles dans le monde. Parmi ces pathologies métaboliques dans lesquelles la nutrition est impliquée : les cancers, le syndrome métabolique, le diabète ou l'insulinorésistance, l'obésité, la dyslipoprotéïnémies et les allergies alimentaires.

Autant dire le lien de la plupart des maladies modernes dans une société d'abondance alimentaire où la consommation a remplacé l'alimentation et le plaisir gustatif artificiellement exacerbé surclasse l'importance du contenu de l'assiette sur la santé. Nous sommes les principaux acteurs de notre santé. Nous avons le pouvoir de choisir ce que nous voulons mettre dans notre assiette, le pouvoir de bouger davantage ou de s'accorder des moments de détente intérieure. La nutrition est notre premier médicament : c'est là une merveilleuse opportunité pour prendre soin de notre santé.

Bien que destiné principalement aux étudiants de 3^{ème} année Alimentation, Nutrition et pathologies conformément au programme du comité pédagogique national, ce photocopié servira aussi d'un bon support aux étudiants des 2^{ème} année Sciences alimentaires les étudiants du Master nutrition et diététique, ou nutrition humaine clinique et métabolique. Par ailleurs, Il sera d'une grande utilité pour les chercheurs et les thésards dont les travaux sont centrés sur les sciences alimentaires ou plus précisément sur la nutrition et pathologies.

Ce photocopié répond à un besoin que j'ai ressenti quand j'étais étudiant, et surtout au moment de la préparation de ma thèse de Doctorat où j'ai constaté l'absence d'un support pédagogique simple et précis traitant l'impact de la nutrition sur la prévention et le traitement des pathologies métaboliques.

Je vous serais totalement reconnaissant de me faire part de vos remarques ou critiques envoyées au mail : hadjari.m82@univ-mascara.dz

CHAPITRE I

Régulation de la glycémie à jeun et post prandiale

I. Introduction

Le glucose est une molécule essentielle pour le fonctionnement cellulaire car elle est la principale source d'énergie. Fournie par l'alimentation, elle pénètre dans l'organisme au niveau de l'intestin et est distribué dans tout l'organisme grâce au sang. La concentration de glucose dans le sang (la glycémie), chez une personne en bonne santé, est toujours comprise entre 0.8 et 1.2 g/L dans le plasma sanguin. C'est ce qu'on appelle une constante physiologique spécialement une homéostasie glycémique (**Rosen & Spiegelman, 2006**).

II.1. Glycémie à jeun et post-pandrial

La glycémie est le taux de glucose contenu dans le sang. Le sucre est l'un des nutriments essentiel au bon fonctionnement des cellules de l'organisme et sert à la production d'énergie. La glycémie à jeun correspond au taux de sucre (glucose) dans le sang le matin au réveil, suite à une période de 8 à 12h sans manger (Glycémie : 0.8 et 1.2 g/L). La glycémie post-pandriale est la vérification du taux de glucose sanguin deux heures après le début du repas (Glycémie < 1.4 g/L). L'hyperglycémie post-pandriale est liée à un risque supplémentaire de développer un diabète de type 2, risque cardiovasculaire, problèmes rénaux ou oculaires (**Drucker, 2007**).

II.2. Régulation de la glycémie post prandiale

Après les repas chez une personne en bonne santé, le glucose provenant de la digestion des glucides de l'alimentation traverse les parois de l'intestin avec les autres nutriments et passe dans le sang (au niveau de villosités intestinales). Pourtant la glycémie augmente très peu (quelques dixièmes) et elle revient très vite à environ 1 g/L (**Voir figure 1**), ce qui montre que le glucose en excès est retiré très vite du sang (**Heikkinen et al., 2007**).

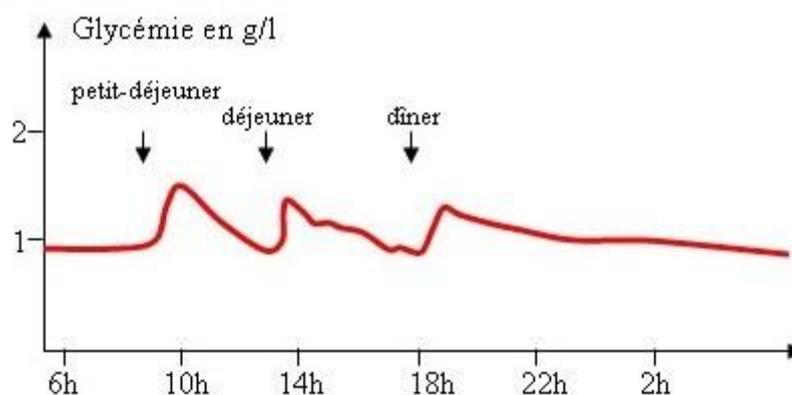
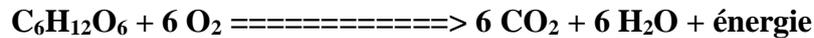
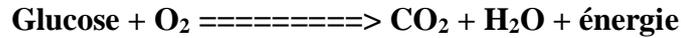


Figure 1. Glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé (**Heikkinen et al., 2008**).

II.3. Régulation de la glycémie à jeun

Le glucose est puisé dans le sang par toutes les cellules de l'organisme et est utilisé comme source d'énergie (c'est la respiration cellulaire).



L'organisme utilise environ 10 à 15 g de glucose par heure s'il est au repos complet, et beaucoup plus s'il fait une activité.

Le glucose du sang est donc sans cesse utilisé par les cellules qui l'utilisent comme principale source d'énergie (les cellules nerveuses et les hématies utilisent exclusivement du glucose en source d'énergie), pourtant la quantité de glucose ne diminue que très légèrement après les apports des repas. Le sang est donc sans cesse réalimenté en glucose.

Même après une nuit de jeûne, la glycémie ne diminue que jusqu'à 0,8 g/L, ce qui prouve sa constance (**Paolisso *et al.*, 1990**).

II.4. Conséquences de l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie

Hypoglycémie : glycémie inférieure à la normale, L'organisme met tout en œuvre pour éviter l'hypoglycémie, qui peut causer des dommages irréversibles au cerveau.

En dessous de 0.6 g/L, le manque de glucose pour les cellules nerveuses entraîne des troubles divers : tremblements, sueur, pâleur...)

En dessous de 0.5 g/L, le manque de glucose pour les cellules nerveuses entraîne des convulsions, un coma, lésions cérébrales puis la mort si la situation dure trop longtemps.

Hyperglycémie : glycémie supérieure à la normale, L'hyperglycémie est dangereuse à long terme : elle cause des troubles vasculaires (durcissement des vaisseaux sanguins), des troubles rénaux, oculaires... caractéristiques d'un diabète.

Le maintien d'une glycémie entre 0.8 et 1.2 g/L dans le plasma sanguin est donc une nécessité vitale pour l'organisme. Le maintien de cette glycémie met en jeu des mécanismes de régulation (**Drucker, 2007**).

III. La fonction du foie dans la régulation de la glycémie

Les expériences de Claude Bernard, notamment celle dite du "foie lavé" (1855) ont permis de préciser le rôle du foie. Claude Bernard démontré que le foie est capable de libérer du glucose dans l'organisme.

Le foie est également capable de produire du glucose à partir de molécules de nature différente (comme des acides gras ou des acides aminés).

Grâce à l'administration de glucose radioactif, il est possible de suivre le devenir du glucose dans l'organisme. Une partie est directement consommée par les cellules, mais une autre partie est stockée dans le foie (Plum *et al.*, 2006).

III.1. La glycogénogenèse hépatique

Les vaisseaux sanguins irriguant les intestins (veine porte-hépatique) se dirigent ensuite vers le foie avant d'aller vers le cœur. Après un repas, le glucose passé dans le sang au niveau de l'intestin est en excès dans les vaisseaux sanguins au niveau de l'intestin, mais va être prélevé par le foie et polymérisé en glycogène grâce des enzymes : c'est le processus de glycogénogenèse (Voir figure 2) (polymérisation du glucose en glycogène, une macromolécule ayant une structure différente de celle de l'amidon) (Röder *et al.*, 2016).

n glucose == (enzyme : glucokinase) ==> n glucose-phosphate == (enzyme : glycogène synthétase) ==> glycogène

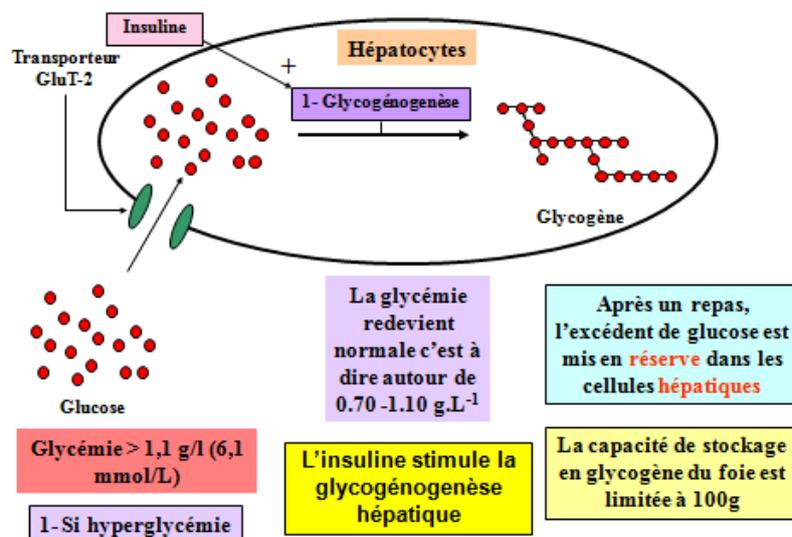
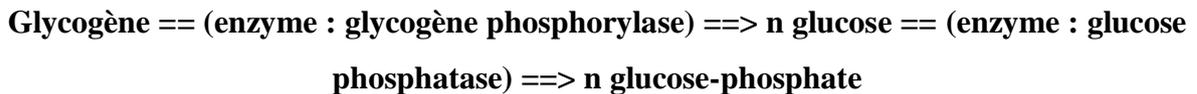


Figure 2. Synthèse du glycogène dans les cellules hépatiques (Martin *et al.*, 2017).

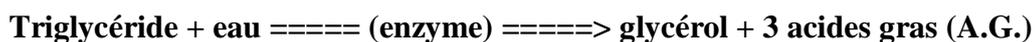
III.2. La glycogénolyse hépatique

Entre les prises alimentaires lorsque la glycémie diminue, le foie hydrolyse petit à petit ses réserves de glycogène pour les transformer en glucose grâce des enzymes, et libère ainsi du glucose dans le sang qui va soutenir la glycémie : c'est ce qu'on appelle la glycogénolyse (Voir figure 3).



Les muscles aussi effectuent la glycogénolyse, mais il garde le glucose formé pour leur usage propre, ce qui permet d'économiser le glucose du sang.

Les cellules adipeuses peuvent aussi hydrolyser leurs triglycérides : c'est ce qu'on appelle la lipolyse.



Les triglycérides ne peuvent pas se retransformer en glucose, mais certains organes, comme le cœur ou les reins, sont capables d'utiliser les acides gras comme nutriments énergétiques à la place du glucose (en cas d'hypoglycémie), ce qui permettra d'économiser le glucose pour le cerveau. En cas de jeûne extrême, le foie est capable, par l'intermédiaire d'enzymes, de transformer d'autres nutriments en glucose (glycérol ou protéines) : c'est ce qu'on appelle la néoglucogenèse. Seul le foie est capable de sécréter du glucose dans le sang (Cryer & Polonsky, 2008).

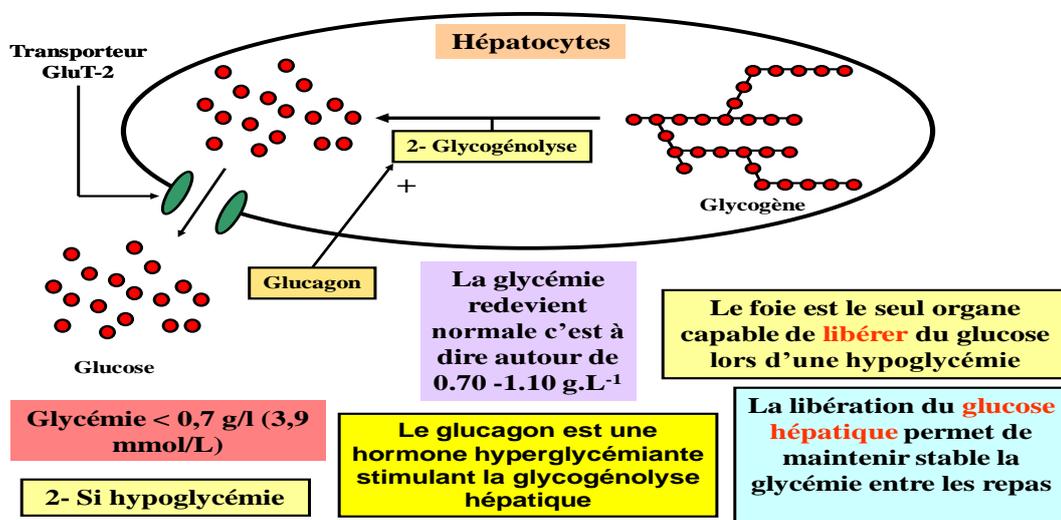


Figure 3. Dégradation du glycogène dans les cellules hépatiques (Martin *et al.*, 2017).

IV. La régulation hormonale de la glycémie

A la fin du XIX^{ème} siècle, une expérience d'ablation du pancréas chez un animal à jeun a montré que sans pancréas la glycémie augmente notablement (**Voir figure 4**).

Au début du XX^{ème} siècle, Banting et Best injectent des extraits de pancréas à un chien auquel ils avaient préalablement retiré le pancréas. Cela a fait notablement baisser la glycémie du chien.

Ces expériences montrent que, malgré le fait que le pancréas ne stocke ni ne libère de glucose dans le sang, il joue un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie. Le mécanisme de régulation implique des messages chimiques régis par le pancréas (**Kim & Egan, 2008**).

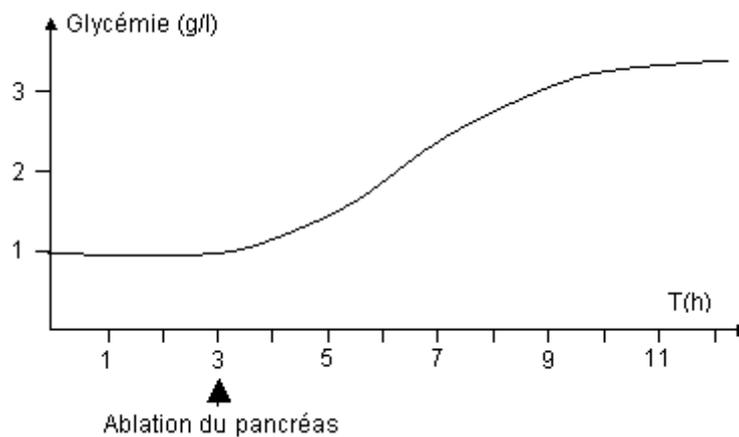


Figure 4. L'ablation du pancréas entraîne une augmentation de la glycémie (**Colette & Monnier, 2014**).

IV.1. La fonction endocrine du pancréas

L'observation au microscope du pancréas montre la coexistence de deux ensembles de cellules dans celui-ci (**Voir figure 5**) :

- Les cellules des acini qui constituent l'essentiel de la masse du pancréas. Elles sécrètent du suc digestif déversé par des canaux collecteurs dans l'intestin ; c'est la fonction exocrine du pancréas.
- Le reste (1 à 5%) est constitué de minuscules amas cellulaires dispersés entre les acini : les îlots de Langerhans. Ces îlots sont dépourvus de canaux mais irrigués par des capillaires sanguins. Ce sont ces îlots de Langerhans qui sécrètent les hormones régulant la glycémie: c'est la fonction endocrine du pancréas (**Klover & Mooney, 2004**).

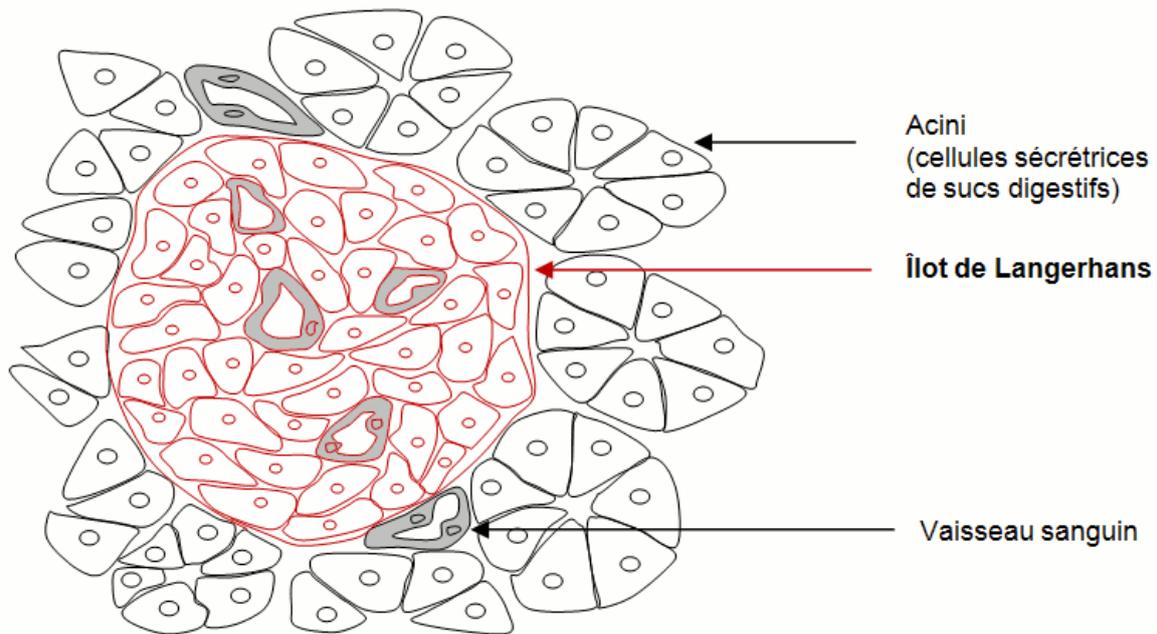


Figure 5. Cellules du pancréas (**Rangwala et al., 2021**).

Une observation plus poussée des îlots de Langerhans révèle que ceux-ci contiennent 2 types de cellules :

- Les cellules α à la périphérie,
- Les cellules β au centre.

Le pancréas sécrète deux hormones : l'insuline et le glucagon. L'insuline est fabriquée par les cellules β et le glucagon est fabriqué par les cellules α . Les îlots de Langerhans étant richement vascularisés, ces cellules libèrent directement les hormones dans le sang.

Le pancréas a donc une double fonction : la sécrétion d'enzymes digestives et la fabrication d'hormones libérées dans le sang permettant la régulation de la glycémie (**Rangwala et al., 2004**).

IV.2. L'insuline est une hormone hypoglycémiante

Cette hormone a été découverte en 1922 ; les cellules β , qui sont en centre des îlots de Langerhans, sont des capteurs de glycémie, c'est-à-dire elles sont directement sensible à la glycémie.

Les cellules β sécrètent l'insuline, qui est un polypeptide de 51 acides aminés : plus la glycémie augmente, plus la libération d'insuline augmente.

L'insuline sanguine n'agit que sur des cellules possédant des récepteurs protéiques spécifiques dans leur membrane plasmique : ce sont des cellules cibles. L'insuline ne pénètre pas dans ces cellules.

L'insuline agit sur des très nombreuses cellules cibles : cellules hépatiques, cellules musculaires, cellules des tissus adipeux (les adipocytes), plus d'autres organes, sauf les cellules du système nerveux.

L'insuline a plusieurs rôles :

- Favoriser la pénétration du glucose dans le foie,
- Favoriser son utilisation dans la respiration cellulaire dans les muscles,
- Stimule la glycogénogenèse et inhibe la glycogénolyse (stockage du glucose sous forme de glycogène accru dans le foie),
- Stimule la lipogenèse à partir du glucose et inhibe l'hydrolyse des graisses.

De façon générale, l'insuline favorise donc le stockage du glucose et favorise son utilisation (elle fait donc baisser le taux de glucose dans le sang). L'insuline fait donc baisser la glycémie : c'est une hormone hypoglycémiante. C'est la seule hormone hypoglycémiante que l'organisme possède (**Farrag & Cowett, 2000**).

IV.3. Le glucagon est une hormone hyperglycémiante

Les cellules α , situées à la périphérie des îlots de Langerhans sont aussi des capteurs de la glycémie. Les cellules α sécrètent du glucagon (polypeptides de 29 acides aminés). Plus la glycémie baisse, plus la libération de glucagon augmente. Ce dernier se fixe sur des récepteurs spécifiques sur les membranes des ces cellules cibles, qui sont uniquement des cellules hépatiques.

Le glucagon fait augmenter la glycémie : c'est une hormone hyperglycémiante. Cette hormone agit en stimulant la glycogénolyse pour augmenter la libération du glucose dans le sang.

Remarque : Le corps possède d'autres hormones hyperglycémiantes comme l'adrénaline et le cortisol (**Kuo et al., 2015**).

IV.4. Insuline et glucagon sont des hormones antagonistes

Lorsque la glycémie est aux alentours de 1 g/L, les sécrétions d'insuline et de glucagon sont basses : c'est ce qu'on appelle des sécrétions basales.

Si la glycémie augmente, le taux d'insuline augmente, le taux de glucagon diminue, le rapport insuline/glucagon devient très important, et du glucose est mis en réserve. Si la glycémie diminue, c'est l'inverse.

Le message n'est pas l'hormone (c'est le messenger) mais la concentration de l'hormone dans le sang : le message hormonal est donc codé en amplitude.

Les hormones sont transportées dans le sang et n'agissent que sur certaines cellules de l'organisme, ce sont les cellules cibles. Ces cellules disposent de récepteurs aux hormones, situés sur leur membrane plasmique. Dans le foie par exemple, la liaison entre l'hormone et son récepteur active les enzymes qui vont catalyser la synthèse (insuline) ou la dégradation (glucagon) du glycogène, entraînant ainsi le stockage ou la libération du glucose.

Une hormone est donc une molécule sécrétée à faible concentration dans le milieu intérieur par une glande endocrine, déversée dans le sang et qui se fixe sur des récepteurs spécifiques de ses cellules cibles dont elle modifie l'activité selon sa concentration (**Thorens, 2015**).

IV. Autorégulation de la glycémie

L'homéostasie est la capacité que peut avoir un système à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit de contraintes extérieures.

Ici, le milieu intérieur (sang + lymphes) doit garder sa glycémie constante (à environ 1 g.L⁻¹) en dépit des périodes de repas impliquant un apport rapide et massif de glucose et des périodes de jeûne durant lesquels il n'y a plus d'apport extérieur de glucose alors que l'organisme en consomme. C'est la valeur de consigne.

La glycémie est autorégulée : c'est sa propre variation qui déclenche les mécanismes la ramenant à sa valeur de référence (**Picard & Auwerx, 2002**). Cette régulation peut être modélisée par un schéma (**Voir figure 6**) :

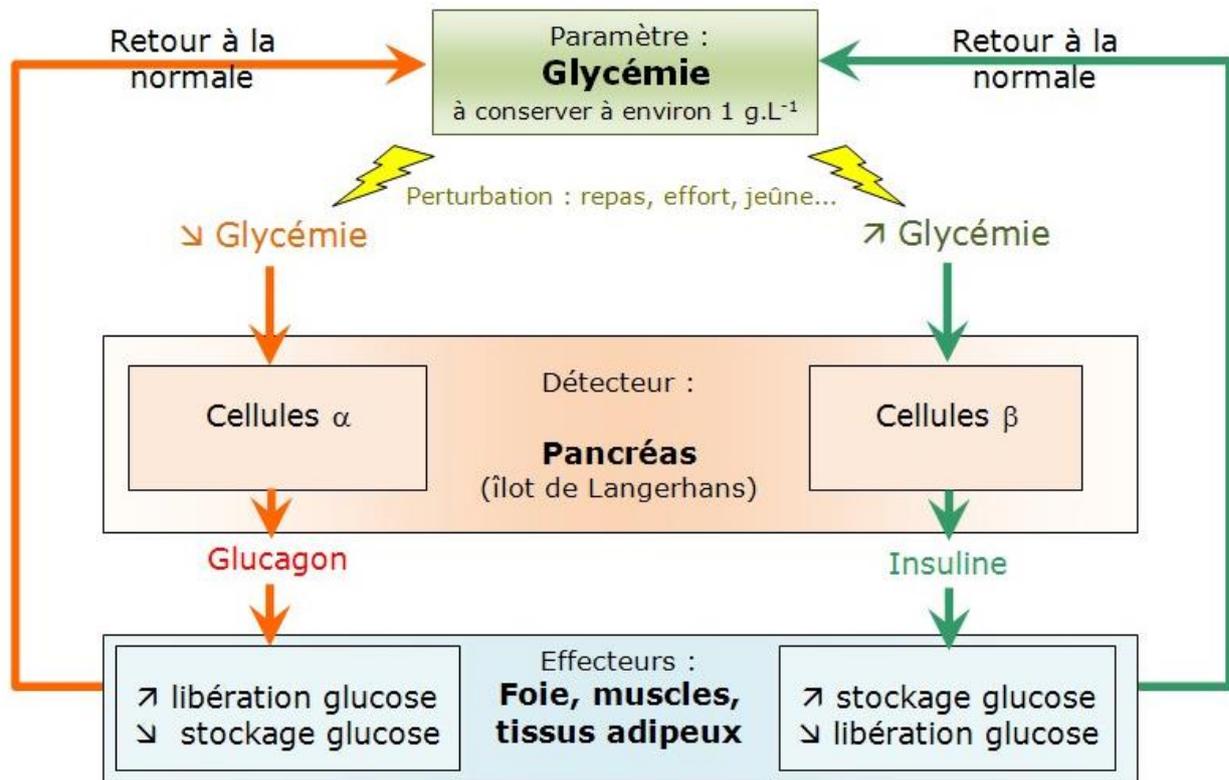


Figure 6. Le système d'auto-régulation de la glycémie (Lin & Accili, 2011).

V. Conclusion

Chez une personne en bonne santé, la glycémie est toujours comprise entre 0.8 et 1.2 g.L^{-1} dans le plasma sanguin, c'est l'homéostasie glycémique ; Le foie est capable de synthétiser du glycogène à partir du glucose, Le glycogène est une grosse molécule permettant de stocker le glucose. La glycémie est un système autorégulé :

Une augmentation de la glycémie est détectée par des capteurs des cellules β situées dans les îlots de Langerhans dans le pancréas et entraîne la sécrétion de l'insuline par ces cellules β . L'insuline est transportée dans le sang et agit sur les organes effecteurs (foie, muscles, tissus adipeux) pour augmenter le stockage du glucose, et en inhiber la libération.

Une diminution de la glycémie est détectée par des capteurs des cellules α situées dans les îlots de Langerhans dans le pancréas et entraîne la sécrétion du glucagon par ces cellules α . Le glucagon est transporté dans le sang et agit sur les organes effecteurs (foie, muscles, tissus adipeux) pour augmenter la libération du glucose, et en inhiber le stockage.

Ces mécanismes permettent de maintenir la glycémie à une valeur comprise entre 0.8 et 1.2 g/L .

CHAPITRE II

Physiologie de l'hyperglycémie

I.1. Introduction

L'hyperglycémie est un trouble biochimique et métabolique, caractérisé par une augmentation anormale du taux de glucose dans le sang. Elle peut être ponctuelle, par exemple après un repas copieux, ou chronique et répétitive comme dans le cas des diabètes sucrés. Selon son origine, son intensité et sa durée, l'hyperglycémie peut passer inaperçue ou entraîner des conséquences importantes sur la santé à court, moyen et long terme (**Nikolic & Jovanovic, 2012**).

I.2. Définition de l'hyperglycémie

La glycémie correspond au taux sanguin de glucose (un sucre simple), mesuré à partir d'une simple prise de sang ou d'une goutte de sang capillaire. En temps normal, la glycémie à jeun doit être comprise entre 0.70 gramme par litre de sang et 1.10 gramme par litre de sang. L'hyperglycémie correspond à un taux de glucose dans le sang supérieur à ces valeurs normales, soit une glycémie supérieure à 1.10 gramme par litre de sang (**Paneni et al., 2013**).

I.3. Les symptômes d'une hyperglycémie

Les épisodes d'hyperglycémie peuvent passer totalement inaperçus chez de nombreuses personnes, qu'elles soient ou non diabétiques, en particulier au début de l'hyperglycémie ou si l'hyperglycémie reste modérée. Au-delà d'un certain seuil d'hyperglycémie, des signes caractéristiques apparaissent sur plusieurs jours ou semaines : Une fatigue, Des urines abondantes, Une soif intense et non calmée par la prise de boissons, Une sensation de langue sèche, Un appétit exagéré, Une perte de poids inexplicquée (en cas d'hyperglycémie chronique), Des crampes, des nausées et des douleurs abdominales, Une irritabilité, Des vertiges et étourdissements, Des mycoses (infections dues à des champignons), par exemple des mycoses vaginales, En cas de plaie, des problèmes de cicatrisation, Des troubles de la vue (**Acton, 2012**).

I.4. Diagnostic de l'hyperglycémie

Si des signes d'hyperglycémie apparaissent, un contrôle de la glycémie est indispensable. Il peut être réalisé de différentes manières (**Mouri & Badireddy, 2021**) :

- Un auto-contrôle de la glycémie chez les sujets diabétiques (glycémie capillaire) ;
- Une bandelette urinaire pour détecter la présence de glucose dans les urines (glycosurie) ;
- Une glycémie à jeun à partir d'une prise de sang.

I.5. Traitements de l'hyperglycémie

En cas d'hyperglycémie isolée chez un sujet en bonne santé, l'hyperglycémie reste passagère et la glycémie redevient rapidement normale, ne nécessitant ni consultation médicale, ni prise en charge particulière. Si l'hyperglycémie persiste, une recherche du diabète est nécessaire, ce qui permet si besoin d'instaurer un traitement antidiabétique adapté. Chez les sujets diabétiques, la détection d'hyperglycémies répétées ou évolutives doit amener à revoir la prise en charge du diabète (**Lee & Halter, 2017**) :

- Ajuster les doses de l'insulinothérapie ou le traitement par les médicaments antidiabétiques oraux ;
- Surveiller l'alimentation pour éviter certains écarts alimentaires à l'origine d'une augmentation de la glycémie ;
- Pratiquer une activité physique régulière.
- En cas d'hyperglycémie sévère, associée à la présence de corps cétoniques, une prise en charge médicale en urgence est indispensable pour prévenir tout risque de déshydratation et de coma.

II. Le diabète

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas est incapable de produire de l'insuline, ou lorsque l'organisme ne peut pas utiliser correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone synthétisée par le pancréas, qui agit comme une clé pour permettre au glucose des aliments que nous mangeons de passer de la circulation sanguine aux cellules de l'organisme pour produire de l'énergie. Tous les aliments contenant des glucides sont dégradés en glucose dans le sang. L'insuline aide le glucose à pénétrer dans les cellules. L'incapacité à produire de l'insuline ou à l'utiliser efficacement entraîne une augmentation du taux de glucose dans le sang (appelée hyperglycémie). À long terme, les taux élevés de glucose sont associés à des dommages corporels et à la défaillance de divers organes et tissus (**Frier & Fisher, 2007**).

II.1. Définition de diabète

La définition du diabète selon OMS est la suivante : Doit être considéré comme diabétique, toute personne qui à 2 reprises et après au moins 8 heures de jeûne a présenté une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l. Pour une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l, la personne est dite porteuse d'une anomalie de la glycémie à jeun, on appelle également de syndrome métabolique.

La glycémie doit être effectuée véritablement à jeun, le matin, après 10 à 12 heures sans manger, par un laboratoire d'analyse médicale, sur du sang veineux par prise de sang (**Fonseca & Fonseca, 2006**).

II.2. Prévalence

En 2014, le diabète affectait 422 millions de personnes au niveau mondial, alors qu'il ne concernait que 108 millions de patients dans le monde en 1980 et que les premières prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'International Diabetes Federation (IDF) s'inquiétaient en 1990 du risque de voir le diabète affecter 240 millions de personnes en 2025.

En 2019, le diabète affecte plus de 463 millions de personnes dans le monde, dont 59 millions en Europe.

En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10), dont 61 millions en Europe, 24 millions en Afrique et 4,17 millions en Algérie (**OMS, 2021**).

Les prévisions actuelles de ces deux organismes sont très préoccupantes : ils annoncent 643 millions de patients diabétiques pour 2030 et 784 millions pour 2045 (**Cho et al., 2018**).

II.3. Classification de diabète

Il existe trois principaux types de diabète : le type 1, le type 2 et le diabète gestationnel.

II.3.1. Diabète de type 1

Environ 10% de toutes les personnes atteintes de diabète ont le diabète de type 1. Le diabète de type 1 est diagnostiqué lorsque le pancréas cesse complètement de produire de l'insuline. Cette maladie est auto-immune, ce qui signifie que le propre système immunitaire de l'organisme attaque le pancréas et détruit les cellules qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de contrôler la quantité de sucre présente dans le sang. La raison pour laquelle cela se produit n'est pas entièrement comprise. Les personnes atteintes de diabète de type 1 produisent très peu ou pas d'insuline. Cette forme de diabète peut toucher des personnes de tout âge, mais se développe généralement chez les enfants ou les jeunes adultes (**Watkins et al., 2008**).

Les symptômes typiques du diabète de type 1 :

- Soif excessive
- Vision floue
- Urination fréquente
- Uriner au lit pendant la nuit
- Manque d'énergie
- Sensation constante de faim
- Soudaine perte de poids

Les personnes vivant avec le diabète de type 1 dépendent d'injections quotidiennes d'insuline pour maintenir leur glycémie à un niveau approprié. Sans insuline, ils ne pourraient pas survivre. Cependant, grâce à un traitement quotidien approprié à base d'insuline, une surveillance régulière de la glycémie, l'éducation sur le diabète et du soutien, ces personnes peuvent mener une vie saine et retarder ou prévenir bon nombre des complications associées au diabète (**Matthews et al., 2008**).

II.3.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente environ 90% de l'ensemble des cas de diabète dans le monde. Dans le cas du diabète de type 2, au départ les cellules sont moins sensibles à l'insuline, ce qui provoque l'hyperglycémie, une situation appelée « insulino-résistance ». Lorsqu'il y a résistance à l'insuline, l'hormone est inefficace et, le moment venu, cela provoque une augmentation de la production d'insuline. Avec le temps, la production d'insuline devient anormale en raison de l'incapacité des cellules bêta du pancréas à répondre à la demande.

Cette forme de diabète se manifeste le plus souvent chez les personnes âgées, mais on l'observe de plus en plus chez les enfants et les jeunes adultes eu égard à la progression de l'obésité, du manque d'activité physique et d'une mauvaise alimentation.

Le diabète de type 2 peut présenter des symptômes similaires à ceux du diabète de type 1 mais, en général, il est beaucoup moins aiguë et la personne peut être complètement asymptomatique. En outre, il est généralement impossible de déterminer le moment exact de l'apparition du diabète de type 2. Par conséquent, la période précédant le diagnostic est souvent longue et entre un tiers et la moitié des personnes vivant avec le diabète de type 2 peuvent ne pas être diagnostiquées.

- On ne connaît pas parfaitement les causes du diabète de type 2, mais il est étroitement lié à plusieurs facteurs:
- Antécédents familiaux de diabète
- Surpoids
- Mauvaises habitudes alimentaires
- Inactivité physique
- L'âge croissant
- Hypertension artérielle
- Ethnicité
- Antécédents de diabète gestationnel
- Mauvaise nutrition pendant la grossesse

Comme pour le diabète de type 1, le diabète de type 2 est le résultat d'une combinaison de prédispositions multigéniques et de facteurs environnementaux.

La prise en charge du diabète de type 2 se base sur un élément essentiel : favoriser un mode de vie qui comprend:

- Une alimentation saine
- Une activité physique régulière
- Arrêter de fumer
- Le maintien d'un poids sain

Si les tentatives de modification du mode de vie ne sont pas suffisantes pour contrôler la glycémie, les médicaments oraux sont généralement initiés, la metformine étant le traitement de première intention. Lorsque les médicaments oraux ne sont pas en mesure de contrôler les taux de glycémie aux niveaux recommandés, des injections d'insuline peuvent être nécessaires (**Holt et al., 2017**).

II.3.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une forme de diabète caractérisée par une glycémie élevée pendant la grossesse. Elle se développe dans une grossesse sur 25 dans le monde et est associée à des complications pour la mère et le bébé. Le diabète gestationnel disparaît généralement après la grossesse, mais les femmes atteintes et leurs enfants courent un risque accru de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie.

Environ la moitié des femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel développent un diabète de type 2 dans les cinq à dix ans suivant l'accouchement (**Petry, 2014**).

II.4. Les complications du diabète

Le maintien de la glycémie, de la pression artérielle et du cholestérol à des valeurs normales ou proches de celles-ci peut contribuer à retarder ou à prévenir les complications du diabète. Les personnes atteintes de diabète doivent donc faire l'objet d'une surveillance régulière (**Bonora & DeFronzo, 2018**).

Maladie cardiovasculaire : elle affecte le cœur et les vaisseaux sanguins et peut entraîner des complications mortelles telles qu'une maladie coronarienne et un accident vasculaire cérébral. Les maladies cardiovasculaires sont la cause la plus fréquente de décès chez les personnes atteintes de diabète. L'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie et d'autres facteurs de risque contribuent à augmenter le risque de complications cardiovasculaires (**Belfiore & Mogensen, 2000**).

Néphropathie diabétique : causée par des lésions des petits vaisseaux sanguins dans les reins, ce qui entraîne une diminution de l'efficacité des reins ou leur défaillance totale. Les maladies rénales sont beaucoup plus fréquentes chez les personnes diabétiques que chez les personnes non diabétiques. Le maintien d'une glycémie et d'une pression artérielle proches de la normale peut réduire considérablement le risque de maladie rénale (**Yamagishi, 2018**).

Neuropathie diabétique : le diabète peut endommager les nerfs de l'ensemble de l'organisme lorsque la glycémie et la pression artérielle sont trop élevées. Cela peut entraîner des problèmes de digestion, de dysfonctionnement érectile et de nombreuses autres fonctions. Parmi les zones les plus fréquemment touchées figurent les extrémités, en particulier les pieds. Les lésions nerveuses dans ces zones sont appelées neuropathie périphérique et peuvent entraîner des douleurs, des picotements et une perte de sensibilité. La perte de sensibilité est particulièrement importante car elle peut permettre à des blessures de passer inaperçues, entraînant des infections graves et d'éventuelles amputations. Les personnes diabétiques présentent un risque d'amputation qui peut être plus de 25 fois supérieur à celui des personnes non diabétiques. Toutefois, grâce à une prise en charge complète, une grande partie des amputations liées au diabète peuvent être évitées. Même en cas d'amputation, la jambe restante et la vie de la personne peuvent être sauvées par un bon suivi assuré par une équipe spécialisée dans le traitement des pieds. Les personnes atteintes de diabète doivent examiner régulièrement leurs pieds (**Bonora & DeFronzo, 2018**).

Rétinopathie diabétique : la plupart des personnes atteintes de diabète développeront une forme de maladie oculaire entraînant une baisse de la vision ou la cécité. Des taux de glucose sanguin constamment élevés, associés à une pression artérielle et un taux de cholestérol élevés, sont les principales causes de la rétinopathie. La rétinopathie peut être prise en charge grâce à des contrôles réguliers de la vue et au maintien des taux de glucose et de lipides dans les normes (**Belfiore & Mogensen, 2000**).

Complications de la grossesse : Les femmes atteintes de diabète, quel que soit leur type, risquent un certain nombre de complications pendant la grossesse si elles ne surveillent pas et ne gèrent pas soigneusement leur état. Pour éviter que les organes du fœtus ne soient endommagés, les femmes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 doivent atteindre des taux de glucose cibles avant la conception. Toutes les femmes atteintes de diabète pendant la grossesse, qu'il s'agisse de diabète de type 1, de type 2 ou gestationnel, doivent s'efforcer d'atteindre des taux de glycémie cibles tout au long de la grossesse afin de minimiser les complications. Une glycémie élevée pendant la grossesse peut entraîner une prise de poids excessive du fœtus. Cela peut entraîner des problèmes lors de l'accouchement, un traumatisme pour l'enfant et la mère, et une chute soudaine de la glycémie pour l'enfant après la naissance. Les enfants qui sont exposés pendant longtemps à une glycémie élevée dans l'utérus courent un risque plus élevé de développer un diabète à l'avenir (**Yamagishi, 2018**).

Complications bucco-dentaires : Les personnes diabétiques présentent un risque accru d'inflammation des gencives (parodontite) si leur glycémie n'est pas correctement contrôlée. La parodontite est une cause majeure de perte de dents et est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Il convient d'instaurer des contrôles bucco-dentaires réguliers afin d'assurer un diagnostic précoce, en particulier chez les personnes dont le diabète n'a pas encore été diagnostiqué, et une prise en charge rapide de toute complication bucco-dentaire chez les personnes diabétiques. Des visites annuelles sont recommandées en cas de symptômes de maladie des gencives, tels que des saignements lors du brossage des dents ou des gencives gonflées (**Bonora & DeFronzo, 2018**).

II.5. Prévention du diabète

À l'heure actuelle, le diabète de type 1 ne peut être prévenu. Les facteurs environnementaux susceptibles de déclencher le processus de destruction des cellules productrices d'insuline de l'organisme font encore l'objet de recherches.

Bien qu'il existe un certain nombre de facteurs qui influencent le développement du diabète de type 2, il est évident que les plus influents sont les comportements de style de vie communément associés à l'urbanisation. Il s'agit notamment de la consommation d'aliments malsains et de modes de vie inactifs avec un comportement sédentaire. Des études menées dans différentes parties du monde ont établi que la modification du mode de vie par l'activité physique et/ou une alimentation saine peut retarder ou prévenir l'apparition du diabète de type 2 (**Voir figure 7**).

Les modes de vie modernes se caractérisent par l'inactivité physique et de longues périodes de sédentarité. Les interventions communautaires peuvent atteindre les individus et les familles par le biais de campagnes, d'éducation, de marketing social et encourager l'activité physique à l'intérieur et à l'extérieur de l'école et du lieu de travail. La Fédération internationale du diabète recommande de pratiquer une activité physique au moins trois à cinq jours par semaine, pendant au moins 30 à 45 minutes (**Alkhatib & Tuomilehto, 2019**).

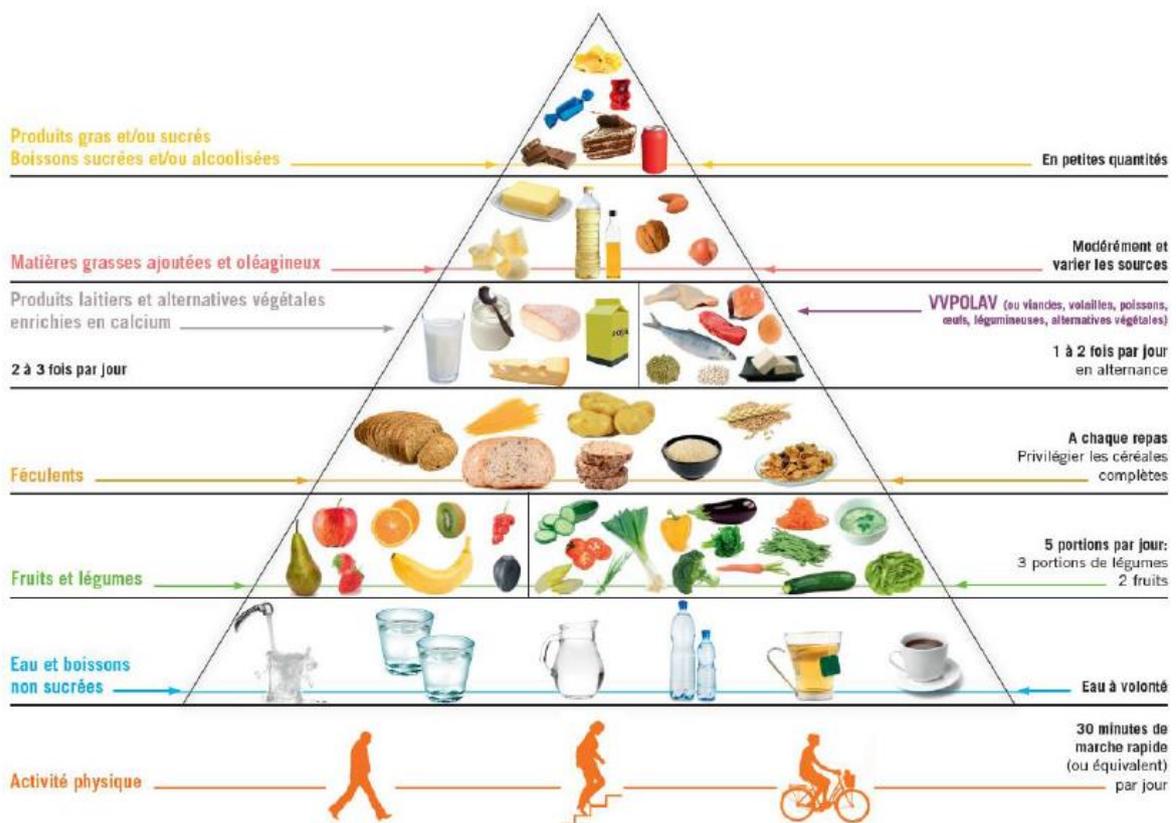


Figure 7. La pyramide du régime alimentaire pour diabétique (**Monnier & Schlienger, 2018**).

II.6. Recommandations de la Fédération internationale du diabète pour un régime alimentaire sain pour la population générale

1. Choisissez de l'eau, du café ou du thé plutôt que des jus de fruits, des sodas ou d'autres boissons sucrées.
2. Manger au moins trois portions de légumes par jour, dont des légumes à feuilles vertes.
3. Manger jusqu'à trois portions de fruits frais par jour.
4. Choisissez des noix, un fruit frais ou un yaourt non sucré pour le goûter.
5. Choisir des morceaux maigres de viande blanche, de volaille ou de fruits de mer plutôt que de la viande rouge ou transformée.
6. Choisir le beurre de cacahuète au lieu de la pâte à tartiner au chocolat ou de la confiture.
7. Choisir du pain, du riz ou des pâtes à base de céréales complètes plutôt que du pain, du riz ou des pâtes blanches.
8. Choisir des graisses insaturées (huile d'olive, huile de colza, huile de maïs ou huile de tournesol) plutôt que des graisses saturées (beurre, ghee, graisse animale, huile de coco ou huile de palme) (**Alberti *et al.*, 2007**).

CHAPITRE III

Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance

I. Introduction

L'insuline abaisse la glycémie en facilitant l'absorption du glucose, principalement dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux, et en inhibant la production endogène de glucose par le foie. Dans les états insulino-résistants, ces organes ne répondent pas correctement à l'insuline, provoquant ainsi une hyperglycémie et une augmentation réactive de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques. L'élévation du taux d'insuline ne peut compenser la mauvaise réponse insulinique que pendant un temps limité, mais elle altère en revanche la résistance à l'insuline. Ce cercle vicieux conduit finalement à la perturbation de l'équilibre fragile entre la fonction des cellules β et la résistance périphérique à l'insuline et aboutit finalement à la manifestation clinique du diabète de type 2 (**Petersen & Shulman, 2018**).

II. Signalisation de l'insuline

L'insuline joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques. Ses effets résultent de sa liaison à un récepteur membranaire spécifique exprimé en priorité sur ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux. Ce récepteur possède une activité tyrosine-kinase qui permet une autophosphorylation du récepteur puis la phosphorylation sur des résidus tyrosine des protéines substrats, protéines IRS (insulin receptor substrates) en priorité, et la création de complexes macromoléculaires d'activation à proximité du récepteur (**Voir figure 8**). Les deux voies majeures d'activation sont celles de la phosphatidylinositol-3 kinase, activant la protéine kinase B et impliquée en priorité dans les effets métaboliques, et la voie des MAP mitogenactivated protein-kinases, impliquée en priorité dans les effets nucléaires, la croissance et la différenciation. Cependant, l'activation d'un effet spécifique de l'insuline met fréquemment en jeu une conjonction de ces deux voies ainsi que d'autres voies intracellulaires, rendant ainsi compte de la pléiotropie et de la spécificité du signal. Le contrôle négatif du signal de l'insuline peut venir de la dégradation de l'hormone ou de la déphosphorylation du récepteur. Surtout, il va provenir de la phosphorylation de résidus sérine/thréonine sur le récepteur et les protéines IRS. Cette phosphorylation peut être activée par de nombreux acteurs impliqués en pathologie dans la résistance à l'insuline, comme un hyperinsulinisme, le TNF α (tumor necrosis factor α) ou les acides gras libres libérés en excès par le tissu adipeux et transformés dans la cellule en acyl coenzyme A. Un rôle délétère des molécules libérées par le tissu adipeux est proposé dans la genèse de l'insulinorésistance hépatique et musculaire présente dans le diabète de type 2, l'obésité et le syndrome métabolique (**Czech, 2017**).

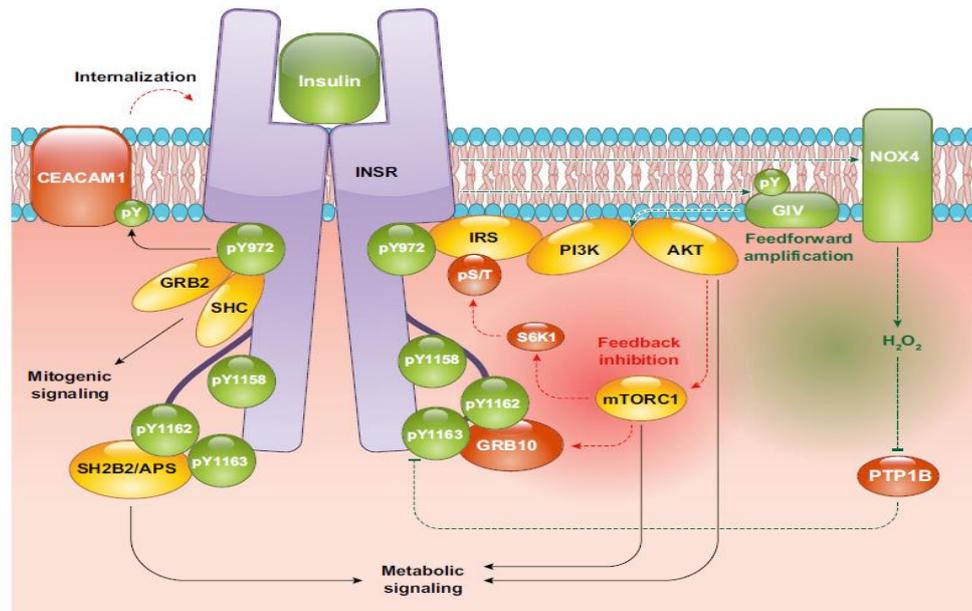


Figure 8. La voie de signalisation de l'insuline (Capeau, 2003).

III. Étiologie

L'étiologie de l'insulino-résistance peut être divisée en trois catégories : acquise (excès de tissu adipeux, vieillissement, sédentarité, déséquilibre nutritionnel et lipotoxicité due à un excès d'acides gras libres circulants), héréditaire (syndrome d'Alstrom, syndrome de Rabson-Mendenhall et syndrome de Werner) et mixte. La grande majorité des personnes présentant une résistance à l'insuline entrent dans les catégories acquises (Yaribeygi *et al.*, 2019).

IV. Épidémiologie

L'évaluation épidémiologique de la résistance à l'insuline est généralement mesurée par rapport à la prévalence du syndrome métabolique. Les données de l'enquête réalisée par the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III suggèrent que le syndrome de résistance à l'insuline est très courant. Il touche environ 24 % des adultes américains de plus de 20 ans. Bien qu'il y ait eu une augmentation rapide de l'obésité et du diabète de type 2 chez les enfants, aucun consensus n'a été atteint sur les critères de diagnostic de la résistance à l'insuline dans la population pédiatrique à l'heure actuelle. D'un point de vue démographique, la résistance à l'insuline touche toutes les ethnies, mais les données sur les comparaisons entre les différents groupes ethniques sont limitées (Haeusler *et al.*, 2018).

V. Physiopathologie

Les trois principaux sites de résistance à l'insuline sont le muscle, le foie et le tissu adipeux.

On suppose que la résistance à l'insuline commence dans le tissu musculaire par une modification inflammatoire à médiation immunitaire et un excès d'acides gras libres, entraînant un dépôt ectopique de lipides. Les muscles assurent jusqu'à 70 % de l'élimination du glucose. Lorsque l'absorption musculaire est altérée, l'excès de glucose retourne au foie, ce qui augmente la lipogenèse de novo et les acides gras libres en circulation, contribuant ainsi au dépôt de graisse ectopique et à la résistance à l'insuline (**Perry *et al.*, 2015**).

V.1. Tissu adipeux

En utilisant la technique du clamp hyperinsulinémique-euglycémique, les chercheurs ont déterminé que la lipolyse est la plus sensible à l'insuline. L'incapacité de l'insuline à supprimer la lipolyse dans le tissu adipeux insulino-résistant, en particulier le tissu adipeux viscéral, augmente les acides gras libres en circulation. Des niveaux plus élevés d'acides gras libres circulants affectent directement le métabolisme du foie et des muscles, exacerbant encore la résistance à l'insuline (**Samuel & Shulman, 2016**).

V.2. Tissu musculaire

Après l'absorption d'une charge calorique et sa conversion en glucose, le muscle est le principal site d'utilisation du glucose, représentant jusqu'à 70 % de l'absorption tissulaire de glucose. En cas de charge calorique excessive, l'absorption du glucose par le muscle dépasse sa capacité, et l'excès de glucose retourne au foie où il déclenche la lipogenèse. L'augmentation de la lipogenèse hépatique accroît la production de triglycérides et d'acides gras libres, entraînant un dépôt de graisse ectopique dans le foie, les muscles et le tissu adipeux. En conséquence, la résistance à l'insuline augmente ainsi que la production de marqueurs inflammatoires (**Petersen *et al.*, 2016**).

V.3. Tissu hépatique

La résistance à l'insuline dans les muscles entraîne une augmentation de l'apport de glucose au foie, ce qui déclenche la lipogenèse, avec l'inflammation associée, et le dépôt de lipides ectopiques. La résistance à l'insuline dans le tissu adipeux entraîne une lipolyse accrue dans les adipocytes, ce qui se traduit par une augmentation des acides gras libres circulants et amplifie encore la stéatose et la résistance à l'insuline dans le tissu musculaire.

En présence d'un apport calorique, l'insuline réduit la production hépatique de glucose via l'inhibition de la glycogénolyse, limitant ainsi l'augmentation de glycémie postprandiale.

En cas de résistance à l'insuline, ce mécanisme de rétroaction est altéré et la production hépatique de glucose continue, même si la glycémie postprandiale est élevée. La glucotoxicité, associée à des taux de glucose élevés, contribue encore à la résistance à l'insuline (**Boucher et al., 2014**).

VI. Évaluation

La grande variation dans la sensibilité à l'insuline a été notée très tôt après la découverte de l'insuline. Étant donné que la sensibilité à l'insuline joue un rôle important en physiologie, en pathologie et en pharmacologie, l'importance de pouvoir la mesurer fut vite reconnue. La sensibilité à l'insuline, qui peut être altérée autant chez les individus avec une intolérance au glucose que chez les individus avec une tolérance normale, est un paramètre d'une grande utilité comme marqueur de risque du diabète et de maladies cardiovasculaires. Pour ces raisons, plusieurs techniques de mesure de sensibilité à l'insuline ont été développées. Les techniques suivantes sont utilisées : la mesure de l'insulinémie à jeun, le test de tolérance orale au glucose, le test de suppression insulinique, le clamp euglycémique hyperinsulinémique, le clamp hyperglycémique, la modélisation mathématique d'une hyperglycémie provoquée intraveineuse, la modélisation mathématique d'une perfusion continue intraveineuse de glucose, le modèle mathématique homéostatique HOMA et le QUICKI (Quantitative Insulin sensitivity Check Index). Les méthodes varient dans leur complexité et leur sensibilité et le choix parmi celles-ci dépend de la nature de l'information requise (**Lee et al., 2022**).

VI.1. Le clamp euglycémique-hyperinsulinémique

La méthode de référence pour mesurer la résistance à l'insuline est la technique du clamp euglycémique-hyperinsulinémique, en général, le clamp consiste en une infusion intraveineuse continue d'insuline administrée dans le but d'augmenter le niveau d'insuline plasmatique à une concentration prédéterminée, habituellement de l'ordre de 40mU/min par kg et/ou 400mU/min par m² de surface corporelle, menant à des niveaux stables d'insulinémie autour de 100 et 1000 mU/L. Ces concentrations permettent de mesurer le Km et le Vmax de l'insuline sur l'utilisation du glucose. Des échantillons sanguins artériels ou artérialisés sont prélevés à des intervalles fréquents pour mesurer la concentration de glucose et déterminer le débit d'infusion de glucose pour maintenir la glycémie à la valeur ciblée. Finalement, après avoir atteint un état stable (au moins 120 mm), le débit d'infusion de glucose (M) est égal au débit d'utilisation du glucose par

les tissus, assumant que les niveaux d'insuline plasmatiques sont suffisamment élevés pour supprimer complètement la production hépatique de glucose.

M est donc un indicateur directement proportionnel à la sensibilité des tissus périphériques, principalement des muscles squelettiques, à l'action de l'insuline. La comparaison des résultats obtenus chez des sujets ayant des glycémies différentes nécessite de faire appel à la notion de clairance métabolique du glucose (MCR), calculée en divisant M par le niveau glycémique correspondant (Petersen *et al.*, 2017)

VII. Traitement et prise en charge

VII.1. Intervention intensive sur le mode de vie

L'intervention sur le mode de vie représente l'essentielle du traitement de l'insulinorésistance. L'intervention diététique doit inclure une combinaison de restriction calorique et de réduction des glucides à index glycémique élevé. L'activité physique améliore à la fois la dépense calorique et la sensibilité à l'insuline dans le tissu musculaire. Les personnes présentant une résistance à l'insuline ont un risque élevé de développer un diabète de type 2. L'intervention sur le mode de vie était une intervention à la fois significative et rentable pour la prévention du diabète chez les adultes à haut risque.

- Une thérapie diététique avec réduction du sodium, réduction des graisses, restriction calorique et la prise en considération de l'indice glycémique des aliments.
- Une perte de poids de 7 % réduit l'apparition du diabète de type 2 de 58 % (Szendroedi *et al.*, 2014).

VII.2. Interventions pharmacologiques pour la gestion de la glycémie

La metformine : elle est considérée comme une thérapie de première ligne pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 et son utilisation est approuvée pour le syndrome des ovaires polykystiques. Plusieurs études ont montré que l'ajout de la metformine et des interventions sur le mode de vie combinées étaient médicalement utiles et rentables tant que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 30 (Tokarz *et al.*, 2018).

La chirurgie : Une intervention chirurgicale sous la forme d'une sleeve gastrectomie, d'un anneau gastrique et d'un bypass gastrique est possible pour les obèses.

La perte de graisse excédentaire associée à la chirurgie bariatrique améliore la sensibilité à l'insuline et prévient le diabète de type 2 (Petersen & Shulman, 2017).

CHAPITRE IV

Syndrome métabolique

I. Introduction

Le syndrome métabolique correspond à l'association, chez un individu, d'une obésité, d'une insulino-résistance, d'une hyperglycémie, d'une dyslipidémie et d'une pression artérielle élevée (**Voir figure 8**). Par définition, le terme syndrome (du grec *sundromê* qui signifie [concoeur]) désigne un ensemble de signes cliniques ou de symptômes qu'un individu est susceptible de présenter lors de certaines maladies ou dans des circonstances cliniques d'écart à la norme pas nécessairement pathologique. De plus, le syndrome se distingue traditionnellement de la maladie par l'absence de cause spécifique. Le métabolisme (du grec *meta* qui signifie [changement, participation] et *ballên* qui signifie [lancer]) définit l'ensemble des réactions biochimiques comprises dans la fonction de nutrition, grâce auxquelles un organisme est maintenu en vie. Les métabolismes des glucides et des lipides constituent les principales voies du métabolisme énergétique (**Persinet, 2011**).

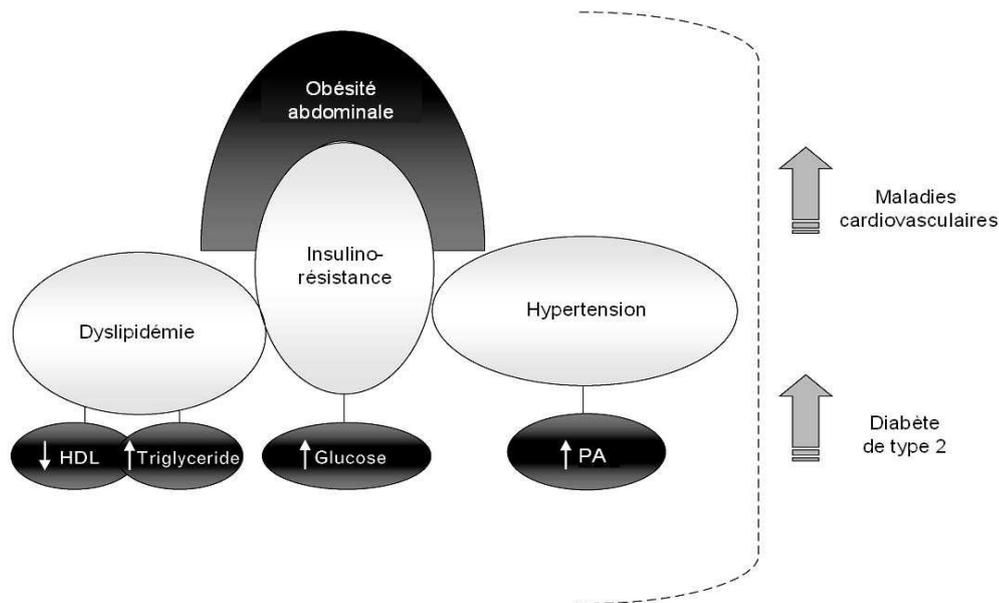


Figure 9. Composantes du syndrome métabolique et morbidité associée (**Doria & Abumrad, 2008**).

II. Définition de syndrome métabolique selon la Fédération Internationale du Diabète

La Fédération Internationale du Diabète (FID) a proposé récemment une nouvelle définition dite de «consensus» du syndrome métabolique (**Voir figure 9**).

Selon cette définition, une personne a un syndrome métabolique si elle présente une obésité abdominale (considérée comme un pré-requis et définie par un tour de taille > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l'homme) et, en plus, au moins deux autres facteurs de risque parmi : 1) une élévation des concentrations de triglycérides à jeun 1.7 mmol/l; 2) une diminution du taux de cholestérol HDL < 1.3 mmol/l chez la femme et < 1.00 mmol/l chez l'homme; 3) une augmentation de la pression artérielle 130/ 85 mm Hg; et 4) une élévation de la glycémie à jeun 100 mg/dl (Alberti *et al.*, 2005).



Figure 10. Définition du syndrome métabolique (F.I.D., 2005).

III. La prévalence du Syndrome Métabolique

Les caractéristiques du syndrome métabolique s'observent chez certains enfants et adolescents, mais la prévalence du Smet augmente avec l'âge. La plus forte prévalence est observée chez des personnes âgées, bien que la fréquence augmente rapidement chez des personnes d'âge moyen en parallèle et de façon légèrement retardée par rapport au développement de l'obésité. Aux Etats-Unis, approximativement un tiers de personnes en surpoids ou obèses manifeste le

syndrome métabolique (**Ford, 2005**). Plusieurs groupes ethniques, surtout hispaniques et sud asiatiques y sont particulièrement exposés. Les hommes noirs présentent une faible fréquence de ce syndrome par rapport aux hommes blancs, vraisemblablement à cause de la faible prévalence de dyslipidémie athérogénique, en revanche les hommes noirs sont très exposés à l'hypertension et au diabète de type 2 (**Ntougou, 2012**).

Le taux de prévalence du syndrome métabolique en Algérie est de 26,33 % et concerne 32,7 % des Algérienne, indique une enquête médicale nationale dont les résultats ont été annoncés, cette enquête réalisée dans 16 wilayas, sur la base d'un échantillon de 4818 personnes âgées entre 35 et 70 ans, ont été présentées par le docteur ATEK MADJID, épidémiologiste auprès de l'Institut national de la santé publique, lors de la deuxième journée du congrès de la SAMEV (**ATEK, 2008**).

IV. Facteurs de risques de syndrome métabolique

Les causes du syndrome métabolique sont multifactorielles et schématiquement, reconnaissent deux grandes origines (**Voir figure 10**) : un terrain de prédisposition (génétique ou acquis in utero) et une influence environnementale (**Lakka et al., 2002**).

IV.1. La prédisposition génétique

L'histoire génétique de l'espèce humaine a laissé à l'homme actuel un héritage qui est en partie responsable de l'augmentation de la prévalence de l'obésité de nos jours. En effet, l'espèce humaine a dû faire face pendant des millénaires à des périodes de disette et de famine, et la sélection naturelle a favorisé la survie d'individus dotés de gènes d'épargne qui facilitent le stockage énergétique. Hélas, ces mêmes gènes jouent un rôle délétère en cas d'abondance alimentaire et prédisposent alors à l'obésité et au syndrome métabolique (**Persinet, 2011**).

IV.2. Influence environnementale

Sur ce terrain de prédisposition, il ne fait aucun doute que les facteurs d'environnement jouent un rôle majeur. Ils expliquent, à eux seuls, l'importante augmentation de la prévalence du syndrome métabolique observée dans les dernières décennies. La diminution des dépenses énergétiques face à des apports alimentaires excessifs va conduire à une surcharge pondérale puis à une obésité. Pour des raisons qui sont encore mal comprises, un bilan énergétique positif, lié à un apport calorique excessif et/ou une réduction des dépenses énergétiques, conduit souvent à un excès d'accumulation de graisses dans les adipocytes intra-abdominaux. De plus, la

sédentarité aggrave l'insulinorésistance dans le muscle squelettique. C'est également le cas d'une alimentation trop riche en graisses saturées (**Ligue Cardiologique Belge, 2007**).

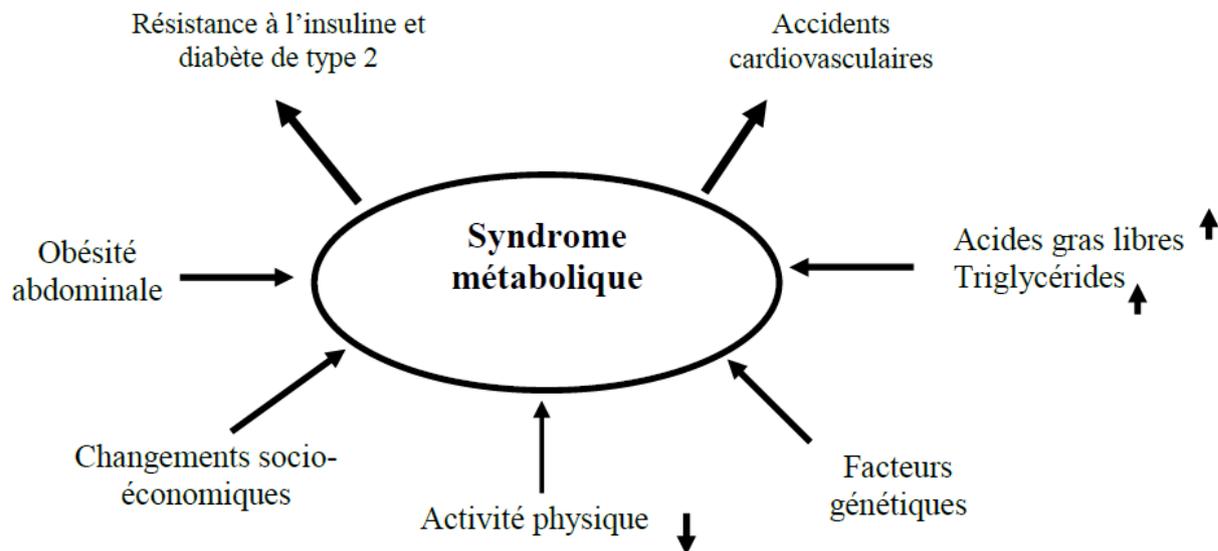


Figure 11. Les facteurs de risques impliqués dans la genèse du syndrome métabolique (**Bosshard, 2008**).

V. Physiopathologie du syndrome métabolique

Dans les années 1980, l'association de la résistance à l'insuline avec différentes composantes du Smet a conduit à lui attribuer un rôle de pivot (**Voir figure 11**). Cette association était étayée par la mise en évidence de mécanismes physiopathologiques pouvant sous-tendre ces relations. Dès cette époque, le rôle déterminant de l'obésité et plus particulièrement de l'obésité abdominale était cependant soulevé. Au delà de son implication dans le déterminisme de la résistance à l'insuline, l'obésité pourrait intervenir plus directement pour favoriser certaines composantes du Smet (**Cruz et al., 2004**).

Il apparaît aujourd'hui qu'en fait la résistance à l'insuline et l'obésité interagissent probablement et jouent toutes les deux un rôle déterminant dans la genèse du syndrome métabolique chez l'adulte et chez l'adolescent. La présence prédominante de l'une ou l'autre contribue probablement à expliquer, avec d'autres facteurs tels que les facteurs génétiques, la très grande hétérogénéité phénotypique de ce syndrome (**Coon & Tucker, 2002**).

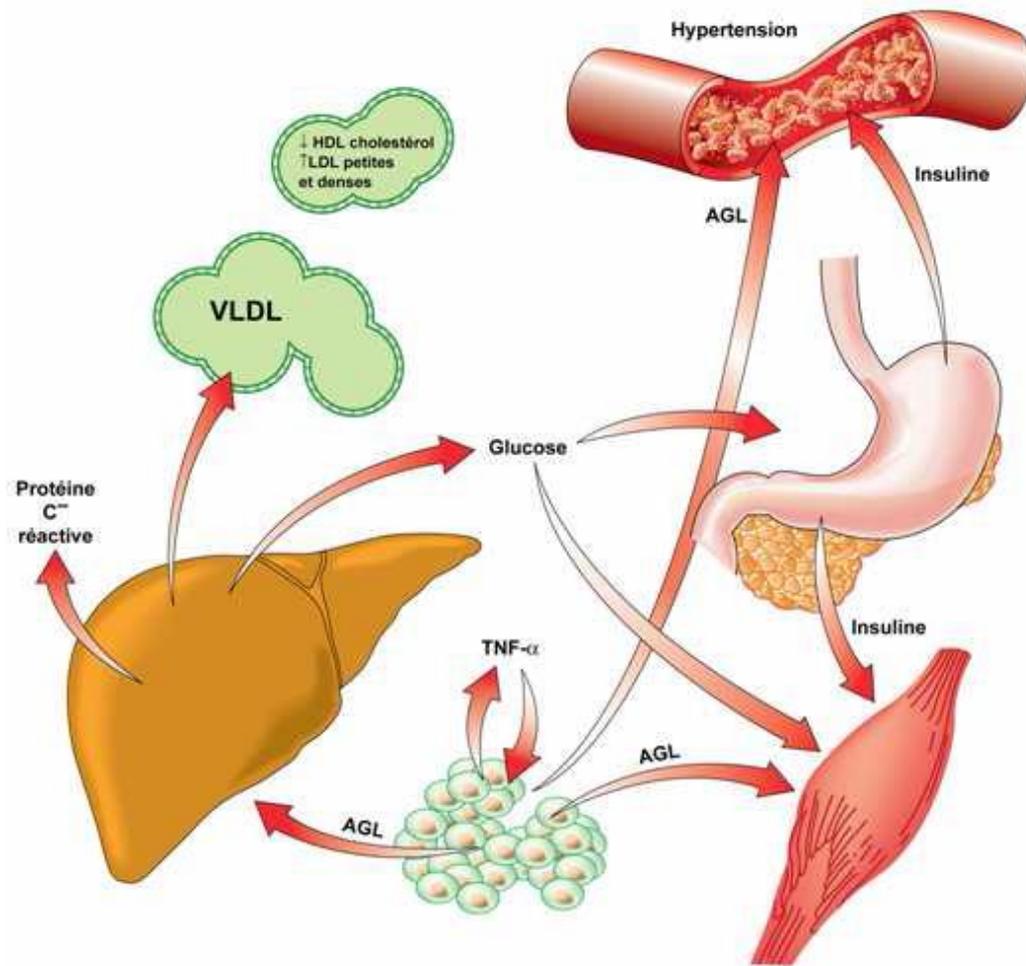


Figure 12. Physiopathologie du syndrome métabolique (Jullien, 2008).

VI. Alimentation et syndrome métabolique

Notre alimentation s'est considérablement transformée ces dernières décennies. L'évolution de l'offre alimentaire et de nos choix se solde entre autres par un déséquilibre des différentes familles d'acides gras dans l'alimentation. La consommation de viande et de fromage a augmenté, celle de céréales a diminué, et si l'utilisation domestique de graisses animales ajoutées a baissé au profit des graisses végétales, la consommation de plats tout préparés et de « junk food » ainsi que les repas pris à l'extérieur favorisent un apport d'acides gras saturés (AGS) élevé aux dépens des acides gras polyinsaturés (AGPI) et monoinsaturés (AGMI). Cette évolution explique que certains acides gras essentiels, aux premiers rangs desquels l'acide linoléique, (C18 :2 n-6) et l'acide linoléique (C18 :3 n-3) sont apportés en moindre quantité ou dans une proportion inadéquate (le rapport n-6/n-3 recommandé est de 5).

La faible consommation de poisson et la modification du type de nourriture (plus riche en n-6), fournie aux animaux d'élevages (bovins, poissons, volailles), avec un impact sur les caractéristiques des productions, (lait, oeufs) en sont des éléments d'explication. Une étude menée chez 97 hommes montre que la composition en acides gras des triglycérides est associée à plusieurs des composantes du syndrome métabolique. Plus particulièrement, l'acide gamma-linolénique est associé négativement aux triglycérides plasmatiques, à la pression artérielle et positivement au HDL-cholestérol. Une autre étude indique que les sujets présentant un syndrome métabolique ont une proportion d'AGS plasmatiques plus importante que ceux ne présentant pas de syndrome métabolique (**Tremblay *et al.*, 2004**).

CHAPITRE V

**Physiopathologie de
l'hypoglycémie**

I. Introduction

L'hypoglycémie est souvent définie par une concentration de glucose dans le plasma inférieure à 70 mg/dL. Contrairement aux autres tissus de l'organisme, le cerveau dépend d'un apport régulier de glucose artériel pour assurer une fonction métabolique adéquate. Des complications potentielles peuvent survenir en cas d'interruption de l'apport en glucose. C'est pourquoi des mécanismes de protection contre l'hypoglycémie ont été développés dans l'organisme. Pendant les états de jeûne, les niveaux de glucose sérique sont maintenus par la gluconéogenèse et la glycogénolyse dans le foie. La gluconéogenèse est la voie par laquelle le glucose est généré à partir de sources non glucidiques. Ces sources non glucidiques peuvent être des protéines, des lipides, du pyruvate ou du lactate. En revanche, la glycogénolyse est la dégradation du glycogène stocké en produits de glucose. La glycogénolyse se produit en grande partie dans les hépatocytes (foie) et les myocytes (muscle). L'hypoglycémie est le plus souvent observée chez les patients dont le diabète fait l'objet d'une intervention pharmacologique. Parmi ce groupe, les patients atteints de diabète de type 1 sont trois fois plus susceptibles de souffrir d'hypoglycémie que les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'ils reçoivent un traitement (Cryer, 2021).

II. Étiologie

Chez les patients qui ne sont pas diabétiques, l'hypoglycémie est rare, mais lorsqu'elle se produit, il existe quelques causes principales : pharmacologique, alcool, maladie grave, déficiences hormonales contre-régulatrices et tumeurs. La plupart des cas d'hypoglycémie surviennent chez des patients diabétiques qui font l'objet d'une intervention thérapeutique avec les hypoglycémifiants. Les médicaments sont la cause la plus fréquente d'hypoglycémie. Les patients non diabétiques dont la fonction hépatique est intacte présentent rarement une hypoglycémie à jeun en raison des mesures préventives de contre-régulation. L'alcool inhibe la gluconéogenèse dans l'organisme mais n'affecte pas la glycogénolyse. Ainsi, l'hypoglycémie survient après plusieurs jours de consommation d'alcool, et après l'épuisement des réserves de glycogène. Également, en cas de maladie hépatique en phase terminale, de septicémie, de famine ou d'insuffisance rénale, l'utilisation du glucose est supérieure à l'apport en glucose, à la glycogénolyse et/ou à la néoglucogenèse. Le résultat de ce déséquilibre induit une hypoglycémie. Des déficiences en hormones de contre-régulation peuvent se produire comme dans les états d'insuffisance surrénale. L'hypoglycémie associée à de telles déficiences est rare. Les tumeurs non liées aux îlots de Langerhans peuvent également provoquer une hypoglycémie par une sécrétion accrue du facteur de croissance 2 de type insuline (IGF-2). L'IGF-2 augmente l'utilisation du glucose, ce qui peut entraîner une hypoglycémie.

Les insulinomes sont des tumeurs hyperfonctionnelles des cellules des îlots de Langerhans associées à une sécrétion accrue d'insuline. Ils peuvent mettre en danger la vie du patient et se manifestent principalement par une hypoglycémie matinale à jeun (**Veneman, 2013**).

III. Épidémiologie

L'hypoglycémie est fréquente dans le diabète de type 1, en particulier chez les patients recevant une insulinothérapie intensive. Les événements hypoglycémiques sévères se situeraient entre 62 et 320 épisodes pour 100 patients par année dans le diabète de type 1. Les patients atteints de diabète de type 2 présentent des hypoglycémies relativement moins fréquentes que les patients atteints de diabète de type 1. Cela peut être dû, en partie, à des pharmacothérapies qui n'induisent pas d'hypoglycémie comme la metformine. L'incidence des hypoglycémies chez les patients atteints de diabète de type 2 serait d'environ 35 épisodes pour 100 patients par année. Aucune différence significative n'est signalée dans les incidents en fonction du sexe (**Spanakis et al., 2018**).

IV. Physiopathologie

L'organisme dispose de mécanismes de contre-régulation intrinsèques pour prévenir les épisodes d'hypoglycémie. Tous ces mécanismes comprennent une interaction d'hormones et de signaux neurologiques visant à réguler la libération d'insuline endogène, à augmenter la production hépatique de glucose et à modifier l'utilisation périphérique du glucose. La diminution de la production d'insuline en réponse à un faible taux de glucose sérique n'est pas la première ligne de défense de l'organisme contre l'hypoglycémie. Pour que la production endogène de glucose ait lieu, en particulier la glyco-génolyse hépatique, de faibles taux d'insuline sont nécessaires. Lorsque la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline par les cellules bêta diminue également, ce qui entraîne une augmentation de la gluconéogenèse hépatique/rénale et de la glyco-génolyse hépatique. La glyco-génolyse maintient les taux de glucose sérique pendant 8 à 12 heures, jusqu'à ce que les réserves de glycogène soient épuisées. Au fil du temps, la gluconéogenèse hépatique contribue davantage au maintien de l'euglycémie en cas de besoin. D'autres mesures de contre-régulation se produisent généralement lorsque le taux de glucose sérique diminue au-delà de la plage physiologique, comme la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. Si l'augmentation du glucagon ne permet pas d'atteindre l'euglycémie, l'épinéphrine est sécrétée. Ces trois mesures de contre-régulation interviennent dans la phase aiguë de l'hypoglycémie. Parfois, les mécanismes de contre-régulation mentionnés précédemment peuvent ne pas résoudre l'hypoglycémie.

À ce stade, d'autres mesures de contre-régulation sont utilisées sous forme d'hormone de croissance et de cortisol. La libération de ces deux hormones est observée dans un état hypoglycémique prolongé (**Davis et al., 2021**).

V. Évaluation

L'évaluation d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse, et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la **triade de Whipple**.

Dans cette définition, deux points méritent l'attention :

- Les symptômes et la glycémie basse doivent être simultanés ;
- Les symptômes spécifiques de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénérergique qui accompagne l'hypoglycémie.

Ainsi, une glycémie basse isolée ne suffit pas à porter le diagnostic : la glycémie normale d'une femme après 72 heures de jeûne peut atteindre 0,30 g/L (1,7 mmol/L). La correction des symptômes après prise d'une boisson sucrée est, dans le cas général en dehors du diabète, de bien peu de spécificité.

Le niveau seuil de glycémie habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie en dehors du diabète est de 0,50 g/L (2,8 mmol/L). Chez le diabétique, la valeur retenue est de 0,60 g/L (3,3 mmol/L). Les autres analyses pertinentes à prendre en compte sont les taux d'insuline, de proinsuline et de C-peptide lors de tout épisode d'hypoglycémie suspectée (**Mathew & Thoppil, 2021**).

VI. Traitement et prise en charge

L'identification d'un patient hypoglycémique est essentielle en raison des effets indésirables potentiels, notamment le coma et/ou la mort. L'hypoglycémie sévère peut être traitée avec du dextrose intraveineux suivi d'une perfusion de glucose. Pour les patients conscients capables de prendre des médicaments par voie orale, des sources de glucides facilement absorbables (comme du jus de fruit) doivent être administrées. Pour les patients incapables de prendre des agents oraux, il faut administrer du glucagon. Le glucagon peut être administré par voie intramusculaire ou intranasale grâce aux nouvelles formulations disponibles. Une fois que le patient est éveillé, il faut lui donner une source de glucides complexes pour obtenir une euglycémie soutenue.

Une surveillance plus fréquente de la glycémie doit être effectuée afin d'exclure toute nouvelle baisse du taux de sucre dans le sang. La prise en charge non pharmacologique des hypoglycémies récurrentes passe par l'éducation du patient et la modification de son mode de vie. Si les changements de mode de vie ne sont pas efficaces pour prévenir d'autres épisodes d'hypoglycémie, il faut alors modifier l'intervention pharmacologique. Il faut conseiller aux patients de porter un bracelet ou un collier d'alerte médicale et d'avoir sur eux une source de glucose (gel, bonbons ou comprimés) en cas de symptômes (**Cameselle *et al.*, 1990**).

CHAPITRE VI

Métabolisme des lipoprotéines

I. Introduction

Les lipides, comme le cholestérol et les triglycérides, sont insolubles dans l'eau, ils doivent être transportés en association avec des protéines (lipoprotéines) dans la circulation sanguine. De grandes quantités d'acides gras provenant des repas doivent être transportées sous forme de triglycérides pour éviter une toxicité. Ces lipoprotéines jouent un rôle clé dans l'absorption et le transport des lipides alimentaires par l'intestin grêle, dans le transport des lipides du foie vers les tissus périphériques, et dans le transport des lipides des tissus périphériques vers le foie et l'intestin (transport inverse du cholestérol). Une fonction secondaire est le transport de vitamines liposolubles (ADEK) (Loving & Bruce, 2020).

II. Structure des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des particules complexes qui possèdent un noyau central hydrophobe de lipides non polaires, principalement des esters de cholestérol et des triglycérides. Ce noyau hydrophobe est entouré d'une membrane hydrophile constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines (Voir figure 12). Les lipoprotéines plasmatiques sont divisées en sept classes en fonction de leur taille, de leur composition lipidique et des apolipoprotéines (Palmisano *et al.*, 2018).

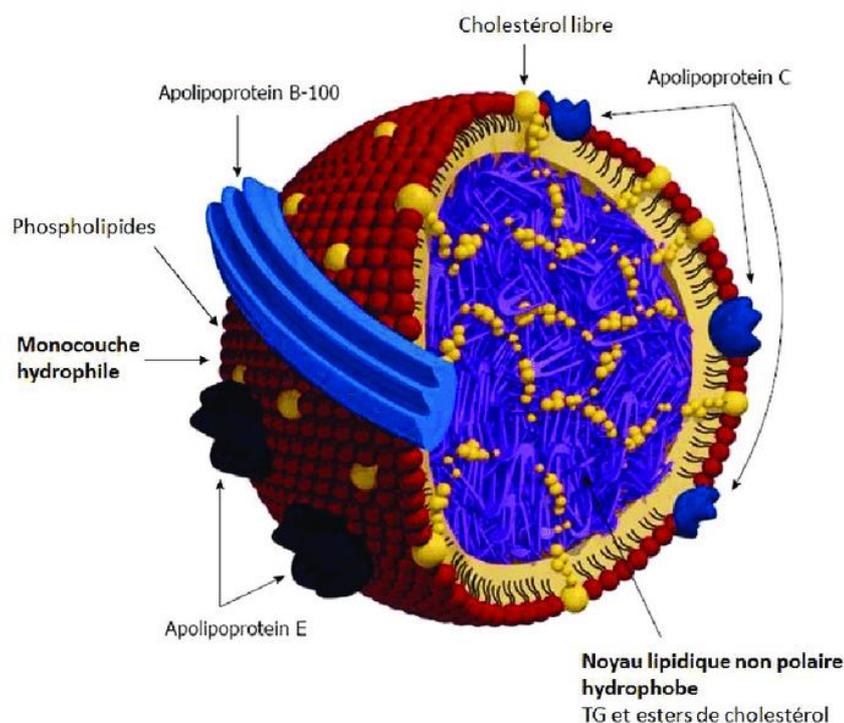


Figure 13. Structure d'une lipoprotéine (Rifai *et al.*, 2000).

III. Classification des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité selon leur comportement en ultracentrifugation en cinq groupes (**Voir tableau 1**). Ce sont des moins denses aux plus denses:

- Les chylomicrons constitués à 90% des triglycérides d'origine alimentaire, d'apoprotéines B48 (spécifique de cette catégorie), E, A, CI, CII et CIII.
- Les VLDL (Very low density lipoproteins) constitués à 60% des triglycérides d'origine endogène, d'apoprotéines B100, E, CI, CII et CIII.
- Les IDL (Intermediate density lipoproteins) riches en cholestérol, triglycérides et Apo E.
- Les LDL (Low density lipoproteins) constitués à 45% de cholestérol, d'apoprotéines B100 essentiellement CI, CII, CIII et E. Trois sous classes peuvent être individualisées dans un ordre croissant de densité : LDL-1, LDL-2 et LDL-3.
- Les HDL (High density lipoproteins) sont composés pour moitié des protéines dont les apolipoprotéines A1 et AII essentiellement. Elles peuvent être séparées selon leur densité en HDL2 et HDL3 (**Marais, 2019**).

Tableau 1. Classification des lipoprotéines.

Nom	Masse volumique (g/ml)	Diamètre (nm)	Pourcentage de protéine
Chylomicrons	< 0,95	100 - 1000	< 2
Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)	0,95 - 1,006	30 - 80	10
Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)	1,006 - 1,019	25 - 50	18
Lipoprotéines de basse densité (LDL)	1,019 - 1,063	18 - 28	25
Lipoprotéines de haute densité (HDL)	> 1,063	5 - 15	33

IV. Métabolisme des lipoprotéines (Voir figure 14)

IV.1. Métabolisme des chylomycrons

Sous l'action des enzymes pancréatiques et en présence d'acides biliaires, les lipides sont dégradés en AG, MG, CL et PL qui pénètrent dans les entérocytes. Dans les entérocytes, les AG et les MG sont réestérifiés en TG et le CL est estérifié en CE.

Les entérocytes synthétisent des lipoprotéines : les chylomicrons qui sont surtout riches en TG et qui possèdent à leur surface principalement 2 apoprotéines : l'apo B48 et l'apoAI. Le passage lymphatique des CM leur permet de capter l'apo E et l'apo CII.

Des lipoprotéines lipases sont synthétisés par le muscle et par le tissu adipeux, sont sécrétés dans le sang et se fixent au niveau de la paroi de l'endothélium. Au passage des CM, l'apo CII (cofacteur des LPL) stimule la LPL qui hydrolyse les TG en AG + glycérol.

Les AG pénètrent

- dans le muscle pour être oxydés (cycle de Lynen) et donner des acétylCoA qui pourront par l'intermédiaire du cycle de Krebs donner de l'ATP.
- dans le tissu adipeux où ils seront stockés sous forme de TG

L'hydrolyse des TG des CM provoque une modification de structure de la lipoprotéine qui se scinde en remnant (contenant des TG, du CE, l'apo E et l'apo B48) et en HDL discoïdes (contenant du CL, des PL, de l'apo CII et de l'apo AI)

Les remnants vont se fixer au foie par des récepteurs à l'apoE. Dans le foie, des lipases hépatiques vont dégrader les TG en AG qui serviront principalement à la resynthèse de nouveaux TG ou à fournir des acétylCoA. Le cholestérol servira principalement à la synthèse d'acides biliaires ou sera éliminé dans la bile (**Yu et al., 2019**).

IV.2. Métabolisme des VLDL et des LDL

Le foie est le principal lieu de synthèse du cholestérol et des TG. Afin de faire parvenir ces lipides aux tissus périphériques, il synthétise des lipoprotéine les VLDL (riches en TG, CE, apo E, apo CII et apo B100) qui sont sécrétés dans le sang. De la même façon que les chylomicrons, au passage dans les capillaires des tissus musculaires et adipeux, l'apo CII stimule la LPL qui hydrolyse les TG en AG qui fourniront de l'énergie pour le muscle et seront stockés dans le tissu adipeux.

Comme les chylomicrons, les VLDL se restructurent en IDL (qui contiennent de l'apo E, apo B100, du CE et des TG) et en HDL (apo AI, apo CII, CL, PL). La majorité des IDL sont captés par le foie par des récepteurs capables de reconnaître l'apo E et l'apo B (ces récepteurs sont distincts des récepteurs captant les remnants).

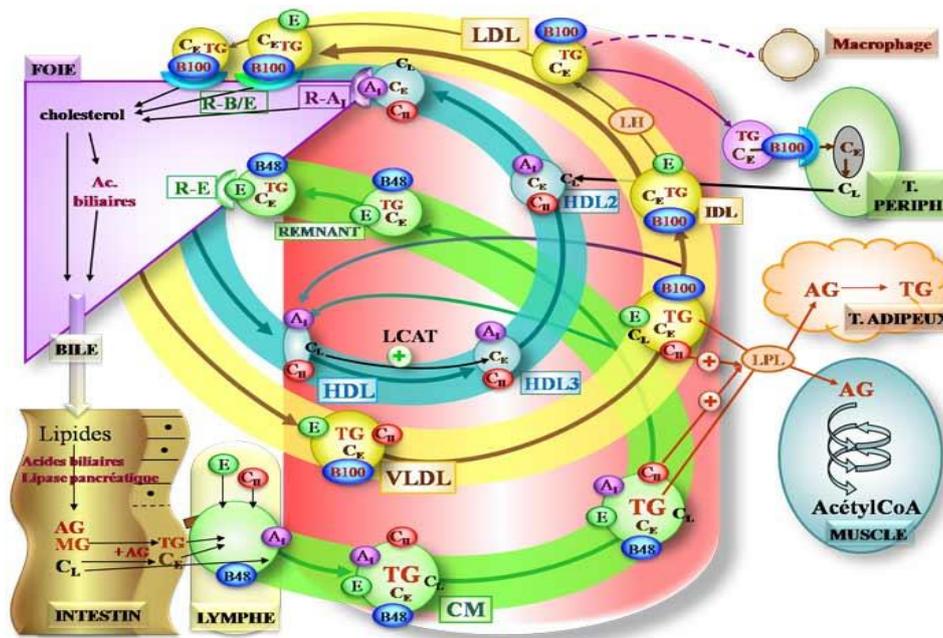
La fraction restante perd sont apo E et est hydrolysée par la lipase hépatique (libre dans le sang) qui libère des AG et du glycérol à partir des TG et forme des LDL (plus petite et relativement plus riche en CE et ne possédant plus que l'apo B100).

Ces LDL sont captés par les tissus périphériques et par le foie grâce aux récepteurs à l'apo B100 et libèrent leur cholestérol.

Certains LDL sont oxydés, ils ne peuvent plus être reconnu par les récepteurs à l'apo B100 et sont alors capté par les macrophages (récepteurs éboueurs (scavenger)) qui se transforment en cellules sumeuses et sont à la base de l'athérosclérose (Phillips *et al.*, 2018).

IV.3. Métabolisme des HDL

Les HDL ont 2 origines : synthèse hépatique et produit du métabolisme des CM et des VLDL. Ils sont riches en apo AI, apo CII (apo E pour ceux d'origine hépatique), en CL et PL. Dans le sang, un enzyme, la LCAT (lécithine cholestérol acyl transférase) estérifie le CL en CE qui devient totalement hydrophobe et pénètre au centre du HDL laissant ainsi de la place en périphérie pour capter du CL : les HDL deviennent des HDL3 sphériques. Les HDL 3 peuvent alors capter le cholestérol en excès au niveau des tissus périphérique (il deviennent des HDL 2) et le ramener au foie en se fixant sur les récepteurs à l'apo AI (Wang *et al.*, 2018).



AG = acide gras, MG = monoglycéride, TG = triglyceride, CL = cholestérol libre, CE = cholestérol estérifié, PL = phospholipide, CM = chylomicron, VLDL = very low density lipoprotein, IDL = intermediary density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein, LPL = lipoprotéine lipase, LH = lipase hépatique.

Figure 14. Métabolisme des lipoprotéines (Nazih & Bard, 2002).

CHAPITRE VII

Physiopathologie des dyslipoprotéïnémies

I. Introduction

Les anomalies du métabolisme lipidique sont à l'origine de perturbations biologiques avec des conséquences importantes en terme de santé publique. Elles sont en grande partie responsables du développement de l'athérome et des pathologies cardiovasculaires (**Mancini *et al.*, 2018**).

II. Définition de la dyslipidémie

C'est une augmentation permanente de la concentration plasmatique d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines. La dyslipidémie est une maladie asymptomatique qui résulte généralement des taux élevés de cholestérol. La dyslipidémie peut se présenter sous la forme de taux élevés de cholestérol, de LDL ou de triglycérides, ou d'un taux faible de HDL, ou encore d'une combinaison de ces anomalies (**Berberich & Hegele, 2017**).

III. Classification des dyslipidémies

Il peut s'agir d'une anomalie primaire en présence d'une dyslipidémie héréditaire ou secondaire dans le cadre d'une autre maladie affectant le métabolisme hormonal (p.ex. diabète, hypothyroïdie, syndrome de Cushing), le rein (syndrome néphrotique ou une autre maladie chronique du rein) ou le foie (stéatose hépatique) ou d'une anorexie mentale. La classification de l'OMS (**Voir tableau 2**) appelée aussi classification de FREDERICKSON est une classification phénotypique simple (**Marais, 2019**).

Tableau 2. Classification des dyslipidémies

Type	Concentration sérique du cholestérol et des triglycérides	Lipoprotéines affectées	Résultats biochimiques
I	cholestérol légèrement élevé ; triglycérides élevés	Chylomicrons augmentés ; VLDL normales	- Sérum laescent après centrifugation - Cholestérol normal et triglycérides augmentés
IIa	cholestérol > 2.50 g/l ; triglycérides normaux	LDL augmentées ; apoB, apoA1 élevés	- Sérum clair à jeun - Cholestérol augmenté - Triglycérides normaux
IIb	cholestérol et triglycérides élevés	LDL et VLDL élevés	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés
III	cholestérol élevé ; triglycérides très élevés	excès de IDL	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés
IV	cholestérol normal ; triglycérides très élevés	VLDL augmentées	- Sérum trouble à jeun - Cholestérol normal ou modérément élevé et triglycérides augmentés
V	cholestérol un peu augmenté ; triglycérides très élevés		- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés

III.1. Les dyslipidémies primaires

III.1.1. L'hypercholestérolémie familiale

Cette affection à transmission autosomique dominante est responsable d'une surcharge en LDL due à une anomalie du récepteur de LDL ou du site de liaison de l'apoprotéine B. Elle existe sous deux formes : hétérozygote (de 1/500 naissances) et homozygote (exceptionnelle). Elle est liée à un déficit partiel ou total des récepteurs aux LDL (**Jialal & Bajaj, 2009**).

III.1.2. L'hypertriglycéridémie majeure (type I, type IV et type V)

III.1.2.1. L'hyperchylomicronémie (type I)

Cette maladie exceptionnelle, transmise en récessivité, est due à un déficit soit en lipoprotéine lipase, soit en son cofacteur en apoprotéine CII. Les chylomicrons ne sont plus hydrolysés dans la lumière vasculaire et s'accumulent dans le sang, le sérum est lactescent, les triglycérides sont élevés et le cholestérol est normal et les LDL et HDL sont souvent diminuées. Les manifestations débutent dans l'enfance avec des douleurs abdominales secondaires à une pancréatite, la présentation cutanée correspond aux xanthomes éruptifs. Il n'y a pas de dépôt vasculaire en cholestérol. Le régime restrictif en graisses est la seule possibilité thérapeutique (**Toth et al., 2020**).

III.1.2.2. L'hypertriglycéridémie combinée (type V)

Cette forme est associée à une élévation des chylomicrons et des VLDL. Elle combine les types I et IV. Cette condition est rare, atteignant 1 sur 1 000 adultes. Le sérum est trouble avec une élévation modérée des triglycérides et du cholestérol. Les xanthomes sur le mode éruptif surviennent chez les patients souvent obèses. Sur le plan général, une artériosclérose est inconstamment présente, associée à des poussées de pancréatite (**Chen et al., 2019**).

III.1.2.3. L'hypertriglycéridémie (type IV)

Sa fréquence est de 0,3 % dans la population générale. Elle est transmise sous le mode autosomique dominant, et caractérisée par une augmentation des VLDL. Le sérum est lactescent. L'hypertriglycéridémie est supérieure à 10 g/L et s'accompagne souvent d'une élévation du cholestérol. Elle est découverte soit de façon fortuite, soit devant un syndrome douloureux abdominal. L'examen clinique met en évidence une obésité et une hépatosplénomégalie associées à un diabète et une hypertension artérielle. L'apparition de xanthomes de type éruptif est souvent secondaire à une aggravation de cette affection (déséquilibre de diabète, écart alimentaire). La complication majeure est la survenue de pancréatite aiguë (**Canadian Diabetes Association, 2006**).

III.1.3. Dyslipidémie combinée

III.1.3.1. L'hyperlipidémie mixte (type IIb)

Elle est de transmission autosomique dominante, elle associe les formes IIa et IV, et correspond donc à une accumulation en LDL et VLDL.

Elle concerne une naissance sur 200, mais ne s'exprime que chez l'adulte. Les dépôts cutanés sont rares et les complications vasculaires fréquentes avec des troubles digestifs et l'obésité (70 %) (**Rodriguez et al., 2018**).

III.1.3.2. La dysbétalipoprotéïnémie (type III)

Sont généralement à transmission pseudo dominante, et plus rare (0,02%), elle est due à un double facteur héréditaire : la dégradation incomplète de VLDL et un phénotype particulier de l'Apo E (E2/E2) avec une accumulation de lipoprotéine intermédiaire (IDL). Les triglycérides et le cholestérol sont augmentés. L'électrophorèse confirme l'augmentation des IDL par la présence de Broad-bêta-lipoprotéines. Les premières manifestations apparaissent à 20 ans. Un xanthélasma et des xanthomes tubéroéruptifs sont présents, associés à des xanthomes des plis palmaires et plantaires caractéristiques. L'obésité est fréquente. Le pronostic est réservé en raison d'une artériosclérose (**Brahm & Hegele, 2016**).

III.1.3.3. L'hypoalphalipoprotéïnémie (déficit en HDL)

Les hypoalphalipoprotéïnémies sont étudiées en raison de leur risque athérogène et sont associées à d'autres désordres lipidiques (les hypertriglycéridémies). Les abaissements isolés des HDL ne sont pas pour autant un groupe homogène et on ne connaît le défaut métabolique que dans de rares cas, sous forme d'une mutation génétique siégeant sur l'anomalie de métabolisme de l'Apo AI (maladie de Tangier), on a aussi un déficit familial combiné en Apo AI et Apo CIII, un déficit en HDL avec xanthomes plans (autosomique récessif), le déficit en LCAT (autosomique récessif), la Fish eye disease (autosomique dominant). Il y'a une corrélation inverse entre la concentration plasmatique des HDL et les maladies cardiovasculaires (**Hoe & Hegele, 2015**).

III.2. Dyslipidémies secondaires

Les Hyperlipoprotéïnémies secondaires doivent être connues car elles sont susceptibles de régresser avec le traitement du facteur causal.

- **Diabète**

La dyslipidémie du diabétique de type 2 est caractérisée par des anomalies à la fois quantitatives et des lipoprotéines avec, classiquement, une augmentation modérée des triglycérides (TG) plasmatiques, un abaissement variable du taux de HDL-cholestérol (HDL-c) et une accumulation de lipoprotéines résiduelles enrichies en cholestérol (remnants).

Le taux de LDL-cholestérol (LDL-c) est peu différent de celui observé dans une population générale, mais les particules LDL sont particulièrement athérogènes en raison des modifications qualitatives avec en particulier présence d'un excès de LDL petites et glycation de l'apolipoprotéine B des LDL (**Jialal & Bajaj, 2009**).

Les diabétiques de type 1 bien contrôlés sur le plan glycémique ont des concentrations des paramètres lipidiques usuels similaires à ceux d'une population générale. Des anomalies quantitatives des lipoprotéines sont rares, en dehors du diabétique de type 1 avec atteinte rénale. Mais les altérations qualitatives des lipoprotéines sont fréquentes et conduisent globalement à une augmentation de l'athérogénicité des particules LDL et à une diminution du pouvoir antiathérogène des particules HDL (**Rodriguez et al., 2018**).

- **L'hypothyroïdie**

Chez l'homme hypothyroïdien, il y a diminution de l'ARNm pour les récepteurs des LDL, ce qui se traduit par une diminution de la clairance du cholestérol et des chylomicrons. L'activité de la lipoprotéine lipase peut être modifiée et l'excrétion du cholestérol dans la bile est diminuée. La synthèse du cholestérol baisse également mais la réduction de l'excrétion est plus importante que celle de la synthèse, ce qui se solde par une augmentation nette du taux de cholestérol (**Hegele & Tsimikas, 2019**).

- **La cholestase**

L'obstruction biliaire extra- ou intrahépatique acquise (cirrhose biliaire primitive) mais aussi congénitale par atrophie des canaux excréteurs (syndrome d'Alagille), entraîne une accumulation du cholestérol sérique, ici on retrouve une lipoprotéine spécifique X constituée de 25% de cholestérol libre et 60% de phospholipides, elle est pauvre en protéines car dépourvue d'Apo B et d'Apo E. Les xanthomes sont fréquents, d'aspect varié et notamment de type plan palmaire. Ils sont liés à l'hypercholestérolémie. Ils peuvent régresser après le traitement médical ou chirurgical, telle la greffe hépatique au cours du syndrome d'Alagille (**Heimerl et al., 2016**).

- **L'insuffisance hépatocellulaire**

Les hépatites aiguës diminuent la totalité des lipoprotéines en particulier le taux de HDL-C est très bas, aussi le taux de triglycéride est également abaissé par diminution de la synthèse de VLDL par le foie (**Katsiki et al., 2016**).

- **Le syndrome néphrotique**

La sévérité de l'Hyperlipoprotéinémie habituellement mixte est en rapport avec l'hypoalbuminémie et la protéinurie. Dans le syndrome néphrotique, la survenue de xanthomes reste exceptionnelle et se manifeste de façon éruptive (**Kronenberg, 2005**).

- **Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)**

Augmentation des triglycérides avec diminution du HDL. De plus, les antirétroviraux, en particulier les inhibiteurs de la protéase, augmentent les triglycérides, augmentent le LDL et abaissent le HDL (**Husain & Ahmed, 2015**).

- **La grossesse**

Le profil lipidique pendant la grossesse chez la femme normale est marqué par l'influence de la poussée ostrogénique, qui influe sur les différentes fractions lipoprotéiques, le taux de LDL-C est doublé jusqu'au 3ème trimestre et aussi l'augmentation des LDL petites et denses, même la triglycéridémie peut s'augmenter de 300% et peut être déclenché une hypertriglycéridémie primitive par déficit partiel ou complet en lipoprotéine lipase (**Wild et al., 2015**).

IV. Diagnostic de la dyslipidémie

L'examen complet du patient dyslipidémique devrait inclure :

- Contrôle du taux de cholestérol, des triglycérides et du cholestérol HDL (moyenne de 2 à 3 analyses) Apo B, dans les cas d'hypertriglycéridémie, si le test est disponible (au moins une fois).
- Test thyroïdien, principalement la TSH.
- Glycémie à jeun, au besoin hyperglycémie orale provoquée.
- Tests hépatiques : AST, ALT, et phosphatase alcaline.
- Analyse de la fonction rénale : urée, créatinine (**Singh & Singh, 2016**).

V. Traitement de la dyslipidémie

Le traitement des dyslipidémies est complexe et inclut modification de style de vie par **(Nishikido & Ray, 2018)** :

- Elevation des activités physiques.
- Limiter la consommation d'alcool et le tabagisme.
- Contrôler le poids (l'adiposité abdominale).
- Le régime alimentaire : limitation des acides gras saturés et le cholestérol.
- Traitement hypolipidémiant.

Thérapie génique : les techniques de l'ADN recombinant ont été envisagées pour corriger les dyslipidémies sévères qui restent hors de tout traitement curatif **(Zodda et al., 2018)**

CHAPITRE VIII

Physiopathologie de la phénylcétonurie

I. Introduction

La phénylcétonurie est la maladie la plus répandue, causée par une erreur innée du métabolisme des acides aminés. Elle résulte de mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase. Les phénotypes peuvent varier d'une augmentation très légère des concentrations sanguines de phénylalanine dans le sang à un phénotype classique sévère avec une hyperphénylalaninémie prononcée qui, peut entraîner un handicap mental profond et irréversible. Les programmes de dépistage néonatal identifient les individus atteints de phénylcétonurie. La mise en place d'un régime restrictif en phénylalanine très tôt après la naissance permet de prévenir la plupart des complications neuropsychologiques. Cependant, le régime alimentaire est difficile à maintenir surtout chez les adolescents, les jeunes adultes et les femmes enceintes (**Blau, 2016**).

II. Définition de la phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PCU) a été découverte en 1934 par Asbjorn Folling. Elle est généralement due à des mutations du gène codant une enzyme hépatique : la phénylalanine hydroxylase (PAH) qui transforme la phénylalanine (Phé) en tyrosine en présence d'un cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4), et d'une molécule chaperonne, la DNAJC12 (*DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C12*), également indispensables au fonctionnement de la tyrosine hydroxylase et de la tryptophane hydroxylase, deux enzymes clés de la synthèse des neurotransmetteurs (**Voir figure 15**). La perte d'activité enzymatique de la PAH mutée est à l'origine d'une augmentation du taux de phénylalanine plasmatique. En fonction de sa concentration dans le sang, la phénylalanine traverse la barrière hémato-encéphalique entraînant une atteinte neurologique sévère (retard mental irréversible, épilepsie, microcéphalie, troubles autistiques, syndromes psychiatriques) et une dépigmentation cutané-phanérienne accompagnée d'eczéma. Ces troubles cutané-phanériens sont liés à un déficit en mélatonine qui est un métabolite secondaire de la tyrosine (**Heikkinen et al., 2007**).

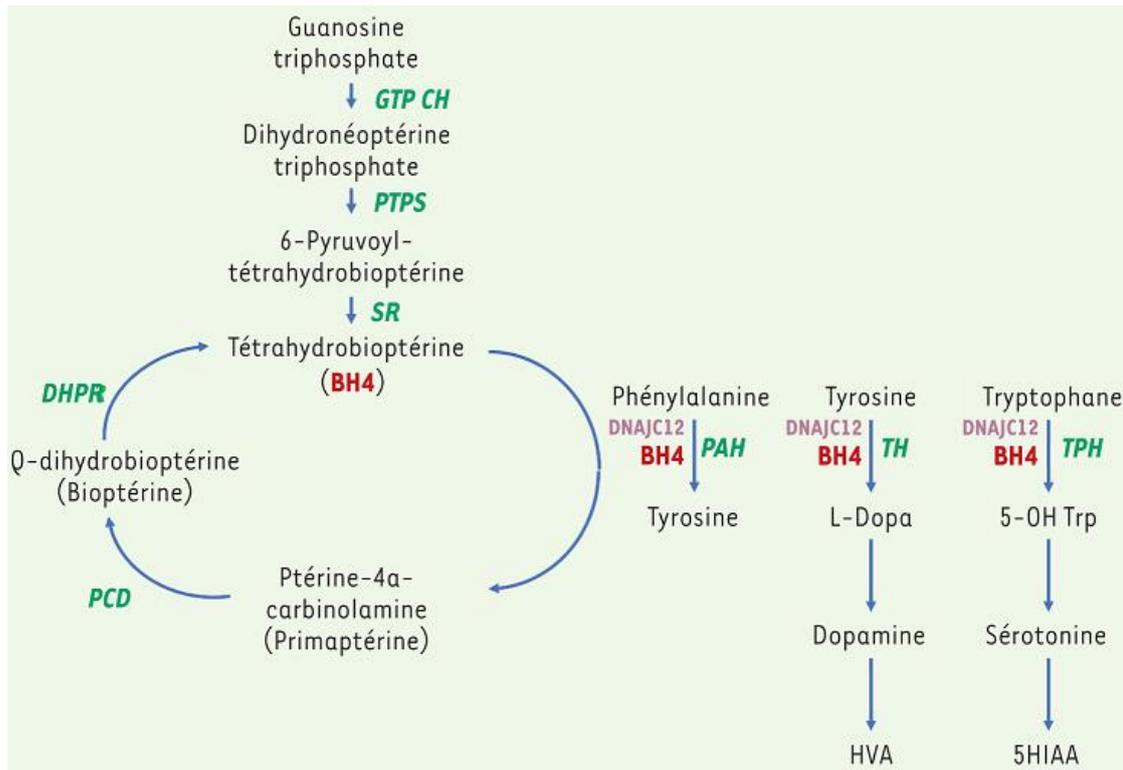


Figure 15. Voie métabolique de la phénylcétonurie (Feillet, 2006).

III. Épidémiologie

La prévalence à la naissance de la maladie varie selon les régions du monde et est estimée à 1 nouveau-né atteint sur 125 000 à 2 600. Elle est plus fréquente en Turquie (1/4 500 individus), mais est très exceptionnelle en Finlande (1/100 000 individus). En France, environ 50 enfants naissent chaque année avec une phénylcétonurie typique ou atypique, soit une prévalence à la naissance d'environ 1 nouveau-né sur 17 000. La prévalence à la naissance de l'hyperphénylalaninémie modérée permanente est de 1 nouveau-né sur 27 000. En Algérie, la phénylcétonurie est la maladie rare la plus répandue avec, en moyenne, 500 cas à travers tout le territoire, suivie de la trisomie avec plus de +130 cas (Van Spronsen *et al.*, 2021).

IV. Physiopathologie

La phénylalanine est un acide aminé essentiel précurseur de la tyrosine qui est indispensable à la synthèse protéique. En situation d'excès, cet acide aminé est catabolisé *via* la voie métabolique de dégradation de la tyrosine (Voir figure 16). En cas de déficit en PAH, la concentration sanguine de phénylalanine augmente. Son passage en excès dans le cerveau, au niveau de la barrière hémato-méningée *via* le transporteur LAT1 (*large neutral amino acid transporter*, commun à l'ensemble des acides aminés neutres), est responsable de la toxicité cérébrale que l'on observe au cours de la phénylcétonurie.

La phénylalanine altère la neurotransmission et le fonctionnement cérébral par un effet toxique direct, ou en inhibant certaines enzymes clés du fonctionnement cérébral. Cette augmentation de concentration de phénylalanine est accompagnée d'un déficit dans le cerveau des autres acides aminés essentiels dont la pénétration intracérébrale est inhibée par compétition vis-à-vis de leur transporteur commun LAT1. Ce déficit secondaire en acides aminés essentiels va ainsi altérer la capacité de synthèse protéique intracérébrale. Le déficit en PAH entraîne également une diminution de tyrosine disponible, un acide aminé précurseur de certains neurotransmetteurs (dopamine et catécholamines) dont le déficit participe à la pathogénie de la phénylcétonurie. Le contrôle des taux de phénylalanine plasmatique qui conditionnent l'atteinte cérébrale, constitue donc le fondement de la prise en charge. On observe en effet une perte de quotient intellectuel (QI) entre 1,9 à 4,1 points par 100 $\mu\text{mol/L}$ d'augmentation chronique de la phénylalanine plasmatique (Al Hafid & Christodoulou, 2015)

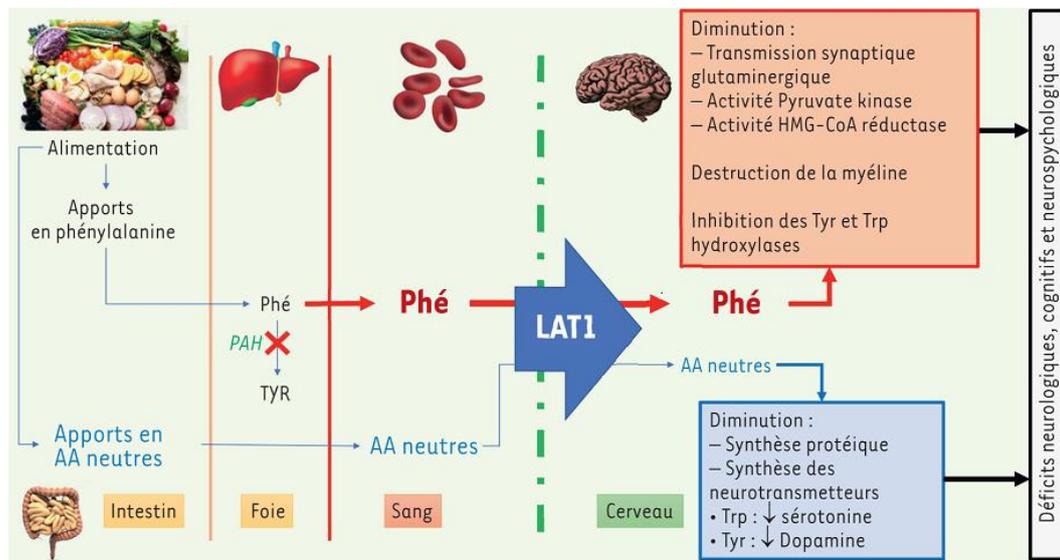


Figure 16. Physiopathologie de la phénylcétonurie (Lonlay *et al.*, 2013).

V. Classification

À la naissance, les malades ont un excès de phénylalanine dans le sang (hyperphénylalaninémie) qui peut être reconnu sur une analyse en laboratoire. La phénylalaninémie est exprimée, selon les laboratoires, soit en milligrammes par décilitre de sang (mg/dl), soit en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$), sachant que, pour la phénylalanine, $1 \text{ mg/dl} = 60 \mu\text{mol/l}$. Selon l'importance de l'excès de phénylalanine, on distingue trois formes de la maladie : - la phénylcétonurie typique, où la phénylalaninémie est supérieure à 20 mg/dl ($1\ 200 \mu\text{mol/l}$) ; - la phénylcétonurie atypique, où le taux est compris entre 10 et 20 mg/dl ($600\text{-}1\ 200 \mu\text{mol/l}$) ; - l'hyperphénylalaninémie modérée permanente (HMP), où le taux est inférieur à 10 mg/dl ($600 \mu\text{mol/l}$).

Ces trois formes sont le reflet de la même maladie, mais l'HMP ne nécessite qu'une simple surveillance (**Plum *et al.*, 2006**).

VI. Les manifestations

Le traitement permet d'éviter toute manifestation, dans de nombreux pays, l'immense majorité des enfants atteints de phénylcétonurie n'ont aujourd'hui aucune manifestation de leur maladie. Cela est dû au dépistage systématique de la phénylcétonurie dès la naissance (dépistage néonatal) qui permet d'identifier les enfants atteints et de les traiter très rapidement après leur naissance, vers le 10^e jour de vie. Grâce au traitement, qui consiste le plus souvent en un régime particulier, les taux sanguins de phénylalanine restent dans des limites bien définies et l'enfant se développe normalement. À l'âge adulte, l'organisme supporte mieux une éventuelle élévation des taux de phénylalanine et le contrôle métabolique peut être moins strict. Les personnes ont une vie quotidienne normale. Cependant, il arrive parfois que certains troubles apparaissent comme une irritabilité, une agressivité, des troubles de la mémoire, des troubles de l'attention, des tremblements, voire, chez certaines personnes, des troubles neurologiques plus sévères quand le régime est trop relâché. Leur apparition doit entraîner une réévaluation du traitement. La maladie n'empêche pas d'avoir un enfant, mais lorsqu'une femme atteinte souhaite être enceinte, elle doit reprendre un traitement assurant un contrôle métabolique strict afin d'éviter toute complication pour l'enfant à naître (**Lichter-Konecki & Vockley, 2019**).

VII. Le diagnostic

En l'absence de traitement précoce, la phénylcétonurie entraîne une symptomatologie qui dépend de l'importance de la concentration plasmatique de phénylalanine. Dans sa forme sévère, la phénylcétonurie entraîne dès les premiers mois de vie, un retard de développement majeur avec des troubles du comportement, une agressivité, un autisme et une épilepsie. L'atteinte neurologique devient irréversible après les premiers mois ou premières années de vie selon la gravité de la maladie. À cette symptomatologie neurologique prédominante, s'ajoute une atteinte cutanéophanérianne incluant un eczéma sévère associé à des yeux clairs et une dépigmentation des cheveux et de la peau (déficit en mélanine qui est secondaire au déficit en tyrosine). Grâce au dépistage néonatal systématique, cette symptomatologie peut être totalement évitée par un traitement mis en place dès la naissance. Ce dépistage a pu être mis en place grâce à la capacité de doser la phénylalanine plasmatique sur une tache de sang recueillie sur papier buvard (test de Guthrie).

Le diagnostic de phénylcétonurie est réalisé après élimination de diagnostics différentiels : déficits du métabolisme du BH₄, insuffisance hépatique, ou perfusion d'acides aminés ayant été réalisée chez des enfants prématurés, par exemple. Le traitement peut être instauré dès les premiers jours de vie, ce qui permet d'éviter les complications neurologiques de la phénylcétonurie. Les enfants ainsi dépistés et traités dès la naissance ont un devenir clinique, scolaire et social, normal. Le suivi d'un régime pauvre en phénylalanine doit cependant être strict pendant les 12 premières années afin de favoriser un devenir cognitif normal. Le relâchement du régime, que l'on observe souvent par la suite, peut provoquer des troubles sociaux et neuropsychologiques, voire neurologiques. Il est unanimement admis que le pronostic des patients avec une phénylcétonurie dépend de la qualité du contrôle métabolique au long cours. Les recommandations actuelles préconisent un contrôle métabolique strict (taux de phénylcétonurie de 120 à 360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL]) jusqu'à l'âge de 12 ans. Les taux doivent ensuite rester inférieurs à 600 $\mu\text{mol/L}$ [10 mg/dL], y compris à l'âge adulte (**Hofman et al., 2018**).

VIII. Le traitement

L'objectif du traitement est de maintenir les taux de phénylalanine dans des zones de contrôle métabolique en fonction de l'âge, afin de préserver un état nutritionnel, une croissance et un développement neurocognitif normaux au patient. Cinq modalités thérapeutiques permettent d'atteindre cet objectif (**Hillert et al., 2020**) :

VIII.1. Diminuer les apports alimentaires en phénylalanine

La phénylalanine étant un acide aminé essentiel (donc uniquement apporté par l'alimentation), la maîtrise de ses apports alimentaires permet de contrôler sa concentration au niveau sanguin. Un régime pauvre en phénylalanine a ainsi été le premier, et longtemps le seul, traitement de la phénylcétonurie. Ce régime est construit en trois étapes. Les besoins en phénylalanine sont apportés par des aliments naturels à faible contenu protéique, le plus souvent des fruits et des légumes. Les besoins protéiques sont comblés par des substituts d'acides aminés qui apportent en parallèle les micronutriments (vitamines et minéraux) qui ne sont pas en quantité suffisante dans les aliments naturels autorisés. Enfin, les besoins énergétiques sont comblés par des aliments hypoprotidiques dont le contenu en protéines est inférieur à 10 % du contenu en protéines d'un aliment similaire du commerce. Plus récemment, des produits à base de glycomacropéptides (GMP) qui sont des protéines contenues dans le « petit lait » que l'on récupère lors de la fabrication du fromage, sont apparus.

Ces GMP contiennent naturellement très peu de phénylalanine, ce qui les rend utilisables en remplacement des substituts d'acides aminés (Isabella *et al.*, 2018).

VIII.2. Inhiber le transport de la phénylalanine au niveau digestif et cérébral

L'absorption et le passage de la phénylalanine au niveau digestif et de la barrière hémato-encéphalique repose sur le transporteur d'acides aminés (LAT1) commun à l'ensemble des acides aminés neutres. L'ajout d'acides aminés neutres dans l'alimentation permet une inhibition compétitive de l'absorption de phénylalanine au niveau du tube digestif, ce qui entraîne une diminution de sa concentration sanguine. Il conduit également à une diminution du passage intracérébral de la phénylalanine (Adolfson *et al.*, 2021).

VIII.3. Dégrader la phénylalanine au niveau digestif

Une autre modalité de prise en charge qui permettrait d'éviter un régime contraignant est le fait d'induire la dégradation de la phénylalanine au niveau du tube digestif. Cette approche aurait l'intérêt de dégrader la phénylalanine d'origine alimentaire ainsi que celle provenant de la desquamation et de la dégradation des cellules entérocytaires (*via* le catabolisme des protéines des entérocytes) et qui est réabsorbée par les cellules du tube digestif, contribuant ainsi à l'hyperphénylalaninémie des patients phénylcétonurie. Cette modalité thérapeutique fait l'objet de trois projets actuellement en développement. Ils utilisent soit la phénylalanine ammonia-lyase, une enzyme d'origine végétale qui dégrade la phénylalanine en ammonium et en acide cinnamique, soit un probiotique (la bactérie *Escherichia coli* pourvue d'enzymes pouvant dégrader la phénylalanine), soit encore des polymères capables de capter la phénylalanine et de l'éliminer par les selles (Nelson *et al.*, 2021).

VIII.4. Dégrader la phénylalanine plasmatique

La dégradation de la phénylalanine au niveau sanguin est possible en utilisant, comme pour la voie digestive, la phénylalanine ammonia-lyase. Une telle enzymothérapie a été développée en utilisant la pegvaliase, une forme pégylée (couplée au PEG [poly-éthylène glycol]) de la phénylalanine ammonia-lyase, qui doit être administrée par voie sous-cutanée une fois par jour. Ce médicament permet de dégrader la phénylalanine sans générer de synthèse de tyrosine. Un suivi métabolique et nutritionnel régulier et une adaptation du régime et des apports en acides aminés en fonction de l'efficacité du traitement sont donc nécessaires. Une autre approche d'enzymothérapie actuellement en cours de développement consiste en l'insertion dans les érythrocytes du patient, après leur prélèvement, de la phénylalanine ammonia-lyase. Les hématies modifiées sont ensuite réinjectées.

Cette méthode entraînerait moins de réactions immunitaires secondaires et ne nécessiterait qu'une administration tous les 3 mois (qui correspond à la durée de vie des érythrocytes). Comme pour la première approche utilisant la pegvaliase, cette enzymothérapie dégrade la phénylalanine sans production de tyrosine. Un suivi métabolique et nutritionnel sera donc essentiel pour les patients traités (Nelson *et al.*, 2021).

VIII.5. Restaurer l'activité enzymatique hépatique

La voie thérapeutique la plus physiologique consiste à restaurer l'activité enzymatique dégradant la phénylalanine qui est déficitaire au niveau hépatique. Le dichlorhydrate de saproptérine est une forme synthétique du cofacteur BH4 qui permet de stimuler l'activité résiduelle de la PAH et de diminuer le taux plasmatique de phénylalanine chez les patients qui y sont sensibles. Ce traitement médicamenteux peut être prescrit à tout âge et chez les femmes enceintes. Ce test peut être réalisé à tout âge, y compris pendant la période néonatale, après un dépistage positif de phénylcétonurie (Ford *et al.*, 2018).

IX. Conclusion

La phénylcétonurie est une maladie métabolique qui se prête à de multiples modalités thérapeutiques. Sa physiopathologie est bien établie et le fait que le déficit enzymatique soit uniquement localisé au foie en fait un modèle de choix pour les thérapies génétiques (thérapie génique ou édition du génome) qui se développent actuellement. Ces nouvelles voies thérapeutiques devraient permettre aux patients sévèrement atteints, pour lesquels maintenir un régime strict à vie est très difficile, d'éviter les effets délétères d'un mauvais contrôle métabolique.

CHAPITRE IX

Allergies alimentaires

I. Introduction

L'allergie alimentaire est une réponse immunitaire exagérée à des composants alimentaires, habituellement des protéines. Les manifestations sont extrêmement variables et peuvent comprendre une dermatite atopique ou des symptômes respiratoires ou gastro-intestinaux et une anaphylaxie. Le diagnostic est posé sur l'anamnèse et parfois le dosage des IgE sériques spécifiques des allergènes, sur les tests cutanés, et/ou les régimes d'élimination. Le traitement consiste à éliminer les aliments qui déclenchent la réaction allergique et parfois la cromolyne orale (**Sicherer & Sampson, 2010**).

II. Définition de l'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire est une réaction immunitaire inappropriée du corps face à un allergène donné. Cet allergène est considéré à tort par le corps comme un élément néfaste. Ainsi, le corps déclenche une réaction de défense, pouvant aller de la simple irruption de boutons cutanés à la réaction anaphylactique pouvant être mortelle. Il existe des allergies alimentaires dites IgE-dépendantes. Cela signifie que le corps produit des Immuno-globulines E, c'est à dire des anticorps qui doivent combattre l'allergène considéré comme dangereux pour le corps. Ce sont donc ces IgE qui provoquent des réactions du corps. En parallèle, il existe des réactions allergiques à certains aliments qui ne sont pas dépendantes de la production de ces IgE. La manifestation la plus courante de ces réactions s'appelle la malabsorption. Dans ce cas, c'est le système digestif qui est atteint, et empêche d'assimiler efficacement les aliments (**Wang & Sampson, 2011**).

III. Sensibilisation à l'allergène

L'allergie à un aliment est provoquée par l'absorption, ou parfois le contact cutané avec cet aliment. Lors du premier contact, le corps identifie l'aliment comme potentiellement dangereux, et apprend en quelque sorte à le reconnaître. C'est ce que l'on appelle la sensibilisation. Lors de ce premier contact, le corps ne provoque pas de réaction allergique. Par contre, une fois cet aliment identifié, le corps provoquera une réaction lorsqu'il y sera à nouveau confronté. La production des anticorps IgE présentés ci-avant est la réaction la plus courante. Le premier contact avec l'aliment responsable de l'allergie peut survenir dans la petite enfance, voir même dans le ventre de la mère. La transmission de l'alimentation de la mère à l'enfant par le cordon ombilical peut être un déclencheur. D'autres transmissions sont également surprenantes. En effet, une maman consommant du lait de vache, peut transmettre l'allergène à son enfant lors de l'allaitement, alors même que l'enfant n'est nourri qu'au sein.

On parle de contamination indirecte. Enfin, il arrive que les allergies surviennent spontanément au cours de la vie. Dans ce cas, un aliment, pourtant consommé auparavant, peut être un jour considéré comme dangereux par le corps (**Renz *et al.*, 2018**).

IV. Les 14 allergies alimentaires majeures

Même si le nombre d'aliments pouvant potentiellement être source d'allergies est assez large, la communauté scientifique a fait le choix d'identifier 14 allergies alimentaires majeures (**Voir figure 17**). La gravité des symptômes de ces allergies sont la raison de la mise en avant de ces aliments en particulier (**Waserman & Watson, 2011**).



Figure 17. Les allergies alimentaires majeures (**Jaffuel *et al.*, 2001**).

V. Fonctionnement d'une allergie alimentaire

Le système immunitaire permet au corps de se défendre (par exemple contre un virus) en produisant des anticorps (immunoglobulines ou Ig). En cas d'allergie alimentaire, le corps identifie comme dangereuse une protéine végétale ou animale en réalité inoffensive. Face au danger qu'il perçoit, il déclenche une réaction de défense médiée par les immunoglobulines E (IgE) du système immunitaire, qui attaquent les allergènes responsables.

Pour être plus précis, l'allergie alimentaire se déclare en deux temps (Voir figure 18) :

- Le corps entre une première fois en contact avec l'allergène, sans que des symptômes apparaissent. Il est toutefois sensibilisé à l'aliment en question et produit des anticorps pour le combattre (surtout des immunoglobulines E). C'est pour cela que l'on parle de sensibilisation à un aliment. Ces anticorps se fixent sur des cellules participant à la défense immunitaire, les mastocytes.
- Une nouvelle ingestion de l'allergène stimule les mastocytes, qui libèrent alors des substances telles que l'histamine, responsables de l'apparition de symptômes (Burks *et al.*, 2012).

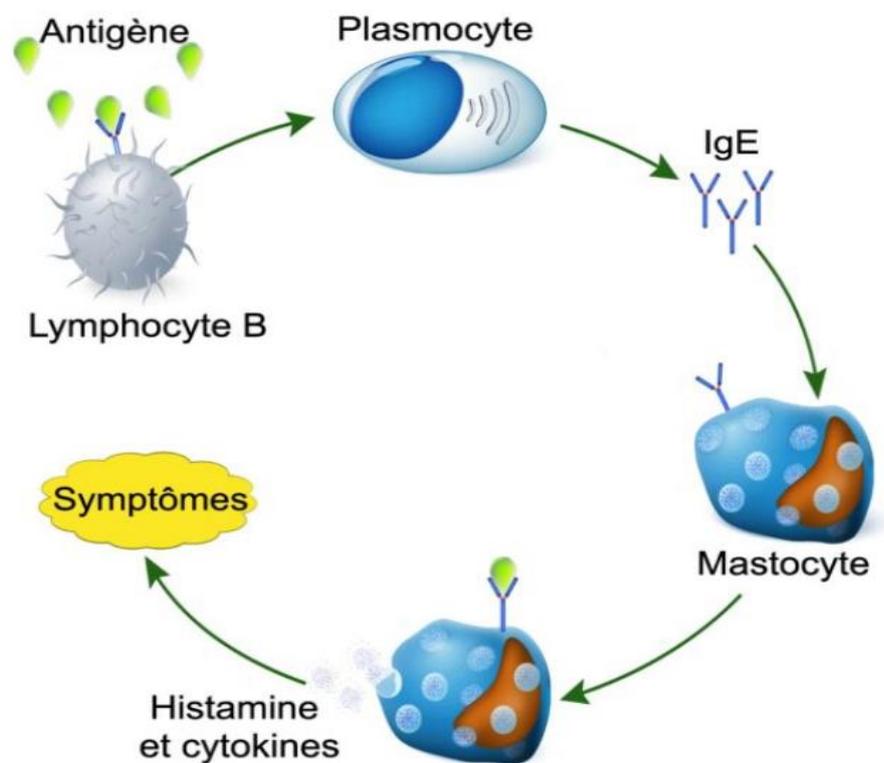


Figure 18. Fonctionnement d'une allergie alimentaire (Rancé & Dutau, 2004).

VI. Les différents symptômes de l'allergie alimentaire

La réaction immunitaire du corps face à l'allergène va provoquer des symptômes agissant sur différentes fonctions du corps. On en différencie principalement 5 types, avec des symptômes variés :

- Les symptômes cutanés : Assez semblables aux allergies non alimentaires, les réactions cutanées aux allergies alimentaires se présentent sous la forme de boutons, d'eczéma, de rougeurs et démangeaisons, voire même de gonflement de certaines parties du corps.

- Les symptômes digestifs : Dans ce cas, l'absorption de l'allergène provoque des dysfonctionnements du parcours digestif, et provoque des maux de ventre, des coliques et diarrhée, et parfois même des nausées et vomissements
- Les symptômes respiratoires : L'allergie peut provoquer une gêne respiratoire, une sensation d'étouffement, une respiration sifflante, et va même jusqu'à provoquer des oedemes de Quincke et de l'asthme.
- Les symptômes cardiovasculaires : La réaction peut être le ralentissement des pulsations cardiaques, entraînant un blanchissement de la peau, un étourdissement, voir même la perte de conscience.
- Les symptômes systémiques : Il ne s'agit pas réellement d'une catégorie de symptômes mais l'association de plusieurs symptômes listés ci-avant pouvant entraîner un dysfonctionnement généralisé des fonctions vitales du corps. Il s'agit dans ce cas de chocs anaphylactiques qui peuvent entraîner la mort de la personne allergique. Toutes les allergies alimentaires ne provoquent pas l'ensemble de ces symptômes (**Sicherer, 2011**).

VII. Diagnostic de l'allergie alimentaire

Il existe 3 manières d'identifier une allergie alimentaire :

VII.1. Le test cutané (ou Prick Test)

Celui-ci consiste à appliquer un extrait de l'aliment suspecté sur la peau. On observe ensuite la réaction cutanée provoquée ou non par ce contact. La mise en rapport entre la dose appliquée et la taille de la réaction permet une première estimation de l'importance de la réaction allergique. Ce test doit obligatoirement être effectué par un professionnel de santé, et plus particulièrement un allergologue. Le patient doit rester au cabinet afin d'être à même de contrer toute réaction importante provoquée par ce test. Le Prick Test n'est pas pratiqué lorsque l'on soupçonne la présence d'un risque de choc anaphylactique (**Iweala, 2018**).

VII.2. Le test de provocation orale

Il s'agit de faire ingérer une infime quantité de l'allergène au patient, en milieu hospitalier, et de constater la réaction provoquée par cette ingestion. Par définition, ce test a pour but de provoquer l'allergie pour la confirmer. Sa fiabilité est totale, mais il est peu pratiqué car dangereux pour le patient, qui se retrouve en situation de crise d'allergie, et subit les symptômes associés, potentiellement minimisés par la faible quantité d'allergène ingérée, mais bien réels (**Muraro et al., 2014**).

VII.3. Le dosage sanguin des IgE

Il s'agit d'une prise de sang qui permet d'analyser les taux de concentration des IgE spécifique pour évaluer le risque allergique du patient. Ce test n'est pas invasif et permet d'éviter toute provocation de réaction chez le patient, mais il présente l'inconvénient de ne pouvoir identifier que les allergies IgE dépendantes (**Han et al., 2012**).

VIII. Traitement de l'allergie alimentaire

Si l'allergie alimentaire touche de plus en plus de personnes à travers le monde, on constate également que la médecine fait d'énormes progrès pour l'accompagner, et voire parfois même, pour la soigner.

VIII.1. L'éviction totale

Lorsqu'une allergie alimentaire est identifiée, la première mesure à prendre est l'éviction totale de l'allergène. Ainsi, il est essentiel de retirer complètement l'allergène de l'alimentation de la personne concernée, et ceci pour 2 raisons :

- La première raison, évidente, est d'éviter à la personne allergique de subir les symptômes de son allergie.
- La seconde raison de cette éviction est le fait de faire en quelque sorte oublier l'allergène au corps. S'il n'est pas confronté à l'allergène, le corps va réduire, voir stopper sa production d'anticorps, responsables des symptômes de l'allergie. Si, dans de rares cas, cela permet finalement de faire disparaître l'allergie, le but principal de cette démarche est de pouvoir ensuite procéder à une réintroduction de l'allergène dans l'alimentation.

L'éviction totale nécessite une vigilance, et une lecture précise des composants de chaque aliment. C'est un mal nécessaire mais clairement fastidieux et chronophage. Cette éviction étant susceptible de créer des carences nutritionnelles, il est essentiel de bien se faire accompagner par son allergologue dans sa mise en place (**Jones & Burks, 2017**).

VIII.2. La réintroduction en milieu hospitalier

Si cette pratique n'est pas encore accessible pour les 14 allergies alimentaires majeures, de plus en plus d'allergies bénéficient de cette possibilité. Il s'agit d'offrir au patient la possibilité, suite à une éviction totale réussie, de réintroduire progressivement l'aliment problématique dans son alimentation. Cette démarche est mise en place en milieu hospitalier, sous la surveillance d'un allergologue. Le patient se voit administrer des micro-doses de son allergène.

Les doses sont d'abord rapidement augmentées, tout en restant en quantité infime, afin d'éviter les risques de symptômes graves. Ces doses sont adaptées à chaque patient pour atteindre le niveau d'allergène normalement déclencheur de l'allergie. Le fait d'augmenter assez rapidement les doses évite que le corps n'ait le temps de produire les anticorps pour lutter contre les protéines incriminées. Suite à une phase de réintroduction en milieu hospitalier réussie, le patient devra suivre, en autonomie chez lui, une phase de stabilisation, c'est à dire une période de consommation régulière de l'allergène en quantité définie. Cette procédure obtient de très bons résultats, et, dans les cas où le corps ne devient pas désensibilisé à l'allergène, il apparaît que le seuil de tolérance est très souvent repoussé, permettant par exemple de pouvoir consommer les produits contenant uniquement des **traces de l'allergène**. Cependant, cette démarche n'est pas sans risque, et c'est la raison pour laquelle elle est effectuée en milieu hospitalier. En effet, il arrive que certains patients réagissent à l'allergène absorbé, provoquant les symptômes de son allergie, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Le cadre hospitalier permet de prendre en charge le patient en crise rapidement, pour lui administrer le traitement adéquat au plus vite. Cela va sans dire qu'une réintroduction d'un aliment auquel on est allergique ne peut se faire seul à la maison (**Sampson et al., 2014**).

VIII.3. Des médicaments pour guérir les allergies alimentaires

Il existe un réel espoir à court terme pour les patients atteints d'allergies alimentaires, car de nombreux laboratoires travaillent actuellement sur des médicaments pouvant soigner les allergies alimentaires. Le tout premier traitement contre l'allergie à l'arachide vient d'être validé par la FDA (Food and Drugs Administration) début 2020. Il s'agit d'un traitement au long cours passant par la prise de pilules microdosées de l'allergène se basant sur le même principe que la réintroduction en milieu hospitalier. D'autres projets sont à l'étude, comme par exemple des patchs de diffusion lente de l'allergène par un laboratoire français, ou encore le développement d'un vaccin contre certaines allergies alimentaires (**Loh & Tang, 2018**).

VIII.4. Traitement d'urgence des allergies alimentaires

Les allergies alimentaires peuvent avoir des conséquences plus ou moins graves selon la sensibilité du patient. Une simple éruption cutanée, aussi désagréable soit elle, ne nécessitera pas le même traitement qu'un choc anaphylactique. Seul un allergologue pourra vous établir un protocole à suivre pour traiter les symptômes d'une allergie alimentaire. Les symptômes les plus bénins pourront être contrôlés par la prise d'antihistaminiques qui bloqueront les réactions immunitaires inappropriées.

Les difficultés respiratoires, notamment lorsqu'elles sont associées à de l'asthme, nécessiteront la prise de bronchodilatateur afin de libérer les bronches et permettre au patient de récupérer une respiration normale. Par contre, dans le cas d'un choc anaphylactique, il est nécessaire d'agir en urgence, car la vie du patient en dépend. Le traitement est alors la prise en urgence d'une dose d'adrénaline, généralement prescrite sous forme de stylo auto-injectable. Dans tous les cas, si les symptômes semblent atteindre une fonction vitale de la personne allergique, il faut sans attendre appeler le 15 pour être accompagné dans les bons réflexes, et garder son calme pour pouvoir agir efficacement et rapidement. Les allergies alimentaires ne sont en général pas anodines et nous comptons chaque année quelques décès de patients. La prise en charge rapide et adaptée peut donc sauver des vies (**Turnbull *et al.*, 2015**).

IX. L'allergie alimentaire chez l'enfant

Parce que leur système immunitaire est en plein développement, les enfants sont plus touchés par les allergies alimentaires que les adultes. La sensibilisation à un allergène peut débuter dès le développement de l'enfant dans le ventre de sa mère. En effet, l'alimentation de la mère peut provoquer la mise en contact de l'enfant à naître avec l'allergène, et provoquer sa sensibilisation. L'allaitement suit le même raisonnement, et peut provoquer la sensibilisation à un allergène par transmission indirecte. Par exemple, un enfant exclusivement allaité peut faire une réaction allergique au lait de vache parce que sa mère en consomme. Cependant, certaines allergies, si elles sont encadrées par une éviction totale efficace, peuvent disparaître lorsque l'enfant grandit, sans traitement particulier. Le corps "apprend" que l'aliment n'est pas nocif et arrête de le combattre par réaction immunitaire. Il est parfois difficile d'identifier une allergie chez l'enfant, car les symptômes sont assez semblables à d'autres réactions plus habituelles. Cependant, les selles anormales, ou les plaques d'eczéma récurrentes peuvent inciter à consulter rapidement un allergologue. Ce suivi peut également permettre d'identifier rapidement un asthme en développement et de le traiter au mieux, pour éviter toute réaction incontrôlée pouvant parfois avoir une issue dramatique. Les enfants doivent un jour ou l'autre se confronter à la collectivité. Cette étape est importante, et un facteur de stress très important pour les familles lorsque l'on sait que 90% des absorptions accidentelles d'un allergène arrive en dehors de la maison. C'est pourquoi l'allergologue met en place un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui explique la procédure à suivre en cas de réaction allergique.

Ce document doit être remis et présenté attentivement à toutes les personnes qui seront en charge de l'enfant en dehors de ses parents (crèche, école, centre de loisirs, séjour linguistique, centre de vacances, assistante maternelle, etc). Le PAI s'accompagne des médicaments nécessaires au traitement des réactions allergiques, avec la posologie adaptée (**Sathe et al., 2016**).

X. Prévention de l'allergie alimentaire

Pendant de nombreuses années, il a été recommandé d'éviter de nourrir les jeunes enfants avec des aliments allergènes (p. ex., des arachides) afin de prévenir les allergies alimentaires. Cependant, une étude récente (**Du Toit et al., 2015**) a montré qu'une introduction précoce et une consommation régulière d'aliments contenant des arachides pouvait prévenir l'allergie aux arachides chez les nourrissons à haut risque de développer cette allergie (les nourrissons allergiques aux œufs ou à l'eczéma).

XI. Conclusion

L'allergie alimentaire reste un problème de santé croissant. À mesure que nous comprenons mieux les mécanismes immunitaires de la tolérance orale et les interactions complexes entre les facteurs de l'hôte et les propriétés des allergènes alimentaires, nous pouvons développer de nouveaux outils de diagnostic pour identifier plus précisément les allergies alimentaires. Actuellement, plusieurs thérapies potentielles font l'objet d'essais cliniques. La question est de savoir si ces traitements n'induiront qu'une désensibilisation à court terme ou s'ils conduiront à une tolérance à long terme est en cours d'étude. Outre le développement de traitements, ces études permettront de mieux comprendre les mécanismes de la tolérance. Ces stratégies, seules ou combinées, fourniront des options de traitement à long terme et potentiellement un remède pour l'allergie alimentaire.

CHAPITRE X

Cancers

I. Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par l’envahissement progressif de l’organe d’origine, puis de l’organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d’homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d’une seule cellule (monoclonale). Les particularités des cellules tumorales sont liées à l’accumulation d’altérations de leur génome (génotype). Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d’origine héréditaire (prédispositions familiales). Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (variabilité du phénotype des sous-clones). Ces modifications vont s’inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques (**Sicherer & Sampson, 2010**).

II. Définition du cancer

Le cancer est le terme désignant l’ensemble des tumeurs malignes se développant rapidement, et ayant tendance à se généraliser (métastases). On appelle cancérisation la transformation des cellules saines composant un tissu, en cellules néoplasiques (cancéreuses) du même type. Tous les tissus de l’organisme sont susceptibles de subir une cancérisation; aucun organe n’y échappe (**Wang & Sampson, 2011**).

III. Historique

La cancérologie ou carcinologie, terme utilisé par Ducuing, est l’étude scientifique des cancers et de leurs traitements. Le terme cancérophobie (issu de cancer et du grec phobos : peur, en anglais cancerophobia) est la peur angoissante, pas toujours justifiée, qu’éprouvent certaines personnes d’être atteintes par un cancer. Le terme cancroïde (issu de cancer et du grec eidos : forme, en anglais concroid) est le qualificatif utilisé en 1806 par Alibert pour désigner une tumeur, siégeant au niveau de la peau, appelée quelques années plus tard chéloïde, et correspondant à une variété de cancers cutanés (de la peau) ayant une évolution moins rapide que les autres cancers (**Voir figure 19**). Ce type de lésion cutanée siège avant tout au visage, et plus précisément aux lèvres (**Renz et al., 2018**).



Figure 19. Cancer de lèvre inférieure (Burks *et al.*, 2012).

IV. Classification

Les cancers sont classés selon leur type histologique (l'histologie est l'étude des tissus) en :

Carcinomes : (appelés également cancers épithéliaux ou épithéliomas). Il s'agit d'une tumeur maligne se développant aux dépens des tissus épithéliaux. Les tissus épithéliaux sont des tissus de recouvrement et de protection de la surface de certains organes du corps humain situés à l'extérieur, comme la peau et les muqueuses des orifices naturels entre autres. Les tissus épithéliaux constituent également les glandes. Il existe plusieurs sortes de tissus épithéliaux : l'épiderme en est un. Le terme de carcinome est préférable à celui d'épithélioma. Mais l'usage a conservé la dénomination d'épithélioma pour désigner certaines maladies, surtout cutanées, comme l'épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire.

Sarcomes : d'origine conjonctive. Cette tumeur maligne se développe aux dépens du tissu conjonctif (tissu de soutien présent dans l'organisme) et possède la caractéristique d'être composée de cellules en prolifération (multiplication) très actives et ne donnant naissance qu'à des éléments qui ne sont pas complètement développés, à l'image du tissu embryonnaire. Les sarcomes représentent environ 2 % de l'ensemble des cancers. Ils surviennent essentiellement chez les sujets jeunes, et chez les enfants. Leur principale caractéristique, est leur facilité à envahir les tissus environnants, mais également à disséminer loin de la tumeur primitive sous forme de métastases. Ils évoluent rapidement et on en distingue 2 types, selon qu'ils se développent sur le tissu conjonctif commun, ou dans le tissu spécialisé.

Les sarcomes du tissu conjonctif commun se développent aux dépens des tissus de soutien : ce sont les fibrosarcomes et les histiocytofibromes malins. On rencontre cette variété de tumeur le plus souvent au niveau des membres, dans la peau et le péritoine. Elles ont tendance à comprimer les tissus de voisinage et à disséminer sous forme de métastases, par l'intermédiaire du sang, au niveau des poumons entre autres.

Tumeurs du système lymphatique : tumeurs de la moelle osseuse et leucémies.

Métastases : Les tumeurs malignes qui s'étendent rapidement ont tendance à se généraliser. Elles sont multiples, et encore imparfaitement connues. Une métastase correspond à la migration, par voie sanguine ou à travers le système lymphatique, de substances pathologiques telles que des virus, des bactéries, des parasites et de cellules cancéreuses qui sont issues d'une lésion initiale. La caractéristique principale des tumeurs malignes est de métastaser. Plus précisément, les métastases sont provoquées par le détachement des cellules de la tumeur d'origine (primitive). Puis, ces cellules effectuent une migration dans les vaisseaux sanguins, ou dans les vaisseaux lymphatiques. Ensuite, elles se fixent dans un organe (le foie, le cerveau, l'os, les poumons, etc...) Certains cancers ont des métastases précoces, c'est-à-dire avant que la tumeur primitive ne soit détectée. D'autres cellules cancéreuses primitives, ne donnent jamais de métastases. Le site de la métastase va dépendre du type de cancer. Ainsi, un cancer du sein métastase essentiellement dans le foie, les os, les poumons, le cerveau et la peau. Un cancer digestif donne avant tout des métastases dans le foie (**Burks *et al.*, 2012**).

V. Physiopathologie

Le terme métastase n'a pas toujours désigné la migration des substances pathologiques. Ainsi, pour les anciens, il s'agissait du transport de la substance pathologique de l'organe où elle s'est tout d'abord fixée, sur des parties plus ou moins éloignées. Autrement dit une métastase, qui est habituellement le signe d'une généralisation de cancer, correspond à la migration par voie sanguine, ou à travers le système lymphatique de substances pathologiques telles que des virus, des bactéries, des parasites et surtout des cellules cancéreuses qui sont issues d'une lésion initiale. La propriété principale des tumeurs malignes est de métastaser. Plus précisément les métastases sont provoquées par le détachement de cellules de la tumeur d'origine (primitive). Puis ces cellules effectuent une migration dans les vaisseaux sanguins, ou dans les vaisseaux lymphatiques. Ensuite, elles se fixent dans un organe, qui peut être le foie, cerveau, os, les poumons.

On distingue les métastases selon les organes :

Les métastases hépatiques (du foie) se localisent secondairement à partir d'un cancer situé dans un autre organe. Le cancer primitif est généralement situé dans le côlon, l'estomac, les bronches, le pancréas ou encore le sein. Le diagnostic de métastases hépatiques est effectué grâce au scanner, à l'échographie, et à la biopsie de la tumeur. Celle-ci permet d'obtenir un examen histologique (étude des cellules composant la métastase). En cas de métastase unique, ou éventuellement d'un petit nombre, une intervention chirurgicale ayant pour but l'ablation des cellules cancéreuses métastasées est possible.

Les métastases pulmonaires. Environ 1/3 des cancers (toutes origines confondues) sont susceptibles d'entraîner des métastases des poumons au cours de leur évolution. En effet les poumons, considérés comme un filtre interposé dans la circulation sanguine, piègent les cellules tumorales qui se détachent de la tumeur primitive. Les métastases pulmonaires sont soit uniques, soit multiples (« en lachés de ballons»). Elles envahissent de manière diffuse les vaisseaux lymphatiques. Quelquefois, les métastases pulmonaires, s'accompagnent de métastases au niveau des plèvres (membrane de recouvrement et de protection des poumons).

Les métastases osseuses sont le plus souvent secondaires à un cancer viscéral. Elles peuvent également être dues à un envahissement de voisinage à partir d'une tumeur située à proximité du tissu osseux ou du tissu sanguin (hémopathie : maladie du sang). Les métastases osseuses se révèlent le plus souvent par des fractures qui surviennent spontanément ou encore après un traumatisme minime (on parle alors de fractures spontanées). Les cancers primitifs, responsables des métastases osseuses, sont le plus souvent des cancers du sein, des poumons, de la prostate, de la thyroïde, et du tube digestif. Les métastases sont susceptibles de survenir alors que le cancer primitif est inconnu, et certains patients révèlent un cancer jusque-là silencieux. Le traitement des métastases osseuses fait appel à l'hormonothérapie (utilisation d'hormones) du cancer primitif c'est-à-dire du sein ou de la prostate (Sicherer, 2011).

VI. Analyses médicales

Il est possible de provoquer un cancer chez un animal (en l'occurrence la souris) en badigeonnant celui-ci de goudron à plusieurs reprises sur la peau rasée. Cette expérience a servi à démontrer le processus de survenue des cancers cutanés chez certains travailleurs en contact avec le goudron. Immédiatement après le contact apparaissent des lésions cutanées (dermatose) puis des modifications de l'épiderme, et l'apparition d'un cancer. Ces substances agissent également de façon générale sur l'organisme et sont susceptibles d'entraîner un cancer du scrotum ou du foie.

Les marqueurs tumoraux sont des éléments qui permettent de détecter la substance sur laquelle ils sont fixés. L'antigène CA est le nom générique de divers antigènes qui sont utilisés comme marqueurs des tumeurs (**Iweala, 2018**).

VII. Causes (Voir figure 20)

Communément, Il est admis que le cancer est le résultat d'un déséquilibre entre d'une part les mécanismes de défense (système immunitaire de l'organisme), et d'autre part les mécanismes à l'origine d'un développement anarchique des cellules. Il semblerait, plus précisément, exister une première étape concernant une éventuelle modification du code génétique de la cellule. Celui-ci, longtemps resté latent ("muet"), transformerait dans un deuxième temps la cellule normale, en cellule cancéreuse, sous l'action de divers agents qui s'appellent des agents inducteurs. L'adjectif oncogène désigne ce qui possède la propriété de provoquer une prolifération tumorale cancéreuse. Ce terme est utilisé dans le langage médical pour désigner les gènes dont l'activation engendre le développement d'un cancer. Autrement dit, il s'agit d'un gène localisé sur un virus, ou dans une cellule, et capable de transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. Les nitrites, certaines substances, les rayonnements ionisants ont des pouvoirs oncogènes. Le terme oncogénèse est synonyme de cancérogenèse. Un gène est un segment d'ADN capable de donner des ordres pour que soit fabriqué n'importe quel élément de l'organisme. L'ADN est le constituant intime des chromosomes qui permettent ainsi de transmettre les propriétés héréditaires de tous les êtres vivants. On constate, au cours du cancer, une multiplication des cellules dont le mécanisme n'est pas connu avec précision. Les cancers semblent se développer plus facilement quand les cellules de l'organisme présentent un pouvoir cancérigène ou cancérogène latent. Dans un deuxième temps, et sous l'effet des facteurs précédemment cités, ces mêmes cellules se mettraient à se diviser de façon anarchique, incontrôlée et incessante. En effet, à l'état normal, l'organisme s'oppose à la prolifération incontrôlée des cellules qui le composent : la prolifération des cellules est harmonieuse, leur multiplication survenant essentiellement quand l'organisme présente des pertes tissulaires (les tissus étant constitués d'un ensemble de cellules). Les multiplications cellulaires, c'est-à-dire la réparation cellulaire, interviennent également en cas d'incident faisant suite à une maladie ou au vieillissement. Les cancers seraient favorisés par un terrain héréditaire prédisposant, des facteurs d'environnement très divers : produits chimiques (tabac, goudron), radiations, virus, climat, stress, habitudes alimentaires malsaines (**Muraro et al., 2014**).

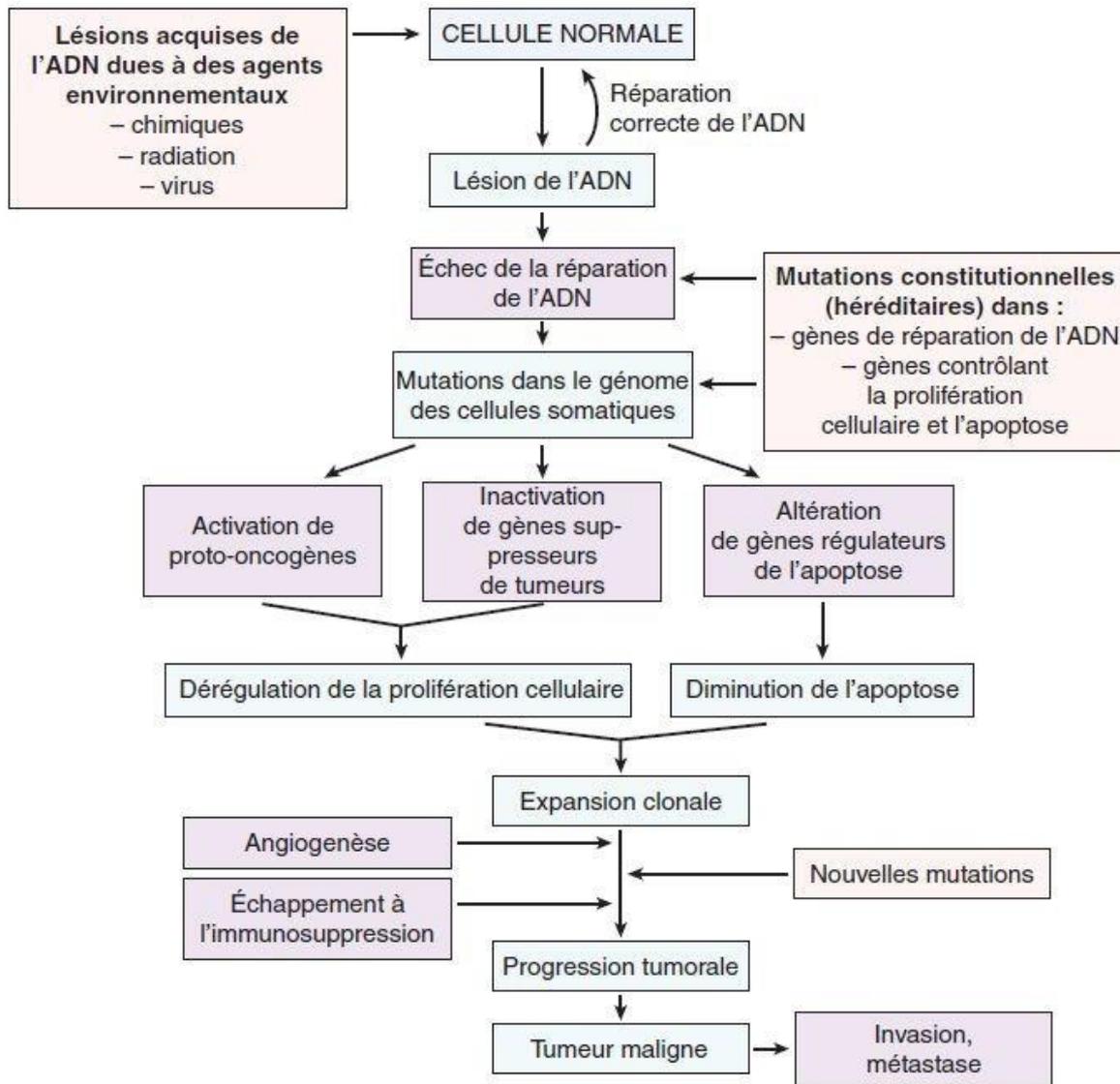


Figure 20. Bases moléculaires de la cancérogénèse (Sicherer, 2011).

VIII. Traitement

Le traitement des cancers est en fonction de l'organe atteint. Il fait appel à (Han *et al.*, 2012) :

- La radiothérapie (utilisation des rayons X comme traitement).
- La chimiothérapie (utilisation de certains médicaments : antimétabolites).
- L'utilisation des hormones (hormonothérapie).
- La chirurgie.

IX. Conclusion

Le fardeau du cancer continue de s'alourdir à l'échelle mondiale, exerçant une énorme pression physique, émotionnelle et financière sur les personnes, les familles, les communautés et les systèmes de santé. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, bon nombre de systèmes de santé sont moins bien préparés à gérer ce fardeau, et partout dans le monde, beaucoup de patients atteints de cancer n'ont pas accès à un diagnostic et à un traitement de qualité en temps utile. Dans les pays où les systèmes de santé sont solides, de nombreux cancers obtiennent de meilleurs taux de survie grâce à un dépistage précoce accessible, à un traitement de qualité et aux soins proposés aux patients ayant réchappé à la maladie.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Acton, Q. A. (2012). Pulmonary Embolism: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition: *ScholarlyBrief. ScholarlyEditions*.
- Adolfson, K. J., Callihan, I., Monahan, C. E., Greisen Jr, P., Spoonamore, J., Momin, M., & Isabella, V. M. (2021). Improvement of a synthetic live bacterial therapeutic for phenylketonuria with biosensor-enabled enzyme engineering. *Nature communications*, 12(1), 1-13.
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2007). International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, 24(5), 451-463.
- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome, a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
- Al Hafid, N., & Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational pediatrics*, 4(4), 304.
- Alkhatib, A., & Tuomilehto, J. (2019). Lifestyle diabetes prevention. In *Encyclopedia of endocrine diseases* (pp. 148-159). Elsevier.
- ATEK M. (2008). La prévalence du syndrome métabolique en Algérie. 2ème congrès de la Société Algérienne de Médecine Vasculaire (SAMEV). Algérie: Alger.

B

- Belfiore, F., & Mogensen, C. E. (2000). New concepts in diabetes and its treatment. *Karger Medical and Scientific Publishers*.
- Berberich, A. J., & Hegele, R. A. (2017). Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18(12), 1261-1268.
- Blau, N. (2016). Genetics of phenylketonuria: then and now. *Human mutation*, 37(6), 508-515.
- Bonora, E., & DeFronzo, R. A. (2018). Diabetes complications, comorbidities and related disorders (pp. 451-471). *Springer*.
- Bosshard, V., & Sériès, F. (2008). Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil: facteur de risque pour le développement d'un syndrome métabolique?. *Médecine des maladies métaboliques*, 2(2), 104-109.
- Boucher, J., Kleinriders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(1), a009191.

Brahm, A. J., & Hegele, R. A. (2016). Lomitapide for the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(12), 1457-1463.

Brue, T., Castinetti, F., & Gaborit, B. (Eds.). (2008). *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. Ellipses.

Burks, A. W., Tang, M., Sicherer, S., Muraro, A., Eigenmann, P. A., Ebisawa, M., & Sampson, H. A. (2012). ICON: food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4), 906-920.

C

Cameselle, R., Vázquez, M. D., Piñeiro, L., Martín, R. F., Vázquez, C. M., & García, R. V. G. (1990). Tumor endotorácico hipoglucemiante. síndrome de doege-potter. *Archivos de bronconeumología*, 26(7), 317-319.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2006). Dyslipidemia in adults with diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 30(3), 230-240.

Capeau, J. (2003). Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences*, 19(8-9), 834-839.

Chen, G., Farris, M. S., Cowling, T., Colgan, S. M., Xiang, P., Pericleous, L., & Anderson, T. (2019). Treatment and low-density lipoprotein cholesterol management in patients diagnosed with clinical atherosclerotic cardiovascular disease in Alberta. *Canadian Journal of Cardiology*, 35(7), 884-891.

Cho, N., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y. D., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271-281.

Colette, C., & Monnier, L. (2014). *Diabétologie*. Elsevier Masson.

Coon, K. A., & Tucker, K. L. (2002). Television and children's consumption patterns. *Minerva Pediatr*, 54(5), 423-436.

Cruz, M. L., Weigensberg, M. J., Huang, T. T. K., Ball, G., Shaibi, G. Q., & Goran, M. I. (2004). The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), 108-113.

Cryer, P. E. (2021). Hypoglycemia. In *Endocrine Emergencies* (pp. 27-35). Springer, Cham.

Cryer, P. E., & Polonsky, K. S. (2008). Glucose homeostasis and hypoglycemia. *Williams textbook of endocrinology*, 88, 1589-1590.

Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*, 23(7), 804-814.

D

Davis, H. A., Spanakis, E. K., Cryer, P. E., & Davis, S. N. (2021). Hypoglycemia During Therapy of Diabetes. *Endotext [Internet]*.

Doria, A., & Abumrad, N. A. (2008). Genome-wide associations and metabolic disease: the big revolution. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(4), 363-365.

Drucker, D. J. (2007). The role of gut hormones in glucose homeostasis. *The Journal of clinical investigation*, 117(1), 24-32.

Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., Brough, H. A., Phippard, D., Basting, M., Feeney, M., Turcanu, V., Sever, M. L., Gomez Lorenzo, M., Plaut, M., Lack, G., & LEAP Study Team (2015). Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine*, 372(9), 803–813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414850>

F

Farrag, H. M., & Cowett, R. M. (2000). Glucose homeostasis in the micropremie. *Clinics in perinatology*, 27(1), 1-22.

Federation Internationale Du Diabete (FID). (2005). Syndrome métabolique, consensus mondial pour le dépistage et une prise en charge plus précoces. *Le Généraliste*. 5 : 18-26.

Feillet, F. (2006). Phénylcétonurie. *La presse médicale*, 35(3), 502-508.

Fonseca, V. A., & Fonseca, V. A. (2006). Clinical diabetes: translating research into practice (pp. 2-3). Philadelphia: Saunders Elsevier.

Ford, E. S. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes care*, 28(11), 2745-2749.

Ford, S., O'Driscoll, M., & MacDonald, A. (2018). Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molecular genetics and metabolism reports*, 17, 57-63.

Frier, B. M., & Fisher, M. (2007). Hypoglycaemia in clinical diabetes. *John Wiley & Sons*.

G

Gerich, J. E. (2000). Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2(6), 345-350.

H

Haeusler, R. A., McGraw, T. E., & Accili, D. (2018). Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(1), 31-44.

Han, Y., Kim, J., & Ahn, K. (2012). Food allergy. *Korean journal of pediatrics*, 55(5), 153.

Hegele, R. A., & Tsimikas, S. (2019). Lipid-lowering agents: targets beyond PCSK9. *Circulation research*, 124(3), 386-404.

Heikkinen, S., Argmann, C. A., Champy, M. F., & Auwerx, J. (2007). Evaluation of glucose homeostasis. *Current protocols in molecular biology*, 77(1), 29B-3.

Heimerl, S., Boettcher, A., Kaul, H., & Liebisch, G. (2016). Lipid profiling of lipoprotein X: Implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(8), 681-687.

Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., & Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234-250.

Hoe, E., & Hegele, R. A. (2015). Lipid management in diabetes with a focus on emerging therapies. *Canadian Journal of Diabetes*, 39, S183-S190.

Hofman, D. L., Champ, C. L., Lawton, C. L., Henderson, M., & Dye, L. (2018). A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 1-19.

Holt, R. I., Cockram, C., Flyvbjerg, A., & Goldstein, B. J. (2017). Textbook of diabetes. *John Wiley & Sons*.

Husain, N. E. O., & Ahmed, M. H. (2015). Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 7, 1.

I

Isabella, V. M., Ha, B. N., Castillo, M. J., Lubkowicz, D. J., Rowe, S. E., Millet, Y. A., & Falb, D. (2018). Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. *Nature biotechnology*, 36(9), 857-864.

Iweala, O. I., Choudhary, S. K., & Commins, S. P. (2018). Food allergy. *Current gastroenterology reports*, 20(5), 1-6.

J

Jaffuel, D., Demoly, P., & Bousquet, J. (2001). Les allergies alimentaires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 41(2), 169-186.

Jialal, I., & Bajaj, M. (2009). Therapy and clinical trials: management of diabetic dyslipidemia. *Current opinion in lipidology*, 20(1), 85.

Jones, S. M., & Burks, A. W. (2017). Food allergy. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1168-1176.

Jullien, D. (2008). Physiopathologie du syndrome métabolique. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 135, pp. 243-248). Elsevier Masson.

K

Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Mantzoros, C. S. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. *Metabolism*, 65(8), 1109-1123.

Kim, W., & Egan, J. M. (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacological reviews*, 60(4), 470-512.

Klover, P. J., & Mooney, R. A. (2004). Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(5), 753-758.

Kronenberg, F. (2005). Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *Journal of renal nutrition*, 15(2), 195-203.

Kuo, T., McQueen, A., Chen, T. C., & Wang, J. C. (2015). Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Glucocorticoid signaling*, 99-126.

L

Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, 288(21), 2709-2716.

Lamps, L. W., Westerhoff, M., & Kakar, S. (2021). *Diagnostic Pathology: Hepatobiliary and Pancreas E-Book*. Elsevier Health Sciences (**Rangwala et al., 2004**).

Lee, P. G., & Halter, J. B. (2017). The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. *Diabetes Care*, 40(4), 444-452.

Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15.

Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*, 79(5), 495-500.

LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE. (2007). Obésité abdominale: un facteur de risque cardiovasculaire. Available from : <http://www.liguecardiologique.be/fr/pdf/cardio>.

Lin, H. V., & Accili, D. (2011). Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell metabolism*, 14(1), 9-19.

Loh, W., & Tang, M. L. (2018). The epidemiology of food allergy in the global context. *International journal of environmental research and public health*, 15(9), 2043.

Lonlay, P. D., Dubois, S., Valayannopoulos, V., Depondt, E., Ottolenghi, C., & Rabier, D. (2013). Phénylcétonurie. In *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme* (pp. 91-106). Springer, Paris.

Loving, B. A., & Bruce, K. D. (2020). Lipid and lipoprotein metabolism in microglia. *Frontiers in Physiology, 11*, 393.

M

Mancini, G. J., Hegele, R. A., & Leiter, L. A. (2018). Dyslipidemia. *Canadian journal of diabetes, 42*, S178-S185.

Martin, C., Vallet, B., & Riou, B. (2017). *Physiologie humaine appliquée (2e édition)*. Arnette-John Libbey Eurotext.

Marais, A. D. (2019). Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology, 51*(2), 165-176.

Mathew, P., & Thoppil, D. (2021). Hypoglycemia. *StatPearls [Internet]*.

Matthews, D., Meston, N., Dyson, P., Shaw, J., King, L., & Pal, A. (2008). Diabetes. *Oxford University Press*.

Monnier, L., & Schlienger, J. L. (2018). *Manuel de nutrition pour le patient diabétique:+ Fiches repas téléchargeables*. Elsevier Health Sciences.

Mouri, M., & Badireddy, M. (2021). Hyperglycemia. *StatPearls [Internet]*.

Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., & EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy, 69*(8), 1008-1025.

N

Nazih, H., & Bard, J. M. (2002). Actualités sur le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie, 4*(4), 194-8.

Nelson, M. T., Charbonneau, M. R., Coia, H. G., Castillo, M. J., Holt, C., Greenwood, E. S., & Mauzy, C. A. (2021). Characterization of an engineered live bacterial therapeutic for the treatment of phenylketonuria in a human gut-on-a-chip. *Nature communications, 12*(1), 1-13.

Nikolic, B., & Jovanovic, A. (2012). Hyperglycemia: Causes, Symptoms and Treatment Options (Endocrinology Research and Clinical Developments). *1st edNova Science Pub Inc.*, Hauppauge, NY.

Nishikido, T., & Ray, K. K. (2018). Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert opinion on investigational drugs*, 27(3), 287-294.

Ntougou H.G. (2012). Syndrome Métabolique chez le sujet âgé : Relations avec la dysrégulation du Système Nerveux Autonome, l'Inflammation et le Syndrome d'Apnées du Sommeil. Thèse de doctorat. Faculté de Médecine Jacques Lisfranc. *UNIVERSITE JEAN MONNET DE SAINT-ETIENNE*. France.

P

Palmisano, B. T., Zhu, L., Eckel, R. H., & Stafford, J. M. (2018). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular metabolism*, 15, 45-55.

Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., & Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*, 34(31), 2436-2443.

Paolisso, G., Scheen, A., d'Onofrio, F., & Lefebvre, P. (1990). Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*, 33(9), 511-514.

Perry, R. J., Camporez, J. P. G., Kursawe, R., Titchenell, P. M., Zhang, D., Perry, C. J., ... & Shulman, G. I. (2015). Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*, 160(4), 745-758.

Persinet, E. (2011). Le rôle du pharmacien dans la prise en charge du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire associé (Doctoral dissertation).

Petersen, M. C., Madiraju, A. K., Gassaway, B. M., Marcel, M., Nasiri, A. R., Butrico, G., ... & Shulman, G. I. (2016). Insulin receptor Thr 1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 126(11), 4361-4371.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133-2223.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2017). Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends in pharmacological sciences*, 38(7), 649-665.

Petersen, M. C., Vatner, D. F., & Shulman, G. I. (2017). Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature reviews endocrinology*, 13(10), 572-587.

Petry, C. (2014). Gestational diabetes: origins, complications, and treatment. *CRC Press*.

Phillips, C. M., Shivappa, N., Hébert, J. R., & Perry, I. J. (2018). Dietary inflammatory index and biomarkers of lipoprotein metabolism, inflammation and glucose homeostasis in adults. *Nutrients*, 10(8), 1033.

Picard, F., & Auwerx, J. (2002). PPAR γ and glucose homeostasis. *Annual review of nutrition*, 22(1), 167-197.

Plum, L., Belgardt, B. F., & Brüning, J. C. (2006). Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1761-1766.

R

Rancé, F., & Dutau, G. (2004). *Les allergies alimentaires*. Expansion scientifique française.

Rangwala, S. M., Rich, A. S., Rhoades, B., Shapiro, J. S., Obici, S., Rossetti, L., & Lazar, M. A. (2004). Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes*, 53(8), 1937-1941.

Renz, H., Allen, K. J., Sicherer, S. H., Sampson, H. A., Lack, G., Beyer, K., & Oettgen, H. C. (2018). Food allergy. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-20.

Rifai, N., Warnick, G. R., & Dominiczak, M. H. (Eds.). (2000). *Handbook of lipoprotein testing*. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry.

Röder, P. V., Wu, B., Liu, Y., & Han, W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*, 48(3), e219-e219.

Rodriguez, V., Newman, J. D., & Schwartzbard, A. Z. (2018). Towards more specific treatment for diabetic dyslipidemia. *Current opinion in lipidology*, 29(4), 307.

Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847-853.

S

Sampson, H. A., Aceves, S., Bock, S. A., James, J., Jones, S., Lang, D., & Wallace, D. (2014). Food allergy: a practice parameter update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(5), 1016-1025.

Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of clinical investigation*, 126(1), 12-22.

Sathe, S. K., Liu, C., & Zaffran, V. D. (2016). Food allergy. *Annual review of food science and technology*, 7, 191-220.

Sicherer, S. H. (2011). Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 594-602.

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2010). Food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2), S116-S125.

Singh, A. K., & Singh, R. (2016). Triglyceride and cardiovascular risk: A critical appraisal. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 418.

Spanakis, E. K., Cryer, P. E., & Davis, S. N. (2018). Hypoglycemia during therapy of diabetes. In *Endotext [Internet]*. MDText. com, Inc.

Szendroedi, J., Yoshimura, T., Phielix, E., Koliaki, C., Marcucci, M., Zhang, D., ... & Roden, M. (2014). Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(26), 9597-9602.

T

Thorens, B. (2015). GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*, *58*(2), 221-232.

Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, *217*(7), 2273-2289.

Toth, P. P., Jones, S. R., Monsalvo, M. L., Elliott-Davey, M., López, J. A. G., & Banach, M. (2020). Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein (a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. *Journal of the American Heart Association*, *9*(5), e014129.

Tremblay, A. J., Després, J. P., Piché, M. È., Nadeau, A., Bergeron, J., Alméras, N., & Lemieux, S. (2004). Associations between the fatty acid content of triglyceride, visceral adipose tissue accumulation, and components of the insulin resistance syndrome. *Metabolism*, *53*(3), 310-317.

Turnbull, J. L., Adams, H. N., & Gorard, D. A. (2015). The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *41*(1), 3-25.

V

Van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 1-19.

Veneman, T. F. (2013). Unawareness voor hypoglykemie. In (*Unawareness voor*) *hypoglykemie* (pp. 49-57). Bohn Stafleu van Loghum, Houten.

W

Wang, H. H., Garruti, G., Liu, M., Portincasa, P., & Wang, D. Q. (2018). Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Annals of hepatology*, *16*(1), 27-42.

Wang, J., & Sampson, H. A. (2011). Food allergy. *The Journal of clinical investigation*, *121*(3), 827-835.

Waserman, S., & Watson, W. (2011). Food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, *7*(1), 1-7.

Watkins, P. J., Amiel, S. A., Howell, S. L., & Turner, E. (2008). Diabetes and its management. *John Wiley & Sons*.

Wild, R., Weedin, E. A., & Wilson, D. (2015). Dyslipidemia in pregnancy. *Cardiology clinics*, 33(2), 209-215.

World Health Organization (2021). Diabetes country profiles. Prevalence of diabetes and related risk factors in Algeria

Y

Yamagishi, S. I. (2018). Diabetes and aging-related complications. *Springer Singapore*.

Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161.

Yu, Y., Raka, F., & Adeli, K. (2019). The role of the gut microbiota in lipid and lipoprotein metabolism. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2227.

Z

Zodda, D., Giammona, R., & Schifilliti, S. (2018). Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: focus on old and new drugs. *Pharmacy*, 6(1), 10.