



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة وهران للعلوم والتكنولوجيا " محمد بوضياف "
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيوتكنولوجيا

People's Democratic Republic Of Algeria
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Science and Technology of Oran Mohamed BOUDIAF
Faculty of Natural and Life Sciences
Department of Biotechnology

Polycopié pédagogique

Titre : Nutrition et Pathologies

Cours destiné aux étudiants de la 3ème année Licence

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaire

Spécialité : Alimentation, Nutrition et Pathologies

Élaboré par Dr Abdelkader CHENNI (MCB)
En vue de l'obtention de l'habilitation universitaire

Année Universitaire : 2024/2025

Préambule

Ce polycopié dresse une présentation détaillée du module nutrition et pathologies, dont le but majeur est de faire comprendre aux étudiants la physiopathologie des différentes maladies liées à la nutrition ainsi que la contribution de cette dernière dans la prévention ainsi que la correction des différentes maladies métaboliques.

Le module de nutrition et pathologies est un module semestriel destiné aux étudiants de la troisième année licence, spécialité alimentation, nutrition et pathologies. Au terme de cet enseignement les étudiants sont censés être apte à identifier toutes les maladies dites métaboliques et leurs prévention ainsi que la correction des différents chiffres métaboliques.

Il est à rappeler que le mode d'évaluation des connaissances acquises par les étudiants est basé sur un contrôle continu, un travail personnel et un examen à la fin du semestre.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**OFFRE DE FORMATION
L.M.D.**

LICENCE ACADEMIQUE

2018 - 2019

Etablissement	Faculté / Institut	Département
Université des Science et Technologies Mohamed Boudiaf-Oran USTO-MB	SNV	Biotechnologie

Domaine	Filière	Spécialité
SNV	Sciences alimentaires	Alimentation, Nutrition et Pathologies

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

عرض تكوين
ل. م. د.

ليسانس أكاديمية

2019 - 2018

القسم	الكلية/ المعهد	المؤسسة
البيوتكنولوجيا	علوم الطبيعة و الحياة	جامعة العلوم و التكنولوجيا محمد بوضياف

التخصص	الفرع	الميدان
الغذاء، التغذية و علم الأمراض	علوم التغذية	علوم الطبيعة و الحياة

**Domaine Science de la nature et de la vie Filière « Sciences Alimentaires »
Licence « Alimentation, Nutrition et Pathologies»**

Semestre 5 :

Unité d'Enseignement	VHS	V.H hebdomadaire	Coeff	Crédits	Mode d'évaluation			Continu (40%)	Examen (60%)
	15 sem	C	TD	TP	Autres				
UE fondamentales									
UEF 2(O/P) : Biochimie nutritionnelle et alimentaire						9	18		
Matière 1 : Biochimie des aliments et régulation	45h00	1h30	-	1h30	55h00	2	4	X	X
Matière2 : Diététique et composition des aliments	45h00	1h30	-	1h30	55h00	2	4	X	X
Matière3 : Nutrition et Pathologies	45h00	1h30	-	1h30	55h00	2	4	X	X
UEF 2(O/P) : Toxicologie									
Matière : Toxicologie générale	67h30	3h00		1h30	82h30	3	6	X	X
UE méthodologie						5	9		
Matière 1 : Biochimie appliquée 1	60h00	1h30		2h30	65h00	3	5	X	X
Matière 2 : Microbiologie appliquée 1	45h00	1h30		1h30	55h00	2	4	X	X
UE découverte						2	2		
Matière 1 : Méthodes d'analyses biologique 1	45h00	1h30		1h30	5h00	2	2	X	X
UE transversale						1	1		
Matière : Anglais scientifique	22h30	1h30			2h30	1	1		100%
Total Semestre	375h00				375h00	17	30		

Semestre : 5

Unité d'enseignement Fondamentale 1: 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 :

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, Cancers...

TP :

TP 1 : Apprentissage de prélèvement sanguin

TP 2 : Mesure de la glycémie

Autres : exposés, sorties, vidéo projection.....

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

Contrôle continu 40% et examen final 60%

Références bibliographiques

1. Maladies métaboliques de la nutrition. 1977. Lubetzky

2. Traité de diabétologie. 2005. Grimaldi et al

Sommaire

Préambule

Canevas licence académique L3 Alimentation, Nutrition et Pathologies

Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
Chapitre I : Les Maladies métaboliques	4
1. Régulation de la glycémie à jeun et post prandiale	4
1.1. Les organes responsables du maintien de la glycémie	6
1.1.1. Le pancréas, un organe clé dans le contrôle de la glycémie	7
a. Structure et fonctions du pancréas	7
b. Le pancréas endocrine	8
b.1. Les hormones pancréatiques régulant la glycémie	8
b.1.1. Le glucagon	9
b.1.2. L'insuline	10
b.1.3. La somatostatine	11
c. La régulation paracrine intra-îlot	12
1.2. Coopération tissulaire dans l'adaptation du métabolisme à l'alternance repas/jeûne	15
1.2.1. En période post-prandiale	15
a. La sécrétion d'insuline	15
b. Flux métaboliques en période post-prandiale	15
1.2.2. Lors du jeûne	16
a. Sécrétion de glucagon	16
b. Flux métaboliques en période de jeûne	16
2. Physiopathologie de l'hyperglycémie	17
a. Définition de l'hyperglycémie	17
b. Les symptômes d'une hyperglycémie	17
c. Le diagnostic de l'hyperglycémie	18

d. Les causes de l'hyperglycémie.....	19
e. Conséquences de l'hyperglycémie.....	19
f. Traitements de l'hyperglycémie	20
2.1. Le diabète.....	20
a. Prévalence.....	21
b. Classification de diabète.....	21
2.1.1. Diabète type 1.....	22
a. Les signes et symptômes	24
b. Le traitement.....	25
c. L'insuline et ces actions	25
2.1.2. Diabète type 2.....	26
a. Apparition du diabète type 2.....	27
b. Causes et facteurs de risque du diabète de type 2.....	27
c. Les symptômes du diabète de type 2.....	28
d. Evolution du diabète de type 2.....	29
e. Traitement du diabète type 2.....	30
3. Mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance.....	33
3.1. Action de l'insuline.....	34
3.2. Anomalies des récepteurs de l'insuline.....	35
3.3. Rôle des molécules métaboliques (acides gras libres, cytokines proinflammatoires)...	36
4. Syndrome métabolique	38
4.1. Contexte historique.....	38
4.2. Définitions.....	39
4.3. Épidémiologie.....	43
4.4. Physiopathologie du syndrome métabolique.....	45
5. Physiopathologie de l'hypoglycémie.....	47
5.1. Epidémiologie.....	47
5.2. Conséquences de l'hypoglycémie.....	47
5.3. Prévention des accidents hypoglycémiques.....	48
5.4. Traitement.....	49
6. LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES.....	50

6.1. CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES.....	52
6.2. Principales enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines.....	52
6.3. Métabolisme des chylomicrons.....	53
6.4. Métabolisme des VLDL	55
6.5. Métabolisme des LDL	55
6.6. Métabolisme des HDL.....	57
6.7. Lipoprotéine (a).....	58
7. Physiopathologie des dyslipoprotéinémies.....	60
7.1. Définition.....	60
7.2. Classification.....	60
7.3. Dyslipidémies primaire.....	61
7.3.1. L'hyperlipoprotéinémie de type I ou hyperchylomicronémie familiale.....	61
7.3.2. L'hyperlipoprotéinémie de type IIa ou hypercholestérolémie pure.....	62
7.3.3. L'hyperlipoprotéinémie de type IIb ou hyperlipidémie mixte.....	62
7.3.4. L'hyperlipoprotéinémie de type III ou dysbêtalipoprotéinémie.....	62
7.3.5. L'hyperlipoprotéinémie de type IV ou hypertriglycéridémie endogène.....	62
7.3.6. L'hyperlipoprotéinémie de type V: hypertriglycéridémie majeure, exogène et endogène.....	62
7.4. Dyslipidémies secondaires.....	63
7.5. Diagnostic de la dyslipidémie.....	64
7.6. Traitement de la dyslipidémie.....	64
8. Physiopathologie de la phénylcétonurie.....	66
8.1. Définition.....	66
8.2. Epidémiologie.....	66
8.3. Physiopathologie.....	67
8.3.1. Mutations responsables et transmission.....	67
8.3.2. Pathogénie.....	69
8.4. Manifestations cliniques en l'absence de traitement.....	69
8.5. Différents types de phénylcétonurie.....	70
8.5.1. Phénylcétonurie typique ou classique.....	70
8.5.2. Phénylcétonurie atypique ou non classique.....	71
8.5.3. Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP).....	71
8.5.4. Déficit du cofacteur ou PCU maligne.....	71

8.6. Diagnostic	71
8.6.1. Diagnostic différentiel	71
8.6.2. Dépistage néonatal	72
8.7. Traitement	73
8.7.1. Prise en charge initiale	73
8.7.2. Objectifs thérapeutiques	74
8.7.3. Principes du traitement diététique	75
8.7.4. Traitements médicamenteux	76
II- Autre pathologies liées à la nutrition	78
1. Les Allergies alimentaires	78
1.1. Définition	78
1.2. Épidémiologie	78
1.3. Physiopathologie	78
1.4. Signes cliniques	81
1.5. Les aliments en cause	82
1.6. Diagnostic	82
1.7. Allergies croisées	84
a. Allergies croisées entre allergènes respiratoires et alimentaires	85
b. Allergies croisées entre aliments d'origine végétale	86
c. Autres allergies croisées entre aliments d'origine animale	86
1.8. Traitement de l'allergie alimentaire	87
2. Cancers	91
2.1. Définition du cancer	91
2.2. Problème	91
2.3. Le cancer naît d'une seule cellule	92
2.4. Qu'est-ce qui provoque le cancer ?	92
2.5. Facteurs de risque de cancer	93
2.6. Étapes de la tumorigenèse : exemple de la carcinogenèse	94
2.7. Réduire la charge du cancer	95
2.8. Prévenir le cancer	95
2.9. Détection précoce	96

2.10. Diagnostic précoce.....	96
2.11. Dépistage.....	97
2.12. Traitement.....	98
2.13. Soins palliatifs.....	98
2.14. Cancer et alimentation.....	99
Références bibliographiques.....	102

Liste des abréviations

AA: Acides aminés

AACE: American College of Endocrinology

ADO: Antidiabétiques oraux

ADP : Adénosine diphosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG: Acide Gras

AHA: American Heart Association

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

AMP: Adénosine mono-phosphate

Apo : Apolipoprotéine

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATP : Adénosine triphosphate

BH4 : Tétrahydrobioptérine

CE : Cholestérol estérifié

CETP : Cholesteryl ester transfer protein

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CL : Cholestérol libre

CM : Chylomicron

CPE : Carboxypeptidase E

CREB : C-AMP Response Element-binding protein

CRP: Protéine réactive-C

DESIR: Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance

DNID : diabète non insulino-dépendant

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

EGIR : groupe européen pour l'étude de l'insulino-résistance

FID : Fédération Internationale du Diabète

HDL : High density lipoproteins

HPA : hyperphénylalaninémie

HPMP : Hyperphénylalaninémie modérée permanente

HTA : Hypertension artérielle

GABA : Gamma-aminobutyric acid

GALT: Gut-associated lymphoid tissue

GcgrR : Récepteurs au glucagon

GFAP: Glial Fibrillary Acid Protein

GIRK: G-protein activated Inwardly Rectifying K⁺ current

GLP: Glucagon Like Peptide

GLUT : Glucose transporter

IDL : Intermediate density lipoproteins

IgE : Immunoglobulines E

IL -1 β : Interleukine 1 bêta

IL-6: Interleukine 6

IMC : Indice de masse corporelle

IP: Intervening Peptide

IRS: The insulin receptor substrate

LCAT: Lecithin-cholesterol acyltransferase

LDL: Low density lipoproteins

LH: Lipase hépatique

Lp(a): La lipoprotéine (a)

LPL: Lipoprotéine lipase

MG: Monoglycérides

MONICA: Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease

MPGF: Major ProGlucagon Fragment

NCEP: National Cholesterol Education Program

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAH : Phénylalanine hydroxylase

PAI : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PC: Prohormones convertases

PCU : Phénylcétonurie

PHE : Phénylalanine

PI3K: Phosphatidyl-inositol-3 kinase

PL: Phospholipides

PP: Polypeptide pancréatique

PVH : Papillomavirus humain

SM: Syndrome métabolique

TG: Triglycérides

THB: Tétrahydrobioptérine

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale

Tyr : Tyrosine

Ucn3: Urocortine 3

VLDL: Very low density lipoproteins

Liste des Figures

Figure 1. Glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé.....	4
Figure 2. Cellules du pancréas	5
Figure 3. Les organes impliqués dans la régulation de la glycémie.....	6
Figure 4. Structure du pancreas.....	7
Figure 5. L'ablation du pancréas entraîne une augmentation de la glycémie.....	9
Figure 6. Le système d'auto-régulation de la glycémie.....	14
Figure 7. Evolution de la glycémie en fonction des différentes périodes.....	16
Figure 8. Les symptômes d'une hyperglycémie.....	18
Figure 9. Différence entre les cellules pancréatiques avec ou sans diabète type 1.....	22
Figure 10. Apparition du diabète type 1 – intervention du système immunitaire.....	24
Figure 11. Diabète de type 2 - étiologie multifactorielle.....	28
Figure 12. Complications du diabète.....	30
Figure 13. Action de l'insuline.....	35
Figure 14. Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance.....	36
Figure 15. Rôle des molécules métaboliques (acides gras libres, cytokines pro- inflammatoires) dans l'installation de la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique.....	37
Figure 16. Les causes du syndrome métabolique.....	39
Figure 17. Les anomalies métaboliques du syndrome métabolique.....	45
Figure 18. Obésité et syndrome métabolique.....	46
Figure 19. Conséquences de l'hypoglycémie.....	48
Figure 20. Schéma d'une lipoprotéine.....	51
Figure 21. Absorption intestinale des lipides.....	54
Figure 22. Schéma du métabolisme des chylomicrons et des VLDL.....	56
Figure 23. Rétrocontrôle exercé par les LDL non oxydés.....	57
Figure 24. Les différentes étapes du transport inverse du cholestérol.....	58
Figure 25. Voie métabolique de la phénylcétonurie.....	67
Figure 26. Transformation (métabolisme) de la phénylalanine.....	68
Figure 27. Physiopathologie de la phénylcétonurie.....	69

Figure 28.1. Le mécanisme des allergies alimentaires. Représentation schématique de la sensibilisation aux aliments dans la muqueuse digestive.....	80
Figure 28.2. Le mécanisme des allergies alimentaires : représentation schématique d'une réaction médiée par les IgE.....	80
Figure 28.3. L'arbre décisionnel pour le diagnostic d'une allergie alimentaire.....	84
Figure 29. La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant un grand nombre d'événements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes anti-métastases.....	95

Liste des Tableaux

Tableau 1. Définition du syndrome métabolique selon l’OMS	40
Tableau 2. Définition du syndrome métabolique selon l’EGIR	40
Tableau 3. Définition du syndrome métabolique selon la NCEP-ATP III.....	41
Tableau 4. Définition du syndrome métabolique selon (AHA/NHLBI).....	42
Tableau 5. Définition du syndrome métabolique selon la FID	42
Tableau 6. La classification internationale de Fredrickson.....	61
Tableau 7. Score de gravité de l'allergie alimentaire.....	82
Tableau 8. Principales causes d'allergies croisées entrant dans le syndrome d'allergie pollen-aliment.....	85
Tableau 9. Principales relations concluantes entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancer, mentionnées dans le rapport WCRF/AICR, 2007 cités par INCa (2009).....	101

INTRODUCTION

La nourriture n'est pas un bien de consommation comme les autres. Car, en dépit de son aspect ordinaire, elle place quotidiennement le mangeur dans un paradoxe fondamental : manger est nécessaire pour vivre, mais implique de prendre des risques (**Fischler, 1990**). En effet, les aliments comptent parmi les très rares éléments, avec les drogues, qui, une fois ingérés, sont transformés pour être incorporés. Ils transitent ainsi du monde extérieur vers l'intérieur de l'individu – du dehors au dedans – et traversent la barrière du soi. La bouche peut alors être assimilée à un sas, qui admet ou non la nourriture à franchir le seuil de la déglutition. Dès lors, le voyage de la nourriture dans l'individu le recompose dans ce qu'il a de plus intime, aux niveaux biologique, émotionnel, identitaire et moral. Car l'incorporation alimentaire est objective mais aussi symbolique : elle influence autant la santé du mangeur que son rapport à lui-même et la façon dont il s'affirme dans le monde.

Souvent, ce qui vient en premier à l'esprit quand on s'interroge sur ce à quoi sert l'alimentation se résume à : « c'est indispensable pour vivre ! ». De fait, cesser définitivement de manger entraîne à court terme la mort. Et en dehors des situations extrêmes de totale privation ou d'intoxication, une « bonne » alimentation est communément reconnue comme étant l'une des clés d'une bonne santé.

La conscience du lien entre alimentation et santé n'est pas nouvelle. Elle se manifeste dès l'Antiquité dans les principes de la diététique. Pour Hippocrate, comme pour les diététiciens de la médecine traditionnelle chinoise ou de la médecine ayurvédique indienne, certains aliments peuvent être utilisés comme médicaments pour préserver la santé des bien-portants ou pour rétablir celle des malades. Des produits comme l'ail et le gingembre en Chine, ou l'asperge et l'orge en Europe, servent ainsi à la fois à la cuisine quotidienne et à des fins thérapeutiques, parfois en association avec des remèdes issus de la pharmacopée (**Ausécache, 2006 ; Marie, 2015**).

Longtemps, les propositions diététiques en matière d'alimentation ont été marquées par l'empirisme, faute de connaissance des mécanismes physiopathologiques du lien entre alimentation et santé. Pour la médecine antique européenne par exemple, l'alimentation améliorait l'état de santé en équilibrant les quatre éléments fondamentaux constitutifs du corps : l'eau, la terre, l'air et le feu. Mais ces propositions diététiques n'en demeuraient pas moins efficaces. Ainsi, depuis l'Antiquité, le goitre endémique (une augmentation du volume de la thyroïde liée à

une carence en iode) était traité par une prescription de produits d'origine marine, sans que l'on ait alors connaissance de l'existence de l'iode ni même de la thyroïde (**Jaffiol, 2011**). à partir du **XVIIe** siècle, dans les sociétés occidentales, la diététique a peu à peu laissé place aux sciences de la nutrition qui ont progressivement mis au jour les microconstituants des aliments (macro et micronutriments, bactéries, etc.) et leurs mécanismes d'action sur l'organisme aux niveaux cellulaire et moléculaire.

Certes, l'alimentation n'est qu'une des différentes composantes de la santé, avec l'activité physique, le mode de vie, le sommeil ou la génétique par exemple.

Mais ses effets sur le fonctionnement de l'organisme sont tels qu'elle redéfinit en permanence l'être humain du point de vue biologique. La qualité de l'alimentation influence en effet des paramètres aussi variés que la taille, l'espérance de vie ou les capacités physiques et intellectuelles des individus.

L'alimentation représente une dimension majeure vis-à-vis des maladies chroniques : elle peut contribuer, soit à leur développement, soit, au contraire, à leur prévention.

Le surpoids et l'obésité favorisent les maladies chroniques par un affaiblissement général de la santé (**Fardet & Boirie, 2013**). L'OMS désigne l'obésité comme responsable de 41% des cancers ainsi que de 44% des diabètes (**OMS, 2011**). Les maladies cardiovasculaires en sont aussi une conséquence possible, de même que les cancers, les maladies respiratoires, les maladies auto-immunes et les pathologies articulaires. Les produits chimiques présents dans les aliments, comme les pesticides et les additifs, agissent en tant que perturbateurs endocriniens, contribuant eux aussi au développement de maladies chroniques (**Cicolella, 2013**). La consommation fréquente d'aliments ultra-transformés, aux matrices dégradées, artificialisées et pauvres en composés protecteurs, leur est également associée (**Pagliai et al., 2020**).

Au contraire, l'alimentation peut contribuer à la prévention des maladies chroniques. Il est entre autres connu que les antioxydants, largement présents dans les fruits et légumes frais, aident à prévenir le développement de cancers en luttant contre les radicaux libres et le stress oxydant, en préservant ainsi la santé des cellules et du corps dans son ensemble. Il semble également intéressant de constater que la dimension multifactorielle des causes du développement des maladies chroniques, ainsi que la relation entre environnement et santé, correspondent aussi aux capacités de l'alimentation pour leur prévention (**Fardet & Rock, 2014**), Nous savons par

exemple qu'en adoptant, à l'échelle globale, une alimentation majoritairement végétale, vraie (c'est-à-dire une alimentation composée le moins possible d'aliments «ultra-transformés») et variée (si possible bio, locale et de saison), il serait alors possible de protéger la santé humaine, aussi bien que celle de l'environnement, des animaux et de la biosphère (**Fardet et Rock, 2020**).

Outre la malnutrition, les carences en micronutriments (vitamines, minéraux) sont à l'origine de perturbations de certaines fonctions physiologiques comme la vue ou l'immunité. Quant à la suralimentation, elle favorise le surpoids, l'obésité et certaines maladies non transmissibles (maladies cardio-vasculaires, diabète de type 2, certains cancers). La santé des individus peut aussi être affectée par une mauvaise qualité sanitaire des aliments, qui provoque des effets divers allant de vomissements au décès dans les cas les plus graves. Par ailleurs, dans les sociétés industrialisées, les effets sanitaires à moyen terme de certains composés chimiques présents dans les aliments, tels que les microplastiques, les pesticides ou les additifs, commencent à être établis (**Bouwmeester et al., 2015 ; Kim et al., 2017 ; Tandel, 2011**).

Le lien entre alimentation et santé n'est plus à démontrer. Il est notamment établi que de nombreuses affections dont souffrent les humains, et qui varient tant par leur gravité que par leur fréquence, sont directement liées à leur alimentation.

I- Maladies métaboliques

1- Régulation de la glycémie à jeun et post prandiale

Le glucose est un nutriment qui représente le principal carburant de l'organisme. Pendant la digestion, il est transporté dans le sang vers l'ensemble des cellules de l'organisme, pour y être soit utilisé pour la production d'énergie (production d'ATP), soit stocké sous différentes formes de réserves (glycogène, triglycérides). Ces stocks sont mobilisables à tout moment en fonction des besoins de l'organisme. De fait, la concentration de glucose dans le sang (glycémie) varie entre des périodes de satiété (post-prandiale) et de jeûne. Chez l'Homme, la glycémie est comprise entre 0,60 et 1,10 g/L le matin à jeun, elle augmente fortement après un repas (hyperglycémie) mais ne doit pas dépasser 1,40 g/L deux heures après celui-ci (**Figure 1**).

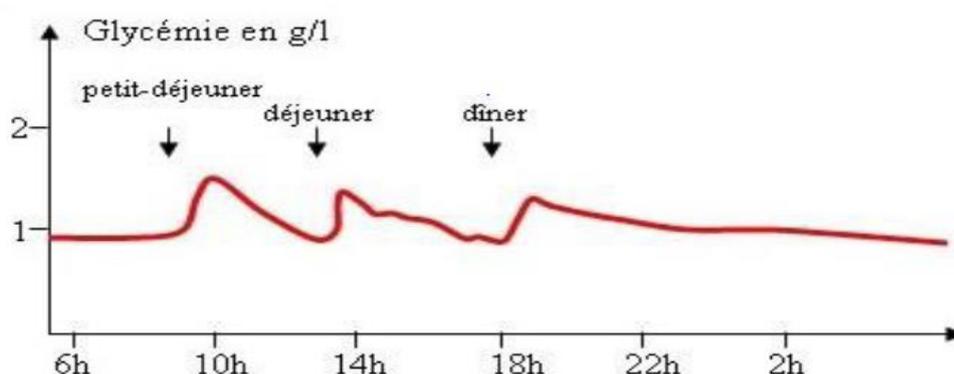


Figure 1. Glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé (Heikkinen *et al.*, 2007).

1.1. Les organes responsables du maintien de la glycémie

Le maintien de cette glycémie est sous contrôle hormonal et fait intervenir plusieurs organes au niveau périphérique tels que :

Le pancréas endocrine : Il est reparti au sein du tissu exocrine sous forme d'amas de cellules appelés îlots de Langerhans. Ce tissu est une organisation complexe de plusieurs types de cellules endocrines qui sécrètent des hormones de façon régulée. Les îlots de Langerhans détectent les variations de la glycémie et répondent en libérant différentes hormones peptidiques : l'insuline, le glucagon et la somatostatine qui se coordonnent et entraînent soit une baisse, soit une augmentation

de la glycémie. (**Figure 2**). De plus, nous savons que ces îlots sécrètent également des neurotransmetteurs tels que le GABA et la sérotonine, qui participent à la régulation de la sécrétion des hormones pancréatiques (**Almaça *et al.*, 2016**; **Brereton *et al.*, 2015**; **Campbell *et al.*, 2020**; **Rorsman & Huising, 2018**).

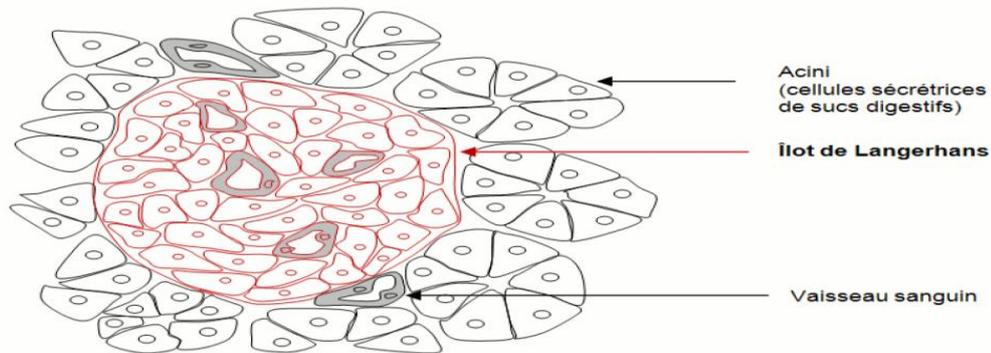


Figure 2. Cellules du pancréas (Magnan & Ktorza, 2005).

Les tissus adipeux blancs : Ils sont capables de stocker le glucose sous forme d'acides gras (triglycérides). L'insuline permet de faciliter le transport de glucose dans les adipocytes afin qu'il soit transformé en lipides. Les adipocytes possèdent également une fonction endocrine régulant la dépense énergétique et la prise alimentaire. Par exemple, ils sécrètent de la leptine qui agit au niveau du système nerveux central et réduit la prise alimentaire (**Longo *et al.*, 2019**; **Scherer, 2006**).

Les muscles squelettiques : Ils participent à l'appareil locomoteur de l'organisme, sont de grands consommateurs de glucose pendant un effort physique. Ils assurent également le stockage d'environ 80% du glucose apporté par l'alimentation principalement sous forme de glycogène (**Yang, 2014**). Le stockage du glucose est sous le contrôle de l'insuline, comme pour les adipocytes. De manière intéressante, le muscle possède également des propriétés endocrines. Par exemple lors de l'exercice physique, il sécrète des molécules appelées «exerkines» (Fractalkine, IL-6, ostéoprotégerine, exosomes,...) qui sont impliquées dans la communication interorgane et ont un rôle bénéfique dans le contrôle de l'homéostasie glucidique (**Langlois *et al.*, 2021a**).

Le foie : Il maintient la glycémie à un niveau homéostatique principalement en diminuant sa production de glucose en période post-prandiale et en produisant du

glucose (glucogénèse) pendant une période de jeûne à partir des stocks mobilisables de glycogène (glycogénolyse) ou à partir de précurseurs non-glucidiques (néoglucogénèse) (Klover & Mooney, 2004; Pilkis & Granner, 1992).

Le rein : C'est un organe capable de produire du glucose par néoglucogénèse au niveau du cortex rénal. Il participe également à la réabsorption du glucose présent dans le sang lors de la filtration glomérulaire. Ainsi dans des conditions physiologiques, l'urine ne contient pas de glucose. Ces mécanismes participent au maintien de la glycémie, notamment pendant des périodes de jeûne (DeFronzo *et al.*, 2012; Girard, 2013).

Ainsi, d'une manière générale, lorsque la glycémie varie au cours de la journée, la sécrétion adaptée des hormones pancréatiques va permettre le stockage ou la libération de glucose dans le sang par les principaux tissus insulinosensibles cités ci-dessous (Figure 3). Cela permet le maintien d'une glycémie normale (environ 1g/L), également appelée normo-glycémie. Lorsque les valeurs de la glycémie sortent de cette gamme, on parle d'hypoglycémie (1.10g/L).

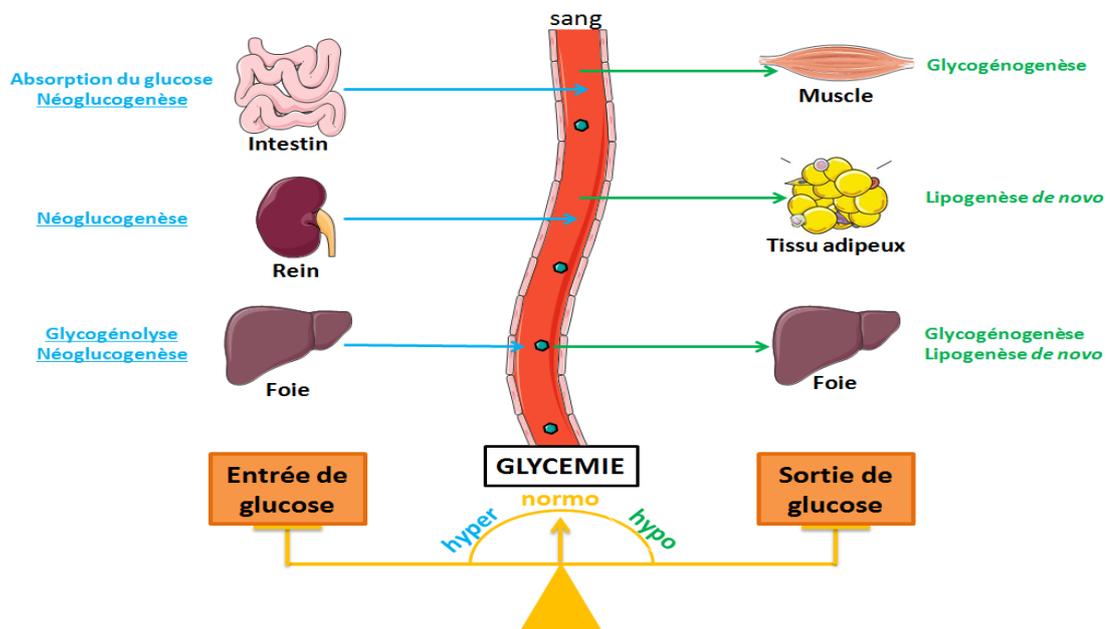


Figure 3. Les organes impliqués dans la régulation de la glycémie. (Andreelli & Girard 2009).

1.1.1. Le pancréas, un organe clé dans le contrôle de la glycémie

a. Structure et fonctions du pancréas :

Le pancréas est un organe de forme allongée et diffuse (chez l'homme) qui est situé dans la cavité abdominale. Il est en contact avec le duodénum et se trouve à proximité de la rate (**Motta *et al.*, 1997**). On distingue sur le pancréas 4 principales parties qui sont : la tête, l'isthme (ou le col), le corps et la queue (**Figure 4**). Pour l'essentiel (95% de sa masse), il est composé d'un tissu exocrine qui produit et transporte des enzymes qui participent à la digestion des nutriments (trypsine, chymotrypsine...). Toutes les parties du pancréas sont traversées par des conduits pancréatiques qui collectent les sucs digestifs produits par les cellules acineuses et les amènent jusqu'à la tête du pancréas. Lors d'un repas, les contractions musculaires du sphincter d'Oddi permettent la libération de ce bol de substances digestives dans le duodénum. Cela représente un étape essentielle de la digestion (**Betts *et al.*, 2013**; **Standring *et al.*, 2016**).

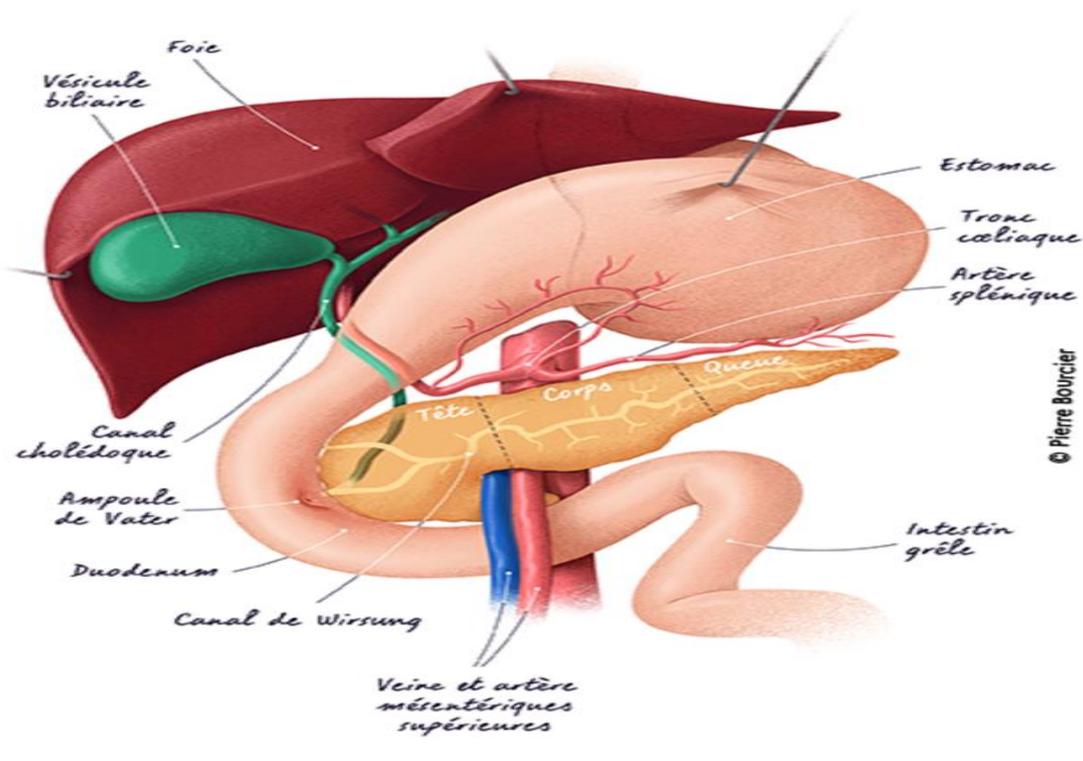


Figure 4. Structure du pancréas (source: Pancreas—Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism Monika Karpinska and Marian Czauderna)

Le pancréas est une glande amphicrine, ce qui signifie qu'en plus de sa fonction exocrine, il possède une fonction endocrine. En effet, comme le montre la figure 2, de petites structures cellulaires appelées îlots de Langerhans se distinguent parmi les cellules du tissu exocrine. Ces îlots, composés de cellules endocrines, ne représentent qu'entre 1 et 2% de la masse du pancréas (**Cerasi & Ktorza, 2007**). Ces cellules sécrètent des hormones spécifiques qui ont un rôle crucial dans le maintien de la glycémie. C'est le pancréas endocrine.

b. Le pancréas endocrine:

Les îlots de Langerhans sont constitués de différents types cellulaires qui ont chacun une fonction endocrine spécialisée dans le contrôle de la glycémie (**Hinrichsen, 1997; Röder et al., 2016**). Les îlots constituent 1 à 2 % de la masse totale du pancréas chez la plupart des mammifères à l'âge adulte. La majorité du tissu endocrine (environ 65-80%) est composé de cellules bêta sécrétrices d'insuline. Les cellules alpha, représentent 15-20% du pancréas endocrine et produisent le glucagon. Les cellules delta et gamma, représentent chacune 3 à 5% du pancréas endocrine et produisent respectivement, la somatostatine (inhibe la sécrétion de nombreuses hormones) et le polypeptide pancréatique (PP) (régule la prise alimentaire et la dépense énergétique). Enfin, les cellules epsilon représentent moins de 1 % de l'îlot et libèrent de la ghréline, une hormone qui stimule la prise alimentaire, le dépôt de graisse et la sécrétion d'hormones de croissance (**Batterham et al., 2003; Müller et al., 2015; Röder et al., 2016; Rorsman & Huising, 2018**).

b.1. Les hormones pancréatiques régulant la glycémie :

De nombreuses observations cliniques et expérimentales (greffe/ablation) chez l'animal ont permis de découvrir plus précisément les mécanismes qui commandent le stockage et la libération du glucose sanguin avec en particulier le rôle clé joué par le pancréas. Une ablation totale de cet organe engendre une augmentation drastique du taux de glycémie, démontrant ainsi qu'en présence du pancréas, la glycémie revient à une valeur plus ou moins constante. (**Figure 5**)

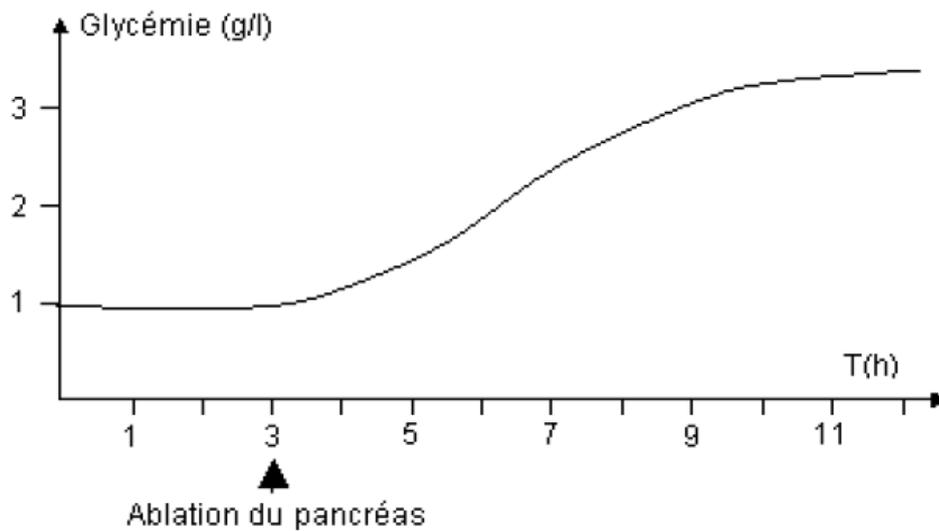


Figure 5. L'ablation du pancréas entraîne une augmentation de la glycémie (Colette & Monnier, 2014).

Une ablation du pancréas n'a pas seulement comme conséquence de troubler le taux de glucose dans le sang. Elle s'accompagne aussi de la disparition de deux hormones habituellement présentes dans le sang à des taux variables : l'insuline et le glucagon.

b.1.1. Le glucagon :

Le glucagon est un polypeptide de 29 acides aminés, sécrété par les cellules alpha pancréatiques en réponse à une diminution de la glycémie. A l'état basal, la concentration de glucagon dans le sang est assez faible, en revanche ce taux est augmenté d'un facteur 2 à 3 en condition d'hypoglycémie (Campbell & Drucker, 2015). Historiquement, le glucagon a été découvert en 1923 au cours de la purification de l'insuline, où il a été identifié comme un facteur contaminant hyperglycémique (Finan *et al.*, 2020; Pincus, 1953). Le glucagon dérive de son précurseur, le pro-glucagon. Ce dernier est exprimé dans les cellules alpha pancréatiques, les cellules intestinales L entéroendocrines, mais aussi plus faiblement dans les neurones de la zone hypothalamique et du tronc cérébral (Rix *et al.*, 2019). Lors de sa maturation, le pro-glucagon est clivé par les prohormones convertases PC1/3 ou PC2 en fonction du tissu. Cette maturation tissu-spécifique permet d'obtenir du glucagon biologiquement actif, mais également d'autres peptides tels que le GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), le GLP-2 (Glucagon Like Peptide-2), l'oxyntomoduline, la glicentine, les IP-1 et 2 (Intervening Peptide-1 et 2) ou encore le MPPF (Major

ProGlucagon Fragment). Ces peptides ont des rôles dans différents processus physiologiques comme la prise alimentaire, l'homéostasie glucidique, la fonction digestive ou encore le maintien de la densité osseuse (**Cohen *et al.*, 2003; Raffort *et al.*, 2017; Sinclair & Drucker, 2005**). Il est à noter que de récents travaux montrent que PC1/3 est présente dans les cellules alpha pancréatiques humaines (**Campbell *et al.*, 2020**). Cela peut notamment expliquer la capacité de ces cellules à sécréter du GLP-1. Le GLP-1 et ses fonctions dans l'homéostasie glucidique seront abordés plus en détail dans les parties suivantes.

Le récepteur du glucagon est un récepteur couplé aux protéines G fortement exprimé dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus tels que les reins, le cœur, le tractus gastrointestinal, le tissu adipeux, le cerveau et la rate (**Watanabe *et al.*, 1998**). Dans la cellule hépatique, la liaison du glucagon à son récepteur stimule la production de glucose en activant les voies de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, et inhibe la glycolyse et la glycogénogénèse (utilisation et stockage du glucose) (**Kulina & Rayfield, 2016**). Ces mécanismes induisent une augmentation de la glycémie, permettant ainsi dans des conditions hypoglycémiantes (jeûne, stress, sport) le maintien d'une glycémie physiologique.

b.1.2. L'insuline

L'insuline est un polypeptide de 6 kDa produit dans le réticulum endoplasmique de la cellule bêta pancréatique sous la forme d'un précurseur, la pré-pro-insuline. La première étape de maturation, réalisée par la signal-peptidase, permet l'élimination du peptide signal situé en N-terminal, c'est la pro-insuline. Au niveau du trans Golgi, cette pro-forme est placée dans des granules immatures. L'acidification progressive du milieu intra-granulaire déclenche ensuite la conversion de la pro-insuline en insuline mature, grâce à l'action des protéines convertases (PC1/3 et PC2) et d'une carboxypeptidase E (CPE), qui libèrent le peptide C et génèrent une forme bioactive de l'insuline, composée de deux chaînes peptidiques reliées entre-elles par deux ponts disulfures (**Patzelt *et al.*, 1978; Ryle *et al.*, 1955; Steiner *et al.*, 2009**). De plus, le pH acide déshydrate la granule, ce qui diminue la solubilité de l'insuline mature et favorise la formation d'hexamères qui s'agrègent et génèrent un cristal d'insuline (**Hou *et al.*, 2009**). Cette propriété permet notamment de stocker une grande quantité d'insuline mature. Ces granules d'insuline mature sont dits à cœur

dense et mesurent entre 200 et 500nm de diamètre (**Dean, 1973**). A la suite d'une augmentation de la glycémie, l'insuline est libérée dans la circulation sanguine et agit sur différents types cellulaires, en liant son récepteur spécifique. Le récepteur à l'insuline est un récepteur à activité tyrosine kinase exprimé dans de nombreux tissus dont le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. La liaison de l'insuline à son récepteur favorise l'absorption et le stockage du glucose par les muscles squelettiques et le tissu adipeux en activant les voies de la glycogénèse et de la lipogénèse, et réduit la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogénèse (**Barreto et al., 2010; Boucher et al., 2014; Pessin & Saltiel, 2000**). Ces mécanismes permettent ainsi de maintenir une glycémie physiologique en favorisant la clairance du glucose sanguin après un repas.

b.1.3. La somatostatine :

La somatostatine est un polypeptide qui a historiquement été identifié dans le cerveau comme un inhibiteur de la libération de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire (**Brazeau et al., 1973**). Elle a ensuite été localisée dans d'autres tissus tels que le tractus gastro-intestinal et le pancréas (**Brereton et al., 2015**). La somatostatine est issue de la maturation du précurseur pré-pro-somatostatine qui est clivé en pro-somatostatine. La pro-somatostatine est ensuite maturée par protéolyse par une enzyme de type trypsine. En fonction du tissu, cette maturation est différente, et on obtient soit de la somatostatine-28 (28 acides aminés), soit de la somatostatine-14 (14 acides aminés). Bien que de tailles différentes, ces formes actives de la somatostatine ont des fonctions biologiques similaires. La somatostatine 28 est majoritairement présente dans le système nerveux central, alors que la somatostatine14 est retrouvée principalement au niveau périphérique dans l'intestin et le pancréas. En effet, dans le pancréas endocrine, c'est la cellule delta qui produit et sécrète la somatostatine-14 en réponse à une augmentation de la glycémie (**Brereton et al., 2015**). La fixation de la somatostatine sur ses récepteurs présents à la surface des cellules alpha et bêta pancréatiques, inhibe respectivement la sécrétion de glucagon et d'insuline (**Brereton et al., 2015; Hartig & Cox, 2020; Rorsman & Huising, 2018**). Il existe 5 sous types de récepteurs de la somatostatine qui ont chacun des voies de signalisation spécifiques. L'inhibition de la libération d'insuline par la somatostatine peut sembler paradoxale en condition d'hyperglycémie. Il s'agit

néanmoins d'un mécanisme régulateur essentiel, empêchant une sécrétion exacerbée de glucagon ou d'insuline.

Les hormones pancréatiques gèrent l'essentiel des voies de dégradation, de stockage et de production du glucose. Dans tous les cas, l'insuline est hypoglycémisante et le glucagon hyperglycémiant.

c. La régulation paracrine intra-îlot :

Les différentes hormones que nous venons de voir possèdent des effets biologiques spécifiques, pouvant être complètement opposés. Elles sont toutes sécrétées par les cellules qui composent le pancréas endocrine (cellules alpha, bêta et delta pancréatiques). Ainsi, il est essentiel que cette sécrétion soit coordonnée. Cette coordination tissulaire permet notamment de répondre rapidement à la variation de la glycémie, et ce, grâce à une communication paracrine finement régulée. (**Brereton et al., 2015**).

Comme vu précédemment, lorsque la glycémie diminue en dessous d'un certain seuil, la sécrétion de glucagon permet de maintenir une concentration physiologique de glucose en favorisant sa synthèse à partir de stocks glucidiques et non glucidiques. En plus de cette action endocrine, le glucagon agit également en paracrine et notamment sur la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Contrairement à ce que l'on pourrait penser compte-tenu des propriétés antagonistes de ces deux hormones, le glucagon favorise la sécrétion d'insuline (**Huising, 2020**). En effet, le glucagon agit sur la cellule bêta en liant principalement deux types de récepteurs aux protéines G, les récepteurs au glucagon (GcgR) mais également avec une moindre affinité les récepteurs au GLP-1 (GLP-1R) (**Hartig & Cox, 2020**). La liaison du glucagon active l'adénylate cyclase, via les protéines Gs stimulatrices et entraîne une production d'AMP cyclique. L'augmentation des niveaux intracellulaires d'AMPc induit un effet potentialisateur d'exocytose des granules contenant l'insuline. En plus de ces effets directs sur la sécrétion, l'AMPc a également des effets bénéfiques à plus long terme, notamment grâce l'activation de facteurs de transcription. Parmi eux, le facteur « c-AMP Response Element-binding protein » (CREB) est impliqué dans la survie, la différenciation et la fonction de la cellule bêta pancréatique (**Hartig & Cox, 2020; MacDonald et al., 2002**). Les effets du glucagon sont donc semblables à ceux du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), qui est un peptide

produit à partir du précurseur du glucagon par les cellules L entéroendocrines (intestin grêle). (**MacDonald *et al.*, 2002**). Il s'agit d'une hormone incrétine qui est capable de potentialiser l'effet du glucose sur la libération d'insuline mais ne provoque pas de sécrétion d'insuline per se. De manière intéressante, il a été montré chez l'homme, que les cellules alpha produisent également du GLP-1, et que le nombre de ces cellules productrices de GLP-1 est augmenté en cas de diabète de type 2 (**Campbell *et al.*, 2020**). Le glucagon et le GLP-1 agissent également sur les cellules delta pancréatiques, en potentialisant la libération de somatostatine. Cependant, en contraste aux effets observés sur la cellule bêta, le glucagon aurait un effet inhibiteur sur la prolifération de la masse cellulaire delta pancréatique chez la souris (**Gelling *et al.*, 2003**).

La sécrétion de glucagon est régulée par le glucose (agit par rétrocontrôle négatif), mais aussi par des modulateurs paracrines comme l'insuline ou la somatostatine, qui sont libérés en hyperglycémie (**Bansal & Wang, 2008; Kulina & Rayfield, 2016**). Quand la glycémie est revenue à sa valeur de référence, la sécrétion de glucagon cesse.

La somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon via des mécanismes relativement similaires. En effet, la liaison de la somatostatine sur les cellules alpha et bêta active une protéine G inhibitrice qui diminue drastiquement la capacité des cellules à sécréter leurs hormones. La concentration intracellulaire d'AMPc diminue, ce qui provoque une diminution de ses effets potentialisateurs. On a ici un effet inverse à l'effet incrétine et la diminution de l'activité de la PKA sur ses cibles, comme les canaux ioniques, provoque une hyperpolarisation de la membrane plasmique. Il a également été montré que la somatostatine active des canaux de type G-protein activated Inwardly Rectifying K⁺ current (GIRK) ce qui provoque une importante sortie d'ions K⁺. Cela aboutit à une hyperpolarisation de la membrane plasmique, mettant la cellule en quiescence sécrétoire (**Hartig & Cox, 2020**). Les travaux réalisés à l'aide d'îlots humains, montrent que la SST, essentiellement par le biais de son récepteur SSTR2, active les courants sortant de canaux K⁺ GIRK et inhibe des courants calciques de types P/Q (**Kailey *et al.*, 2012**).

Enfin, l'insuline agit également sur la cellule alpha, via son récepteur spécifique, et inhibe les mécanismes essentiels à la sécrétion de glucagon, notamment

en activant la phosphodiesterase 3B, qui va dégrader l'AMPc cytosolique et diminuer l'activité PKA (Elliott *et al.*, 2015). De plus, l'urocortine 3 (Ucn3) et le neurotransmetteur GABA qui sont exprimés dans la cellule bêta et co-sécrétés avec l'insuline, potentialisent l'effet positif du glucose sur la libération de somatostatine (Rorsman & Huising, 2018).

La glycémie, mais également d'autres paramètres physiologiques (pH, T...) sont contrôlés en permanence : leurs valeurs respectives fluctuent faiblement autour d'une valeur de référence appelée valeur de consigne. Cette faible variation fait intervenir des mécanismes autorégulés : la variation du paramètre contrôlé ou système réglé déclenche automatiquement une réaction du système réglant.

Dans le cas de la glycémie, le système réglé correspond à la valeur de la glycémie. Le système réglant comporte d'une part des capteurs enregistrant les écarts de la glycémie et d'autre part des organes et mécanismes qui sont amenés à réagir pour corriger ces écarts. (Figure 6).

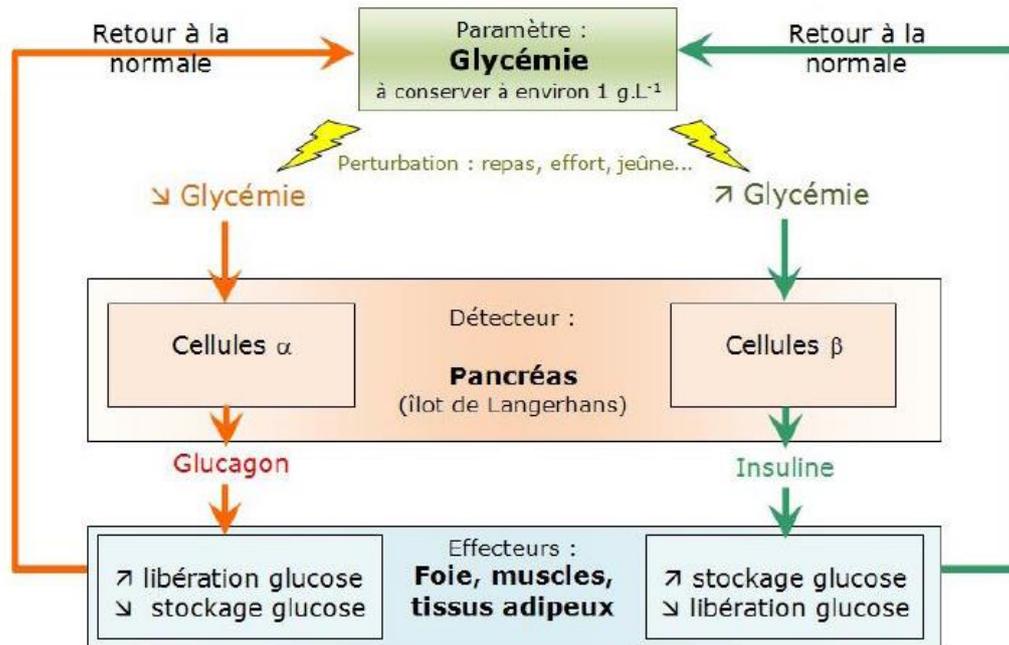


Figure 6. Le système d'auto-régulation de la glycémie (Lin & Accili, 2011).

1.2. Coopération tissulaire dans l'adaptation du métabolisme à l'alternance repas/jeûne

1.2.1. En période post-prandiale

a. La sécrétion d'insuline

L'insuline est sécrétée par le pancréas en réponse à une augmentation de la glycémie. Le glucose sanguin entre dans les cellules β des îlots de Langerhans par le transporteur GLUT2 qui n'est pas saturable. Ainsi, la concentration de glucose intracellulaire reflète la glycémie.

L'entrée du glucose dans la cellule β est immédiatement suivie de sa phosphorylation par une hexokinase spécifique, la glucokinase, puis le glucose est métabolisé ce qui augmente le rapport ATP/ADP. Ceci induit la fermeture des canaux potassiques sensibles à cette augmentation de la quantité d'ATP. Les ions K^+ (potassium) cessent de sortir ce qui dépolarise la cellule β et entraîne l'ouverture de canaux calciques sensibles au voltage.

L'entrée de calcium va alors déclencher l'exocytose de vésicules contenant l'insuline. Cette hormone est ainsi libérée dans la circulation sanguine et va agir au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles squelettiques (**Prentki, 1996**).

b. Flux métaboliques en période post-prandiale

Le foie capte 1/3 du glucose alimentaire, le phosphoryle rapidement grâce à la glucokinase et le stocke sous forme de glycogène lorsque les besoins énergétiques sont satisfaits (le foie peut oxyder le glucose pour produire de l'énergie).

Quand les possibilités de stockage sous forme de glycogène sont saturées, le foie transforme aussi le glucose en AG *via* l'acétyl CoA, puis en TG. Ainsi, dans le foie, le glucose est stocké et l'insuline inhibe la production hépatique de glucose. Au niveau du muscle squelettique, l'insuline stimule le transport de glucose et son stockage sous forme de glycogène ce qui permet la régulation de la glycémie.

Selon les besoins énergétiques, les muscles peuvent aussi produire de l'énergie en oxydant le glucose *via* l'acétyl-CoA. Enfin, dans le tissu adipeux, l'insuline augmente le transport des AG et leur stockage sous forme de TG et elle stimule le transport glucose qui est transformé en AG dans la cellule (lipogenèse *de novo*).

1.2.2. Lors du jeûne

a. Sécrétion de glucagon

Le pancréas répond progressivement à la diminution de la glycémie en diminuant sa sécrétion d'insuline et en augmentant celle du glucagon. C'est un peptide sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans dans le sang et est véhiculé jusqu'à son tissu cible, le foie.

b. Flux métaboliques en période de jeûne

Le foie assure le maintien de la glycémie et l'approvisionnement du cerveau en glucose puisqu'il dégrade ses stocks de glycogène libérant ainsi du glucose dans la circulation sanguine. Avant que la réserve ne soit complètement épuisée, le foie synthétise du glucose à partir d'autres précurseurs non glucidiques (néoglucogenèse) tels que le lactate provenant des muscles (glycolyse anaérobie) et le glycérol (provenant de la lipolyse adipo-cytaire). Le glucagon régule ce métabolisme glucidique hépatique en stimulant la production de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogenèse et inhibant le stockage de glucose en glycogène.

La lipolyse dans le tissu adipeux produit non seulement du glycérol pour la néoglucogenèse hépatique mais aussi des AG utilisés par le foie et les muscles pour produire de l'énergie par la β -oxydation. L'utilisation des lipides réduit l'entrée du glucose ce qui permet de l'économiser pour le cerveau. (Randle *et al.*, 1963).

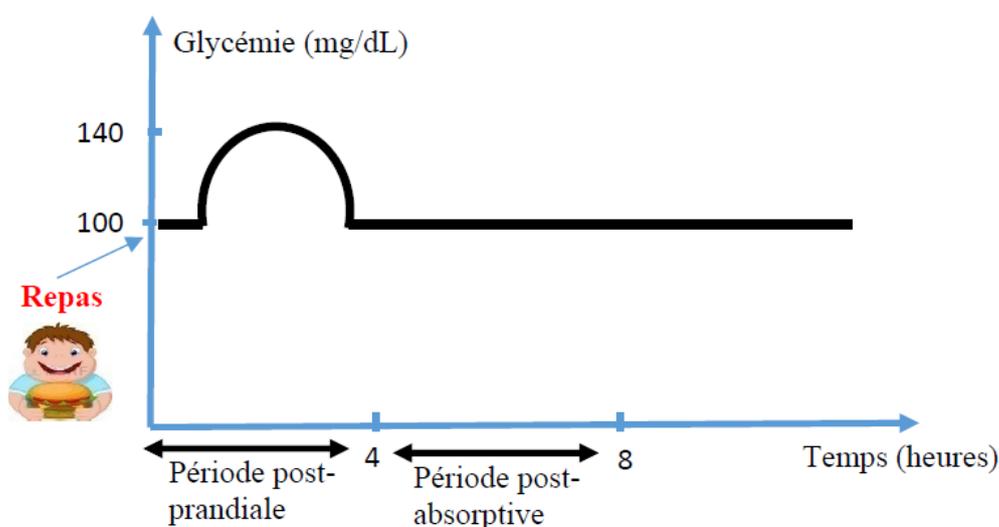


Figure 7 : Evolution de la glycémie en fonction des différentes périodes temporelles (Heikkinen *et al.*, 2007).

2- Physiopathologie de l'hyperglycémie

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.

a. Définition de l'hyperglycémie

L'hyperglycémie se traduit par une augmentation anormale de la glycémie, appelée aussi "taux de sucre" ou "taux de glucose" dans le sang. Le plus souvent liée au diabète, l'hyperglycémie peut aussi survenir en cas de stress, de maladies graves ou de syndromes inflammatoires.

L'hyperglycémie se définit par une glycémie (taux de sucre dans le sang) au-delà des valeurs cibles pour la majorité des personnes vivant avec le diabète, soit :

- au-dessus de 7 mmol/L, à jeun ou avant un repas
- au-dessus de 10 mmol/L, deux heures après le début d'un repas

Elle se produit lorsque la quantité d'insuline dans le sang est insuffisante ou inefficace. Le glucose (sucre) ne pouvant entrer dans les cellules par manque d'insuline, il s'accumule dans le sang et fait monter la glycémie. (**Paneni et al., 2013**).

b. Les symptômes d'une hyperglycémie

L'hyperglycémie peut se manifester par plusieurs symptômes, notamment (**Acton, 2012**):

- **Soif excessive** : Une soif intense et une bouche sèche sont souvent les premiers signes d'une élévation du taux de sucre dans le sang.
- **Mictions fréquentes** : Les personnes atteintes d'hyperglycémie urinent fréquemment et beaucoup. Le corps a besoin d'évacuer ainsi le trop plein de sucre.

- **Fatigue** : Une sensation de fatigue constante peut être un symptôme d'hyperglycémie, car les cellules ne reçoivent pas suffisamment de glucose pour produire de l'énergie.
- **Vision floue** : L'hyperglycémie peut provoquer une altération temporaire de la vision.
- **Faim** : Quand il y a trop de sucre, il s'accumule et ne nourrit plus les cellules. Le corps a besoin de manger pour refaire le plein d'énergie. **(Figure 8)**

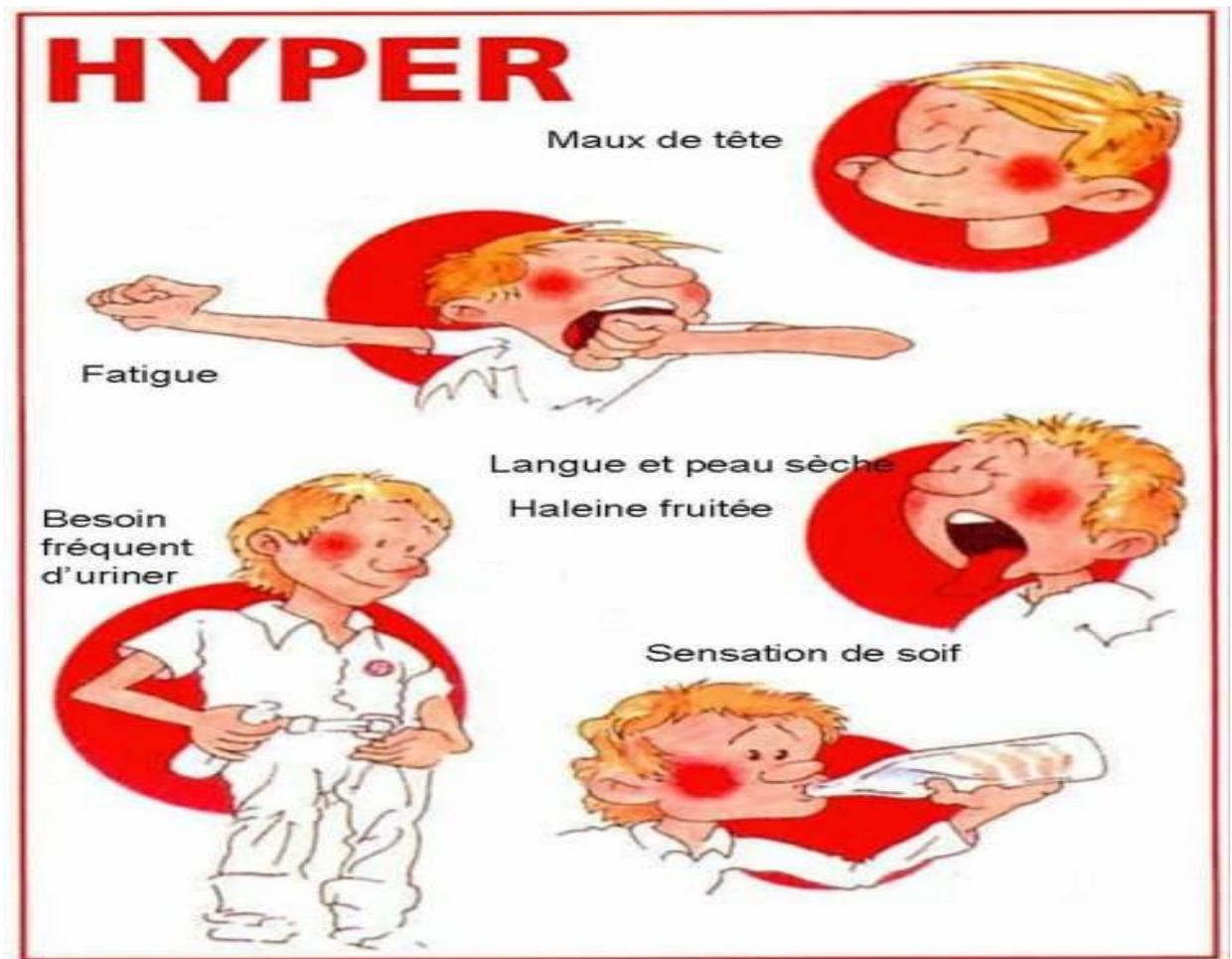


Figure 8. Les symptômes d'une hyperglycémie (Acton, 2012)

c. Le diagnostic de l'hyperglycémie

Le diagnostic de l'hyperglycémie s'effectue dans un laboratoire d'analyses médicales, par une simple prise de sang. Celle-ci permet de mesurer le taux de sucre

dans le sang et de déterminer ainsi si la glycémie est normale ou trop élevée. Cet examen biologique est réalisé le matin, à jeun. (Mouri & Badireddy, 2021).

d. Les causes de l'hyperglycémie

La cause la plus fréquente d'hyperglycémie chronique est le diabète, de type 1 ou type 2 ; mais cette augmentation anormale de la glycémie peut aussi survenir en cas :

- une alimentation plus riche en glucides qu'à l'habitude
- une diminution de l'activité physique
- une insuffisance d'insuline et/ou de médicaments antidiabétiques (erreur de dosage ou oubli d'une dose)
- un stress physique (maladie, chirurgie, infection, etc.) ou psychologique (deuil, nouvel emploi, déménagement, etc.)
- la prise de certains médicaments (ex.: la cortisone)

e. Conséquences de l'hyperglycémie

Une hyperglycémie ponctuelle n'a pas de conséquences graves sur le court terme, mais nécessite d'être surveillée. Car des complications bien plus graves peuvent apparaître sur le long terme.

C'est le cas chez les diabétiques qui risquent :

- **Une rétinopathie** (atteinte des vaisseaux de la rétine) susceptible de conduire à la cécité. (Whincup *et al.*, 2008)
- **Une néphropathie** (atteinte rénale) susceptible d'évoluer en insuffisance rénale. (Weekers *et al.*, 1998).
- **Une neuropathie** (atteinte des nerfs). (*The Diabetes Control and Complications Trial*, 1993)

- Et enfin **une atteinte des artères** favorisant la formation d'athérome, ce dépôt de cholestérol durcissant la paroi des artères qui s'obstruent peu à peu et exposent à un risque cardiovasculaire. (**GRIMALDI *et al.*, 1999**).

f. Traitements de l'hyperglycémie :

Le traitement de l'hyperglycémie repose avant tout sur l'alimentation :

- Celle-ci doit exclure au maximum tous les sucres raffinés (sucres rapides contenus dans les produits sucrés, mais aussi glucides lents raffinés), qui provoquent une élévation trop rapide de la glycémie, au profit des aliments complets (pâtes, riz, pain).
- A l'inverse, elle doit privilégier les aliments riches en fibres, qui ralentissent l'absorption des glucides (céréales complètes, légumineuses, fruits et légumes).

Les produits laitiers à faible teneur en matières grasses, tout comme les poissons, sont des sources intéressantes de protéines, moins grasses que la viande, donc meilleures pour le cœur. Sodas et jus de fruits sont à éviter.

En présence de symptômes d'hyperglycémie, la personne vivant avec le diabète doit prendre les mesures suivantes :

- mesurer sa glycémie plus fréquemment
- pour la personne vivant avec le diabète de type 1 : si la glycémie est supérieure à 14 mmol/L, vérifier la présence de corps cétoniques dans l'urine ou dans le sang
- boire régulièrement de l'eau pour prévenir la déshydratation
- ajuster l'insuline selon la prescription médicale
- identifier la cause de l'hyperglycémie et prendre les mesures appropriées, si possible. (**Lee & Halter, 2017**).

2.1. Le diabète :

Le diabète touche des millions de personnes à travers le monde. C'est une maladie chronique (c'est-à-dire qu'elle est de longue durée et évolue avec le temps) dans laquelle le glucose (sucre) est en excès dans le sang.

Chez une personne n'ayant pas de diabète, le pancréas produit une hormone appelée insuline qui aide l'organisme à utiliser le sucre ingéré comme source d'énergie.

Chez les personnes qui vivent avec un diabète, soit le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, soit le corps ne peut pas utiliser l'insuline efficacement. C'est pourquoi le diabète se caractérise par un taux de sucre élevé dans le sang. (Frier & Fisher, 2007).

a. Prévalence

Le diabète est une maladie chronique qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la glycémie. L'hyperglycémie, également appelée glycémie élevée, est un effet courant du diabète non maîtrisé qui, au fil du temps, provoque de graves lésions dans de nombreux systèmes du corps, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins.

En 2014, 8,5 % des adultes âgés de 18 ans et plus étaient atteints de diabète. En 2019, le diabète était la cause directe de 1,5 million de décès et 48 % de l'ensemble des décès dus au diabète sont survenus avant l'âge de 70 ans. De plus, 460 000 autres décès par maladie rénale ont été causés par le diabète et l'hyperglycémie est à l'origine d'environ 20 % des décès imputables à des maladies cardiovasculaires. (*Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019*).

b. Classification de diabète

Diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant qui est généralement diagnostiqué tôt dans la vie, de la naissance au début de la vie de jeune adulte. Il survient lorsque le système immunitaire attaque et détruit les cellules du pancréas chargées de produire l'insuline. On parle de maladie auto-immune. (Watkins *et al.*, 2008).

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant qui apparaît le plus souvent chez les adultes, en général après 40 ans. Dans ce type de diabète, l'insuline est bien sécrétée par le pancréas, mais parfois en quantité insuffisante (par épuisement des

cellules pancréatiques). Ou alors, l'organisme y est devenu résistant : il faut plus d'insuline pour gérer la même quantité de sucre ingérée. (**Holt *et al.*, 2017**).

Il existe d'autres types de diabète, comme le **diabète gestationnel** qui se développe pendant la grossesse et disparaît après l'accouchement, ou le **diabète MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young) qui survient lors d'un défaut génétique des cellules bêta. La prévalence des autres types de diabète est très faible. (**Petry, 2014**).

Le résultat de ces différents types de diabète est le même : il y a trop de sucre dans le sang. Cependant, les causes et les traitements sont très différents.

2.1.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est un trouble qui survient après la destruction auto-immune progressive et irréversible des cellules β pancréatiques productrices d'insuline, (**figure 9**) une hormone qui permet d'obtenir de l'énergie à partir de la nourriture. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules β ont été détruites. La survenue d'un diabète de type 1 nécessite des facteurs génétiques prédisposants et des facteurs déclenchants le développement du processus auto-immun.

Une fois diagnostiqués, les patients ont besoin d'un traitement d'insuline à vie et peuvent rencontrer de nombreuses complications pathologiques associées à la maladie (**Bluestone *et al.*, 2010**).

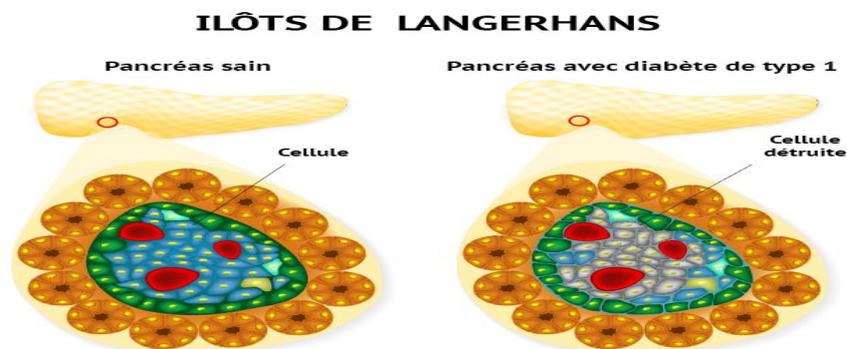


Figure 9. Différence entre les cellules pancréatiques avec ou sans diabète type 1
(<https://diabete-enfants.ca/diabete-de-type-1/quest-ce-que-le-diabete-de-type-1>)

Le diabète de type 1 est l'une des maladies les plus courantes chez les enfants d'âge scolaire (**Linder & Imperatore, 2013**).

En effet selon les estimations de la FID, 497000 enfants seraient diabétiques (DT1) dans le monde et environ 79000 enfants de moins de 15 ans développent le diabète de type 1 chaque année. Ces estimations soulignent que l'Algérie compte entre 8500 à 14000 enfants diabétiques âgés de moins de 15 ans (**FID, 2013**).

Dans le cas du diabète de type 1, des études ont permis de décrire l'intervention des cellules immunitaires dans le déclenchement de la maladie. Ainsi, en absence de macrophages - chargés d'éliminer les restes des cellules bêta mortes naturellement ou suite à une infection, les débris des cellules mortes s'accumulent et attirent d'autres types de cellules immunitaires.

Parmi elles, les cellules dendritiques qui présentent les antigènes issus de ces débris aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques libèrent également des molécules qui déclenchent le processus d'inflammation. Les cellules dendritiques entrent donc en contact avec les lymphocytes T qui reconnaissent l'antigène et ciblent ainsi les cellules bêta du pancréas et les détruisent, car considérées comme un corps étranger à éliminer. Les lymphocytes B participent également dans cette offensive en produisant des anticorps dirigés contre des composantes spécifiques du pancréas ou contre l'insuline elle-même. (**Mallone, 2017**).

Toutes ces interactions entre les cellules du système immunitaire aboutissent donc à la destruction des cellules bêta pancréatiques.

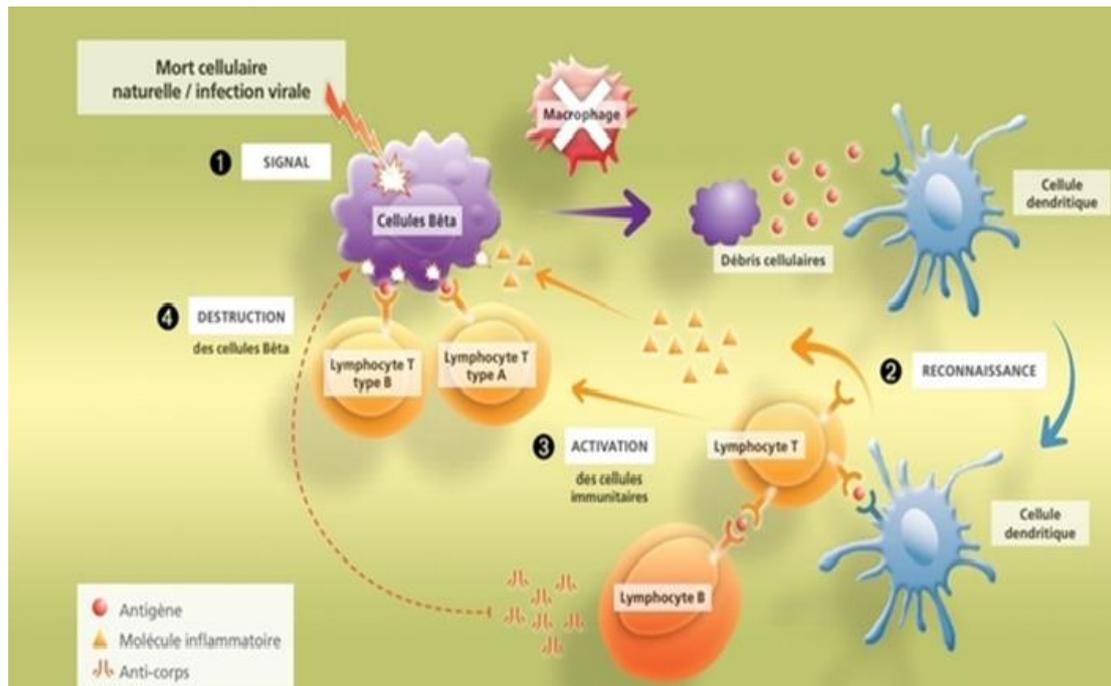


Figure 10. Apparition du diabète type 1 – intervention du système immunitaire. (Mallone, 2017).

a. Les signes et symptômes

Puisque le sang est saturé de sucre, les reins qui fonctionnent en accéléré ne peuvent tout filtrer, ce qui entraîne un besoin fréquent d'uriner. Pour compenser cette perte importante de liquide, l'enfant aura une soif intense. Puis, comme l'organisme ne reçoit pas l'énergie dont il a besoin, l'enfant perdra du poids, et ce, malgré une alimentation et un appétit normaux.

Le DT1 se manifeste à l'enfance, à l'adolescence ou chez les jeunes adultes. Un diagnostic tardif à l'âge adulte est possible, mais plus rare. À ce jour, le diabète de type 1 ne peut se prévenir ni se guérir. Le DT1 est lié à la destruction par le système immunitaire des cellules productrices d'insuline, mais la cause exacte demeure encore inconnue. La majorité des enfants diabétiques n'ont pas de parenté atteinte de la maladie. **À ce jour, le diabète de type 1 ne peut se prévenir ni se guérir.** (American Diabetes Association, 2018)

Les trois stades de la maladie ; Les spécialistes considèrent aujourd'hui le diabète de type 1 comme un continuum composé de trois stades :

Stade 1 : La présence d'autoanticorps dans le sang révèle une activation du système immunitaire contre les cellules β du pancréas, mais le patient est asymptomatique car la plupart des cellules β productrices d'insuline sont encore présentes et fonctionnelles.

Stade 2 : Le patient est toujours asymptomatique mais des tests métaboliques fins peuvent révéler une altération de la fonction pancréatique (un retard de sécrétion d'insuline).

Stade 3 : Les symptômes d'hyperglycémie amènent le patient à consulter : à ce stade, un nombre critique de cellules β a déjà été détruit.

b. Le traitement

Dès l'annonce du diagnostic du DT1, des doses d'insuline sont administrées par injection. Grâce à un lecteur de glycémie, le taux de sucre dans le sang sera détecté et les quantités et le type d'insuline seront ajustés en conséquence. D'autres facteurs sont à prendre en considération lors de l'administration de l'insuline, soit le moment de la journée, les activités physiques, le niveau de stress et de fatigue et la nourriture consommée.

Grâce à une bonne gestion du diabète, les enfants diabétiques jouissent d'une vie pleine et équilibrée.

Plusieurs types d'insuline et de méthodes d'administration existent. Les injections peuvent se faire à l'aide de stylos ou de seringues, ou à l'aide d'une pompe. Le médecin vous guidera vers le meilleur choix de traitement, en prenant en compte le nombre d'injections nécessaires, leurs doses et les moments de la journée auxquels les administrer, le tout en fonction de vos moyens financiers. Le traitement à l'insuline prescrit par un médecin est variable d'un enfant à l'autre, selon son âge, son poids, son mode de vie, ses besoins spécifiques et ses objectifs.

c. L'insuline et ses actions

Il existe plusieurs types d'insuline qui se combinent et sont administrés selon le traitement personnel de chaque enfant. Le nom de chacune des insulines peut

changer d'une compagnie pharmaceutique à une autre, mais les délais d'actions sont semblables.

- L'insuline **ultra-rapide** : commence à agir quelques minutes après l'administration, et a une durée d'action de 2 à 3 heures.
- L'insuline **rapide** : commence à agir 15 à 30 minutes après l'administration, et a une durée d'action de 4 à 6 heures.
- L'insuline **lente** : commence à agir 30 à 45 minutes après l'administration, et a une durée de 10 à 16 heures.
- L'insuline **ultra-lente** : commence à agir 1 à 2 heures après l'administration et a une durée d'action de 20 à 24 heures.

2.1.2. Diabète de type 2 :

Appelé également **diabète gras ou de la maturité, le diabète non insulino-dépendant (DNID)**: est une maladie métabolique caractérisée par un excès chronique de sucre dans le sang (hyperglycémie) (**Marine, 2013**).

Le diabète de type 2 se développe silencieusement pendant de nombreuses années. L'hyperglycémie reste **longtemps asymptomatique** et la maladie est **souvent découverte de façon fortuite** à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication. Il apparaît généralement suite au problème d'une résistance à l'insuline (insulinorésistance), les cellules pancréatiques sont capables de produire l'insuline, mais les cellules périphériques du corps humain ne parviennent pas à utiliser l'insuline d'où l'apparition d'hyperglycémie (**Wens et al., 2004**).

Cette hyperglycémie provient d'une **baisse de sensibilité des cellules, en particulier celles du foie, du muscle et du tissu adipeux, à l'insuline**. Cette hormone pancréatique a pour rôle de faciliter la pénétration du glucose (leur principal carburant) dans les cellules, ce qui en diminue la concentration sanguine. Pour répondre à la demande accrue en insuline découlant de cette insensibilité, **les cellules insulinosécrétrices du pancréas en produisent davantage... jusqu'à s'épuiser**. La production d'insuline devient alors insuffisante et le glucose s'accumule irrémédiablement dans le sang

Le diabète de type 2 apparaît lorsque coexistent deux anomalies majeures : une réduction (insulinorésistance) des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (foie et

muscles squelettiques), et une diminution quantitative et qualitative (phase précoce, pulsativité) de la sécrétion d'insuline.

a. Apparition du diabète type 2

Le diabète de type 2 n'apparaît jamais tant que les cellules β du pancréas sont capables de compenser l'insulinorésistance par une sécrétion accrue d'insuline (état prédiabétique).

Le passage de l'état prédiabétique au diabète de type 2 se caractérise **par trois changements** :

- **le premier** est une diminution de la fonction des cellules β du pancréas et de l'insulinosécrétion compensatrice.
- **le second** est une augmentation de la production hépatique de glucose, probablement secondaire à la sécrétion excessive de glucagon, à l'excès d'acides gras libres libérés par le tissu adipeux.
- **le troisième** est une augmentation de la résistance des muscles à l'insuline, souvent liée à la présence d'une obésité et d'un excès d'acides gras libres.

b. Causes et facteurs de risque du diabète de type 2

Il n'existe pas un seul facteur causal de la maladie mais plusieurs facteurs de risque. (**Richard & Heimann, 2013**). Ce type de diabète dépend généralement de facteurs environnementaux : la consommation excessive de sucres rapides, de graisses saturées et la sédentarité. L'insulino-résistance est précédée par 10 jusqu'à 20 ans d'hyperinsulinémie (hyperinsulinisme).

- **La génétique et l'hérédité** : un facteur héréditaire est très souvent retrouvé (plusieurs membres de la famille ont du diabète). Par ailleurs, certaines populations sont particulièrement touchées par le DNID confirmant ainsi son origine génétique. (**Figure 11**)
- **Le surpoids et l'obésité** : entre 60 et 90 % des patients ayant un DNID présentent un surpoids important.
- **Sédentarité** : l'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline, d'où le manque de l'activité physique favorise le développement du diabète de type 2.
- **Malnutrition fœtale** : des études ont montré que le risque de diabète de type 2 est plus important chez les enfants dont le poids de naissance est petit.
- **Le régime alimentaire** : une alimentation riche en certains types de lipides défavorise la sensibilité à l'insuline.

➤ Certains médicaments

Il est à noter que des causes précises de diabète peuvent parfois être retrouvées: atteintes inflammatoires du pancréas (alcool, maladies de surcharge ou de malnutrition...), opérations du pancréas, maladies du foie, dérèglements endocriniens... Dans ces cas, on parle de diabètes secondaires, et non pas de DNID.

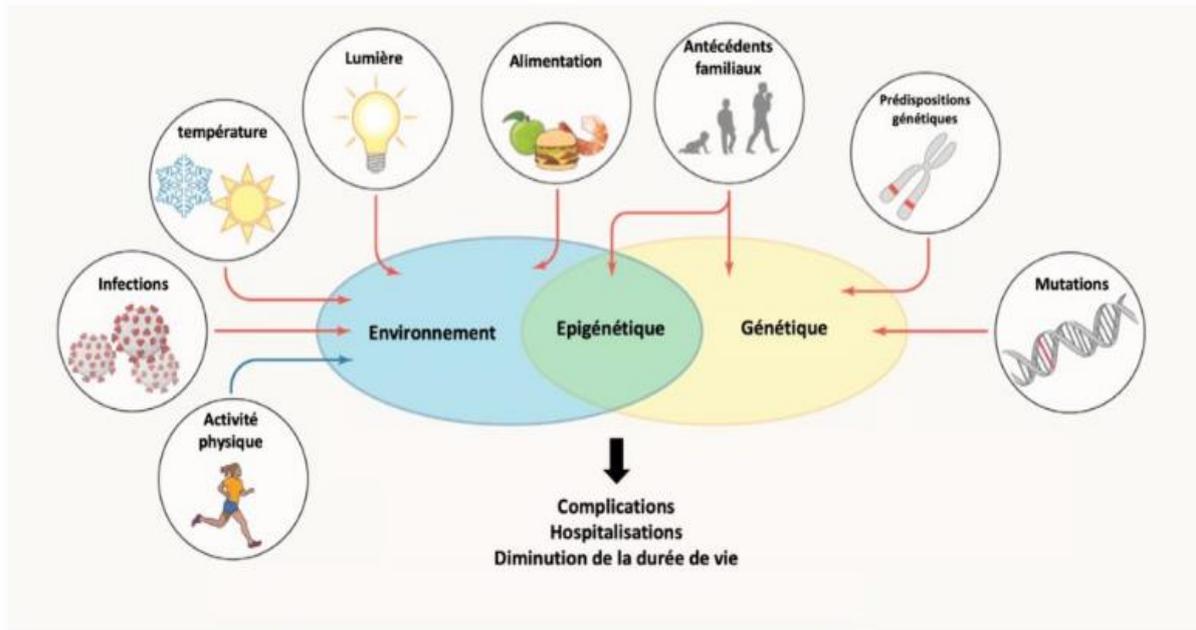


Figure 11. Diabète de type 2 - étiologie multifactorielle (Pillon *et al.*, 2021).

c. Les symptômes du diabète de type 2

Les personnes atteintes d'un diabète de type 2 peuvent ne présenter aucun symptôme pendant plusieurs années ou décennies, mais au fur et à mesure que l'affection évolue et que le taux de sucre sanguin s'élève, les symptômes apparaissent. (Ogurtsova *et al.*, 2022).

Les personnes atteintes d'un diabète de type 2, pourraient observer les signes et les symptômes ci-après :

- Un besoin de boire et de manger accru.
- Un besoin fréquent d'uriner.
- Une diminution de la sensibilité ou un engourdissement des mains et des pieds.

- Un état de faiblesse générale.
- Une fréquentes infections de la vessie et du vagin.
- Un ralentissement de la cicatrisation, des coupures ou des lésions.
- Une sécheresse de la peau accompagnée d'une démangeaison.
- Une vue trouble.

d. Evolution du diabète de type 2:

- **Sur l'oeil** : l'atteinte de la rétine (rétinopathie) peut être responsable de cécité si elle n'est pas prise en charge. Elle nécessite un examen ophtalmologique annuel, même en l'absence de troubles visuels ; un traitement au laser peut être réalisé sur les premières lésions.
- **Sur les nerfs** : c'est la neuropathie qui touche surtout les jambes et les pieds, entraînant des douleurs, des crampes, une diminution de la sensibilité, et des plaies des pieds ou orteils. La neuropathie peut concerner les nerfs des organes comme l'estomac, les intestins, le coeur... et entraîner des troubles de la digestion, une diarrhée, un rythme cardiaque accéléré...
- **Sur le rein** : c'est la néphropathie, qui va débiter par une diminution de la qualité du filtre des reins, et qui peut aboutir à l'insuffisance rénale. (**Drouin et al., 1999**).

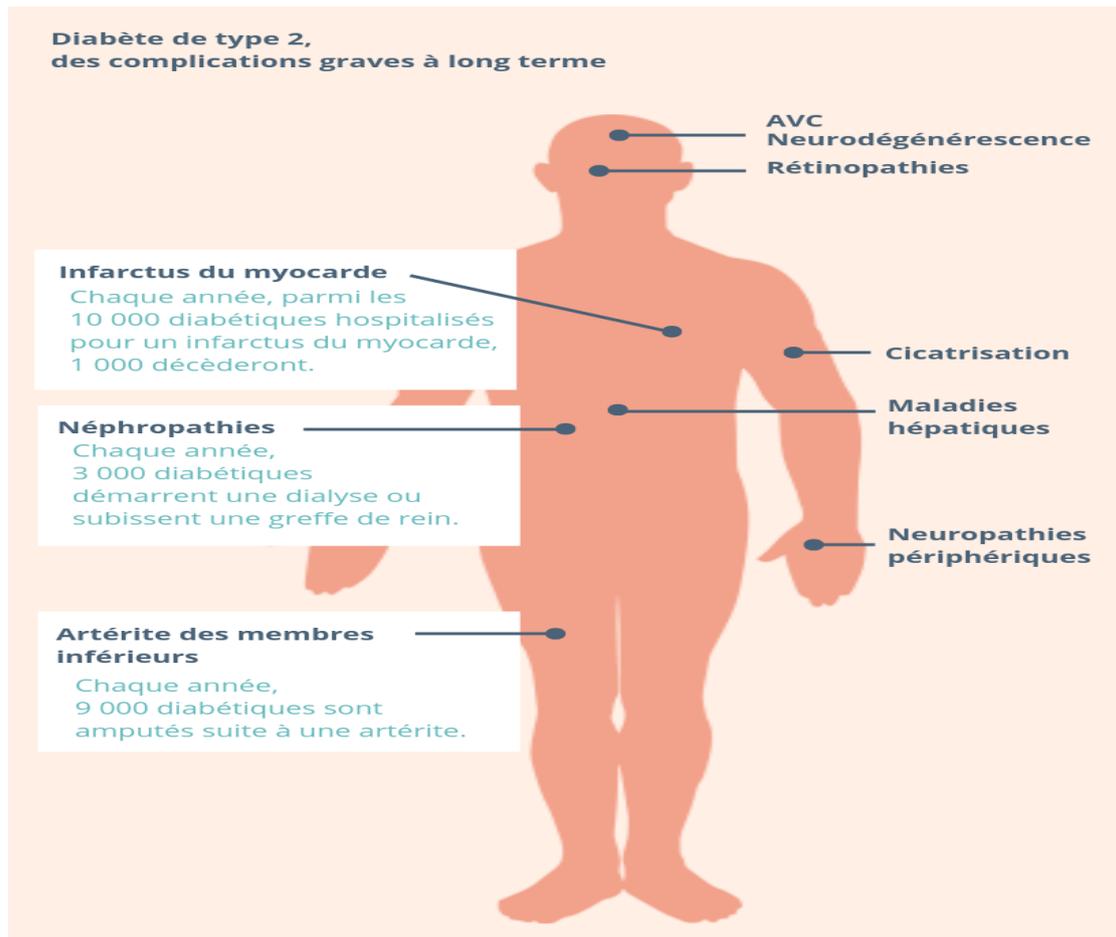


Figure 12. COMPLICATIONS DU DIABÈTE

([HTTPS://WWW.SANTE.FR/DIABETE-DE-TYPE-2-UN-TROUBLE-DU-METABOLISME-PRINCIPALEMENT-LIE-AU-MODE-DE-VIE-0](https://www.sante.fr/diabete-de-type-2-un-trouble-du-metabolisme-principalement-lie-au-mode-de-vie-0))

e. Traitement du diabète de type 2

Le diabète doit être pris en charge précocement afin d'en ralentir l'évolution et de limiter les complications. Il existe des moyens médicamenteux ou non.

Le premier traitement est le respect de règles hygiéno-diététiques. L'alimentation doit être équilibrée et comporter des glucides, des lipides, des protéines en respectant une bonne proportion de chaque groupe. Le comportement alimentaire est relativement strict : 3 repas par jour minimum. Les grignotages sont à éviter.

Le programme alimentaire sera établi au mieux par un médecin nutritionniste, ou par une diététicienne, afin de tenir compte de chaque situation particulière, et en fonction de pathologies éventuellement associées. Les glucides ne doivent pas être totalement supprimés : seuls les sucres rapides doivent être supprimés (sucre, boissons sucrées, confiture, bonbons, glaces...). Chaque repas doit comporter du pain ou des féculents en apports limités selon l'existence d'un surpoids, de l'activité physique, de l'âge... Les graisses seront limitées, avec utilisation de graisses plutôt d'origine végétale. Privilégiez la consommation de poisson. Un régime hypocalorique est le plus souvent conseillé pour réduire un surpoids.

Une **activité physique très régulière est indispensable** : marche, vélo, natation, gymnastique sont conseillés avec une pratique pluri-hebdomadaire. L'arrêt du tabac est souhaitable, même en cas de consommation tabagique modérée.

Si les règles hygiéno-diététiques ne sont pas efficaces au bout de 3 mois, il sera alors nécessaire d'associer un traitement médicamenteux.

Les traitements médicamenteux : les antidiabétiques oraux (**ADO**) et **l'insuline**. Quatre familles de médicaments composent les ADO :

- **Les biguanides** : Ils sont représentés par la Metformine. Ils diminuent la production de sucre par le foie ainsi que l'absorption intestinale du glucose. Ils n'ont pas d'action directe sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ils sont en général prescrits en première intention chez les personnes présentant un surpoids.
- **Les sulfamides hypoglycémiants** : Ils agissent directement sur le pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline. Ils sont toujours débutés à petite dose à cause du risque d'hypoglycémie. Ces médicaments sont plus efficaces chez les sujets sans ou avec peu de surpoids.
- **Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase** : Ils agissent surtout sur l'augmentation de la glycémie post-prandiale (après le repas) car ces médicaments ralentissent l'absorption des glucides contenus dans l'alimentation. Cette action est due à l'inhibition d'enzymes intestinales impliquées dans le fractionnement des polysaccharides en petites unités absorbables.

- **Les glinides** : Cette classe agit, comme les sulfamides, sur la sécrétion pancréatique d'insuline.

L'insuline : L'insulinothérapie peut faire partie du traitement du DNID dans plusieurs cas de figure :

Un Traitement oral maximal et non suffisant pour l'équilibre du diabète. Dans ce cas, une injection d'insuline peut être associée, en particulier sous forme "bed-time" : ADO + insuline faite au coucher. Les ADO peuvent être également remplacés par 2 injections d'insuline (matin et soir).

Les traitements médicamenteux du diabète ne dispensent en aucun cas la poursuite des règles hygiéno-diététiques. L'objectif de ces traitements est d'obtenir une normoglycémie (taux de sucre sanguin normal) et de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires.

**Diabète de type 2,
une prise en charge graduée**

- 1 Hygiène de vie**
 - perte de poids
 - activité physique
 - alimentation équilibrée
- 2 Médicaments**
 - metformine
 - différentes molécules seules ou associées
- 3 Insulinothérapie**
 - seule ou associée à des médicaments

3. Mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance :

L'insulino-résistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie), compensée par une hypersécrétion d'insuline et se traduisant par une hyperinsulinémie (Wang *et al.*, 2004).

Elle conduit à terme au diabète de type 2, qui associe un défaut de sensibilité à l'insuline, à un défaut de sécrétion d'insuline. L'insulino-résistance est longtemps silencieuse, responsable d'un retard diagnostique qui est estimé entre 5 et 7 ans (Wang *et al.*, 2004).

Elle est associée à de nombreuses pathologies et est un élément prépondérant dans le syndrome métabolique. Elle est en outre un élément central de la physiopathologie du diabète de type 2. L'insulino-résistance est fortement liée à l'obésité, puisque la majorité des individus insulino-résistants sont en surpoids ou obèses (Mokdad *et al.*, 2000).

L'insulino-résistance se manifeste principalement par un défaut de transport du glucose dans le muscle squelettique et le myocarde. Dans le tissu adipeux, elle conduit à un défaut d'inhibition de la lipolyse. Dans le foie, elle conduit à un défaut d'inhibition de la production de glucose et une altération du métabolisme lipidique. (Savage *et al.*, 2007).

La gluconéogenèse plus que la glycogénolyse semble être responsable de l'augmentation de la production hépatique de glucose dans le diabète de type 2. (Magnusson *et al.*, 1992). Récemment, il a été mis en évidence une insulino-résistance au niveau cérébral, qui pourrait être impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer (Bosco *et al.*, 2011).

Par le terme insulino-résistance, on désigne une réponse biologique à l'insuline diminuée ou défectueuse. *Elle est caractéristique du diabète non insulino-dépendant* et concerne la majorité des tissus cibles tel que le foie, qui va augmenter sa production de glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux.

Les mécanismes responsables de la perte progressive de la sensibilité à l'insuline peuvent se situer à différents niveaux du métabolisme insulinique, y compris au niveau du récepteur à l'insuline des cellules cibles. L'activité de ces derniers est **extrêmement sensible aux taux circulants d'insuline, de glucose mais également de lipides**. Outre les modulations de l'expression génétique, Il existe

quatre phénomènes provoquant une déplétion du nombre de récepteurs actifs à la surface d'une cellule:

- **une endocytose destructrice:** la densité des récepteurs insuliniques peut fortement diminuer suite à une insulinémie trop élevée. La demi-vie de ces récepteurs est voisine de 9 h sur un hépatocyte. Chacun transporte environ 200 molécules d'insuline au cours de sa vie. Le complexe insuline-récepteur pénètre dans la cellule par endocytose et, dans les vésicules ainsi formées, l'insuline est dégradée ainsi qu'environ 10% des récepteurs (les 90% restant rejoignant la membrane plasmique). Si la stimulation insulinique est continue et intense, **10% des récepteurs insuliniques sont donc perdus à chaque cycle du récepteur: leur nombre total en est réduit de façon importante.** Cette régulation négative liée à l'hyperinsulinémie explique pour une part l'installation de l'insulino-résistance.
- **Une endocytose conservatrice:** où les récepteurs sont séquestrés dans des vésicules intracytoplasmiques.
- **Une modification moléculaire des récepteurs les rend inaptes à fixer leur ligand**
- **Le ligand se fixe sur un récepteur mais cet ensemble ne produit pas d'effet au niveau intracellulaire.**

3.1. Action de l'insuline :

Les transporteurs du glucose existent sous différentes isoformes dont l'isoforme 4, GLUT4, au niveau du muscle squelettique. En situation basale, GLUT4 est intracellulaire et ce n'est qu'après stimulation qu'il est transloqué à la membrane basale. La liaison d'une molécule d'insuline à son récepteur va révéler l'activité tyrosine kinase du récepteur et conduire à une autophosphorylation de ce récepteur sur les résidus tyrosine. Cette autophosphorylation va permettre le recrutement à la membrane de protéines substrats dont les IRS (*insulin receptor substrat*) qui sont à leur tour phosphorylés sur leurs résidus tyrosine. La phosphorylation de ces protéines va entraîner le recrutement et l'activation de molécules impliquées dans la transmission du signal comme en particulier l'enzyme phosphatidyl-inositol-3 kinase (PI3K). La PI3K ainsi activée va permettre l'activation de différentes kinases et la phosphorylation de lipides membranaires pour permettre la translocation à la membrane plasmique des vésicules intracellulaires portant les transporteurs de glucose insulino-dépendants, les GLUT4. (Andreelli *et al.*, 2006).

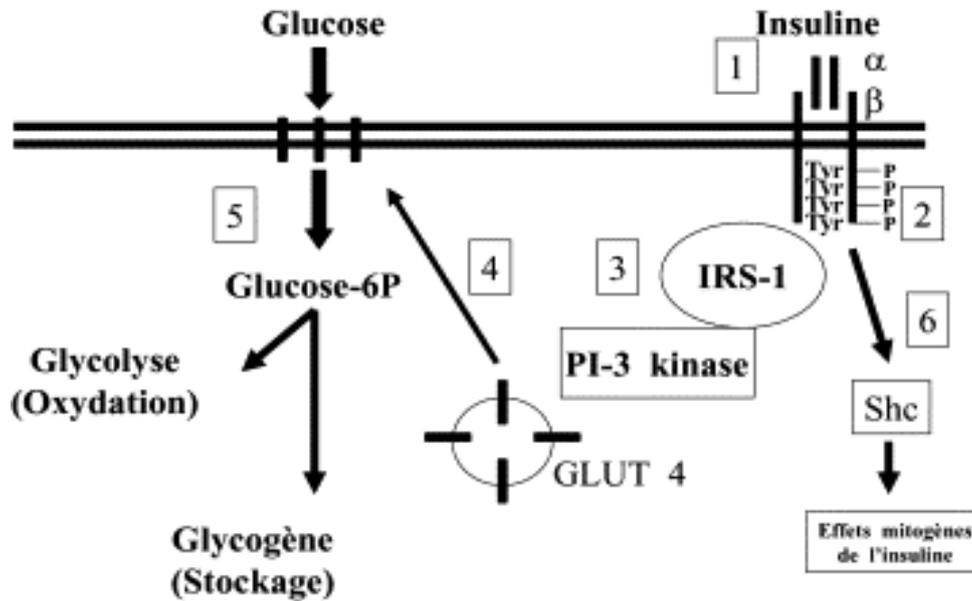


Figure 13. Action de l'insuline. (Andreelli *et al.*, 2006).

3.2 Anomalies des récepteurs de l'insuline

Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine -kinase dans leurs domaines intracellulaires. L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation, mais aussi une phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats. La principale famille est celle des IRS (The insulin receptor substrate). L'une des principales voies de la signalisation insulinique est celle de la PI3 kinase (la phosphatidyl-inositol 3-kinase) qui va en priorité transmettre les effets métaboliques de l'hormone. L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes. Un des plus étudiés actuellement implique la phosphorylation antagoniste de résidus sérine ou thréonine sur le récepteur et surtout sur les protéines substrats IRS. Cette phosphorylation met fin à l'activation physiologique du récepteur en bloquant la transmission du signal insuline en particulier vers la voie métabolique PI3 kinase (Figure 14).

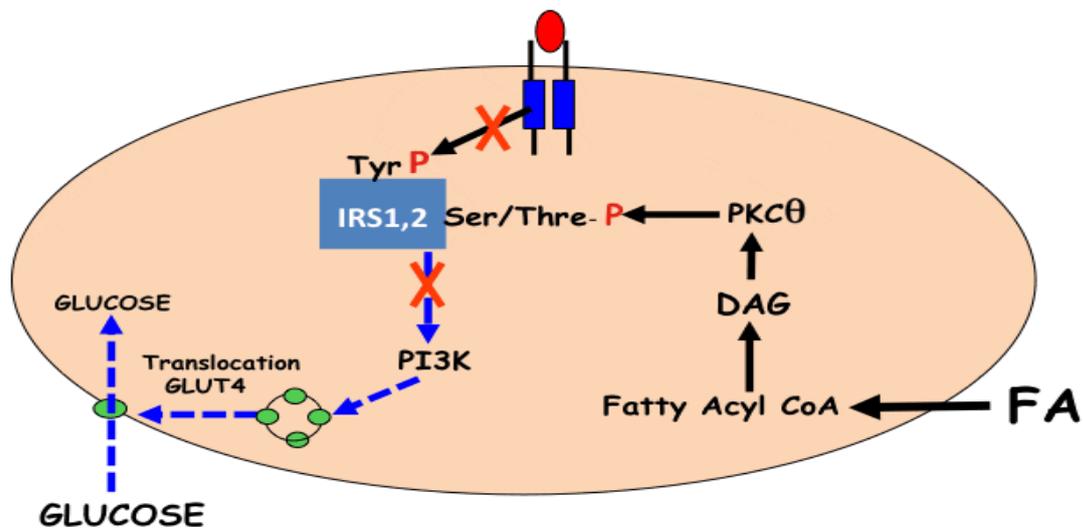


Figure 14. Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance. (Jacqueline, 2003).

3.3. Rôle des molécules métaboliques (acides gras libres, cytokines proinflammatoires)

Plusieurs molécules métaboliques ou de signalisation sont capables d'induire une phosphorylation antagoniste des récepteurs de l'insuline, telles les acides gras libres, mais également des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α ou l'IL - 1 β . Les acides gras libres sont une alternative au glucose dans beaucoup de tissus dans le corps, ils sont relâchés par les adipocytes sous l'action de la lipase et cette dernière est activée lorsque l'activité de l'insuline est basse. Plus il y a insulino-résistance, moins l'insuline agit sur les adipocytes ce qui entraîne une augmentation de la lipolyse et une augmentation des AGL dans le plasma (Grundy, 2008) (Figure 15).

Physiopathologie du syndrome métabolique

Hypertrophie du tissu adipeux viscéral

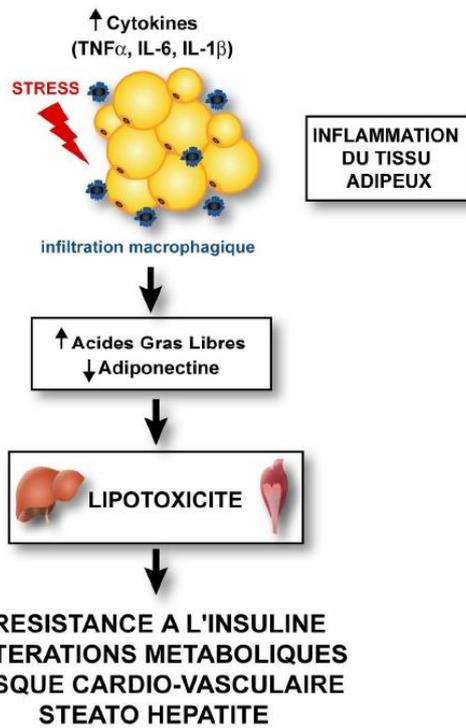


Figure 15. Rôle des molécules métaboliques (acides gras libres, cytokines pro-inflammatoires) dans l'installation de la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique. (Eckel *et al.*, 2005)

4. SYNDROME METABOLIQUE :

4.1. Contexte historique

Le syndrome métabolique, appelé aujourd'hui comme ça, a été nommé de diverses manières : « syndrome plurimétabolique », « syndrome X », « quatuor mortel », « syndrome de l'insulinorésistance » ou encore « syndrome dysmétabolique ». L'histoire du syndrome métabolique et des multiples tentatives d'établir des critères de diagnostic standardisés pour l'identifier et le traiter a été raconté par de nombreux auteurs.

Il y a environ 250 ans, le médecin et anatomiste italien Morgagni identifie l'association entre l'obésité viscérale, l'hypertension, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles de la respiration fréquents pendant le sommeil. Au milieu du XXème siècle, le médecin français Vague a été le premier à identifier « l'obésité androïde », caractérisée par une adiposité de la partie supérieur du corps, comme étant la caractéristique la plus fréquente associée au diabète et aux maladies cardiovasculaires.

La présence souvent simultanée de l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins, du diabète et de l'hypertension a été mentionnée pour la première fois sous le nom de « syndrome plurimétabolique » dans les années 1960, lorsque le risque élevé de maladie coronarienne a été décrit chez les patients atteints de cet ensemble de troubles métaboliques. (*ANSES, Agence National de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement*). Dix ans après, Haller associe cet ensemble de facteurs de risque à l'athérosclérose (**Haller & Hanefeld, 1975**). Puis, en 1980, la situation est devenue confuse lorsque Vague a suggéré que la masse graisseuse en elle-même, avait peu d'effet sur l'évolution de l'obésité vers le diabète. Aujourd'hui, nous savons désormais qu'un excédent de graisse au niveau de l'abdomen conduit en fait à un risque beaucoup plus élevé d'être sujet au diabète et à de l'athérosclérose et que cette obésité centrale affecte la sécrétion d'insuline et de cortisol. Vers la fin des années 1980, l'ensemble des critères, constitué des troubles du métabolisme du glucose et de l'insuline, de la dyslipidémie et de l'hypertension, a reçu le nom de « Syndrome X » (**Reaven GM, 2005**).

Reaven a suggéré que l'insensibilité à l'insuline, qui provoque une hausse importante et considérable du taux d'insuline dans le sang, était responsable de cet ensemble de conditions et constituait en elle-même un important facteur de risque de

maladie cardiovasculaire. Ferrannini et son équipe, eux, ont repris cette thématique en confirmant que ces critères étaient provoqués par l'insensibilité à l'insuline et, après quelques années, ils l'ont baptisé « Syndrome de l'insulino-résistance » (**Ferrannini et al., 1987**) (**Figure 16**).

Le Syndrome Métabolique présente plusieurs définitions mais se caractérise principalement par l'ensemble de quatre critères principaux :

- Obésité abdominale
- Mauvais contrôle de la glycémie
- Taux élevés de lipides sanguins
- Pression artérielle au-dessus des normes

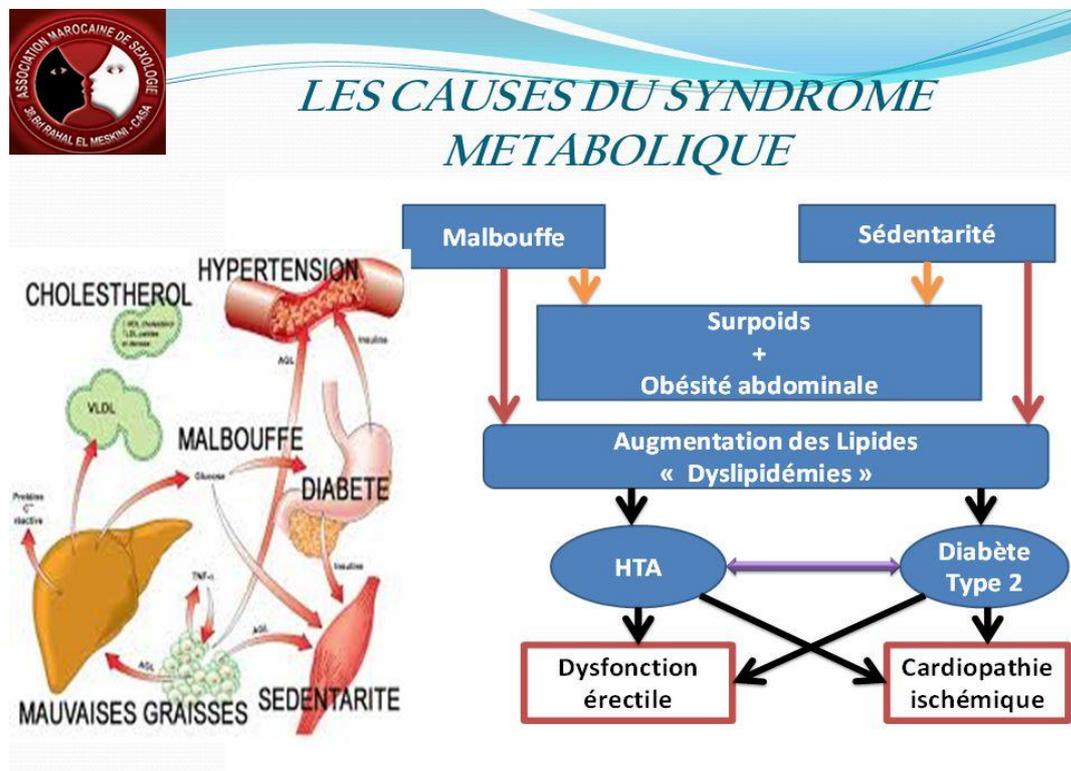


Figure 16. Les causes du syndrome métabolique. (Moussaid, 2013).

4.2. Définitions

Le syndrome métabolique a tout d'abord été défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1998 qui avait mandaté un groupe d'experts pour réviser le diagnostic et la classification des diabètes. Le rapport définissait le syndrome métabolique et reconnaissait son rôle dans le développement du diabète et des maladies cardio-vasculaires (**Eschwège, 2005**).

La définition proposée par le groupe d'experts de l'OMS a ensuite été légèrement modifiée par **World Health Organisation, (1999)** pour certains seuils de définition des facteurs de risque (pression artérielle systolique et micro-albuminurie). Le syndrome métabolique est ainsi défini par une anomalie de la régulation du glucose (diabète, anomalie de la glycémie à jeun, intolérance au glucose et/ou insulino-résistance) associée au moins à deux autres facteurs comme l'hypertension, une dyslipidémie, une obésité ou une micro-albuminurie.

Tableau 1. Définition du syndrome métabolique selon l'OMS

Pression artérielle	$\geq 140/90$ mmhg
Dyslipidémie	TG $\geq 1,7$ mmol/l ou HDL < 0,9 mmol/l chez l'homme et < 1 mmol/l chez la femme
IMC	> 30kg/m ²
Ratio taille/hanche	> 0,9 chez l'homme et > 0,85 chez la femme
Micro-albuminurie	> 20ug/min

La même année, l'**EGIR** (groupe européen pour l'étude de l'insulino-résistance), avait suggéré de légers changements dans la définition de l'OMS en mettant l'accent sur l'insulino-résistance, la résistance à l'insuline étant considérée comme une cause majeure de syndrome métabolique. Il donnait également plus d'importance à l'obésité abdominale que l'OMS, mais excluait les personnes avec un diabète de type 2 (**Balkau & Charles, 1999**).

Tableau 2. Définition du syndrome métabolique selon l'EGIR

Glycémie à jeun (excluant diabète)	\geq à 6,1 mmol/l
Pression artérielle (ou patient sous traitement anti-hypertenseur)	\geq à 140/ 90 mm hg
Dyslipidémie (ou patient sous traitement hypolipémiant)	TG \geq à 2 mmol/l et HDL < à 1 mmol/l
Tour de Taille	\geq 94 cm chez l'homme et \geq 80 cm chez la femme

Aux Etats-Unis en 2001, le NCEP-ATP III a émis sa propre définition simplifiée en supprimant de ses critères la condition de l'insulino-résistance. Pour répondre à la définition du syndrome métabolique, trois des cinq facteurs suivants doivent être retrouvés (**National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001**).

Tableau 3. Définition du syndrome métabolique selon la NCEP-ATP III

Glycémie à jeun	\geq à 6,1 mmol/l
Pression artérielle	\geq à 130/85 mm hg
Dyslipidémie	TG \geq à 1,7 m mol/l ou HDL $<$ à 1 mmol/l chez l'homme et $<$ à 1,3 m mol Chez la femme
Tour de Taille	$>$ à 102 cm chez l'homme $>$ à 88 cm chez la femme

De plus, le NCEP-ATP III incluait des mesures facultatives comme la protéine C réactive en tant que marqueur d'inflammation et le fibrinogène en tant que marqueur d'un état pro thrombotique. Une révision des critères du NCEP-ATP III a été proposée par l'**American College of Endocrinology**, l'ACE en 2003. Cette version était basée sur la conviction que l'insensibilité à l'insuline était la caractéristique fondamentale du syndrome métabolique. Les principaux critères étaient un taux élevé de triglycérides, un faible taux de HDL-cholestérol, une pression artérielle et une glycémie à jeun élevées.

L'obésité tout comme les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ou de diabète de type 2, le syndrome des ovaires poly kystiques ou l'hyperuricémie étaient considérés comme des facteurs de risque de développer le syndrome métabolique et non comme des troubles inhérents à celui-ci (**Einhorn & Reaven, 2003**).

En 2004, l'American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) met à jour la définition du National Cholestérol Education Panel, Adult Treatment Panel III (**Grundey & Brewer, 2004**). Trois au moins des cinq paramètres suivants doivent être réunis :

Tableau 4. Définition du syndrome métabolique selon (AHA/NHLBI)

Glycémie à jeun	$\geq 5,6$ mmol/ l
Pression artérielle	$\geq 130/85$ mm Hg
Dyslipidémie	TG $\geq 1,7$ mmol/l ou HDL $< 1,03$ mmol/l chez l'homme et $< 1,3$ mmol/l chez la femme
Tour de taille	> 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme

En 2005, la Fédération Internationale du Diabète (FID) a tenté d'établir un consensus dans les critères de la définition du syndrome métabolique en vue de formuler une nouvelle définition globale. L'un des principaux arguments à l'origine de cette initiative était que les différences entre les populations en termes de tour de taille et de répartition du tissu adipeux nécessitaient une adaptation des recommandations. L'obésité abdominale devient dès lors un critère indispensable et des valeurs spécifiques au pays ou à l'origine ethnique pour le tour de taille sont désormais définies (**International Diabetes Federation, 2005**).

Tableau 5. Définition du syndrome métabolique selon la FID

Tour de taille	Propre au groupe ethnique
Européens :	Hommes ≥ 94 Femmes ≥ 80 cm
Non Européens :	Hommes ≥ 102 cm Femmes ≥ 88 cm
Pour les Sud asiatiques, Chinois et Japonais :	Hommes ≥ 90 cm Femmes ≥ 80 cm

En plus de l'obésité abdominale, deux des critères suivants doivent être retrouvés :

Glycémie à jeun	$\geq 5,6$ m mol/ l ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment
Pression artérielle	$\geq 130/85$ mm Hg
Dyslipidémie	TG $\geq 1,7$ m mol/l ou HDL $< 1,03$ m mol/l chez l'homme et $< 1,3$ m mol/l chez la femme ou traitement hypolipémiant

En 2009, une rencontre est organisée entre plusieurs grandes organisations, notamment la FID et l'AHA/NHLBI, dans le but encore une fois d'unifier les critères. Il est alors convenu que le tour de taille ne serait pas une composante obligatoire du syndrome métabolique mais qu'il resterait néanmoins un outil de dépistage non négligeable. La présence de trois anomalies sur cinq entraînerait systématiquement un diagnostic de syndrome métabolique. Des valeurs de référence sont fixées, hormis pour le tour de taille pour lequel les organisations s'accordent à dire que des travaux de recherche supplémentaires sont requis (**Alberti *et al.*, 2009**).

Toutes les définitions prennent en considération l'association de plusieurs anomalies métaboliques favorisant la survenue de pathologies graves comme les évènements cardiovasculaires ou le diabète de type 2 (**Pouliot *et al.*, 1994**).

Cependant, ces définitions diffèrent entre elles sous plusieurs aspects. La définition de l'OMS se base soit sur l'obésité globale (IMC) soit sur le rapport taille/hanche alors que la définition du NCEP-ATP III ne retient que le tour de taille. L'IMC est le résultat d'un calcul basé sur la taille et le poids d'un individu, il ne tient pas compte de la localisation du tissu adipeux (**Pouliot *et al.*, 1994**). A l'inverse, la mesure du tour de taille évalue le tissu adipeux viscéral dont l'excès est nocif car il augmente les risques de diabète et de complications cardiovasculaires. La définition du NCEP-ATP III ne mentionne pas l'insulino-résistance, l'hypothèse la plus plausible étant que les auteurs considèrent que la présence d'au moins trois des critères de la définition s'associe de façon systématique à une insulino-résistance (**Pouliot *et al.*, 1994**).

La nouvelle définition de la FID quant à elle, accorde encore plus d'importance à l'obésité abdominale en proposant différents tours de taille critiques en fonction de l'appartenance ethnique ce qui facilite la comparaison des répercussions du syndrome métabolique entre différents pays (**Alberti *et al.*, 2009**).

4.3. Épidémiologie

La prévalence du Syndrome Métabolique est comprise entre moins de 10% jusqu'à plus de 84%, dépendant de l'environnement, de l'âge, du groupe ethnique, du sexe de la population étudiée, et de la définition du SM utilisée (**Desroches & Lamarche, 2007, Kolovou *et al.*, 2007**). En effet, une enquête nationale en Iran en 2007 indique une prévalence du SM de 34,7-37,4% selon les critères de NCEP/ATPIII et de la FID respectivement alors qu'elle serait en Tunisie de 24,3%-41,6% selon les critères de NCEP/ATPIII et la FID respectivement (**Delavari *et al.*,**

2009). De manière globale, l'IDF considère que 25% de la population mondiale est touchée par le SM. Ainsi, un mode de vie sédentaire et un indice de masse corporelle (IMC) élevé sont significativement associés avec un SM. D'autre part, le patrimoine génétique propre à chacun, l'alimentation, les antécédents familiaux de diabète, le tabagisme, l'activité physique et les niveaux d'éducation sont autant de points pouvant influencer le développement d'un SM (**Cameron *et al.*, 2004**). Une étude sur la prévalence du SM aux USA a été réalisée la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) entre 1988 et 1994. Dans cette étude, 22% des personnes en surpoids et 60% des personnes obèses ont un SM (**Park *et al.*, 2003**). De plus, le SM augmente avec l'âge, touchant 10% entre 20 et 29 ans, 20% des personnes entre 40 et 49 ans et 45% des personnes entre 60 et 69 ans (**Ford *et al.*, 2002**). D'autre part, il existe une disparité entre les sexes, puisque la prévalence du SM selon la définition du NCEP-ATP III varie à travers le monde entre 8 et 43% chez les hommes et de 7 à 56% chez les femmes (**Cameron *et al.*, 2004**). En Chine, la prévalence du SM est passée de 20 à 29% entre 1992 et 2002, et serait globalement en 2017 de 15,5% (**Wang *et al.*, 2007**).

Une autre étude a mis en évidence que l'augmentation de 11 cm du tour de taille est fortement associée au risque de développer un SM dans les 5 ans (**Palaniappan *et al.*, 2004**). De plus, selon une grande enquête sur l'obésité réalisée en 2015 sur 195 pays, la prévalence a doublé dans plus de 73 pays et a augmenté dans la plupart des autres pays, particulièrement chez les enfants (**Obesity Collaborators *et al.*, 2017**). Malgré le fait que l'obésité n'est pas synonyme de SM, cette importante donnée témoigne de l'ampleur et de l'importance à venir des conséquences du SM.

En France, deux études, DESIR (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance) et MONICA (Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) nous permettent d'avoir des données sur le SM. L'étude DESIR, réalisée en 2003, s'appuie sur la définition de la NCEP pour déterminer la prévalence du SM par un suivi sur 3 ans. Cette étude indique que la prévalence de SM en France est autour de 16% chez les hommes et 11% chez les femmes, soit 2,5 fois moins que la prévalence aux Etats Unis. L'étude MONICA quant à elle porte sur des données entre 1995 et 1998. Cette étude met en avant une variabilité selon l'âge, le sexe, l'activité physique, le niveau socioéconomique et la région française de l'épidémiologie du SM. Ainsi, la prévalence du SM est plus importante chez les hommes par rapport aux femmes, et augmente avec l'âge et la sédentarité. Les

personnes avec un niveau d'étude élevé sont moins atteintes par le SM, compte tenu de la possibilité économique d'avoir un mode de vie sain. L'étude met également en avant une disparité régionale correspondant à deux fois plus de SM dans le Nord que dans le Sud de la France.

Enfin, il n'existe pas d'étude généralisée à l'échelle mondiale, sur l'épidémiologie du SM. Les prédictions indiquant que le SM est 3 fois plus commun que le diabète, estiment la prévalence du SM à 25% de la population mondiale. Il est néanmoins important de noter que le risque de développer un SM est supérieur au risque de développer indépendamment chacun des éléments le composant (**Reilly & Rader, 2003**).

4.4. Physiopathologie du syndrome métabolique

Le SM est une pathologie inflammatoire à bas bruit qui se définit par la cooccurrence d'un certain nombre d'anomalies métaboliques (**Figure 17**). Cet état résulte de l'interaction de facteurs génétiques favorables au développement du SM avec des facteurs environnementaux.

Malgré les différentes définitions et critères du SM, globalement, nous pouvons distinguer les composants suivants : l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle.

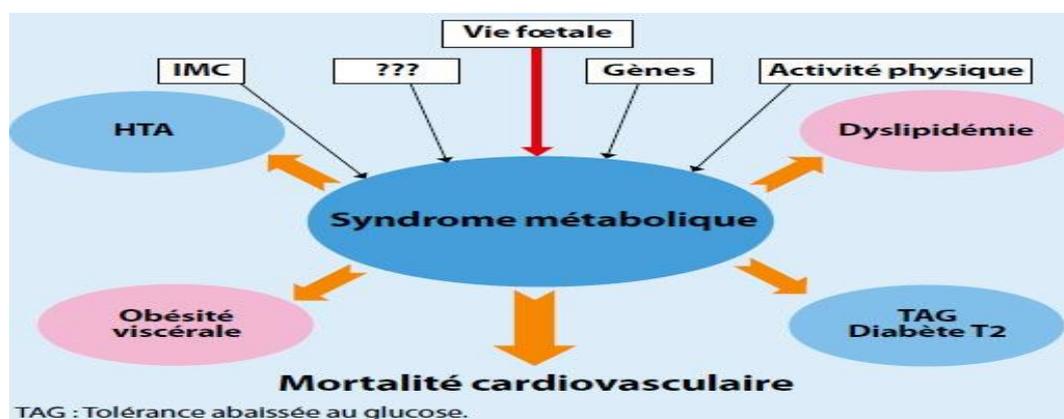


Figure 17. Les anomalies métaboliques du syndrome métabolique. (LAKKA & LAAKSONEN, 2007)

- **Obésité abdominale**

L'obésité abdominale est un des premiers facteurs constituant le SM. Cette obésité relève d'un déséquilibre de la balance énergétique caractérisé par un apport énergétique important de nutriments favorisant l'obésité et trop peu de dépense physique. Le tissu adipeux est un tissu hétérogène composé d'adipocytes, de stroma,

de cellules immunitaires et d'endothélium. Il peut rapidement se modifier à la suite d'un apport particulier de nutriments, et notamment s'hypertrophier dans le cas d'un excès de nutriments (Halberg *et al.*, 2008, Laharrague & Casteilla, 2010). Cette hypertrophie entraîne l'hypoxie du tissu adipeux, l'infiltration de macrophages, la production en excès d'adipocytokines, de glycérol, d'acides gras libres, de médiateurs pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et interleukine 6 (IL-6)), mais aussi de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) et de la protéine réactive-C (CRP) (Lau *et al.*, 2005). L'ensemble des adipocytokines produites atteignent alors la circulation systémique pour médier la sensibilité à l'insuline (Saleem *et al.*, 2009), le stress oxydant, le métabolisme énergétique, la coagulation sanguine ou encore la réponse inflammatoire (Jacobs *et al.*, 2009) (Figure 18).

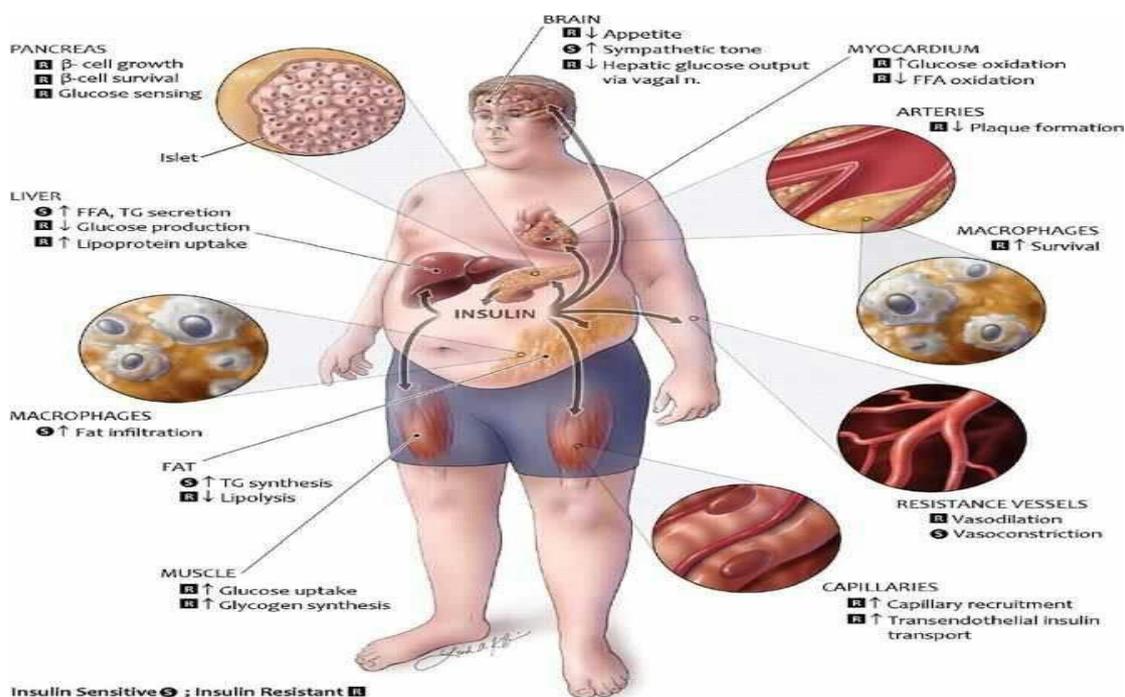


Figure 18. Obésité et syndrome métabolique. (Christian & Ronald, 2012).

5. Physiopathologie de l'hypoglycémie :

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie. On différencie l'hypoglycémie modérée traitée par le patient lui-même de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide extérieure.

5.1. Epidémiologie

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par insuline, sulfonylurée ou plus rarement biguanide (**Turner & Holman, 1998**).

L'incidence de l'hypoglycémie est différente suivant le type de diabète, le type de traitement et les objectifs glycémiques. Les facteurs de risque d'hypoglycémie sont :

- Un contrôle métabolique strict authentifié par un pourcentage d'hémoglobine A1c bas (**Murata *et al.*, 2004**)
- La survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère
- Une conscience de l'hypoglycémie altérée
- L'absence de peptide C
- Le sommeil.

5.2. Conséquences de l'hypoglycémie

Contrairement au sujet normal, tous les mécanismes d'adaptation à l'hypoglycémie chez le diabétique de type 1 sont altérés au cours du temps. L'insulinémie qui résulte de l'apport exogène exclusif n'est plus modulable en fonction de la glycémie. De plus, l'hypoglycémie n'est plus un stimulus efficace de la synthèse de glucagon. L'adaptation physiologique à l'hypoglycémie ne fait alors intervenir que la réponse adrénergique qui s'altère au cours du temps, notamment lors des épisodes d'hypoglycémie. Lorsque les mécanismes de contre-régulation sont devenus inefficaces, on se trouve dans une situation d'inconscience de l'hypoglycémie qui est une expression de la dysautonomie diabétique végétative. (**Vinik *et al.*, 2003**)

La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie dépend de l'activation du système nerveux autonome et de la privation cérébrale de glucose. La réponse nerveuse autonome à l'hypoglycémie se traduit par une anxiété, des palpitations, des

sueurs et une sensation de faim. Les symptômes neurologiques liés à la glycopénie sont très nombreux et variés : malaise, troubles de l'humeur et du comportement, dysfonctions cognitives (difficultés de concentration ou d'élocution, incapacité à prendre des décisions), convulsions, coma. L'encéphalopathie hypoglycémique représente la forme la plus grave. Elle est responsable directement ou non de 2 à 4% des décès dus au diabète. (Laing *et al.*, 1999)

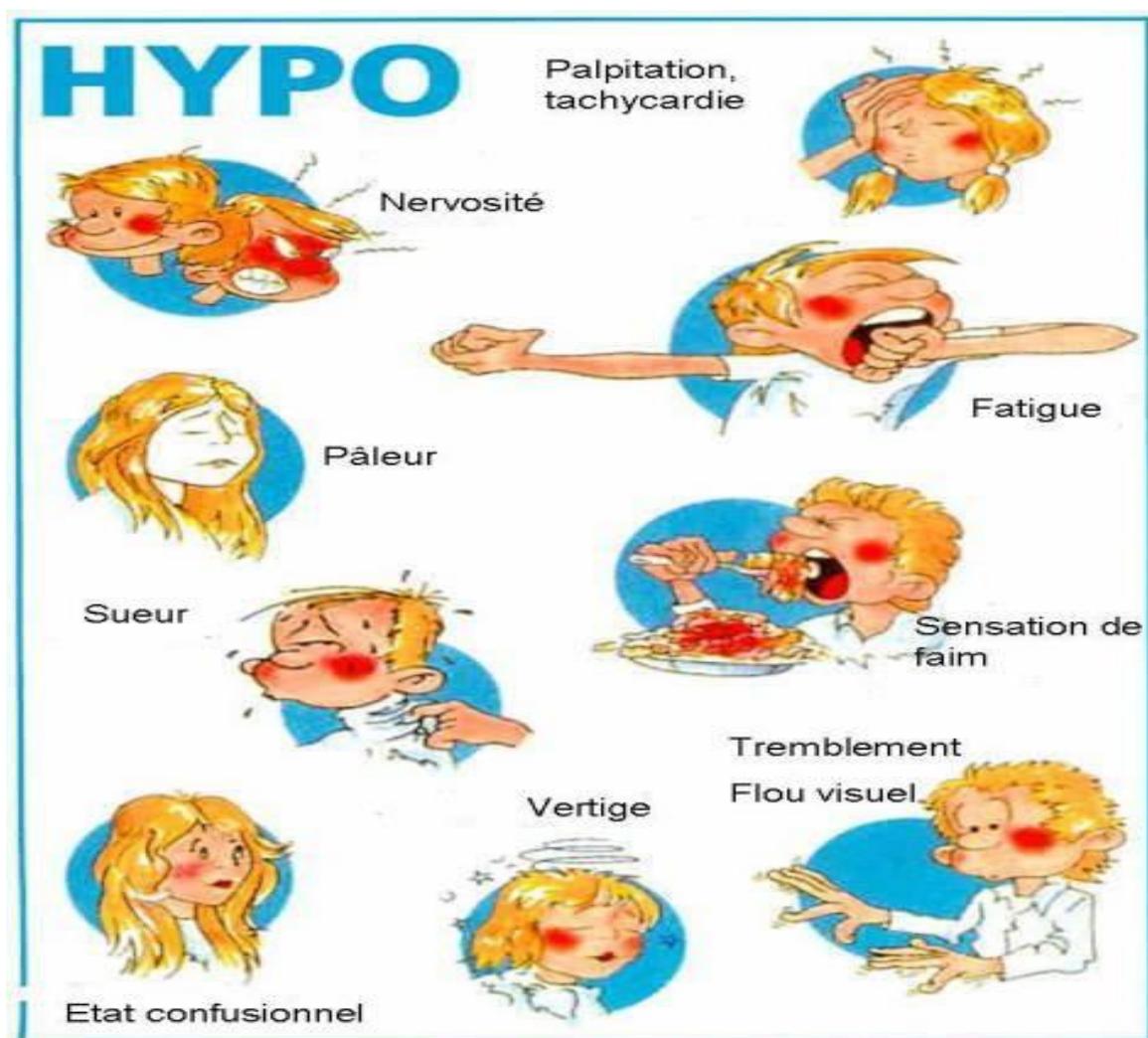


Figure 19. Conséquences de l'hypoglycémie (http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/4_les_hypoglycemies.html)

5.3. Prévention des accidents hypoglycémiques

La prévention de l'hypoglycémie est axée sur deux principes. L'éducation du patient doit permettre l'acquisition des connaissances sur sa maladie, son traitement ainsi que l'adaptation de celui-ci en cas d'hypoglycémie. Certaines techniques permettent de resensibiliser le patient inconscient des épisodes d'hypoglycémie. Il

s'agit de la stricte éviction des épisodes d'hypoglycémie durant au moins trois semaines ou d'un programme psychoéducatif améliorant la précision des patients à détecter les symptômes liés à l'hyper- et l'hypoglycémie. (**Cranston *et al.*, 1994**).

5.4. Traitement

Pour les épisodes d'hypoglycémie non sévère, l'ingestion d'hydrates de carbone par le patient suffit à corriger l'hypoglycémie (jus de fruit, sucre, biscuit, repas. . .). Cet effet est transitoire et la prise doit être suivie par un repas ou un en-cas. En cas d'hypoglycémie sévère, la voie parentérale est utilisée. Il s'agit d'injection de 20 à 40mL de soluté glucosé à 30 %. Comme pour la voie orale, il faut continuer l'administration de glucose par voie entérale ou parentérale afin d'éviter la récurrence hypoglycémique. Le glucagon est parfois utilisé chez le diabétique de type 1, mais il n'a aucune indication chez le diabétique non insulino-dépendant car il stimule aussi la sécrétion d'insuline.

Malgré l'amélioration de la prise en charge du diabétique, les complications métaboliques aiguës du diabète restent relativement fréquentes. La physiopathologie des décompensations hyperglycémiques est très proche et les bases fondamentales de leur traitement sont similaires. L'acidose lactique liée à la metformine reste une pathologie peu fréquente lors d'une utilisation normale. En cas de non-respect des contre-indications, on expose le patient à un risque plus important de développer cette pathologie au pronostic sombre et dont le traitement repose sur l'épuration extrarénale. Enfin, l'hypoglycémie est la plus fréquente des complications aiguës du diabète. Mais c'est aussi la moins grave en termes de mortalité.

6. LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

Les lipides plasmatiques insolubles en milieu aqueux circulent dans le plasma liés à des protéines spécifiques, les apolipoprotéines et forment des complexes macromoléculaires : les lipoprotéines (**Figure 20**). Les lipoprotéines subissent un remaniement métabolique constant (échange de matériaux lipidiques et protéiques, action d'enzymes), si bien que leurs propriétés sont assez variables.

L'importance du métabolisme lipoprotéique est liée à la fréquence des hyperlipoprotéimies et leur retentissement sur la paroi artérielle. En effet des concentrations plasmatiques élevées en lipides particulièrement en cholestérol sont impliquées dans la pathogénèse de l'athérosclérose, le processus responsable de la plupart des maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques).

Les lipoprotéines sont des complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles, transporteurs des lipides dans la circulation (**André-Fouët *et al.*, 2004**). La coque externe est une monocouche de phospholipides contenant du cholestérol libre et une ou plusieurs protéines appelées apolipoprotéines (par exemple ApoA, ApoB, etc.) (**Figure 20**). La structure amphiphile des phospholipides permet une solubilité adéquate des lipoprotéines : la tête hydrophile est en contact avec le plasma alors que le pôle opposé, hydrophobe, interagit avec le noyau lipidique contenant des triglycérides, des esters de cholestérol et de petites quantités d'autres substances hydrophobes, comme des vitamines liposolubles (**Shepherd, 1994, Toussaint, *et al.*, 2003**). Les lipoprotéines ne sont pas des particules stables mais subissent des remaniements lors du transport des lipides.

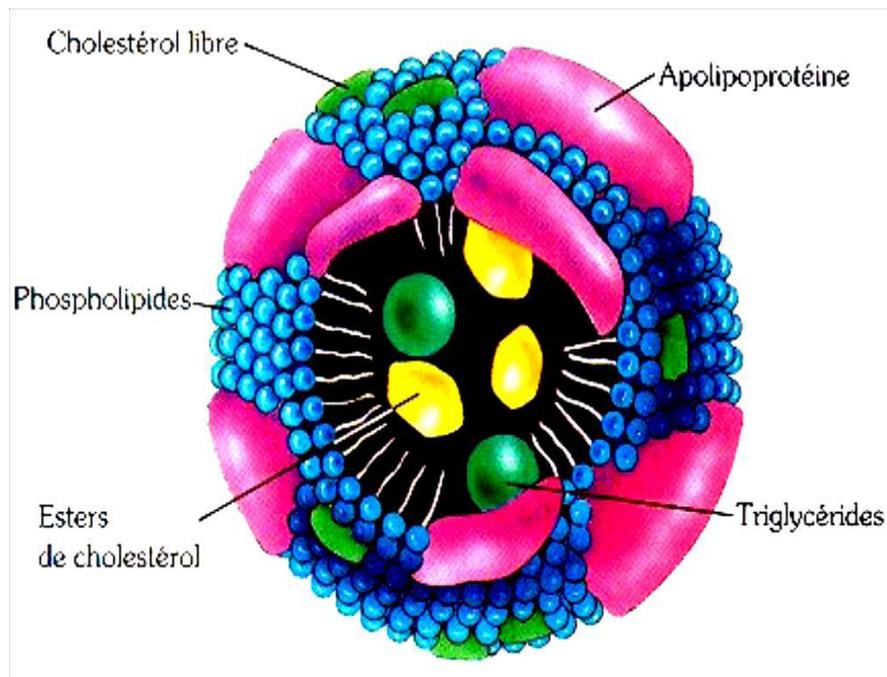


Figure 20: Schéma d'une lipoprotéine d'après Nelson & Cox, 2006.

La classification des lipoprotéines vient de leurs caractéristiques physico-chimiques principalement réparties selon leurs mobilités électrophorétiques, par électrophorèse en agarose. La migration des protéines se fait selon leur charge. A pH supérieur à leur pHi moyen (pH en général 8,2 à 8,6), les protéines sont toutes chargées négativement et se comportent comme des anions suite à l'ionisation des groupements carboxyliques des acides aminés dicarboxyliques (glutamine et acide aspartique). Sous l'action d'un champ électrique de l'électrophorèse, elles vont migrer vers l'anode (+). La mobilité électrophorétique est une valeur exprimée par la relation $\mu=v/E$ avec v pour la vitesse de la molécule, d'autant plus grande que le pH du milieu est éloigné du pHi de la protéine et E pour le champ électrique.

Les lipoprotéines forment 2 classes avec des mobilités électrophorétiques proches des globulines α_1 (HDL) et β (VLDL, IDL et LDL) (Stocks & Miller, 1999).

Cependant, les techniques d'ultracentrifugation ont permis d'affiner cette classification en tenant compte de la densité hydratée des lipoprotéines et de leur taille (Gofman *et al.*, 1949). Les lipoprotéines diffèrent aussi selon leur composition lipidique, au niveau du cœur hydrophobe mais aussi au niveau de leur composition en apolipoprotéines. Les lipoprotéines de faible densité telles que les VLDL et les chylomicrons sont riches en triglycérides alors que les lipoprotéines de densité plus élevée telles que les LDL et les HDL transportent essentiellement du cholestérol estérifié.

6.1. CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES:

On reconnaît cinq catégories de lipoprotéines qui se distinguent les unes des autres à la fois par leur densité et par leurs rôles physiologiques :

- **Les chylomicrons** : d'origine intestinale, constitués majoritairement par les triglycérides exogènes.
- **Les VLDL (Very low density lipoproteins)**: lipoprotéines de très faible densité d'origine hépatique ; constitués par les triglycérides et le cholestérol endogènes.
- **Les IDL (Intermediate density lipoproteins)**: lipoprotéines de densité intermédiaire, formées dans le circuit sanguin à partir des VLDL
- **Les LDL (Low density lipoproteins)**: lipoprotéines de faible densité, très riches en cholestérol estérifié, issues du remaniement des IDL. Trois sous classes peuvent être individualisées dans un ordre croissant de densité : LDL-1, LDL-2 et LDL-3.
- **Les HDL (High density lipoproteins)** : d'origine essentiellement hépatique mais aussi intestinale ; riches en cholestérol estérifié qu'elles ramènent des tissus vers le foie. Elles peuvent être séparées selon leur densité en HDL2 et HDL3.
- **La lipoprotéine (a) ou Lp(a)** : est une lipoprotéine atypique de fonction inconnue. Elle est plus grosse et plus dense que les LDL, comprend une molécule d'apo(a) pour chaque molécule d'apo B100. Une concentration élevée de Lp(a) semble être un facteur indépendant de risque cardiovasculaire.

6.2. Principales enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines :

- **La lipoprotéine lipase (LPL)** : la LPL est une enzyme clef du métabolisme des lipoprotéines principalement synthétisée dans le tissu adipeux et les muscles, et présente au niveau de la surface apicale des cellules endothéliales. Elle hydrolyse les triglycérides présents au niveau des lipoprotéines en glycérol et acides gras qui seront stockés dans le tissu adipeux ou utilisés par les muscles (**Goldberg, 1996**). De plus, la LPL a un rôle non enzymatique de transport des acides gras (**Bloomgarden, 2007**). Au niveau du tissu adipeux, l'insuline augmente l'activité de la LPL en favorisant sa translocation à la surface des cellules endothéliales et en augmentant son expression. Le TNF- α

contribue aussi à la régulation de la LPL par voie directe et par inhibition de la voie de l'insuline. Une augmentation du TNF- α entraîne une diminution de l'activité de la LPL (**Cianflone et al., 2008**). La LPL est activée par l'apo-CII et l'apo-AV et inhibée par l'apo-CIII.

- **La lipase hépatique (LH)** : la LH est une enzyme lipolytique qui hydrolyse les phospholipides et les triglycérides des lipoprotéines plasmatiques. Elle a de nombreuses similitudes structurales et fonctionnelles avec la LPL. Elle est surtout synthétisée par les hépatocytes dans le réticulum endoplasmique et est localisée à la surface des cellules endothéliales des capillaires du foie (**Perret et al., 2002**). Elle participe principalement à l'hydrolyse des IDL pour former des LDL et des HDL riches en TG (en période postprandiale) pour former des HDL pauvres en TG (en période post-absorptive) (**Connelly, 1999**).
- **La lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT)** : la LCAT est une enzyme responsable de la synthèse d'esters de cholestérol à partir de cholestérol libre (CL). L'ARNm de la LCAT se trouve presque exclusivement dans le foie et, la protéine synthétisée est sécrétée dans le plasma. Dans le compartiment sanguin, la LCAT se lie préférentiellement aux pré β -HDL pauvres en lipides où elle est activée par l'apo-AI. Elle convertit le CL capté à la surface des cellules en CE puis l'incorpore dans les pré β -HDL pour les convertir en HDL matures (**Calabresi & Franceschini, 2010**).

6.3. Métabolisme des chylomicrons

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. (**Iqbal & Hussain, 2009**)

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. (**Figure 21**).

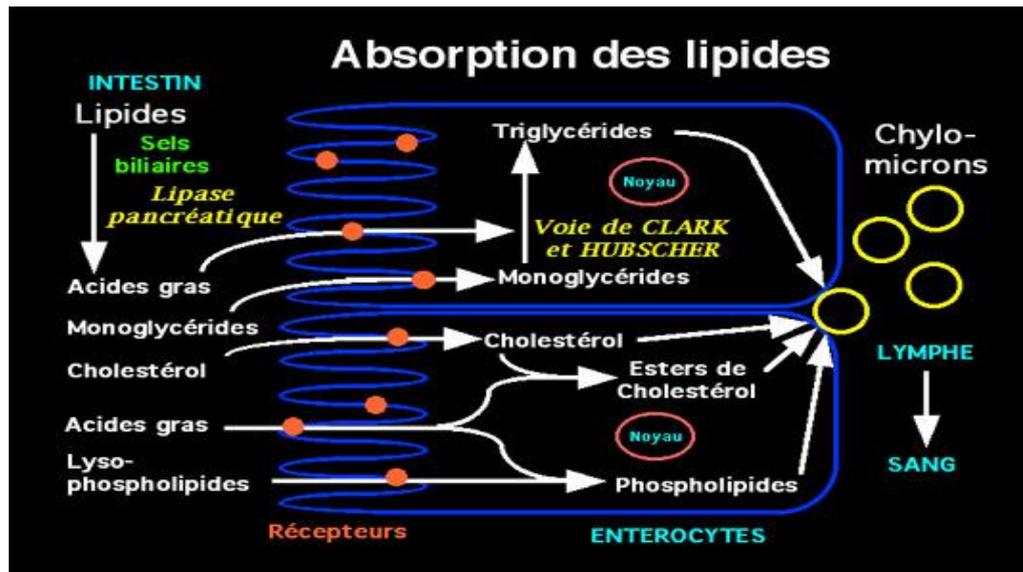


Figure 21: Absorption intestinale des lipides (d'après Iqbal & Hussain, 2009)

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. (Kindel *et al.*, 2010)

Le glycérol, gagne le foie où il sera phosphorylé en glycérol-3 phosphate (accepteur de groupements acyles ou substrat de la néoglucogénèse).

Les acides gras qui sont soit captés par les cellules (utilisés comme source d'énergie ou, après réestérification en triglycérides, comme réserve énergétique), soit liés à l'albumine et transportés vers le foie.

Les chylomicrons sont alors devenus des remnants, particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies de façon relative en cholestérol.

Les remnants sont captés dans le foie par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques se liant à l'apo E.

L'hydrolyse des triglycérides est achevée par la triglycéride lipase cellulaire, les acides gras sont réestérifiés en triglycérides qui sont incorporés dans les VLDL. (Clavey *et al.*, 1995).

Le cholestérol libéré est soit éliminé tel quel par la bile dans l'intestin, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL.

Les chylomicrons transportent aussi les vitamines liposolubles au foie. A l'état physiologique, on ne détecte pas de chylomicrons dans le plasma des sujets à jeun (après 12 heures de jeûne).

6.4. Métabolisme des VLDL:

La synthèse des VLDL est réalisée de façon continue par les cellules hépatiques permettant la sécrétion permanente des triglycérides de synthèse endogène (par réestérification des acides gras libres).

La dégradation plasmatique des VLDL est identique à celle des chylomicrons. Elles s'enrichissent d'abord en apo E (ligant du récepteur hépatique des LDL qui en sont issus) et en apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase LPL) en provenance des HDL. Les VLDL adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux. Leurs triglycérides sont hydrolysés par la LPL plasmatique, activée par l'apo C-II en glycérol qui gagne le foie et en acides gras qui sont captés par les cellules. La LCAT plasmatique estérifie le cholestérol en ester de cholestérol. Les restes de VLDL, lipoprotéines plus denses, les IDL, sont des particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies de façon relative en Ester de cholestérol. Une grande partie des IDL retourne au foie où elle sera dégradée. Le retour au foie est assuré par leur liaison aux récepteurs apo B100/E hépatiques. Le reste des IDL subit l'activité Lipase hépatique, s'enrichit en cholestérol estérifié CE et perd l'apo E, ce qui conduit à leur conversion en LDL. **(Figure 22)**

6.5. Métabolisme des LDL:

Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol, principalement sous sa forme estérifiée du foie vers les cellules périphériques. Leur reconnaissance par leurs apo B100 se fait au niveau des récepteurs LDL. Cette captation bien que principalement hépatique, a lieu aussi dans toutes les cellules de l'organisme.

La reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale, avec libération de cholestérol libre. **(Figure 23)**

Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs B100. Elles sont alors captées par des macrophages par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (éboueurs). La captation des LDL oxydées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est

un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en « cellules spumeuses » constituant des plaques d'athérome. (Phillips *et al.*, 2018).

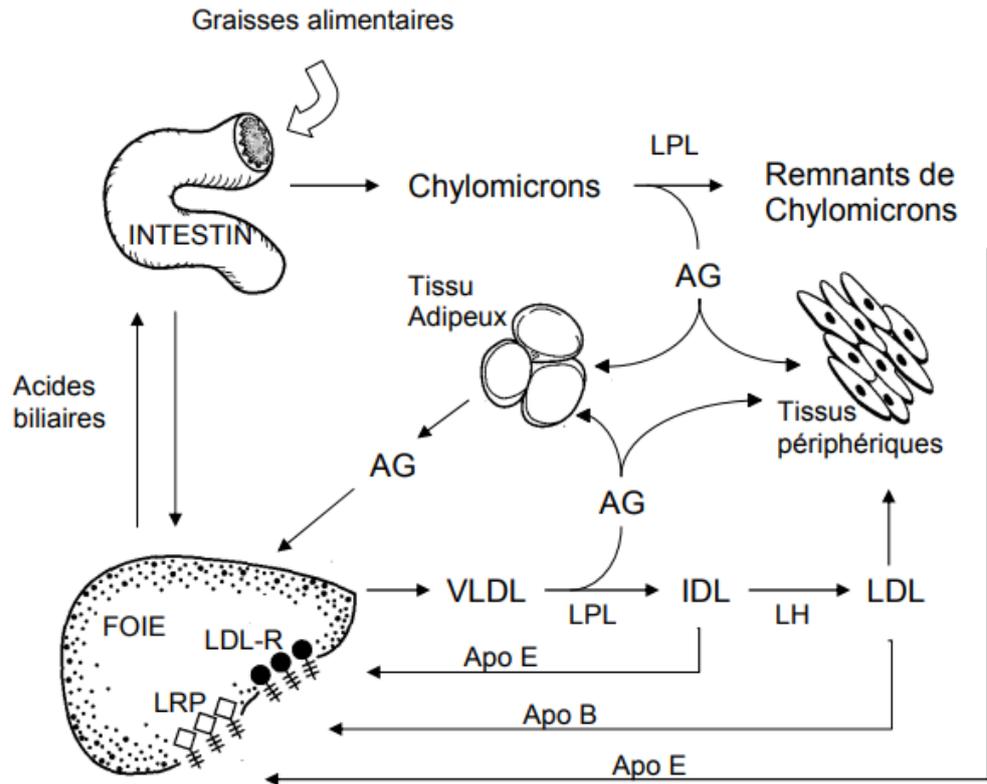


Figure 22 : Schéma du métabolisme des chylomicrons et des VLDL. (Mahley *et al.*, 2003)

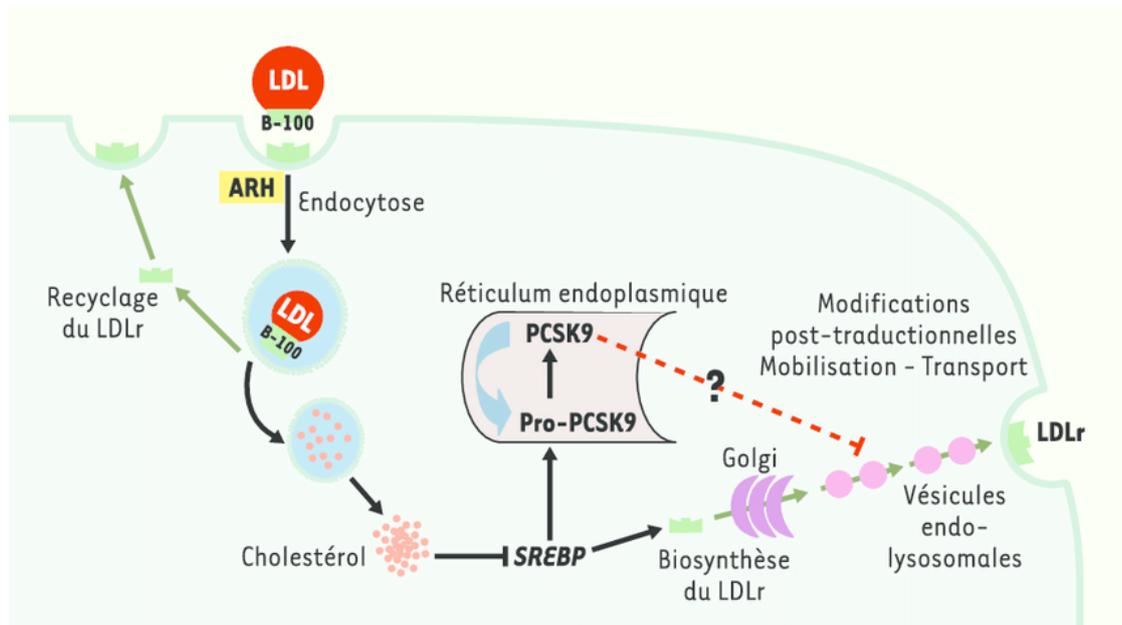


Figure 23 : Rétrocontrôle exercé par les LDL non oxydés (Aussel, 2015)

6.6. Métabolisme des HDL :

Les HDL assurent le transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. (Figure 24).

Elles sont synthétisées dans le foie et à moindre degré dans l'intestin sous forme de précurseurs « HDL naissantes » comprenant des phospholipides, du cholestérol, de l'apo A (apo A-I en particulier), de l'apo E et de l'apo C (apo C-II en particulier). Les HDL naissantes sont de forme discoïdale ; dans la circulation elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL des apolipoprotéines : elles donnent à ces lipoprotéines des apo C et apo E et reçoivent des apo A. L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec la membrane cellulaire stimule l'hydrolyse du cholestérol présent dans la cellule et son export sous forme libre vers les HDL grâce au récepteur ABC-A 1

La Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase (LCAT) estérifie le cholestérol qui migre au centre des HDL discoïdales les transformant en HDL3 sphériques.

Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des Apo C, E et s'enrichissent en TG et perdent du CE en échange avec les autres lipoprotéines sous l'action de la CETP. Les HDL3 à leur tour sont capables de capter des molécules de cholestérol membranaire et après nouvelle action de la LCAT se transforment en édifices de plus en plus riches en esters de cholestérol et elles se transforment ainsi en HDL 2 (contiennent du CE et

des TG). (Wang *et al.*, 2018). Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires.

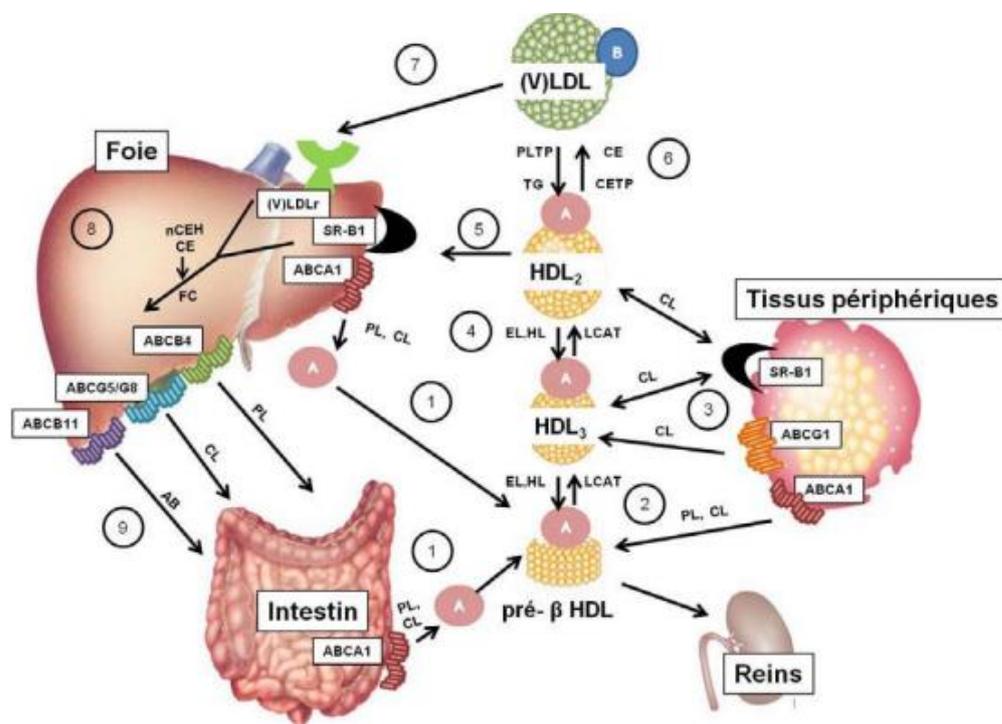


Figure 24: Les différentes étapes du transport inverse du cholestérol (TIC). (Santos-Gallego *et al.*, 2011).

A : apoA-I, **B :** apoB, **1 :** sécrétion hépatique et intestinale d'apoA-I, **2 et 3 :** Formation de pré--HDL et HDL naissantes, **4 :** Maturation/catabolisme des HDL, **5 :** Captation hépatique directe par SR-BI, **6 :** Remodelage/Échanges entre les HDL et les V(LDL) , **7 :** Captation hépatique indirecte par rV(LDL), **8 :** Création d'AB à partir de CL et **9 :** Sécrétion hépatique du CL, PL et des AB vers la bile.

6.7. Lipoprotéine (a) :

La lipoprotéine (a) (Lp(a)) est une LDL à laquelle s'est également attachée l'apo (a). (Nordestgaard *et al.*, 2010). La Lp(a) est une lipoprotéine riche en cholestérol dont l'intégrité structurale est assurée tant par l'apo (a) que l'apo B-100. Les caractéristiques phénotypiques interindividuelles de cette lipoprotéine varient grandement, tout comme les concentrations sanguines. La fonction biologique de la Lp(a) demeure incertaine. Elle jouerait possiblement un rôle dans la guérison des

blessures en inhibant la fibrinolyse et en distribuant du cholestérol aux sites de blessures pour la réparation cellulaire. (**Nordestgaard *et al.*, 2016**)

Les concentrations sanguines de Lp(a) seraient déterminées par le taux de production hépatique d'apo (a), lui-même déterminé par le génotype du gène LPA. En circulation, l'apo (a) s'attache à la particule LDL, ce qui crée la Lp(a). Au niveau de la clairance, le R-LDL ne semble pas être un vecteur majeur. Plusieurs aspects du métabolisme de la Lp(a) demeurent incertains. (**Nordestgaard *et al.*, 2010**).

7. Physiopathologie des dyslipoprotéinémies

7.1. Définition:

Il s'agit de l'augmentation et/ou de la diminution anormale d'une ou plusieurs fractions lipoprotéiques du plasma. L'accumulation d'une espèce de lipoprotéines peut résulter soit d'une biosynthèse excessive, soit d'un défaut de catabolisme ou de la conjugaison de ces deux phénomènes. Le déficit d'une fraction lipoprotéique est le plus souvent lié à un défaut de synthèse. (**Berberich & Hegele, 2017**).

Il existe :

- **des dyslipoprotéinémies hyperlipidémiques** : où l'augmentation des lipides (spécialement cholestérol et triglycérides) traduit l'augmentation de concentration d'une ou plusieurs familles de lipoprotéines,
- **des dyslipoprotéinémies normolipidémiques** : où des anomalies lipoprotéiques sont associées à des taux normaux de cholestérol et triglycérides,
- **des dyslipoprotéinémies hypolipidémiques** : En outre on distingue les hyperlipoprotéinémies primitives des hyperlipoprotéinémies secondaires.

7.2. Classification :

Actuellement, la classification des dyslipidémies utilisée est la classification internationale de Fredrickson (**Tableau 6**) dont le principe repose sur les données de l'électrophorèse des lipides sériques. (**Fredrickson & Lee, 1965**).

C'est Fredrickson qui le premier en 1965 définit le concept d'hyperlipoprotéinémie dont il décrit 6 phénotypes:

- ✓ l'hyperlipoprotéinémie de **type I** ou hyperchylomicronémie familiale
- ✓ l'hyperlipoprotéinémie de **type IIa** ou hypercholestérolémie pure
- ✓ l'hyperlipoprotéinémie de **type IIb** ou hyperlipidémie mixte
- ✓ l'hyperlipoprotéinémie de **type III** ou dysbêtalipoprotéinémie
- ✓ l'hyperlipoprotéinémie de **type IV** ou hypertriglycéridémie endogène
- ✓ l'hyperlipoprotéinémie de **type V** : hypertriglycéridémie majeure, exogène et endogène

Toutefois, bien qu'ancienne, la classification internationale de Fredrickson reste la classification la plus couramment utilisée, également employée par extension pour les hyperlipoprotéinémies secondaires.

Le phénotype des hyperlipoprotéinémies selon la classification de Fredrickson est important pour l'évaluation du risque athérogène et la mise en œuvre du traitement.

Tableau 6. La classification internationale de Fredrickson

Classification de Fredrickson: OMS						
Classification Fredrickson	Classification génétique	lipoprotéines	lipides	Apolipoprotéines	Age d'apparition	Pouvoir athérogène
I	•Déficit en Apo CII •Non-activation de la lipoprotéine-lipase •Non-métabolisme des chylomicrons	Chylomicrons ↑ HDL ↓ LDL ↓ VLDL ↓	Triglycérides ↑ ↑ ↑	AI ↓ AII ↓ B ↓ CII	Nourrisson Enfant	Faible
IIa	•Hypercholestérolémie familiale •Défiance des récepteurs des LDL	LDL ↑	Cholestérol ↑ ↑ ↑	B ↑	Adolescent	Très élevé
IIb	Hyperlipoprotéinémie mixte (ou combinés)	VLDL ↑ LDL ↑	Cholestérol ↑ ↑ ↑ Triglycérides ↑ ↑	A ↓ B ↑ CII/CIII ↓	Adulte	Élevé
III	Dysbeta-lipoprotéinémie familiale	VLDL anormale IDL ↑ LDL ↓	Cholestérol ↑ ↑ ↑ Triglycérides ↑ ↑	C, E ↑	Adulte	Élevé
IV	Hypertriglycéridémie familiale d'origine endogène	VLDL ↑	Triglycérides ↑ ↑ ↑ Cholestérol = ou ↑	CII/CIII ↓	Adulte	Élevé
V	Hypertriglycéridémie mixte (endogène + exogène)	Chylomicrons ↑ VLDL ↑	Triglycérides ↑ ↑ ↑	CII/CIII ↓ E ↑	Adulte	Variable
IIa, IIb, IV, V	Hyperlipoprotéinémies mixtes	variable	Triglycérides ↑ Cholestérol ↑	variable	variable	Variable

7.3. Dyslipidémies primaire :

7.3.1. L'hyperlipoprotéinémie de type I ou hyperchylomicronémie familiale :

Le type I est très rare (1% des dyslipidémies), elle touche environ un patient sur un million. Il correspond à une augmentation des chylomicrons provoquant une hypertriglycéridémie d'origine alimentaire. Ce type de dyslipidémie est exogène, elle est à très faible risque athérogène et provient d'un déficit complet en LPL par mutation autosomale du gène situé sur le chromosome 8, c'est le gène 8p22 qui est en cause. Elle est généralement découverte dans l'enfance et on pourra observer des

signes cliniques tels que des arcs cornéens ou des dépôts lipidiques articulaires appelés xanthomes. (Toth *et al.*, 2020).

7.3.2. L'hyperlipoprotéinémie de type IIa ou hypercholestérolémie pure

Le type IIa (10% des dyslipidémies) correspond à une augmentation isolée des LDL entraînant une hypercholestérolémie pure. Elle est provoquée par une diminution importante du taux ou de l'activité des récepteurs Apo B, c'est une mutation autosomique récessive. La forme hétérozygote est beaucoup moins rare (1 cas sur 500). Il y a également une seconde mutation du gène du récepteur aux LDL, réduisant ainsi son affinité pour la lipoprotéine circulante. C'est une forme très athérogène provoquant de fortes complications cardiovasculaires. (Jialal & Bajaj, 2009).

7.3.3. L'hyperlipoprotéinémie de type IIb ou hyperlipidémie mixte

Le type IIb est la seconde dyslipidémie la plus fréquente, elle représente jusqu'à 40% des cas. Elle correspond à une augmentation de cholestérol ainsi que de triglycérides provoquée par une augmentation de synthèse d'Apo B hépatique. C'est une pathologie sans signes évocateurs et elle apparaît chez les patients d'un âge avancé. (Rodriguez *et al.*, 2018).

7.3.4. L'hyperlipoprotéinémie de type III ou dysbétalipoprotéinémie

Le type III est très rare (1% des dyslipidémies), elle est provoquée par une accumulation des IDL par réduction de son catabolisme. En effet, c'est une mutation de l'Apo-E qui réduit le catabolisme hépatique des VLDL et provoque une réduction de leur élimination. (Brahm & Hegele, 2016).

7.3.5. L'hyperlipoprotéinémie de type IV ou hypertriglycéridémie endogène

Le type IV est la forme la plus fréquente des dyslipidémies, elle représente environ 45% des cas et n'a pas de cause génétique. On observe une augmentation de très grosses VLDL hépatiques, cette accumulation provient d'un défaut de production d'acides biliaires. Cette forme de dyslipidémie repose sur l'association de plusieurs symptômes: l'insulinorésistance, le syndrome métabolique et l'alcoolisme. (Canadian Diabetes Association, 2006).

7.3.6. L'hyperlipoprotéinémie de type V: hypertriglycéridémie majeure, exogène et endogène

Le type V est assez rare soit environ 5% des dyslipidémies, c'est en réalité une association des types I et IV, on observera les symptômes cliniques des deux autres types de dyslipidémies, son origine est donc alimentaire. Ce type peut

apparaître très tôt dans la vie des patients avec apparition de dépôts lipidiques et un risque très important de pancréatite aiguë. (**Chen et al., 2019**).

7.4. Dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires à une autre pathologie sont la conséquence d'une affection primaire, mais elles régressent généralement après traitement de l'affection initiale. Cependant l'apparition de cette anomalie lipidique résulte d'une prédisposition génétique, ce qui nécessitera de surveiller les paramètres biologiques même après résolution du désordre.

Les affections thyroïdiennes sont presque toujours associées à une perturbation des paramètres lipidiques à cause de l'association de ces deux métabolismes. Une hypothyroïdie provoquera presque systématiquement une hypercholestérolémie isolée ou une hyperlipidémie mixte alors qu'une hyperthyroïdie sera associée à une hypocholestérolémie. Ces perturbations sont liées à une modification de la quantité de récepteurs aux LDL. (**Janssen et al., 2017**). En cas d'affection rénale chronique, les patients présenteront souvent une hypertriglycéridémie avec modification des taux d'apolipoprotéines CIII, AI et AII. De plus, dans le cas de syndromes néphrotiques, on pourra observer une hypercholestérolémie pure voire une hyperlipidémie mixte dans les cas sévères. En cas d'affection hépatique, notamment d'hépatite sans cholestase, on observera une hypertriglycéridémie avec élévation légère du cholestérol. Dans le cas du diabète, de type 1 ou de type 2, on observera des hypertriglycéridémies avec baisse des HDL, plus rarement on observera une hyperlipidémie mixte. Il faudra donc agir dans l'ordre, dans un premier temps on traitera la pathologie primaire pour résoudre la dyslipidémie et ainsi supprimer le facteur de risque. Les dyslipidémies et plus particulièrement les hypercholestérolémies constituent le facteur de risque le plus corrélé à l'apparition de l'athérosclérose. Cette association est exponentielle sans seuil et cela est indépendant du sexe ou du pays étudié, cela a été démontré par plusieurs études épidémiologiques, notamment celle de Framingham datant de 1974. (**Dawber et al., 1957**). Il a été clairement démontré que la diminution de la cholestérolémie est un paramètre réduisant l'athérosclérose de façon significative. Les lipoprotéines athérogènes sont les LDL ainsi que la lipoprotéine A alors que les HDL constituent les lipoprotéines protectrices vis-à-vis de l'athérosclérose, il sera donc important de ne pas supprimer toutes les sources de cholestérol de l'alimentation. L'hypertriglycéridémie ne constitue pas un facteur de risque en elle-même car elle ne

participe pas à la formation des lésions athéromateuses. Mais cette perturbation du bilan lipidique va contribuer à renforcer l'obésité, l'HTA et diminuer le taux de HDL, c'est-à-dire qu'elle va potentialiser les autres facteurs de risque.

7.5. Diagnostic de la dyslipidémie

Une dyslipidémie est diagnostiquée en mesurant les lipides plasmatiques. Les mesures de routine (profil lipidique) comprennent le cholestérol total (TC ou CT), les triglycérides (TG), le cholestérol HDL (HDL-C) et le cholestérol LDL (LDL-C); ces résultats sont utilisés pour calculer le cholestérol LDL (LDL-C) et le cholestérol VLDL (VLDL-C).

La dyslipidémie est souvent diagnostiquée par des tests de dépistage de routine. Elle peut également être suspectée en cas de complications de la dyslipidémie (p. ex., maladie athéroscléreuse). Les signes cliniques sont moins fréquents et suggèrent une dyslipidémie primitive.

Les troubles lipidiques primitifs sont suspectés lorsque les patients ont ce qui suit

- Des signes cliniques de dyslipidémie tels que les xanthomes tendineux, lesquels sont pathognomoniques de l'hypercholestérolémie familiale
- Un début de la maladie athéroscléreuse prématurée (hommes < 55 ans, femmes < 60 ans)
- Antécédents familiaux de maladie athéroscléreuse prématurée ou d'hyperlipidémie sévère
- Cholestérol sérique > 190 mg/dL (> 4,9 mmol/L).

7.6. Traitement de la dyslipidémie

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

- Élévation 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**).

8. Physiopathologie de la phénylcétonurie :

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire touchant le métabolisme des acides aminés (AA). Elle est liée dans près de 98% des cas à un déficit d'une enzyme: le phénylalanine hydroxylase responsable de la conversion de la phénylalanine (PHE) en tyrosine. Dans les autres cas, c'est le déficit en cofacteur de la phénylalanine hydroxylase appelé tétrahydrobioptérine (BH4 ou THB), qui est responsable de la maladie. **(Feuillet F., 2006)**. La résultante de ces déficits est l'accumulation sanguine de la PHE et l'apparition de ses dérivés notamment l'acide phénylpyruvique dans les urines. Cette hyperphénylalaninémie (HPA) entraîne de graves troubles neurologiques tels que des troubles du développement intellectuel, des troubles de l'attention et du comportement. Elle peut également engendrer des convulsions, une dépigmentation de la peau et des cheveux. De plus une odeur particulière de la peau et des urines dite « de souris » est commune aux phénylcétonuriques.

8.1. Définition :

La PCU est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une aminoacidopathie entraînant l'accumulation de phénylalanine (Phe) notamment dans le plasma et dans le cerveau. Cette maladie résulte de mutations du gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH), situé sur le chromosome 12, qui assure la conversion de la Phe en Tyrosine (Tyr). **(Heikkinen et al., 2007)**.

8.2. Epidémiologie :

L'incidence de la PCU en France est d'environ 1/16000 enfants dépistés à la naissance avec des variations régionales : 1/11 000 dans le Nord, 1/25 000 dans le Sudouest et moins de 1/30 000 dans le Franche-Comté et dans le Limousin. Les DOM TOM sont très peu concernés par cette maladie. Le dépistage néonatal systématique a permis de tester près de 30 millions de nouveau-nés entre 1972 et 2009 parmi lesquels 1725 sujets atteints de PCU ont été repérés et traités. Cela correspond donc à une moyenne d'environ 50 nouveaux cas par an. **(Farriaux, 2010)**. **(Gold et al., 2006)**.

La prévalence de la PCU varie en fonction des ethnies : elle va de 8 (au Japon) à 385 (en Turquie) cas par million d'habitants. Il faut cependant préciser que les chiffres sur la prévalence sont approximatifs car le dépistage systématique est récent et n'existe que dans certains pays. De ce fait, un grand nombre de personnes atteintes reste

méconnu. Cependant, *l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM)* estime que la prévalence de la PCU en Europe est de 7 cas/ 100 000 habitants.

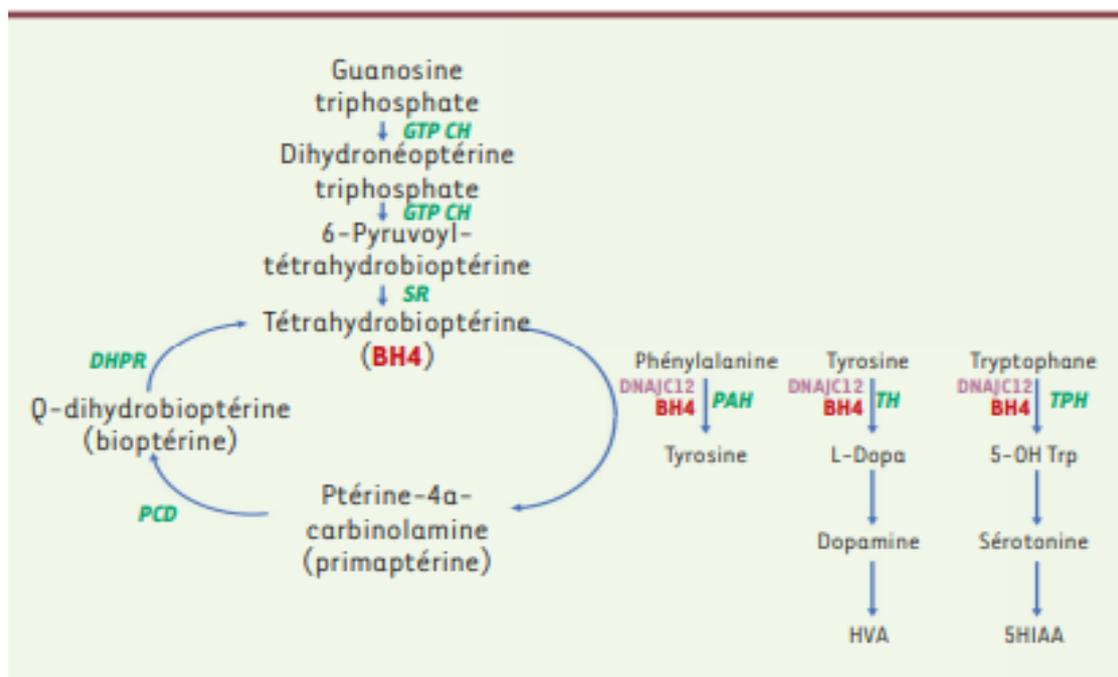


Figure 25. Voie métabolique de la phénylcétonurie (Feillet, 2006).

8.3. Physiopathologie

8.3.1. Mutations responsables et transmission :

La PCU résulte de mutations du gène de l'enzyme hépatique nommée phénylalanine hydroxylase (PAH) qui se trouve sur le chromosome 12 en position 12q24. La PAH est chargée de transformer la phénylalanine en tyrosine et le cofacteur indispensable de cette réaction d'hydroxylation est la tétrahydrobioptérine (BH4). Elle doit être synthétisée puis recyclée pour que la réaction d'hydroxylation puisse avoir lieu. Dans peu de cas, c'est la BH4 qui est responsable de l'hyperphénylalaninémie et non la PAH (Feillet F, 2006).

Il existe plus de 500 mutations différentes sur le gène PAH identifiées à ce jour avec une corrélation génotype/phénotype imparfaite. En fonction de la mutation, on observe un défaut plus ou moins important de l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine, ce qui provoque une accumulation de phénylalanine dans le sang et un déficit en tyrosine. L'identification des mutations du gène de la PAH par l'intermédiaire du génotypage est donc importante car d'une part, elle permet d'effectuer une corrélation génotype/ phénotype afin de savoir si le patient est porteur d'une mutation dite « faible » ou d'une mutation dite « forte » ; d'autre part, elle

permet une analyse du caractère BH4-sensible du patient qui est lié à certaines mutations dont la liste est, encore à ce jour, en cours d'élaboration. En effet, certains patients dits BH4-sensibles ne réagissent pas aux doses habituelles de traitement comme nous le verrons par la suite. (**Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase. <http://www.pahdb.mcgill.ca/>, 2013**)

La PCU se transmet sur un mode autosomique récessif ce qui signifie qu'une personne ne présente les symptômes de la PCU que si elle homozygote pour un gène PAH muté. En revanche, si une personne est hétérozygote pour le gène PAH, elle ne présentera alors aucun symptôme de la PCU. En France, la fréquence des hétérozygotes du gène PAH est estimée à 1/65 (**Widaman, 2009**).

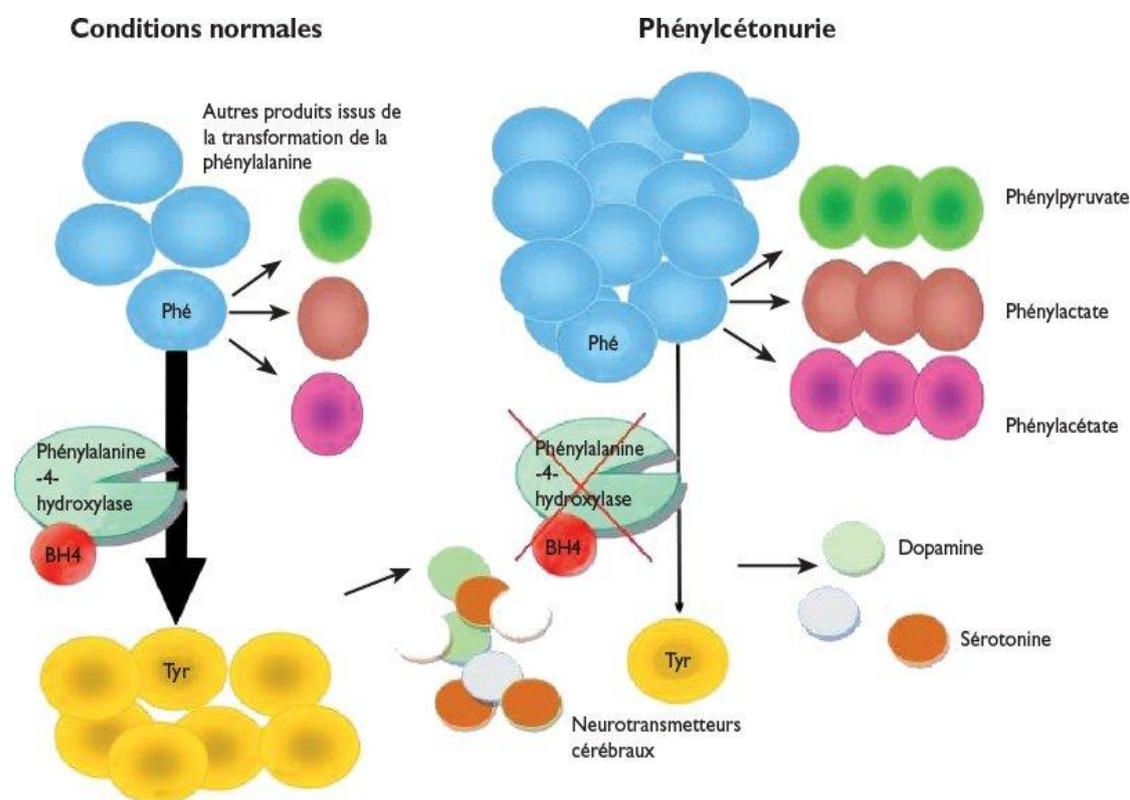


Figure 26 : Transformation (métabolisme) de la phénylalanine (Encyclopédie Orphanet Grand Public www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Phenylcetonurie-FRfrPub611v01.pdf | Mai 2012)

Dans l'organisme Dans les conditions normales (schéma de gauche), la phénylalanine (Phé) est transformée en différentes substances grâce à des enzymes (les réactions enzymatiques sont symbolisées par des flèches). La principale réaction est la transformation de phénylalanine en tyrosine sous l'action de la phénylalanine-4-hydroxylase et de son cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4). Chez une personne atteinte de phénylcétonurie (schéma de droite), la phénylalanine-4-hydroxylase est

absente ou ne fonctionne pas correctement (symbolisé par une croix rouge), la phénylalanine s'accumule malgré l'augmentation de la production d'autres produits de transformation.

8.3.2. Pathogénie

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes (**Feillet F, 2006**):

- la Phe ainsi que des métabolites secondaires (phényllactate, phénylpyruvate et phénylacétate) franchissent la barrière hémato-encéphalique et s'accumulent dans le cerveau
- la tyrosine étant le précurseur de plusieurs neurotransmetteurs, son déficit entraîne également un déficit en dopamine, adrénaline, noradrénaline ainsi qu'un déficit en mélanine entraînant des anomalies cutanées et phanériennes
- la Phe monopolise les transporteurs d'autres acides aminés neutres pour pénétrer dans le cerveau ce qui crée un déficit au niveau cérébral de ces acides aminés qui va entraîner une altération de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neurotransmetteurs - un défaut de myélinisation lié au fait qu'en présence de Phe, les oligodendrocytes « myélinisants » adoptent un phénotype non myélinisant en surexprimant la GFAP (Glial Fibrillary Acid Protein).

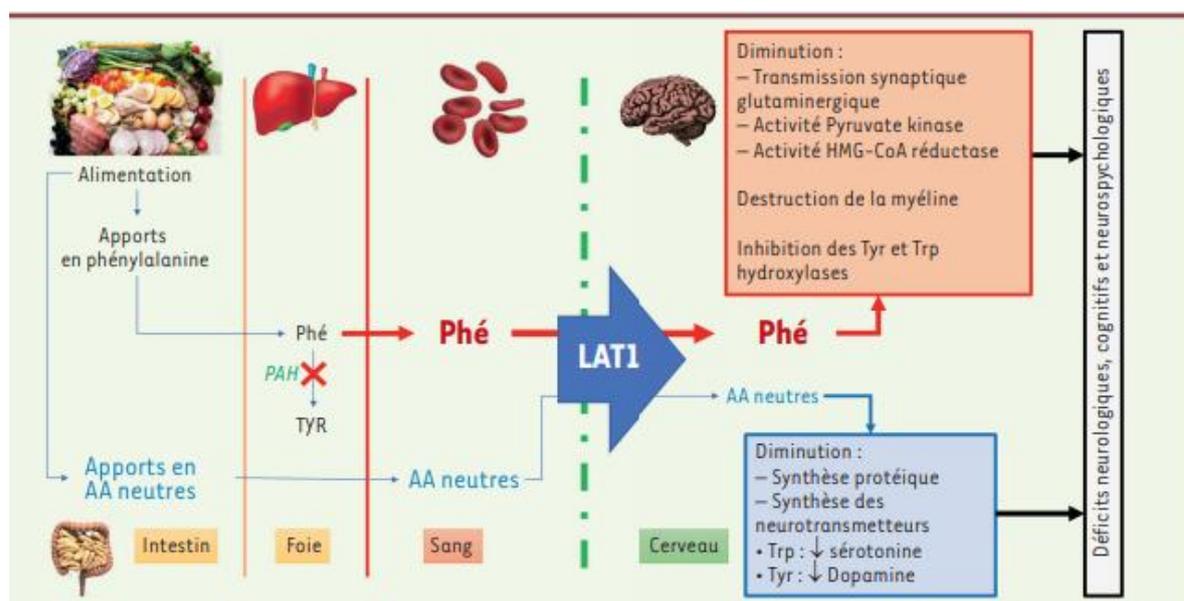


Figure 27. Physiopathologie de la phénylcétonurie (Lonlay *et al.*, 2013).

8.4. Manifestations cliniques en l'absence de traitement :

L'enfant atteint de PCU est protégé par sa mère in utero, il n'y a donc aucune manifestation de sa maladie détectable à la naissance. En l'absence de traitement (comme par exemple lorsque le dépistage systématique n'existait pas), les premiers

signes n'apparaissent qu'à 3-4 mois pour aboutir à une arriération mentale irréversible (**Bourrillon, 2003**).

En effet, il s'avère que les perturbations métaboliques associées à la PCU que nous venons d'étudier sont responsables d'une encéphalopathie évolutive. Les lésions neurologiques, initialement réversibles, deviennent irréversibles après une exposition chronique à des taux de phénylalanine élevés. L'accumulation de phénylalanine entraîne un trouble du développement mental. Quant au déficit relatif en tyrosine, il se caractérise par une décoloration des phanères (résultant d'un déficit en mélanine) et par une carence relative en neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine et sérotonine) qui jouent un rôle capital dans le fonctionnement des cellules cérébrales (**Gold et al., 2006**).

Les complications de la PCU en l'absence de traitement sont donc : retard mental, troubles du comportement (psychoses), spasmes en flexion, épilepsie et troubles des phanères avec hypopigmentation globale (cheveux blonds, pâleur, yeux bleus) ainsi qu'une tendance à l'eczéma dans 20 à 40% des cas. A l'âge adulte, on retrouve un retard mental parfois profond et des troubles du comportement (auto-agressivité, repli autistique, hyperactivité). Une épilepsie de type grand mal est retrouvée dans environ 25% des cas. D'autres signes neurologiques peuvent être observés avec une fréquence variable : hypertonie globale, syndrome pyramidal, tremblements, syndrome parkinsonien, etc... Le déficit intellectuel est en général stabilisé après l'enfance, mais des processus de démyélinisation pouvant être responsables de détérioration neurologique ont été observés à l'âge adulte (**Berrébi, 2008**).

Toutefois, Il existe une grande hétérogénéité de l'expression clinique. Certains patients phénylcétonuriques auraient une intelligence normale sans traitement. Le pronostic intellectuel est en réalité lié aux taux intracérébraux de phénylalanine dont les taux plasmatiques ne sont qu'un reflet infidèle.

8.5. Différents types de phénylcétonurie

8.5.1. Phénylcétonurie typique ou classique :

La PCU typique correspond à des taux de Phe plasmatique supérieurs à 20mg/100ml au dépistage. Ce type de PCU va donc nécessiter un régime strict pour éviter une arriération mentale profonde. Elle correspond à une activité de l'enzyme PAH inférieure à 1% (**Abadie, 2000**).

8.5.2. Phénylcétonurie atypique ou non classique :

En cas de PCU atypique, le déficit enzymatique est moins sévère que lors d'une PCU classique. La PAH possède alors une activité comprise entre 1 et 5% et le taux de Phe plasmatique est compris entre 10 et 20mg/100ml. Cette forme de PCU justifie également un traitement (**Courpotin et al., 1982**).

8.5.3. Hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP) :

Lorsque le déficit enzymatique est encore moindre (activité de la PAH supérieure à 5%), il s'agit d'une hyperphénylalaninémie modérée permanente (HPMP) dans laquelle les taux de Phe plasmatique sont spontanément inférieurs à 10mg/100ml. Il faut toutefois rester vigilant lors de l'allaitement maternel (apport relativement faible en Phe) car une fois le sevrage effectué, il peut s'avérer que l'enfant est en fait atteint d'une PCU atypique.

Pour les enfants atteints d'HPMP, un régime n'est pas nécessaire. Il faut cependant organiser un suivi et veiller à une information éclairée des parents, d'autant plus si l'enfant est une fille. En effet, lorsque ces petites filles deviendront adultes, leurs taux de Phe seront trop élevés pour mener une grossesse dans des conditions optimales. Ces jeunes femmes ayant échappé au régime lors de leur enfance devront s'y soumettre en anté-conceptionnel et lors de leurs grossesses ; elles devront donc bénéficier d'un suivi métabolique en plus du suivi obstétrical usuel (**Courpotin et al., 1982**).

8.5.4. Déficit du cofacteur ou PCU maligne :

Dans 1 à 2% des cas, le déficit ne concerne pas l'enzyme PAH mais la synthèse ou le recyclage de son cofacteur, la BH4. Quel que soit le degré d'hyperphénylalaninémie, cette hypothèse doit être éliminée par dosage des biopéridines urinaires et de la dihydroptéridine réductase sanguine dans le bilan initial prélevé au moment de la découverte de la PCU. Cette forme particulière de PCU va nécessiter des traitements particuliers mais des séquelles neurologiques subsisteront (**Bourrillon, 2003**).

8.6. Diagnostic

8.6.1. Diagnostic différentiel :

Le bilan initial réalisé juste après le diagnostic de PCU comprend, entre autres, un bilan hépatique et une chromatographie des acides aminés [1]. Cela permet d'exclure les diagnostics différentiels suivants, classés en deux catégories (**Feillet, 2006**).

Avec hypertyrosinémie :

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++),
- augmentation des apports en protéine (perfusion, alimentation)
- insuffisance hépatocellulaire néonatale quelle qu'en soit la cause (galactosémie, tyrosinémie)

Sans hypertyrosinémie :

- hyperphénylalaninémie transitoire (prématuré +++),
- hyperphénylalaninémie secondaire à un médicament (triméthoprime, méthotrexate, antifoliques)
- maladie inflammatoire sévère,
- maladie rénale

8.6.2. Dépistage néonatal :

En France, le diagnostic de PCU est à ce jour effectué grâce au dépistage néonatal réalisé chez tous les nouveau-nés (99,9%) au troisième jour de vie. L'accomplissement de ce test est aisé, il se fait par un prélèvement de quelques gouttes de sang mises sur un carton buvard et est connu sous le nom de «test de Guthrie ». Le dépistage néonatal systématique a permis de débiter dans les années 70 une action originale de prévention secondaire. A son début, ce programme de prévention était un formidable pari car de nombreux aspects n'étaient pas connus comme par exemple l'efficacité du traitement prescrit en cas de PCU avérée, le besoin minimum d'apport en Phe, l'acceptabilité des médecins et de la famille ou encore, l'accord de la population concernant le financement (**Farriaux, 2010**).

Les critères précis devant régir tout programme de dépistage ont été édictés en 1968 par J.M.G. Wilson et G. Jungner et n'ont pas été remis en cause depuis (**Roussey, 2011**). Ils sont au nombre de dix (annexe I). En bref, il faut que le diagnostic précoce engendre une amélioration directe de la qualité de vie du malade, ce qui est le cas pour la PCU. L'extension du dépistage a été possible pour d'autres maladies répondant à ces critères : l'hypothyroïdie congénitale dès 1978, la drépanocytose dans les COM-DROM en 1989 puis en métropole pour une population ciblée en 1995 (originaire d'Afrique Noire essentiellement), l'hyperplasie congénitale des surrénales en 1995 et la mucoviscidose ajoutée en 2002. Aujourd'hui, le dépistage de la PCU se fait dans presque tous les Etats américains, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Japon, en Europe occidentale et dans presque toute l'Europe de l'Est (**Paul, 1998 ; Farriaux, 2010 ; Roussey, 2011**).

Le dépistage de la PCU s'effectue par dosage du taux de Phe plasmatique grâce à une technique fluorimétrique (**Gold, 2006**). Auparavant, la technique utilisée était bactériologique : elle était alors plus longue et avait plus de contraintes (comme par exemple, absence de traitement antibiotique). Aujourd'hui, une nouvelle technique, la spectrométrie de masse en tandem devrait permettre de faire pratiquer le prélèvement plus tôt que les 72 heures de vie actuelles, facilitant ainsi l'organisation des sorties précoces. Cependant, il reste encore à vérifier que ce raccourcissement de délai ne provoquera pas d'impact sur le dépistage des autres maladies (**Roussey, 2011**).

Le dépistage est déclaré positif lorsque le taux de phénylalanine est supérieur à 3mg/dl. Il comporte un taux de 0,07% de faux positifs et en 2002, il n'y avait eu que 7 cas recensés de faux négatifs sur les 18 millions de dépistages réalisés alors en France [6]. Lorsque le taux est situé entre 3 et 5 mg/dl, le laboratoire demande un prélèvement de contrôle et si celui-ci s'avère être de nouveau supérieur à 3 mg/dl, le dépistage est alors déclaré positif (**HAS. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf, 2013**).

8.7. Traitement

8.7.1. Prise en charge initiale

La prise en charge initiale est débutée soit directement lorsque le taux de Phe du test de Guthrie est d'emblée supérieur à 5mg/dl, soit après un contrôle supérieur à 3mg/dl lorsque le test de Guthrie avait une Phe comprise initialement entre 3 et 5mg/l. Le laboratoire va alors contacter le centre médical responsable du traitement de PCU et le médecin spécialiste va immédiatement convoquer les parents afin de leur expliquer la maladie de leur enfant.

Un bilan initial va être effectué au cours d'une hospitalisation ou, selon l'organisation locale, en hôpital de jour ou en consultation externe si une information et une éducation thérapeutique de la famille sont possibles en ambulatoire. Il comprend (**Feillet, 2006**) :

- un contrôle du taux de Phe
- un dosage des biopptérines urinaires et de l'activité dihydroptéridine réductase sanguine pour dépister un déficit du métabolisme du BH4

- un bilan hépatique et une chromatographie des acides aminés plasmatiques pour éliminer les autres causes d'hyperphénylalaninémie
- un test au BH4 si le taux de Phe de contrôle est supérieur à 8 mg/dl : ce test va permettre à la fois de diagnostiquer si la PCU est due à un déficit de synthèse ou de recyclage du BH4, mais aussi de savoir si le nourrisson est sensible au BH4 (ce qui faciliterait son traitement)
- un test de charge en Phe lorsque le taux est inférieur mais proche de 10 mg/dl afin de différencier de façon certaine une PCU atypique d'une HPMP. Ce test consiste à faire ingérer à l'enfant 500mg de Phe par jour pendant 4 jours. Au 5ème jour, si le taux de Phe plasmatique est supérieur à 10 mg/dl, il s'agit d'une PCU atypique, qui n'aurait pas été dépistée sans ce test (**Abadie et al., 2005**).

Si le taux de Phe est d'emblée supérieur à 10mg/dl, le traitement (que nous allons détailler par la suite) va directement être instauré. Si le taux est inférieur à 10mg/dl, l'enfant devra être suivi régulièrement en consultation et aura une surveillance hebdomadaire ou mensuelle (selon la sévérité) de ses phénylalaninémies jusqu'à la mise en place de la diversification alimentaire (**HAS. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf, 2013**).

8.7.2. Objectifs thérapeutiques

Un traitement doit être instauré chez les nourrissons dont le taux de Phe est supérieur à 10 mg/dl. L'objectif est alors de maintenir les taux de Phe entre 2 et 5 mg/dl. Pour cela, le patient et son entourage vont recevoir une éducation thérapeutique (initialement donnée aux parents puis progressivement à l'enfant) pour les aider à comprendre la maladie, à vivre avec cette maladie et à respecter le traitement (**Feillet, 2006**).

On recommande actuellement en France que les enfants ayant des phénylalaninémies supérieures à 10 mg/dl sous régime normal soient mis au régime pauvre en Phe le plus précocement possible, et ce jusqu'à l'âge de dix ans. Au-delà, des arguments plaident pour un relâchement progressif et contrôlé du régime, sans dépasser 15 mg/dl jusqu'à la fin de l'adolescence et 20 à 25 mg/dl chez l'adulte. Concernant la limite inférieure des taux de Phe, on estime que les besoins minimaux journaliers en Phe sont en moyenne : 250 à 300mg de 0 à 6 mois, 300 à 350mg de 6 mois à 1 an et de 350 à 450mg de 1 à 5ans. L'ensemble des patients atteints de PCU

doit être surveillé à vie afin que les patients tolérant mal le relâchement diététique soient dépistés, et qu'une prévention stricte de l'embryopathie phénylcétonurique soit assurée (**Courpotin et al., 1982 ; Abadie et al., 2005**).

8.7.3. Principes du traitement diététique :

Le but du traitement diététique est d'équilibrer les taux sanguins en Phe en limitant les apports alimentaires de cet acide aminé essentiel aux besoins nécessaires pour couvrir le métabolisme protéique endogène (sachant qu'en dessous de ce taux nécessaire, le patient serait en dénutrition protéique ce qui stopperait sa croissance). Or, chaque patient phénylcétonurique possède sa propre tolérance en Phe (qui dépend de l'activité enzymatique résiduelle, de la qualité de sa croissance et de son anabolisme protéique) dont le régime doit tenir compte.

Le régime mis en place en cas de PCU exclut les aliments riches en protéines (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, légumineuses, aliments oléagineux ainsi que certains féculents et produits céréaliers). L'apport indispensable en Phe est assuré par les aliments les moins riches en protéines (lait pendant les premiers mois de vie puis légumes, pomme de terre et fruits). L'apport calorique est quant à lui assuré par des aliments exempts de protéines pouvant être ingérés en quantité libre (sucres, graisses naturelles et aliments diététiques hypoprotéiques manufacturés dans ce but permettant d'avoir une alimentation se rapprochant de celle d'un sujet sans régime) (**Feillet, 2006**).

L'alimentation doit être complétée par des mélanges d'acides aminés (contenant tous les acides aminés sauf la Phe) qui permettent de couvrir les besoins en azote et en acides aminés essentiels autres que la Phe, et qui sont enrichis en tyrosine. Par contre, tout aliment ou médicament contenant du L-aspartyl-L phénylalanine méthylester (aspartame) est interdit.

- **Différentes étapes du régime :**

Durant les six premiers mois de vie, le nourrisson peut être nourri soit par du lait artificiel, soit par du lait maternel alterné avec des biberons d'acides aminés ou en complément. En pratique, un lait spécialisé dépourvu de Phe est utilisé. Cependant, pour que le taux de Phe quotidien nécessaire (qui dépend de la tolérance individuelle, elle-même fonction de l'activité résiduelle de la PAH) soit respecté, un complément de lait maternisé premier âge doit être rajouté (**Courpotin et al., 1982**).

- A l'âge de six mois, l'introduction de fruits et de légumes doit se faire en parallèle à la diminution des quantités de lait. Il est important que l'enfant ne goûte pas les aliments interdits. Il faut que les parents prennent l'habitude de tout peser car chaque aliment doit être donné en quantité connue afin de savoir la quantité de Phe qu'il apporte à l'enfant. Le calcul se fait en « part de Phe » de 20 mg. A titre d'exemple, une part de Phe correspond à 2,06g de viande et à 222g de pomme ; cela nous illustre alors les raisons d'interdiction de la viande. Tout au long de l'apprentissage du régime, il est important de veiller non seulement à l'apport en Phe mais aussi à l'apport énergétique qui doit être suffisant et adapté à l'âge et la croissance, pour cela une consultation trimestrielle est recommandée.
- A l'âge de dix ans, un relâchement progressif du régime est autorisé mais les taux de Phe doivent être maintenus en dessous de 15mg/dl.
- Enfin, à l'adolescence, le régime est peu à peu relâché de façon contrôlée, ce qui est difficile en pratique car l'observance à cet âge est moins respectée (**Walter et al., 2002**).
- A l'âge adulte, si la tolérance clinique et biologique le permet, le patient peut désormais avoir un apport normo protidique et arrêter la prise de mélanges d'acides aminés (il est conseillé pour les femmes de les poursuivre afin que la reprise du régime soit moins difficile avant leurs grossesses) (**Abadie et al., 2005**).

8.7.4. Traitements médicamenteux

Un des traitements médicamenteux possibles est le dichlorhydrate de saproptérine ou Kuvan® (forme synthétique du BH4) mais il n'est pas efficace chez tous les patients. Il agit en stimulant l'activité résiduelle de la PAH ce qui réduit les concentrations sanguines en Phe. En effet, Muntau et al ont publié une étude en 2002 montrant que de nombreux patients PCU étaient sensibles au BH4 : l'ajout de dichlorhydrate de saproptérine à leur traitement permettait de réduire leur Phe plasmatique de 30 à 70%. Les avantages de ce médicament sont qu'il autorise une libération du régime et une diminution voire un arrêt de la prise de mélanges d'acides aminés chez les patients répondeurs. Il a alors obtenu l'Autorisation de Mise sur le marché (AMM) européenne en décembre 2008 mais sa prescription n'est possible

qu'après l'âge de 4 ans et uniquement chez les patients identifiés comme répondeurs (par l'intermédiaire du test au BH4) (**Muntau *et al.*, 2002**).

Il est possible aussi d'administrer aux patients des acides aminés neutres qui vont agir par compétition avec la Phe et ainsi diminuer son absorption au niveau intestinal. Par contre, ces produits ne sont pas disponibles en France.

D'autres approches thérapeutiques sont en cours d'étude comme la thérapie génique et les protéines chaperonnes.

II- Autre pathologies liées à la nutrition

1. Les Allergies alimentaires

1.1.Définition :

L'allergie alimentaire est définie comme une perte (ou absence d'acquisition) de la tolérance immunologique à un allergène alimentaire (**Burks *et al.*, 2008**). L'allergie alimentaire est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Les allergènes en cause sont différents entre l'enfant et l'adulte. L'enfant est surtout allergique au lait de vache, à l'oeuf et l'arachide, et certaines allergies peuvent guérir. Les aliments impliqués dans les allergies alimentaires de l'adulte sont d'origine végétale ou sont issus des allergies croisées entre allergènes respiratoires et alimentaires. Les allergies alimentaires ont des répercussions multiples, en particulier sur la qualité de vie. La qualité de vie des patients souffrant d'allergies alimentaires est très altérée, plus qu'au cours d'autres maladies chroniques, même un diabète insulino-dépendant (**Fokstra-de Blok *et al.*, 2009**). Le diagnostic d'allergie alimentaire est difficile et doit reposer sur des tests standardisés. De nombreux patients sont persuadés d'être allergiques ; pourtant, cette réalité est plus rarement prouvée par le test de référence qui est le test de provocation par voie orale.

1.2.Épidémiologie :

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'allergie figure au quatrième rang des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde. La prévalence de l'allergie alimentaire serait comprise entre 2 et 3 % dans la population adulte européenne et nord-américaine, et entre 5 et 8 % chez l'enfant (**Nwaru *et al.*, 2014**). Il semble exister une tendance à l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires, sans qu'on puisse l'affirmer avec certitude (**Sicherer & Sampson, 2014**). En revanche, on peut noter l'augmentation de la prévalence des anaphylaxies sévères, en particulier chez l'enfant (**Panesar *et al.*, 2013 ; Turner *et al.*, 2015**).

1.3.Physiopathologie :

Les allergènes alimentaires arrivent dans le tractus digestif pour transiter ensuite dans les ganglions mésentériques. Les sensibilisations apparaissent dans le système immunitaire digestif (GALT) qui joue un rôle important dans la perte de la tolérance par le biais de la flore intestinale (**Eigenman, 2009**). L'allergie fait appel à une synthèse d'immunoglobulines E (IgE) ou à un mécanisme d'activation des

éosinophiles, ou encore à une inflammation médiée par les cellules T (**Figure 28.1 et 28.2**). Les mécanismes sont finalement classés en IgE médiées ou non IgE médiées.

En l'absence de mécanisme immunologique mis en évidence, il s'agit d'une intolérance alimentaire. Le terme utilisé selon la classification européenne est celui d'hypersensibilité non allergique, qui ne sera pas abordée (**Rancé *et al.*, 2008**). L'allergie alimentaire est dirigée contre des protéines et non contre les lipides ou les glucides. La nature des protéines est importante pour le pronostic des allergies alimentaires. Les protéines sont formées d'épitopes, linéaires et/ou conformationnels. Les allergies dirigées contre les épitopes conformationnels guérissent plus facilement.

Les causes de l'allergie alimentaire sont multiples, mais dominées par la génétique et l'environnement. La majorité des allergies alimentaires (80 %) surviennent chez des familles d'atopiques.

D'autres facteurs sont impliqués. Il faut citer l'âge de la première exposition à l'aliment, la dose et le type d'aliment, ainsi que la durée d'exposition. Les travaux préliminaires indiquent qu'une diversification entre les âges de 4 et 6 mois représente une fenêtre d'opportunité pour réduire le risque de développer une allergie alimentaire. Les voies d'introduction des aliments ont des effets variables sur le risque allergique. Une exposition orale facilite l'acquisition de la tolérance, alors qu'une exposition cutanée ou inhalée est facilitatrice du développement d'une allergie alimentaire. Une barrière cutanée altérée, comme dans le cas d'un eczéma atopique du nourrisson, laisse pénétrer plus facilement les allergènes alimentaires (**Rancé & Dutau, 2004**). Il convient d'ajouter les facteurs modernes de notre mode de vie actuel.

Les produits pré-emballés et les techniques agro-alimentaires modifient les caractéristiques physicochimiques des protéines alimentaires, pouvant les rendre plus allergisantes. Les cultures intensives sélectionnant des espèces végétales à haut rendement (exemple de la culture des pêches) favorisent la synthèse de profilines qui augmentent l'allergénicité des fruits. Enfin, notre environnement moderne, avec une exposition à des allergènes autres qu'alimentaires, comme les pollens, est inducteur d'allergies alimentaires.

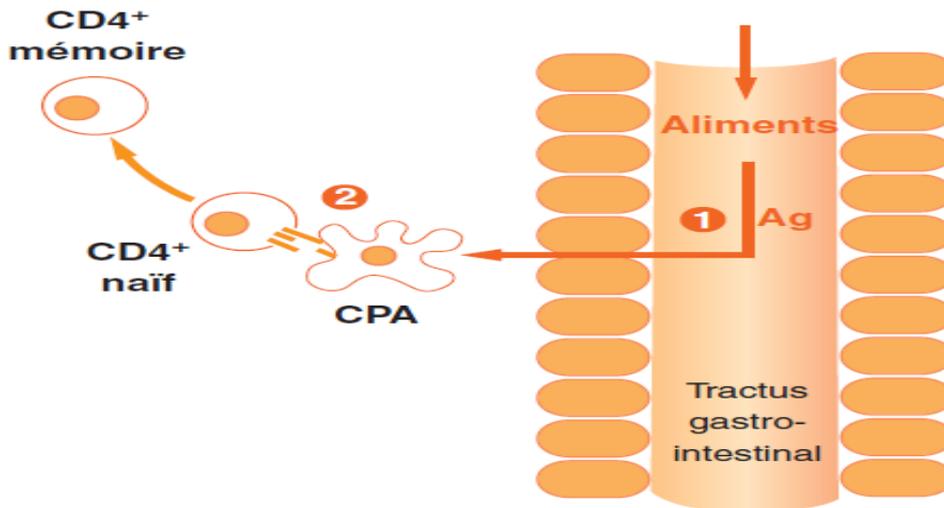


Figure. 28.1 Le mécanisme des allergies alimentaires. Représentation schématique de la sensibilisation aux aliments dans la muqueuse digestive. 1. Passage des allergènes à travers l'épithélium. 2. Endocytose des allergènes par les cellules présentatrices des allergènes (CPA), puis activation des lymphocytes CD4 + naïfs. *D'après (Panesar et al., 2013)*

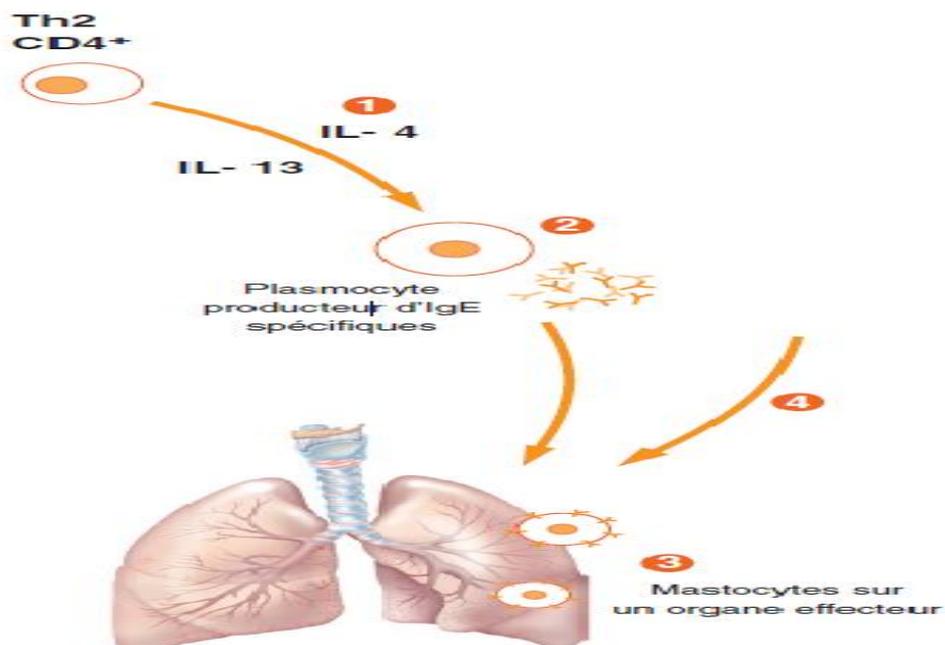


Figure. 28.2 Le mécanisme des allergies alimentaires : représentation schématique d'une réaction médiée par les IgE. 1. Le lymphocyte de type Th2, spécifique de l'antigène, sécrète de l'IL-4 et de l'IL-13, favorisant la synthèse d'IgE par les plasmocytes. 2 et 3. Les IgE circulent dans le sérum et se lient aux mastocytes d'organes. 4. L'ingestion d'un antigène alimentaire va provoquer la dégranulation des mastocytes qui ont lié les IgE. *D'après (Panesar et al., 2013).*

1.4. Signes cliniques

En général, les signes sont précoces, voire immédiats, au maximum dans les 4 heures qui suivent une ingestion alimentaire, en dehors des formes retardées digestives et de l'eczéma, pour lesquels les signes sont présents en permanence. Les symptômes de l'allergie alimentaire sont souvent associés. Les formes cliniques peuvent associer des signes immédiats et retardés (**Rancé & Dutau, 2004**).

Tous les organes peuvent être concernés. Parmi les signes digestifs, il peut s'agir d'un syndrome oral d'allergie, de diarrhée, de sang dans les selles, de vomissements, d'un refus alimentaire, d'une faible prise de poids chez le nourrisson, d'une constipation, ou de douleurs abdominales à type de crampes. Les signes respiratoires comportent la gêne respiratoire, les sifflements, la toux, la rhinite ou la rhinoconjonctivite. Les signes cutanés décrits sont l'eczéma (sévère chez le jeune enfant), le prurit, un rash, une urticaire localisée ou généralisée, un oedème.

Les formes graves comportent l'asthme aigu grave (dyspnée intense nécessitant un recours en urgence immédiat), l'angio-oedème laryngé (associant une dysphonie et une dyspnée haute pouvant conduire à l'asphyxie) et le choc anaphylactique (**Muraro et al., 2007**). Le choc anaphylactique est défini par l'atteinte de deux organes (cutanés et/ou muqueux, et/ou respiratoires, et/ou tachycardie, et/ou digestifs). Cette définition est essentielle, car toute réaction systémique sérieuse associant l'atteinte de deux organes justifie un traitement par adrénaline (**Muraro et al., 2007**). En l'absence de prise en charge, le choc évolue vers la chute tensionnelle, la tachycardie, puis le collapsus cardiovasculaire, la perte de conscience et le décès. Le choc s'accompagne à des degrés divers de signes cutanés, respiratoires et digestifs (**Muraro et al., 2007**). Les signes de l'allergie alimentaire peuvent être classés en score de gravité (**Tableau 7**).

D'autres symptômes sont plus rares comme le décès par allergie alimentaire (**Rancé & Dutau, 2004**). On en dénombre malheureusement 10 par an en France, qui auraient pu être évités. L'anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique mérite d'être reconnue. Elle nécessite la conjonction d'une prise alimentaire et d'un effort, le plus souvent la course à pied. En dehors d'observations sporadiques, dans les symptômes suivants, aucune relation scientifiquement prouvée n'a pu être démontrée avec une allergie alimentaire. C'est le cas de la migraine, des troubles psychologiques et des neuropathies, du syndrome d'hyperréactivité, de la dysurie, de l'arthrite et des maladies vasculaires auto-immunes (**Rancé & Dutau, 2004**).

Tableau 7. Score de gravité de l'allergie alimentaire

Grade 0	Aucun symptôme
Grade 1	Douleur abdominale isolée, disparaissant sans traitement, rhinoconjonctivite, légère urticaire (< 10 papules), rash sur eczéma
Grade 2	Un organe impliqué : douleur abdominale nécessitant traitement, urticaire généralisée, angio-œdème non laryngé, toux ou chute de débit expiratoire de pointe (DEP) < 20 %
Grade 3	Deux organes impliqués
Grade 4	Trois organes impliqués ou asthme nécessitant traitement ou angio-œdème laryngé, ou chute tensionnelle accompagnant d'autres symptômes
Grade 5	Symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires nécessitant une hospitalisation en soins intensifs

1.5. Les aliments en cause :

Tous les aliments peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires. Il existe des spécificités en fonction de l'âge. La connaissance des aliments en cause est importante pour guider le bilan allergologique. En France, chez les moins de 1 an, l'œuf de poule est en cause dans 77,5 %, le lait de vache dans 29,2 % et l'arachide dans 19,1 % (Nwaru *et al.*, 2014 ; Moneret-Vautrin, 2008). La proportion d'allergie à l'arachide augmente à 37,6 % dans la tranche des 1 à 3 ans et devient le principal pourvoyeur d'allergie alimentaire chez les 3 à 15 ans (49,3 %), pour qui le lait et l'œuf ne représentent plus que 7 % et 24,3 % des observations, respectivement. Les légumineuses représentent 13,4 % des observations chez les 3 à 15 ans. Les fruits à coques sont souvent incriminés chez les enfants de plus de 3 ans et chez les adultes (respectivement 10,2 et 15,7 %). En revanche, chez l'adulte, ce sont les fruits qui sont le plus souvent impliqués, en particulier les prunoïdées pommes, pêches, cerise (31,3 %) et les fruits du groupe latex (avocat, banane, châtaigne, kiwi, melon, pêche, etc. : 22,6 %). Les apiacées (céleri, carotte) et les céréales (dont le blé) sont également souvent mentionnées (respectivement 16,4 % et 13,2 %).

1.6. Diagnostic :

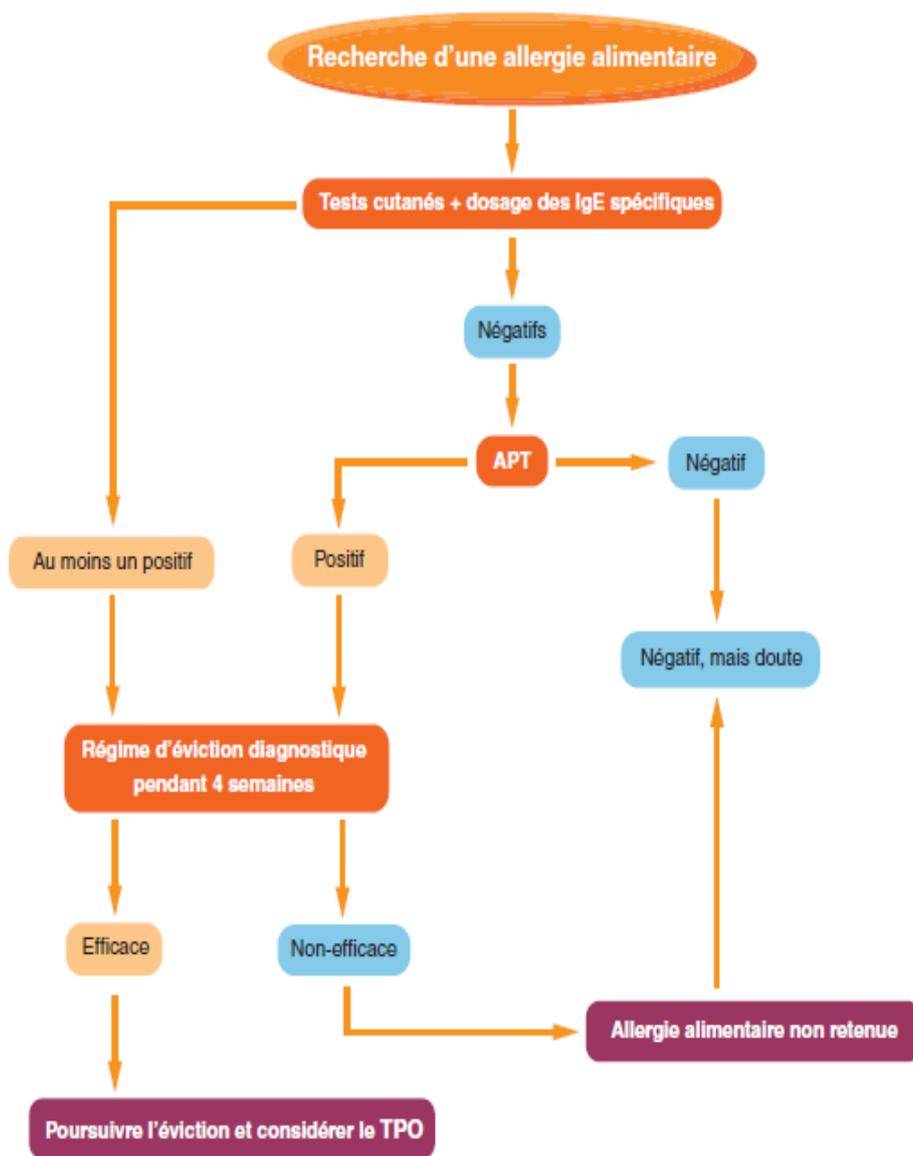
Les difficultés diagnostiques dépendent des manifestations de l'allergie alimentaire et des aliments en cause : le diagnostic est facile quand il y a eu consommation d'un seul aliment qui a entraîné un choc anaphylactique ; il est plus

difficile si l'aliment est « masqué » dans l'alimentation et est responsable d'une urticaire ou d'une dermatite atopique (**Rancé & Dutau, 2004**).

Le diagnostic doit reposer sur des tests standardisés. De nombreux patients sont persuadés d'être allergiques ; mais cette réalité est plus rarement prouvée par le test de référence qui est le test de provocation par voie orale. L'exploration allergologique d'une allergie alimentaire IgE-dépendante comporte les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et le test de provocation par voie orale (**Rancé et al., 2009**). Les orientations diagnostiques récentes se dirigent vers le développement de techniques de dépistage qui réduisent les indications des tests de provocation par voie orale tout en gardant des performances diagnostiques correctes. C'est ainsi que sont apparues les valeurs seuils des tests cutanés et des IgE quantitatives pour prédire une réaction clinique. Dans un avenir proche, le dosage des épitopes pour chaque protéine deviendra un outil diagnostique fiable et indispensable à la prise en charge d'une allergie alimentaire (**Ott et al., 2008**).

Les tests épicutanés ou *patch tests* sont utiles dans le cas d'une allergie non IgE-dépendante (**Turjanmaa et al., 2006 ; Rancé, 2008**). Ils représentent des tests diagnostiques de seconde intention.

En définitive, le test de provocation par voie orale, parfois appelé test d'éviction-réintroduction, représente le test de référence pour prouver l'allergie alimentaire quelle que soit la forme immunologique (**Figure. 28.3**) (**Rancé et al., 2009**).



APT : *atopy patch test*

TPO : test de provocation par voie orale

Figure. 28.3 L'arbre décisionnel pour le diagnostic d'une allergie alimentaire.

D'après (Rancé, 2008).

1.7. Allergies croisées :

Les allergies croisées peuvent concerner les allergènes alimentaires et respiratoires et les aliments entre eux.

a. Allergies croisées entre allergènes respiratoires et alimentaires :

Le tableau clinique le plus souvent retrouvé est celui de patients ayant une pollinose (rhinoconjonctivite et/ou asthme), un syndrome d'allergie orale qui réunit gonflement, prurit, érythème des lèvres, de la langue ou du palais après contact dans la cavité buccale d'aliments dérivés de plantes et pas après ingestion.

De façon plus générale, le syndrome d'allergie pollen-aliment a été décrit car, en plus des signes oraux, peuvent, de façon plus rare, survenir des symptômes gastro-intestinaux : crampes, nausées, vomissements ou diarrhées. Beaucoup plus rarement, des réactions sévères pourront apparaître : oedème laryngé, dyspnée sibilante, détresse respiratoire ou choc anaphylactique. Généralement, les symptômes oraux disparaissent après avoir avalé l'aliment. Le plus souvent, le chauffage préalable de l'aliment entraîne une disparition de son allergénicité, à l'exception des noix et parfois du céleri. Ces symptômes peuvent apparaître toute l'année ou pendant la saison pollinique. Les principales étiologies sont résumées dans le **Tableau 8**.

Tableau 8. Principales causes d'allergies croisées entrant dans le syndrome d'allergie pollen-aliment

Pollens	Symptômes cliniques avec les aliments	Allergies croisées avec d'autres aliments	
		Fréquent	Possible
Bouleau	Céleri, armoise, bouleau	Pomme Poire Carotte Céleri Tomate	Pêche Banane Fraise Paprika Noisette
Armoise	Céleri, armoise, épices Armoise, pêche Armoise, moutarde Armoise, camomille Céleri, armoise, bouleau	Carotte Céleri	Paprika Coriandre Anis Noisette
Latex*	Latex, fruit	Avocat Banane Noisette Kiwi Mangue Melon Figue	Céleri Fruit de la passion

* Pour le latex, il ne s'agit pas de pollen mais d'un pneumallergène; par conséquent, il est inclus dans le syndrome pollen-aliment.

b. Allergies croisées entre aliments d'origine végétale :

Les allergies croisées entre les allergènes alimentaires reposent sur des sensibilisations à des protéines, désormais identifiées, mesurables. Ce sont les allergènes recombinants. Quatre familles de protéines expliquent les allergies croisées entre les allergies d'origine végétale :

- ✓ **Les PR10 (*pathogenesis related 10*)** : ces protéines sont homologues de Bet v 1 (allergène majeur du pollen de bouleau). Ce sont des protéines détruites par la chaleur, souvent associées au syndrome d'allergie croisée pollen-aliment et touchant plutôt les Européens du centre et du nord de l'Europe (exemples : pomme, céleri, noisette, poire) ;
- ✓ **Les LTP (*lipid transfer proteins*)** : protéines stables qui résistent à la chaleur, à la digestion. Réaction même si l'aliment est cuit, réaction plus sévère en plus du syndrome oral. Ces allergies touchent plutôt les Européens du sud (Espagne, Italie, Grèce). Exemples : allergie pêche, asperge, raisin ;
- ✓ **Les profilines** : allergènes présents dans beaucoup de fruits et légumes, n'entraînant que peu fréquemment des symptômes, généralement peu sévères (exemples : melon, banane, tomate) ;
- ✓ **Les protéines de stockage** : allergènes résistant à la chaleur et à la digestion, réaction même si l'aliment est chauffé réaction clinique sévère. Elles entraînent une réaction croisée entre des fruits à coque et des graines très éloignées qui semblent s'aggraver avec l'âge (exemples : noisette, noix de cajou, pistache, cacahuète).

c. Autres allergies croisées entre aliments d'origine animale :

On retrouve les allergies croisées :

- Entre les différents crustacés (crabe, crevette, homard) : la protéine principalement en cause est la tropomyosine ;
- Entre les différents poissons : liées à une protéine principalement la parvalbumine ;
- Entre le lait de vache et la viande de bœuf mais aussi les autres laits : la protéine souvent en cause est la caséine ;
- Entre les protéines aviaires (poulet, canard) et les protéines du jaune d'œuf : la protéine en cause est l'albumine sérique.

Il est important de différencier l'aliment qui déclenche les symptômes et qu'il faudra éviter de celui qui est responsable d'une simple sensibilisation par allergie croisée, mais qui est bien supporté sur le plan clinique et pour lequel aucune éviction n'est recommandée.

Le développement de l'allergie moléculaire a permis de mieux comprendre et, par conséquent, de mieux traiter (en évitant les évictions trop larges) les allergies alimentaires croisées.

1.8. Traitement de l'allergie alimentaire :

Le traitement de l'allergie alimentaire est fondé sur l'éviction du ou des aliments identifiés par le bilan allergologique bien conduit. En l'absence de guérison spontanée, la prise en charge récente discute d'approches thérapeutiques pour induire la tolérance de l'aliment en cause.

➤ Régime d'éviction :

L'éviction peut être difficile pour certains allergènes qui sont ubiquitaires, et très souvent « masqués » comme l'arachide. On peut les trouver dans un grand nombre de produits.

Le régime est fonction de l'âge de l'enfant et de la dose qui déclenche les symptômes. Quand des choix sont possibles, il faut toujours favoriser le régime qui altère le moins la qualité de vie de l'enfant et de son entourage.

Trois situations sont individualisées.

1. Une allergie alimentaire déclenchée par une consommation de quantité importante et significative d'aliment conduit à la non-exclusion de l'aliment caché. Les traces et les aliments à étiquetage conditionnel dits « préventifs » sont autorisés.
2. Lorsque le diagnostic est posé au cours d'un test de provocation mettant en évidence un seuil bas, inférieur à 5 mg de l'aliment, un régime strict est conseillé, excluant même les aliments à étiquetage conditionnel.
3. Chez l'allergique à un aliment qui suit un régime strict depuis plusieurs années, il est nécessaire de réaliser un test de provocation par voie orale, même si la réaction allergique initiale a été rapportée à la consommation d'une dose élevée de l'aliment. Il existe en effet un risque qu'il ait aggravé son allergie au décours du régime par perte du niveau de tolérance liée au régime strict.

➤ Prescription d'une trousse d'urgence

Les traitements d'urgence des symptômes de l'allergie alimentaire associent à des degrés divers les antihistaminiques, les thérapeutiques bronchodilatatrices et

l'adrénaline injectable. La prise en charge implique le sujet allergique lui-même, le médecin traitant et parfois le médecin urgentiste. Les réactions bénignes à modérées telles que l'urticaire localisée, la réactivation d'un eczéma, les signes digestifs avec douleurs abdominales et/ou vomissements, l'angio-oedème sans signes respiratoires ou cardiovasculaires, la rhinite et rhinoconjonctivite ont comme traitement un antihistaminique par voie orale. La crise d'asthme nécessite l'administration de bêta2-mimétiques inhalés, pouvant être renouvelés. Une corticothérapie orale et l'oxygénothérapie sont indiquées en cas de crise sévère. En cas de réponse insuffisante ou d'aggravation sous ce traitement, l'adrénaline est indiquée par voie intramusculaire. L'anaphylaxie impose une injection immédiate d'adrénaline par voie intramusculaire dans la cuisse, à la dose de 1 mg/kg (dose maximale par injection : 0,5 mg) (**Muraro et al., 2007**). L'adrénaline est également indiquée devant une progression et une association rapide de symptômes sans attendre l'asphyxie ou le collapsus. Toute réaction sévère, a fortiori si elle a justifié une injection d'adrénaline, doit être suivie de l'appel des services d'urgences et d'une surveillance en milieu hospitalier.

Les indications absolues de la prescription d'un dispositif auto-injectable d'adrénaline sont un antécédent de réaction cardiovasculaire ou respiratoire à un aliment, un asthme persistant associé à une allergie alimentaire. Les indications relatives où la prescription est à discuter au cas par cas concernent une réaction à de petites quantités d'aliments, une allergie alimentaire à l'arachide ou aux fruits à coque, un accès difficile aux soins (**Muraro et al., 2007**).

➤ **Education de l'allergique**

L'éducation thérapeutique prend toute sa place pour éviter les réactions par exposition accidentelle. Elle est fondée sur des programmes éducatifs (évaluation des symptômes, lecture des étiquettes, identification des aliments à risque, définition des conduites à tenir, maniement des stylos injecteurs d'adrénaline, et aussi l'art et la manière de cuisiner sans les aliments interdits).

L'éducation avec entraînement à la lecture des étiquettes est une étape essentielle dans la prescription d'un régime. La directive concernant l'étiquetage apporte une plus grande lisibilité par les allergiques et une plus grande facilité pour suivre un régime d'éviction en ce qui concerne les denrées pré-emballées. Cependant, elle présente de nombreuses limites. Depuis récemment, les aliments non pré-emballés sont également concernés, par exemple ceux vendus en pâtisserie ou en restauration rapide. Enfin, le nouvel étiquetage semble poser d'autres problèmes : une signalisation en fin de liste

des ingrédients apparaît de plus en plus fréquemment, et ce bien que la recette ne soit pas modifiée. De plus, apparaît un étiquetage préventif à la suite de la liste des ingrédients sous la forme « peut contenir » ou « présence possible », ou encore des mentions relatives à l'environnement de production comme « fabriqué/produit dans un lieu utilisant certains allergènes ». Il s'agirait d'une présence fortuite d'aliment qui ne devrait pas être présent, ou n'être présent qu'exceptionnellement ou en très faibles quantités. Ces nouvelles mentions rendent impossible la consommation de ces aliments par les patients allergiques aux aliments, et complique sérieusement le choix des aliments.

➤ **Projet d'accueil individualisé :**

Le projet d'accueil individualisé (PAI) proposé en France représente un instrument fondamental (et unique en comparaison avec les autres pays européens) pour l'éducation durant le temps scolaire et périscolaire. A l'école, les enfants atteints d'une allergie alimentaire grave bénéficient de la mise en place d'un PAI selon le circulaire n° 2003-135 du 8 septembre 2003 et la loi d'orientation du 10 juillet 1989 revue le 23 avril 2005. Les modalités de prise en charge sont précisées au cas par cas en fonction des besoins de chaque enfant. Le PAI est établi à la demande des parents, par le directeur d'école ou le chef d'établissement, en concertation avec le médecin de l'Education nationale ou le médecin de la structure d'accueil, à partir des besoins thérapeutiques précisés par le médecin (allergologue), et doit définir les adaptations à apporter à la scolarité de l'élève (**Rancé & Dutau, 2004**). Le PAI est un document écrit et réactualisé chaque année.

➤ **Protocoles de tolérance orale**

Quand l'allergie alimentaire perdure, quand son évolution n'est pas spontanément favorable, il est tentant d'essayer d'induire expérimentalement une tolérance à l'aliment en cause. Cette pratique empirique est déjà ancienne en France et en Italie. Plus récemment, des essais contrôlés ont confirmé son intérêt, et depuis les publications se multiplient (**Meglio et al., 2008 ; Skripak et al., 2008**). Cette nouvelle intervention thérapeutique est une opportunité majeure pour améliorer la qualité de vie des patients présentant une allergie alimentaire persistante (**Feuillet-Dassonval et al., 2008**). Même si des études au long cours de suivi restent nécessaires, il apparaît dès maintenant que l'induction de tolérance est entrée dans la pratique habituelle d'équipes rompues à la prise en charge de l'allergie alimentaire. Les études de tolérance par voie orale identifient quatre profils de réponse :

1) les répondeurs (36 %), c'est-à-dire les guéris, 2) les répondeurs nécessitant une ingestion régulière de l'aliment (12 %), 3) les répondeurs partiels (16 %) qui ne tolèrent pas de grandes quantités de l'aliment et 4) les nonrépondeurs (36 %) qui réagissent à de faibles quantités de l'aliment (**Staden *et al.*, 2007**).

Différentes techniques sont utilisées : injectables, aux effets secondaires constants avec les extraits à notre disposition ; orale, efficace dans un tiers des cas ; sublinguale, dont les études semblent prometteuses (**De Boissieu & Dupont, 2006**) mais encore insuffisantes ; et épicutanée (**Sampson *et al.*, 2015**).

2. Cancers :

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer.

2.1. 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**).

2.2. Le problème

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde (**Ferlay *et al.*, 2020**). En 2020, les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants :

- le cancer du sein (2,26 millions de cas) ;
- le cancer du poumon (2,21 millions de cas) ;
- le cancer colorectal (1,93 million de cas) ;
- le cancer de la prostate (1,41 million de cas) ;
- le cancer de la peau (non-mélanome) (1,20 million de cas) ; et
- le cancer de l'estomac (1,09 million de cas).

En 2020, les cancers à l'origine du plus grand nombre de décès étaient :

- le cancer du poumon (1,80 million de décès) ;
- le cancer colorectal (916 000 décès) ;
- le cancer du foie (830 000 décès) ;
- le cancer de l'estomac (769 000 décès) ;

- le cancer du sein (685 000 décès).

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez quelque 400 000 enfants. Les cancers les plus courants varient d'un pays à l'autre. Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent dans 23 pays.

2.3. Le cancer naît d'une seule cellule :

Les tumeurs malignes (ou 'cancers') sont décrites comme étant monoclonales, ce qui signifie que chaque tumeur provient d'une seule cellule. Le développement d'une tumeur maligne à partir d'une cellule normale s'étale généralement sur une période considérable de notre vie. Une période aussi longue se reflète, par exemple, par la différence entre l'âge auquel une personne commence à fumer et l'âge auquel le diagnostic de cancer du poumon est le plus souvent porté. La longue 'période de latence' pour le cancer du poumon et presque toutes les pathologies malignes ne peut s'expliquer par une transition unique d'une cellule normale à une cellule cancéreuse. La tumeur est plutôt le résultat d'un processus évolutif mettant en jeu des générations successives de cellules qui tendent progressivement vers une prolifération cancéreuse (**Foulds, 1969**).

Les observations histopathologiques chez l'homme étayaient ce scénario, et toute une gamme de lésions pré-cancéreuses ont été identifiées (**Correa, 1996**). De la même manière, chez l'animal de laboratoire, des populations cellulaires spécifiques peuvent être identifiées comme le signe d'un engagement vers la malignité, et elles peuvent être exploitées comme un indicateur précoce dans le cadre de tests de cancérogénicité (**Ito et al., 2000**). Ainsi, d'un point de vue morphologique, le cancer peut être perçu comme le résultat d'un processus biologique complexe.

2.4. Qu'est-ce qui provoque le cancer ?

Le cancer naît de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, un processus en plusieurs étapes qui a généralement pour point de départ une lésion précancéreuse, laquelle devient ensuite une tumeur maligne. Ces mutations sont la conséquence d'interactions entre des facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs classés en trois catégories, à savoir :

- les cancérogènes physiques, comme les rayons ultraviolets et les radiations ionisantes ;
- les cancérogènes chimiques, comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'alcool, l'aflatoxine (contaminant alimentaire) ou l'arsenic (polluant de l'eau potable) ;
- les cancérogènes biologiques, comme les infections dues à certains virus, bactéries ou parasites.

Par le biais de son institution spécialisée, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), l'OMS tient à jour cette classification des agents cancérogènes.

L'incidence du cancer croît considérablement avec l'âge, très vraisemblablement en raison de l'accumulation croissante de facteurs de risque de cancers spécifiques, et du fait que les mécanismes de régénération cellulaire tendent généralement à perdre en efficacité au fur et à mesure du vieillissement.

2.5. Facteurs de risque de cancer

Le tabagisme, la consommation d'alcool, une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique et la pollution de l'air sont autant de facteurs de risque de cancer (et d'autres maladies non transmissibles).

Certaines infections chroniques constituent elles aussi des facteurs de risque de cancer, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Environ 13 % des cancers diagnostiqués dans le monde en 2018 étaient imputables à des infections cancérogènes, notamment celles dues à *Helicobacter pylori*, au papillomavirus humain (PVH), au virus de l'hépatite B, au virus de l'hépatite C et au virus d'Epstein Barr (**de Martel et al., 2020**).

Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C augmentent le risque de cancer du foie, tandis que certains types de PVH majorent le risque de cancer du col de l'utérus. L'infection à VIH multiplie par six le risque de développer un cancer du col de l'utérus et accroît fortement le risque de développer certains autres cancers comme le sarcome de Kaposi.

2.6. Étapes de la tumorigenèse : exemple de la carcinogenèse

Les nombreux progrès dans la compréhension des tumeurs ont montré que le processus de tumorigenèse est le résultat d'un long processus constitué d'une succession d'étapes où coexistent un ensemble d'événements moléculaires nécessaires à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (**Figure 29**)(**Basu, 2018**). Dans le cas du processus de carcinogenèse, où la tumeur a pour origine une cellule épithéliale, on distingue deux étapes majeures : l'initiation et la progression tumorale (**Basu, 2018**)..

Initiation. La phase d'initiation tumorale est causée par une ou plusieurs altérations irréversibles de l'ADN en réponse par exemple à un agent mutagène conférant à la cellule la capacité de proliférer de manière autonome. La cellule initiée, bien que morphologiquement identique aux cellules normales, possède les altérations génotypiques nécessaires à sa transformation (**Basu, 2018**).

Progression. La progression tumorale, contrairement à l'étape d'initiation, est une phase relativement longue pouvant durer plusieurs années chez l'homme et caractérisée dans un premier temps par l'expansion clonale de la cellule initiée. La multiplication cellulaire étant exponentielle, un nombre limité de mitoses est suffisant pour donner naissance à un nombre considérable de cellules tumorales. Les agents influençant la progression tumorale ne sont habituellement pas mutagènes et favorisent la croissance cellulaire via différentes actions : effets pro-inflammatoires, induction de signaux mitotiques, effet de perturbation endocrinienne... Les déterminants de l'expansion clonale des cellules initiées sont très nombreux et incluent divers facteurs endogènes (facteurs de croissance, hormones...) ou exogènes (polluants chimiques, facteurs alimentaires...) (**Basu, 2018**). Puis, les cellules acquièrent de manière irréversible le phénotype néoplasique se caractérisant notamment par une croissance cellulaire rapide, le développement d'un système vasculaire tumoral, une capacité à envahir les tissus environnants et à former des métastases ainsi que des modifications biochimiques, métaboliques et morphologiques (**Basu, 2018**). Ainsi, la phase de progression est une étape marquant notamment la transformation de lésions précancéreuses en une tumeur maligne (**Basu, 2018**).

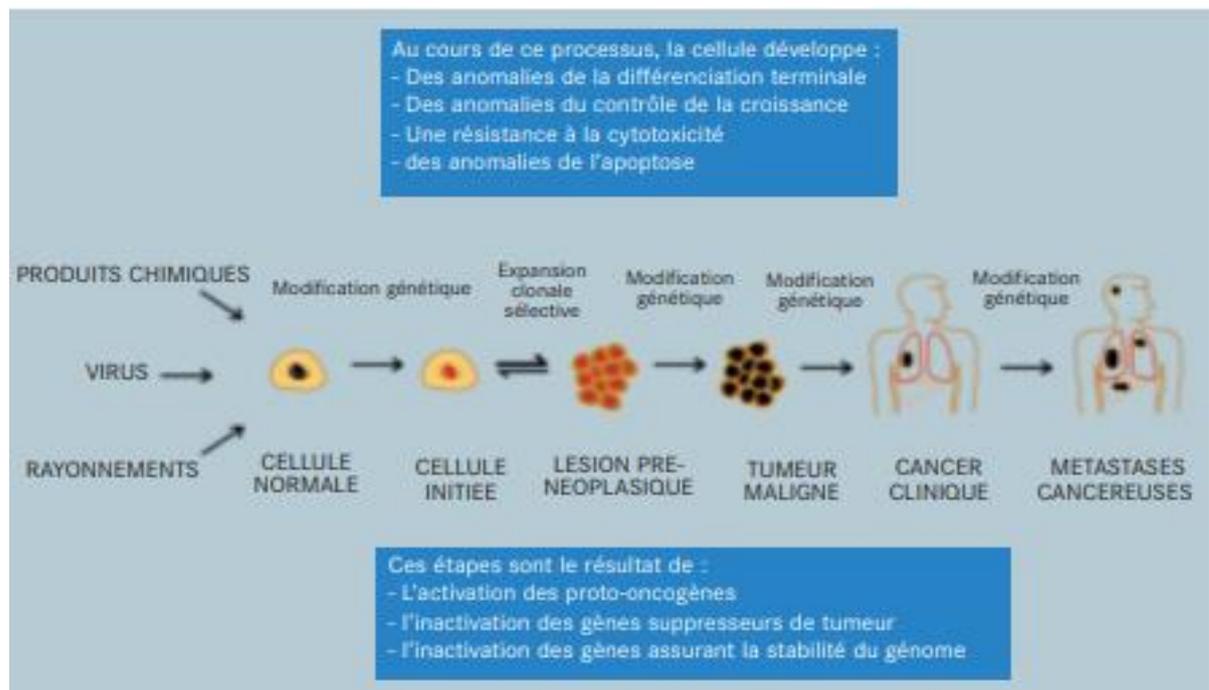


Figure 29. La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant un grand nombre d'événements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes anti-métastases.

Adaptée du site web IARC: www.iarc.fr

2.7. Réduire la charge du cancer

À l'heure actuelle, 30 à 50 % des cancers peuvent être prévenus en évitant les facteurs de risque et en appliquant des stratégies préventives reposant sur des données probantes. On peut aussi réduire la charge du cancer grâce à une détection précoce et à un traitement et une prise en charge appropriés des patients. Nombre de cancers présentent une probabilité de guérison élevée s'ils sont détectés rapidement et traités de manière appropriée.

2.8. Prévenir le cancer

Le risque de cancer peut être réduit :

- en s'abstenant de fumer ;
- en conservant un indice de masse corporelle sain ;
- en adoptant une alimentation saine à base de fruits et de légumes ;
- en faisant régulièrement de l'exercice physique ;

- en évitant ou en réduisant la consommation d'alcool ;
- en se faisant vacciner contre le PVH et l'hépatite B si l'on appartient à un groupe pour lequel la vaccination est recommandée ;
- en évitant de s'exposer aux rayonnements ultraviolets (provenant principalement du soleil et des cabines de bronzage artificiel) et/ou en prenant des mesures pour se protéger du soleil ;
- en veillant à un usage sans risque et approprié des rayonnements dans le cadre des soins de santé (à des fins diagnostiques et thérapeutiques) ;
- en limitant le plus possible l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants ;
- en réduisant son exposition à la pollution atmosphérique et à la pollution de l'air intérieur, notamment au radon (gaz radioactif issu de la désintégration de l'uranium, qui peut s'accumuler à l'intérieur des bâtiments – maisons, écoles et lieux de travail).

2.9. Détection précoce

La détection et le traitement rapide des cas permettent de réduire la mortalité liée au cancer. La détection précoce repose sur deux éléments : le diagnostic précoce et le dépistage.

2.10. Diagnostic précoce

Un traitement est plus susceptible d'être efficace – avec des chances de survie accrues, une réduction de la morbidité et des coûts moins élevés – si le cancer est diagnostiqué rapidement. En détectant les cancers à un stade précoce et en évitant des retards dans le traitement, on peut sensiblement améliorer la vie des patients.

Le diagnostic précoce comporte trois volets :

- la sensibilisation aux symptômes des différentes formes de cancer et à l'importance de consulter un médecin si des anomalies sont observées ;
- l'accès à des services d'évaluation clinique et de diagnostic ;
- l'orientation en temps utile vers des services de traitement.

Le diagnostic précoce des cas symptomatiques est important dans tous les contextes et pour la majorité des cancers. Les programmes de lutte contre le cancer doivent avoir pour but de réduire les retards et les obstacles en matière de diagnostic, de traitement et d'accès aux soins de soutien.

2.11. Dépistage

Le dépistage vise à identifier les personnes dont les résultats de tests sont évocateurs d'un cancer ou d'un pré-cancer particulier avant qu'elles ne développent des symptômes. Lorsque le dépistage met en évidence des anomalies, des examens supplémentaires doivent être réalisés pour établir un diagnostic définitif et le patient doit être orienté vers des services de traitement si la présence d'un cancer est avérée.

Les programmes de dépistage sont efficaces pour certains types de cancer, mais pas tous. En règle générale, ils sont bien plus complexes et requièrent beaucoup plus de ressources que le diagnostic précoce, car ils nécessitent des équipements et du personnel spécialisés. Même lorsqu'il existe des programmes de dépistage, des programmes de diagnostic précoce demeurent nécessaires pour identifier les cas de cancer parmi les personnes qui ne répondent pas aux critères d'âge ou de facteur de risque établis pour le dépistage.

Pour éviter un taux excessif de faux positifs, la sélection des patients pouvant bénéficier d'un dépistage se fonde sur l'âge et les facteurs de risque. Parmi les méthodes de dépistage employées figurent notamment :

- les tests de dépistage du PVH (notamment par détection de l'ADN ou de l'ARNm du PVH), qui constituent la méthode à privilégier pour le dépistage du cancer du col de l'utérus ; et
- la mammographie pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 69 ans dans les régions où les systèmes de santé sont (relativement) robustes.

Les programmes de dépistage comme de diagnostic précoce nécessitent une assurance qualité.

2.12. Traitement

Il est essentiel de diagnostiquer correctement un cancer pour le traiter de façon adaptée et efficace, car chaque type de cancer nécessite un protocole de traitement spécifique. Le traitement du cancer repose généralement sur la chirurgie, la radiothérapie et/ou un traitement systémique (chimiothérapie, traitements hormonaux, thérapies biologiques ciblées). Le choix du protocole thérapeutique dépendra à la fois du cancer à traiter et du profil du patient. Il est important que le protocole soit achevé dans un laps de temps défini pour obtenir le résultat thérapeutique attendu.

Il est essentiel de commencer par définir les objectifs du traitement. Le principal objectif est généralement de guérir le patient ou de prolonger considérablement sa vie. Un autre objectif important est d'améliorer la qualité de vie du patient, ce qui peut être accompli en prodiguant des soins contribuant à son bien-être physique, psychosocial et spirituel, ainsi qu'en offrant des soins palliatifs en phase terminale de cancer.

S'ils sont décelés rapidement et traités selon les meilleures pratiques, certains des types de cancer les plus répandus, comme le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus, le cancer de la cavité buccale et le cancer colorectal, ont une probabilité de guérison élevée.

D'autres types de cancer, comme le séminome testiculaire ou différents types de leucémies et de lymphomes chez l'enfant, présentent eux aussi des taux de rétablissement élevés s'ils sont traités correctement, même dans les cas où des cellules cancéreuses se sont propagées dans d'autres parties de l'organisme.

Cependant, la disponibilité des traitements varie sensiblement entre les pays en fonction de leur niveau de revenu ; selon les informations disponibles, les patients peuvent bénéficier d'un traitement complet dans plus de 90 % des pays à revenu élevé, contre moins de 15 % des pays à faible revenu (**OMS, 2020**).

2.13. Soins palliatifs

Les soins palliatifs ne visent pas à guérir le cancer, mais à atténuer les symptômes et les souffrances qui en résultent, ainsi qu'à améliorer la qualité de vie

des patients et de leurs proches. Les soins palliatifs peuvent aider les personnes à vivre plus confortablement. Ils sont particulièrement importants dans les lieux comptant une proportion élevée de patients atteints d'un cancer à un stade avancé, pour lesquels les chances de guérison sont minces.

Les soins palliatifs peuvent contribuer à atténuer les problèmes physiques, psychosociaux et spirituels chez plus de 90 % des patients atteints d'un cancer à un stade avancé.

Pour dispenser des soins palliatifs aux patients et soulager leur douleur ainsi que celle de leurs proches, il est essentiel de mettre en œuvre des stratégies de santé publique efficaces, prévoyant une prise en charge au niveau communautaire et à domicile.

Il est fortement recommandé d'améliorer l'accès à la morphine administrée par voie orale pour soulager les douleurs modérées et aiguës causées par le cancer, dont souffrent plus de 80 % des patients en phase terminale.

2.14. Cancer et alimentation :

L'alimentation est un facteur environnemental souvent cité. Étant donné la diversité des régimes alimentaires, il est souvent difficile d'établir expérimentalement une relation causale entre un élément donné de l'alimentation et la survenue d'un cancer. On suppose aujourd'hui que les graisses alimentaires influent sur le développement des cancers du sein, du côlon, de l'ovaire et des reins. Autre exemple : si le cancer de l'estomac peut avoir une origine infectieuse, ce sont plutôt les carences alimentaires en fruits et légumes et la consommation élevée d'aliments salés qui seraient à l'origine de bon nombre des cas de cancer observés en Asie ou en Afrique. En effet, plusieurs études admettent que l'alimentation joue un rôle majeur dans la cancérogenèse, quoiqu'il ne soit pas aussi facile de le mettre en évidence que celui d'autres carcinogènes environnementaux tel le tabac par exemple. La relation alimentation-cancer est complexe, d'une part, parce que le cancer est une maladie multifactorielle qui se déroule en plusieurs étapes, d'autre part, parce que l'alimentation est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs de comportement et de culture, mais aussi parce que l'aliment lui-même est constitué de

très nombreux microconstituants, chacun pouvant avoir un rôle à jouer, isolément ou en synergie. La part de l'alimentation dans la genèse des cancers est estimée à 30 % mais avec une large marge d'incertitude (10 à 60 %) (**Collège des enseignants de nutrition, 2001**).

En effet, l'alimentation apporte à l'organisme une multitude de nutriments et autres microconstituants qui auront des effets divers. Certains ont un effet inducteur et/ou promoteur de la cancérogenèse, alors qu'au contraire d'autres ont un effet protecteur (**Collège des enseignants de nutrition, 2001**) : plus d'un tiers des cancers sont évitables par une meilleure maîtrise de l'alimentation, et près de 70 % des cancers colorectaux pourraient être évités dans les pays occidentaux en changeant de mode de vie (**Clavel-Chapelon & Boutron-Ruault, 2005**).

De même, les données scientifiques sur la relation entre nutrition et tumeurs les plus fréquentes dans la population espagnole (poumon, colorectal, prostate, sein et estomac) ont conclu que la consommation de viande rouge transformée est positivement associée au cancer colorectal et probablement à celui de l'estomac (**INCa, 2009**). Les graisses animales pourraient être associées au cancer colorectal et probablement à ceux de la prostate et du sein. La consommation importante d'alcool augmente le risque de cancers colorectal et du sein, tandis que les produits laitiers et le calcium semblent diminuer le risque de cancer **colorectal (INCa, 2009)**.

On trouve aussi dans la chaîne de production alimentaire de nombreux contaminants (pesticides, produits chimiques...) susceptibles de favoriser l'apparition de cancers. Des soupçons existent, et parfois même des preuves de toxicité au niveau cellulaire, mais à ce jour seules des études à l'échelle des populations permettent de mettre en évidence certains liens.

Tableau 9- Principales relations concluantes entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancer, mentionnées dans le rapport WCRF/AICR, 2007 cités par INCa (2009).

Augmentation du risque du cancer		Diminution du risque du cancer	
Facteur alimentaire ou nutritionnel	Localisation du cancer	Facteur alimentaire ou nutritionnel	Localisation du cancer
Surpoids et obésité	Œsophage	Activité physique	Colon rectum
	Pancréas		Sein*
	Colon rectum		Endomètre*
	Sein (post ménopause)	Fruits	Bouche*
	Endomètre utérin		Pharynx*
	Rein		Œsophage*
	Vésicule biliaire*		Poumon*
Boissons alcoolisées	Bouche	Estomac*	
	Pharynx	Légumes non féculents	Bouche*
	Larynx		Pharynx*
	Œsophage		Larynx*
	Colon rectum		Œsophage*
	Sein		Estomac*
	Foie		Allaitement
	Colon rectum	Aliments contenant des fibres	Colon rectum*
Viandes rouges			
Charcuteries	Colon rectum		
Sel	Estomac*		
Aliments salés	Estomac*		
Compléments alimentaires à base de bêta carotène	Poumon		

* : niveau de preuve probable, pour les autres : niveau de preuve convaincant

Références bibliographiques

A

Abadie V. (2000). Phénylcétonurie: le défi de la deuxième génération. *Pédiatrie pratique*. **114**:1-2.

Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier De Baulny H, et al. (2005). Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Arch Pédiatr*. **12**:594-601.

Acton Q A. (2012). Pulmonary Embolism: New Insights for the Healthcare Professional: Edition: *ScholarlyBrief*. *ScholarlyEditions*.

Andreelli F, Jacquier D, Keufer F. (2006). Propriétés anti-inflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation Anti-inflammatory effect of insulin in critically ill patients. *Réanimation*. **15(6)** : 467-473.

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart CJC, James WPT, Loria CM, Smith JrS. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. **120**: 1640-1645.

Almaça J, Molina J, Menegaz D, Pronin AN, Tamayo A, Slepak V, Berggren PO, Caicedo A. (2016). Human Beta Cells Produce and Release Serotonin to Inhibit Glucagon Secretion from Alpha Cells. *Cell Rep*. **17** : 3281–3291.

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. (2018). *Diabetes Care*. **41(1)**:S13-27.

Andreelli F, Girard J. (2009). Régulation de l'homéostasie glucidique, chez *Traité de Diabétologie* (tome 1), chapter (2). *Métabolisme énergétique et physiologie*. pp. 22 - 40.

André-Fouët, X, Ben lian, P, Baereziat, G, Bernard, S, and Farnier, M. (2004). Métabolisme des lipides dans l'organisme, p. 30-56. In Elsevier (ed.), *Dyslipidémie et athérogenèse*

Ausécache M. (2006). Des aliments et des médicaments. Les plantes dans la médecine médiévale. *Cahiers de recherches médiévales et humanistes. Journal of medieval and humanistic studies.* **13:** 249-258. <https://doi.org/10.4000/crm.866>

Aussel C. (2015). Régulation de la biosynthèse du cholestérol Le moniteur des pharmacies, volume 2.

B

Balkau B, Charles MA. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.* **16:** 442-443.

Bansal P, Wang Q. (2008). Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* **295:** E751–E761.

Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GTP. (2010). The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **299:** G10-22.

Basu AK. (2018). DNA damage, mutagenesis and cancer. *Int J Mol Sci.* **19(4):**970.

Batterham RL, Le Roux CW, Cohen M., Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. (2003). Pancreatic Polypeptide Reduces Appetite and Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **88:** 3989–3992.

Berberich AJ, Hegele RA. (2017). Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert opinion on pharmacotherapy.* **18(12):** 1261-1268.

Berrébi A. (2008). Phénylcétonurie. Maladies rares et grossesse de A à Z. *Flammarion Médecine-Sciences ed. Paris.* p. 484-7.

Betts JG, Desaix P, Johnson E, Johnson JE, Korol, O, Kruse, D, Poe B, Wise J, Womble MD, Young KA., et al. (2013). *Anatomy & physiology.*

Bloomgarden ZT. (2007). Insulin resistance, dyslipidemia, and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* **30:** 2164-70.

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. (2010). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* **464(7293):**1293-300.

Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. (2011). Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* **15:** 1807-1821.

Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. (2014). Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* **6 :** a009191–a009191.

Bourrillon A. (2003). Un sujet à risques. Pédiatrie pour le praticien. *Masson ed. Paris.* p. 115-6.

Bouwmeester H, Hollman PCH, Peters RJB. (2015). Potential health impact of environmentally released micro- and nanoplastics in the human food production chain: experiences from nanotoxicology. *Environmental Science & Technology:* **49(15):** 8932-8947. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01090>

Brahm AJ, Hegele RA. (2016). Lomitapide for the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* **25(12):** 1457-1463.

Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. (1973). Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science.* **179 :** 77–79.

Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. (2015). Alpha-, Delta- and PP-cells: Are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Co-ordination? *J Histochem Cytochem.* **63 :** 575–591.

Burks AW, Laubach S, Jones SM. (2008). Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* **121:** 1344–50.

C

Calabresi L, Franceschini G. (2010). Lecithin:Cholesterol Acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in Humans. *Trends Cardiovasc Med.* **20:**50-3.

- Campbell SA, Golec DP, Hubert M, Johnson J, Salamon N, Barr A, MacDonald PE, Philippaert K, Light PE. (2020).** Human islets contain a subpopulation of glucagon-like peptide-1 secreting α cells that is increased in type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*. **39** : 101014.
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet ZP. (2004).** The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* **33(2)**: 351-375.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2006).** Dyslipidemia in adults with diabetes. *Canadian journal of diabetes*. **30(3)** : 230-240.
- Cerasi E, Ktorza A. (2007).** Plasticité anatomique et fonctionnelle des cellules β du pancréas endocrine et diabète de type 2. *Med Sci (Paris)* **23** : 885–894.
- Chen G, Farris MS, Cowling T, Colgan SM, 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.
- Christian R-M, Ronald K. (2012).** Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **32(9)**:2052-2059.
- Cianflone K, Paglialunga S, Roy C. (2008).** Intestinally derived lipids: metabolic regulation and consequences-An overview. *Atherosclerosis supplements*. **9**: 63-8.
- Cicolella A. (2013).** Toxique planète. Le scandale invisible des maladies chroniques, Paris, Le Seuil.
- Clavel-Chapelon, Boutron-Ruault. (2005).** Viande, poisson et cancer colorectal / Meat, fish and colorectal cancer. *Medicine sciences*. **21(10)**: 866-867.
- Clavey V, Lestavel-Delattre S, Copin C, Bard JM, Fruchart J-C. (1995).** Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII, and E. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* **15**:963-71.
- Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. (2003).** Oxyntomodulin Suppresses Appetite and Reduces Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **88**: 4696–4701.
- Colette C, Monnier L. (2014).** *Diabétologie*. Elsevier Masson.
- Connelly PW. (1999).** The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta*. **286**: 243-55.

Correa P (1996). Morphology and natural history of cancer precursors. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 45-64.

Courpotin C, Ferré P, Girardet JP, Le Bars MA. (1982). Phénylcétonurie. Alimentation de l'enfant malade. *Flammarion Médecine-Science ed. Paris.* p. 122-41.

Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. (1994). Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet.* **344**:283-7.

D

DAWBER TR, MOORE FE, MANN GV. (1957). Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* **47**:4-24.

De Boissieu D, Dupont C. (2006). Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy a preliminary report. *Allergy*; **61**: 1238–9.

Dean PM. (1973). Ultrastructural morphometry of the pancreatic β -cell. *Diabetologia.* **9** : 115–119.

DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. (2012). The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* **14** : 5–14.

Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, kelishadi R. (2009). First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care.* **32(6)**: 1092-1097.

de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis . *The Lancet Global Health.* **8(2)**: 180-190.

Desroches S, Lamarche B. (2007). The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **32(1)**: 23-32.

Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Plouin PF, Daninos JM, Balarac N, Sauvanet JP. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères. Rapport des experts de l'ALFEDIAM. *Diabetes&Metabolism*. **25** : 72- 83.

E

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*. **365**:1415-1428.

Eigenman PA. (2009). Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. **20**: 5–11.

Einhorn D, Reaven GM. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin Résistance syndrome. *Endocr. Pract.* **9(3)**: 236-252.

Elliott AD, Ustione A, Piston DW. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **308** : E130-143.

Eschwège E. (2005). Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? *Ann. Endocrinol*. **66 (2)**: 32-44.

F

Fardet A., Boirie Y. (2013). Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutrition Review*. **71**: 643-656, [https:// doi.org/10.1111/nure.12052](https://doi.org/10.1111/nure.12052).

Fardet A, Rock E. (2014). Toward a new philosophy of preventive nutrition: from a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. *Advances in Nutrition*. **5**: 430-446, <https://doi.org/10.3945/an.114.006122>.

Fardet A, Rock E. (2020). How to protect both health and food systemsustainability?Aholistic ‘global health’ based approach via the 3V rule proposal. *Public Health Nutrition*. **23**: 3028- 3044. <https://doi.org/10.1017/S136898002000227X>.

Farriaux JP. (2010). Le dépistage néonatal systématique. Principes, résultats et devenir. *Pédiatrie pratique*. **223**:6-8.

- FEILLET F. (2006).** La Presse Médicale. **35(3)** : 502-508.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2020).** Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021)
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M.A, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. (1987).** Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **317**: 350-357.
- Feuillet-Dassonval C, Baranes T, Bidat E. (2008).** Induction de tolérance orale chez l'enfant : aspects pratiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* **48**: 533–8.
- FID, 6ème édition. (2013)** .Prévalence mondiale du diabète en 2013 et estimations pour 2035.
- Finan B, Capozzi ME, Campbell JE. (2020).** Repositioning Glucagon Action in the Physiology and Pharmacology of Diabetes. *Diabetes.* **69** : 532–541.
- Fischler C. (1990).** L’homnivore. Le goût, la cuisine et le corps, Paris, *Odile Jacob*. 448p.
- Fokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, et al.(2009).** Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy.* **39**: 127–37.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. (2002).** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* **287(3)**: 356-359.
- Foulds L D. (1969)** Neoplastic Development, Vol. 1, London, *Academic Press*.
- FREDRICKSON DS, LEES RS. (1965).** A SYSTEM FOR PHENOTYPING HYPERLIPOPROTEINEMIA. *Circulation.* **31**:321-7.
- Frier B M, Fisher M. (2007).** Hypoglycaemia in clinical diabetes. *John Wiley & Sons*.

G

- Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, Romer J, Huang H, Cui L, Obici S, Tang B, Holst JJ, Fledelius C, et al. (2003).** Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **100**: 1438–1443.
- Girard J. (2013).** Le rôle du rein dans l’homéostasie du glucose. *Médecine des Maladies Métaboliques* **7** : 41–48.

Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study (2019). Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>).

Gofman J W, Lindgren FT, Elliott H. (1949). Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *The Journal of biological chemistry.* **179**:973-979.

Goldberg IJ (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* **37**: 693-707.

Gold F, Blond MH, Lionnet C, De Montgolfier I. (2006). Examen clinique du nouveau-né - Dépistage néonatal. Pédiatrie en maternité - Réanimation en salle de naissances. *Masson.* p. 118.

GRIMALDI A, HEURTIER A et al. (1999). Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab.* **25**:12-20

Grundey SM. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**: 629-636.

Grundey SM, Brewer HB. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* **109**: 433-438.

H

Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. (2008). The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol . Metab. Clin. North. Am.* **37(3)**: 753-768.

Haller H, Hanefeld M. (1975). Synoptische Betrachtung Metabolischer Risikofaktoren. In: Haller H, Hanefeld M, Jaross W (eds). *Lipidstoffwechselstörungen.* **1975**: 254-264.

Hartig SM, Cox AR. (2020). Paracrine signaling in islet function and survival. *J Mol Med (Berl).* **98** : 451–467.

(HAS. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf, 2013).

Heikkinen S, Argmann, CA, Champy, MF, Auwerx J. (2007). Evaluation of glucose homeostasis. *Current protocols in molecular biology.* **77(1):** 29B-3.

Hinrichse C. (1997). Organ Histology: A Student's Guide (WORLD SCIENTIFIC).

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

Hou JC, Min L, Pessin JE. (2009). Insulin granule biogenesis, trafficking and exocytosis. *Vitam Horm.* **80** : 473–506.

[HTTPS://WWW.DIABETE-GUYANE-OBESITE.COM/COMPLICATIONS-DU-DIABETE.](https://www.diabete-guyane-obesite.com/complications-du-diabete)

[http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/4_les_hypoglycemies.html.](http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/4_les_hypoglycemies.html)

Huising MO. (2020). Paracrine regulation of insulin secretion. *Diabetologia.* **63** : 2057–2063.

I

INCa. (2009). La situation du cancer en France en 2009. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt. 205p.

International Diabetes Federation. (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf Accessed 2 September 2005.

Iqbal J, Hussain MM. (2009). Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **296:** 1183-94.

Ito N, Imaida K, Asamoto M, Shirai T. (2000). Early detection of carcinogenic substances and modifiers in rats. *Mutat Res.* **462** : 209-217

J

Jacqueline C. (2003). Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *MED/SCI*. **19** : 834-839.

Jaffiol C. (2011). *Alimentation et santé dans l'histoire humaine : paradoxes et incertitudes de notre siècle*, Montpellier, Académie des sciences et lettres de Montpellier, p. 185-201.

Janssen R, Muller A, Simonides WS. (2017). Cardiac Thyroid Hormone Metabolism and Heart Failure. *Eur Thyroid J*. **6(3)**:130-137

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

K

Kailey B, van de Bunt M, Cheley S, Johnson PR, MacDonald PE, Gloyn AL, Rorsman P, Braun M. (2012). SSTR2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human pancreatic β - and α -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **303**: E1107-1116.

Kim KH, Kabir E, Jahan SA. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the Total Environment*. **575**: 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>.

Kindel T, Lee DM, Tso P. (2010). The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atherosclerosis Supplements*. **11**: 11–16.

Klover PJ, Mooney RA. (2004). Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. **36** : 753–758.

Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. (2007). The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am. J. Med. Sci*. **333(6)**: 362-371.

Kulina GR, Rayfield EJ. (2016). The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Management of Diabetes. *Endocrine Practice*. **22** : 612–621.

L

Laharrague P, Casteilla L. (2010). The emergence of adipocytes. *Endocr. Dev.* **19**: 21-30.

Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. (1999). The British Diabetic Association Cohort Study. I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med.* **16**:459-65.

Lakka T A, Laaksonen D E. (2007). Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* **32** : 76-88.

Langlois A, Vion J, Dumond A, Pinget M, Bouzakri K. (2021a). New Recommendations for T2D Management: Beneficial Impact of Exerkines on Pancreatic b-Cells Function and Glucose Homeostasis in Skeletal Muscle. *Journal of Diabetes and Clinical Research* **3**.

Lau D CW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. (2005). Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **288(5)**: 2031-2041.

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

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

Linder B, Imperatore G. (2013). Research Updates on Type 2 Diabetes in Children. *NASN School Nurse (Print).* **28(3)** : 138–140.

Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *IJMS.* **20** : 2358.

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

M

MacDonald PE, El-kholy W, Riedel MJ, Salapatek AMF, Light PE, Wheeler MB. (2002). The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*. **51**: S434–S442.

Magnan C, Ktorza A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique Production and secretion of insulin by the pancreatic β -cell. *EMC - Endocrinologie*. 2(4) : 241-264.

Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. (1992). Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ^{13}C nuclear magnetic resonance study. *J. Clin. Invest.* **90**:1323-1327.

Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. (2003). Disorders of lipid metabolism. *Larsen PR* . pp. 1642-1705.

Mallone R, (2017). Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta. *INSERM U1016*. [En ligne]

Marie E. (2015). Se nourrir des souffles et des saveurs : la diététique de la médecine chinoise. *Transtext(e)s Transcultures 跨文本跨文化 . Journal of Global Cultural Studies*, 10.

<https://doi.org/10.4000/transtexts.602>

Marine V. (2013). Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D. *UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé*.

Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, et al. (2008). Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy--follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. **19**: 412–9.

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. (2000). Diabetes trends in the U.S: 1990-1998. *Diabetes Care*. **23**: 1278-1283.

Moneret-Vautrin DA. (2008). Epidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.*; **48**: 171–8.

Motta PM, Macchiarelli G, Nottola SA, Correr S. (1997). Histology of the exocrine pancreas. *Microscopy Research and Technique*. **37**: 384–398.

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

Moussaid A. (2013). Le syndrome métabolique point de vue du sexologue. 16^{ème} congrès National de sexologie Marrakech, **01 et 02 Novembre 2013**.

Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. (2002). Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. **347**:2122-32.

Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. (2007). EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*.; **62**: 857-71.

Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Hoffman RM. (2004). Factors affecting hypoglycemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Res Clin Pract*. **65**:61-7

Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, et al. (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism*. **4**: 437-460.

N

National Cholesterol Education Program (NCEP). (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. **285**: 2486-2497.

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

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjaerg-Hansen A.

(2010). Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J.* **31**:2844-2853.

Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. (2014). Prevalence of common food allergies in Europe : a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* **69** : 992–1007.

O

Obesity Collaborators, G. B. D. O., A. Afshin, et al. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* **377(1)**: 13-27.

Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo N C, Ruiz PLD, Sacre JW, Karuranga S, Sun H, Boyko EJ, Dianna J MaglianoDJ. (2022). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes. Res Clin Pract.*183:**109118**.

OMS (Organisation mondiale de la santé). (2011). Global status report on non-communicable diseases 2010. Rapport, Genève, OMS, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44579>.

OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2020). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: Report of the 2019 global survey. Genève.

Ott H, Baron JM, Heise R, et al. (2008). Clinical usefulness of microarraybased IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy.* **63**: 1521–8.

P

Pagliai G, Dinu M, Madarena MP, Bonaccio M, Iacoviello L, Sofi F. (2020). Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis, *British Journal of Nutrition.* **125**: 308-318. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002688>.

Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. (2004). Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* **27(3)**: 788-793.

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.

Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. **68**: 1353–61.

Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* **163(4)**: 427-436.

Patzelt C, Labrecque AD, Duguid JR, Carroll RJ, Keim PS, Henrikson RL, Steiner DF. (1978). Detection and kinetic behavior of preproinsulin in pancreatic islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **75**: 1260–1264.

Paul DB. (1998). La trop belle histoire de la phénylcétonurie. *La recherche*. **311**:68-71.

Perret B, Mabile L, Martinez L, Tercé F, Barbaras R, Collet X. (2002). Hepatic lipase: structure/fonction relationship, synthesis, and regulation. *J Lipid res*. **43**: 1163-9.

Pessin JE, Saltiel AR. (2000). Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106** : 165–169.

Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase. <http://www.pahdb.mcgill.ca/>, 2013.

Phillips CM, 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.

Pilkis SJ, Granner DK. (1992). Molecular Physiology of the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis and Glycolysis. *Annu. Rev. Physiol.* **54** : 885–909.

Pillon NJ, Loos RJJ, Marshall SM, Zierath JR. (2021). Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*.**184(6)**:1530-1544.

Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am. J. Cardiol.* **73**: 460-468.

Pincus IJ. (1953). GLUCAGON, THE HYPERGLYCEMIC AGENT IN PANCREATIC EXTRACTS: A Possible Factor in Certain Types of Diabetes. *AMA Arch Intern Med.* **92** : 666.

Prentki M. (1996). New insights into pancreatic beta-cell metabolic signaling in insulin secretion. *Eur J Endocrinol.* **134(3):** 272-86.

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

R

Raffort J, Lareyre F, Massalou D, Fénichel P, Panaïa-Ferrari P, Chinetti G. (2017). Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochem Med (Zagreb).* **27 :** 308–324.

Randle P J, Garland P B, et al. (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* **1(7285):** 785-9.

Rancé F. (2008). Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* **19:** 279–84.

Rancé F, Deschildre A, Dutau G. (2008). Définition des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Imm Clin.* **48:** 73–90.

Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. (2009). SFAIC and SP2A working group on OFC in children. Oral food challenge in children : an expert review. Position paper of the section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmonology and Allergology (SP2A). *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* **41:** 35–49.

Rancé F, Dutau G. (2004). **Allergies alimentaires.** In : Paris : L'Expansion Scientifique Française–Institut UCB de l'Allergie. p. 7–20.

Reaven GM. (2005). Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva. Med.* **47(4):** 201-210.

Reilly MP, Rader DJ. (2003). The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. *Circulation.* **108(13):** 1546-1551.

Richard C, Heimann J. (2013). Diabétologie et maladies du métabolisme et de la nutrition. France: Cours 2ème année médecine.

Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. (2019). Glucagon Physiology.

Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine.* **48 :** e219–e219.

Rodriguez V, Newman JD, Schwartzbard AZ. (2018). Towards more specific treatment

for diabetic dyslipidemia. *Current opinion in lipidology*. **29(4)**: 307.

Rorsman P, Huising MO. (2018). The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. **14** : 404–414.

Roussey M. (2011). Dépistage néonatal: aujourd'hui et demain. *Pédiatrie pratique*. **230**:1-4.

Ryle AP, Sanger F, Smith LF, Kitai R. (1955). The disulphide bonds of insulin. *Biochemical Journal*. **60** : 541-556.

S

Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, Jr, Kullo IJ. (2009). Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. **94(7)**: 2558-2564.

Sampson HA, Agbotounou W, Thebault C, et al. (2015). Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is effective and safe to treat peanut allergy : a multinational double-blind placebo-controlled randomized phase IIb trial. *J Allergy Clin Immunol* . **135**: AB390.

Santos-Gallego CG, Giannarelli C, Badimon J J. (2011). Experimental models for the investigation of high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux. *Curr Atheroscler Rep*. **13**: 266-276.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol. Rev*. **87**: 507-520.

Scherer PE. (2006). Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes*. **55** : 1537–1545.

Shepherd, J. (1994). Lipoprotein metabolism. An overview. *Drugs*. **47(2)**:1-10.

Sicherer SH, Sampson HA. (2014). Food allergy : epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. **133**: 291–307.

Sinclair EM, Drucker DJ. (2005). Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda.)* **20** : 357–365.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* **122:** 1154–60.

Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. (2007). Specific oral tolerance induction in food allergy in children : efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* **62:** 1261–9.

Standring S, Ananad N, Gray H. (2016). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice (*Philadelphia, Pa.: Elsevier*).

Steiner DF, Park SY, Støy J, Philipson LH, Bell GI. (2009). A brief perspective on insulin production. *Diabetes, Obesity & Metabolism.* **11(4):** 189–196.

Stocks J, Miller NE. (1999). Analysis of apolipoproteins and lipoproteins by capillary electrophoresis. *Electrophoresis.* **20:**2118-2123.

T

Tandel KR. (2011). Sugar substitutes: health controversy over perceived benefits. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics.* **2(4) :** 236-243. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.85936>

The Diabetes Control and Complications Trial. (1993). Research Group. *N Engl J Med.* **329:**977.

Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, Elliott-Davey M, López JAG, 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.

Toussaint, J-F, Jacob, M-P, Lagrost, L, and Chapman, J. (2003). Lipoprotéines et métabolisme lipidique, L'athérosclérose: Physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques. *In Masson.* **1 :** 59-74.

Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. (2006). EAACI/GA2LEN position paper : present status of the atopy patch test. *Allergy.* **61:** 1377–84.

Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. (2015). Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities : An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* **135(4):** 956-963.

Turner RC, Holman RR. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* **352(9131):**837-853.

V

Vainio H, Magee PN, McGregor DB, McMichael AJ. (1992). Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification (IARC Scientific Publications No. 116), Lyon, *IARC Press.*

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003). Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* **26:**1553-79.

W

Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet.* **360:**55-7.

Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. (2004). Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* **53:** 2735-40.

Wang HH, 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 HA. (2011). Food allergy. *The Journal of clinical investigation.* **121(3):** 827-835.

Wang Y, Mi J, Shan XY, Wang QJ, Ge KY. (2007). Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *Int. J. Obes (Lond).* **31(1):** 177-188.

Watanabe M, Hayasaki H, Tamayama T, Shimada M. (1998). Histologic distribution of insulin and glucagon receptors. *Braz J Med Biol Res.* **31:** 243–256.

Watkins P J, Amiel S A, Howell S L, Turner E. (2008). Diabetes and its management.

John Wiley & Sons.

Weekers L, Scheen AJ, Lefebvre PJ. (1998). Comment j'explore ... la néphropathie diabétique. Première partie: micro- et macro-albuminurie. *Rev Med Liege.* **53:** 494-498.

Weinstein IB .(1982). Carcinogenesis as a multistage process—experimental evidence. In: Bartsch H, Armstrong B, eds, Host Factors in Human Carcinogenesis (IARC Scientific Publications No. 39) Lyon, *IARC Press.* **39:** 9-25.

Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van P C, Bastiaens H, Van Royen P. (2004). Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Nu.* **33:**58-68.

Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al.2008. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Journal of the American Medical Association.* **300:** 2886–2897.

Widaman KF. (2009). Phenylketonuria in Children and Mothers: Genes, Environments, Behavior. *Curr Dir Psychol Sci.* **18:**48-52.

World Health Organization. (1999). Report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 20-21.

Y

Yang J. (2014). Enhanced Skeletal Muscle for Effective Glucose Homeostasis. *In Progress in Molecular Biology and Translational Science, (Elsevier),* pp. 133–163.

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.