



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie et santé

Intitulé :

Les conséquences physiopathologiques de diabète

Présenté et soutenu par : Laib Rayene

Le : 01/07/2017

Ghanem Ikhel Saoussen

Kitouni Kawther

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme Amedah Souad (Professeur - UFM Constantine).

Rapporteur : Mr Benrebai Mouad (MC A - UFM Constantine).

Examineurs : Mr Bouldjadj Roudouane (MA A - UFM Constantine).

Mme Dekdouk Nadia (MC A – UBA Batna).

*Année universitaire
2016 - 2017*



Remerciements

Nous exprimons nos remerciements et notre profonde gratitude avant tout au bon Dieu qui nous a donné la force et la volonté d'élaborer ce modeste travail.

Nous voudrions tout d'abord remercier notre encadreur, Mr Benrebai Mouad maitre de conférences à l'université de Constantine Merci pour son soutien, disponibilité et sa Contribution à la réalisation de ce mémoire et pour ses Précieux conseils.

Nous tenons à dresser nos remerciements les plus sincères aux membres de jury qui vont juger notre mémoire :

Mme Amedah Souad, professeur à l'université de Constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.

Mr Bouldjadj Roudouen, maitre assistant à l'université de Constantine & Mme Dekdouk Nadia, maitre de conférences à l'université de Batna. Qui ont bien voulu examiner ce travail

A nos professeurs sans exception qui n'ont ménagé aucun effort pour nous avoir acquérir toutes ces connaissances durant notre formation

Nous sommes heureuses d'avoir remercié tous ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure.

Merci infiniment à tous



Dédicace

Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail

A ma mère FATIMA qui a le droit de recevoir mes chaleureux remerciements pour tous les sacrifices qu'elle a consenti pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de m'encourager tout au long de mes années d'études en lui souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé la plus belle mère dans la vie.

A mon père Nacer eddine pour sa patience, sa confiance et son respect de mes choix et ses efforts pour mon bien être que Dieu tout puissant te garde santé bonheur et longue vie.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi, Je vous offre toutes mes années d'étude ainsi que mon diplôme.

A mon frère Haider et mon petit frère Amer Islem présent dans tous mes moments d'examen par son soutien moral et ses belles surprises sucrées. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude à: A ma petite Dina Malak, je te souhaite une longue vie pleine de joie et de santé avec plus de succès

A ma grande-mère malika que Dieu la garde pour nous.

A ma tante laatra Merci pour tout; A tous les membres de ma famille, petits et grands; A mes camarades saoussen et kawther, En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble

A Tous ceux qui sont proches de mon cœur et dont je n'ai pas cité le nom Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour ;A mes chères: soulef, nassrin, feriel, et romaissa

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

L. Rayene

Dédicace

*Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant,
pour m'avoir Donné la force et la patience.*

Je dédie ce mémoire :

A ma chère mère malika :

*Aucune dédicace ne serait exprimé mon respect, mon amour
éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez
consenti pour mon instruction et mon bien être*

*Je veux remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me
depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction
m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant
formulés, le fruit de vos innombrable sacrifices, puisse dieux, le
très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A la mémoire de mon cher père Ammar et mon chère grand
père ;ahmed*

A mes sœurs : fifi ; afifa, Meriem, abla ; mouna ; et nouseiba.

A mes frères :mouhamed ,bilele et anter.

A mes beaux frères : hicham,karim , djafer et leurs enfants.

A toute ma famille

A mes amies Rayene et kawther.

*A tous ceux qui sont chères de mon cœur ; et a tous ceux qui
m'aiment et qui aurait voulu partager ma joie.*

G.L Saoussen

Liste des abréviations :

- Acétyl-CoA** : acétyl Coenzyme A
- ADA** : American Diabète Association
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADP** : Adénosine di phosphate
- AGEP** : Advanced Glycation End Product
- AGNEs** : Acides Gras Non-estérifiés
- AMPc** : Adénosine mono phosphate cyclique
- Anti-GAD** : anti- glutamate acide décarboxylase
- Anti-IA2** : Auto-anticorps anti- Tyrosine phosphatase membranaire
- Anti-VEGF**: Anti- Vascular Endothelial Growth Factor
- AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures
- ATP** : Adénosine Triphosphate
- ATP-ase** : Adénosine Triphosphatase
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- CO₂** : Dioxyde de carbone
- DID** : Diabète Insulinodépendant
- DNID**: Diabète Non Insulino-dépendant
- GFAT** : Glutamine-Fructose-6-Phosphatamino-transférase
- Glut** : Glucose Transport Protéinés
- G6P** : Glucose-6-phosphate
- HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- HFE**: Hightfer element
- HLA**: Humaine Leucocyte Antigen
- HNF-1 α** : Hépatocyte Nuclear Factor 1 alpha
- HNF-1 β** : Hépatocyte Nuclear Factor 1 Beta
- HTA** : Hypertension Artérielle

Les abréviations

ICA: Islet Cell Anti body

IPF-1 : Insuline Promoter factor

IRS : Substrat de récepteur d'insuline

J-C : Jésus-Christ

K⁺: Potassium

LDL: Low-Density-Lipoproteins

MIDD: Maternally Inherited Diabetes and Deafness

MODY: Maturity Onset Diabetes of Yong

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphat

ND : Neuropathie Diabétique

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple type 1

NFK β : Nuclear Factor-Kappa β

NO: nitric oxide

NOs: nitric oxide synthase

NpD: Néphropathie Diabétique

O-GLcNac: O-Glycosylées O-linked N-acétyl glucosamine

UDP-GlcNac : Uracile Diphosphat -Glycosylées N-acétyl glucosamine

OMS : organisation mondiale de la santé

ONOO- : peroxyde nitrique

PH : Potentiel Hydrogène

PKC: protéine kinase C

RAGEP: Advanced Glycation End Product-Receptor

ROS: Reaction Oxygen Species

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

SCV: System Cardiovasculaire

SIV: System intra- vasculaire

SN: System nerveuse

Les abréviations

TGF- α : Transforming Growth Factor alpha

TGF- β : Transforming Growth Factor beta1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Introduction :

Il existe actuellement une forte augmentation de l'incidence du diabète dans le monde. C'est un trouble endocrinien chronique caractérisé par un niveau de sucre trop élevé dans le sang et l'altération de la production d'insuline, l'hormone qui contrôle le passage du sucre du sang vers les cellules. A l'échelle nationale l'Algérie; si rien n'est fait pour enrayer l'épidémie il est possible d'augmenter le rapport de 3,2 à 4,2 millions, d'ici à 2025. [1], [2].

La physiopathologie de la maladie et ses déterminants sont différents et cela est dû à la classification du diabète qui comporte schématiquement deux formes les plus connues; le diabète type 1 (insulinodépendant), dans le quel il n'y a aucune production d'insuline, et le diabète type 2 (non insulinodépendant) ou résistant où la production d'insuline et/ou ses effets sont altérés, représente généralement 92% des cas. [3]

L'hyperglycémie chronique peut entraîner un défaut de croissance et une susceptibilité aux infections, une polyurie, polydipsie, une perte de poids et parfois une hyperphagie. Le diabète sucré qu'il soit de type 1 ou de type 2 est une maladie métabolique porteuse à terme des complications aiguës : acidocétose diabétique et coma hyperosmolaire; Sévères et invalidantes. L'hyperglycémie est susceptible de provoquer à moyen et à long terme des complications dégénératives chroniques microangiopathies, macroangiopathies engageant souvent le pronostic vital de diabétique et mettent en cause des organes importants.

La microangiopathie est sa fréquence dans les deux types de diabète dépend étroitement de la durée d'évolution du diabète, le degré de contrôle glycémique et parfois la susceptibilité individuelle (génétique). Caractérisé par l'ensemble des voies et des lésions affectant les vaisseaux de petits calibres ainsi que les capillaires responsables des complications plus spécifique ex : néphropathie, rétinopathie et neuropathie diabétiques. [4], [5]

La macroangiopathie intéressant les vaisseaux de moyens et gros calibres, représente la principale cause de mortalité chez les diabétiques, responsables des complications cardiovasculaires, elle regroupe les atteintes des artères coronaires, des artères cérébrales et des artères des membres inférieurs [4] Tout ceux-ci sont des manifestations de l'athérosclérose.

D'autres complications peuvent aussi apparaître à cause de diabète tel que pied diabétiques et l'acidose lactique un coma hypoglycémique et des manifestations cutanéomuqueuse.[6] La gravité de ce fléau réside principalement dans les complications majeures à court et à long terme qui peuvent être dévastatrices. Ces dernières sont source d'handicaps, d'incapacité et d'une altération de la qualité de vie [7].

Ces complications produites par la physiopathologie de cette maladie émergente très compliquées. Nous allons la présentée dans ce qui suit.

Chapitre 1 : Diabète

I. Diabète

1. Rappel historique :

Le diabète est signalé dès l'antiquité les signes de l'existence du diabète remontent à l'Égypte ancienne (plus de 1550 ans avant J-C) caractérisée par l'abondance anormale des urines (polyurie). Le terme diabète est attribué à Démétrios d'Apnée (275 avant J-C) et dérive du diabainen <<qui passe à travers >> ; Avicenne (Ibn Sina) 980-1037 après J-C est l'un des premiers qui a donnée une définition très proche des deux types. [8]

Au XVII^{ème} siècle Thomas Willis (1621-1675) a reconnu la saveur sucrée des urines chez les patient diabétiques, ce qui a permis alors de distinguer des polyuries le "diabète mellitus" ou "diabète sucré" ou aussi" le diabète insipide". Les chercheurs constatèrent que les symptômes régressent lorsque les malades diminuent la consommation du sucre. A la fin du siècle (XVII^{ème}) on s'aperçoit que le pancréas est responsable du contrôle du sucre dans l'organisme, les chercheurs ont noté que l'ablation du pancréas des chiens entraîne le diabète. [9]

Une molécule a été découverte ensuite appelée insuline responsable de la baisse du sucre dans le sang.

Des chercheurs canadiens ont réussis à isoler des extraits pancréatiques pour la production d'insuline, C'est en 1922 que l'insuline fut injecté à Léonard Thompson un garçon de 14 ans en acidocétose, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour des milliers de malades sont traités à l'insuline [10]

Les progrès de la biologie moléculaire en premier ensuite de commencer à distinguer des formes selon l'anomalie en cause la première découverte en 1922.

Après l'apparition du traitement, la découverte des antidiabétiques oraux en 1942 aussi d'autres nouvelles classes purement insulinosensibilisatrices remontent à 2001

2. Épidémiologie

Le diabète peut-être considéré comme une maladie émergente. Cette maladie se développe de manière épidémique depuis des années et sa prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays principalement dans le monde notamment dans les pays industrialisés.

- ❖ **Dans le monde:** le diabète est une maladie mondiale répandue, concerne principalement le diabète de type 2 qui présente environ 80 % de l'ensemble des diabétiques, et le type 1 environ 15 %, les autres formes sont plus rares ou exceptionnelles. [11][12]

L'OMS (2011) a estimé plus de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leurs nombres pourraient bien doubler d'ici 2030. L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera due au développement démographique, au vieillissement de la population, aux régimes alimentaires déséquilibrés à l'obésité et à un mode de vie sédentaire. [13]

- ❖ **En Afrique :** La région Afrique a la plus grande proportion de cas de diabète non diagnostiqués, à savoir au moins 63 %. Selon les estimations, 522.600 personnes sont décédées d'une affection liée au diabète dans cette région en 2013, soit 8,6 % des décès toutes affections confondues. [13]

L'incidence dans quelques pays

Pays	Incidence ‰
Tunisie	6,76
Lybie	8,1
Soudan	5,9 à 10,1
Tanzanie	1,1

- ❖ **En Algérie :** L'Algérie est un pays très vaste, le deuxième plus grand d'Afrique après le Soudan. A l'instar de nombreux autres pays au cours de développement, l'Algérie est en pleine transition épidémiologique. L'émergence des maladies non transmissibles, notamment le diabète. Exp : dans la région de Tlemcen sur un échantillon de 7656 individus a révélé une prévalence du diabète de type 2 de 10,5 % et du type 1 de 3,7 %. [13], [14]

L'incidence dans quelques régions algérienne

Région	Incidence ‰
Alger, Oran	7,75
Sétif	4,77
Constantine	7,28

3. Définition :

Le diabète désigne une maladie chronique qui apparaît lorsque l'organisme ne parvient plus à utiliser ou à stocker convenablement le glucose; défini par un désordre métabolique qui est fondé sur le seuil glycémique à risque de micro-angiopathie et macro-angiopathie résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance à l'insuline il en résulte une anomalie du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. [15]

Aussi le diabète est défini comme un état de glycémie a jeun supérieure a 1,26g/l (7 mmol/l) à deux reprises ou une glycémie supérieure à 2 g/l (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée. [16]

4. Critères diagnostiques et analytiques :

Des critères diagnostiques ont été établis par l'ADA (American diabètes association) basée sur une des quatre anomalies suivantes [17] :

- la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA1c \geq 6,5 %)
- une glycémie à jeun \geq 1,26 g /l à 2 reprise
- une glycémie (taux de glucose dans le sang) \geq 200 mg/dl

5. Classification :

5.1. Le diabète type 1 :

Anciennement diabète insulino-dépendant(DID) ou diabète juvénile, ce type apparaît le plus souvent pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, rarement chez les personnes plus âgées. Ce dernier correspond à la destruction des cellules β , que l'origine soit idiopathique ou auto-immune [18] la conséquence est un déficit en insuline, la destruction des cellule β est essentiellement due à une infiltration des ilots par des lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxique, ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent; L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules β ont été détruites, il touche environ 10% des diabétiques à cause de certains facteurs[19], [20] parmi ceux-ci:

5.1.2. Les facteurs génétiques :

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type 1 est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1. Plus de 20 régions différentes du génome humain représentent une certaine liaison avec le diabète de type1 telles que la région codant pour le HLA sur le chromosome 6p21 et la région codant pour le gène de

l'insuline sur le chromosome 11p 15 (gène appelé maintenant DSID2, ou en anglais IDDM2). Les types de HLA associés au diabète varient selon les populations étudiées. [21]

L'insuline ou ses précurseurs peuvent agir autant qu'auto-antigènes de la cellule β , où le niveau de sa production déterminera l'activité de la cellule β et son expression des autres auto-antigènes.

5.1.2. Facteurs immunitaires :

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper (CD4) et des lymphocytes T cytotoxique (CD8). Ce processus se déroule subrepticement pendant plusieurs années. [19],[20] Le diabète de type1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie coeliaque, et certaines formes d'anémies.[22]

Les anticorps responsables de ce processus auto-immun pathologique sont :

- ❖ les anticorps anti-îlots: ICA
- ❖ les anticorps anti-GAD : Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immune dirigé contre les cellules β du pancréas. [23]
- ❖ Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- ❖ L'anticorps anti-IA2 : est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β [24]

5.1.3. Stress :

Le stress peut avancer le développement du diabète de type1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologique [25],[26]

5.1.4. Les facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune [27]

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale, ou la présence du virus coxsackie B4 (Cytomégalo virus). Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines des cellules β . [28]

5.1.5. Autres facteurs :

Les toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, et même la vaccination dans certains cas, mais qui reste encore comme hypothèse [29],[30]

5.2. Le diabète type 2 :

Ce type 2 ou non-insulinodépendant (DNID) représente 90% de l'ensemble des formes de diabète, il concerne surtout des individus âgés de plus de 40 ans et chez les obèses il survient lorsque l'organisme développe une résistance à l'insuline (insulinorésistance) au niveau des tissus périphériques associé à un déficit relatif de la sécrétion d'insuline (insulinopénie) et perd sa capacité à absorber et à métaboliser le glucose. [31],[32] Provoqué par des facteurs génétiques, une alimentation déséquilibrée et le manque de l'activité physique.

5.2.1. Les facteurs de risque de diabète 2 :

A) L'âge:

Quel que soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge. [33] L'étude menée entre 1998 et 2000 a montré que la prévalence du diabète croît de manière régulière entre 0 à 79 ans, mais que c'est vraiment à partir de 40 ans que sa fréquence dépasse les 1% (0,68% dans la classe d'âge 35-39 ans et 1,27% dans la classe d'âge 40-44 ans puis jusqu'à 13,96% dans la classe d'âge 75-79 ans).

B) L'obésité:

Le niveau d'obésité est connu depuis de longues dates pour être associé à une prévalence augmentée du diabète de type 2. [34] La durée de l'obésité est un facteur de risque additionnel à l'obésité.

- **Différence entre les 2 types :**

Diabète type 1	Diabète type 2
Début brutal	Découverte fortuite
Syndrome cardinal	Asymptomatique
Sujet mince	Sujet avec surpoids
Avant 20 ans	Après 40 ans
Pas d'hérédité familiale	Hérédité
Cétonurie	HTA, hypertriglycéridémie

5.3. Diabète gestationnel :

L'OMS définit le diabète gestationnel comme un trouble de tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable débutant au diagnostic et pour la première fois pendant la grossesse quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum cette définition admise par tout; regroupe sous un même terme 2 situations :

Type 2 méconnu, révélé au cours du 1^{er} et au début du 2^{ème} trimestre de grossesse, avec persistance d'une intolérance au glucose ; Après l'accouchement est le véritable diabète

gestationnel révélé plus tardivement et suivi d'un retour à une glycorégulation normale dans le post-partum immédiat.

Certains ont aussi différencié le diabète gestationnel et l'hyperglycémie modérée de la grossesse en fonction du niveau d'anomalie au test de diagnostic

Dans les deux cas le niveau d'anomalie de la tolérance au glucose et en relation avec un déficit de l'insulino-sécrétion. [35]

5.4. Autres types de diabète sucré :

Ils sont secondaires à une autre maladie: maladie pancréatique, endocrinopathie ou peuvent être secondaires à la prise de certains médicaments.

5.4.1. Diabète insipide :

C'est une maladie métabolique rare causée par une déficience en vasopressine; l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse qui contrôle la quantité d'urine éliminée par les reins. Il se caractérise par une soif intense et l'élimination d'une grande quantité d'urine de 4 à 10 litres/jour. [36]

5.4.2. Diabète MODY :

Le diabète MODY (Maturité Osent Diabètes of the Young) est défini par sa survenue chez des sujets jeunes avant l'âge de 30 ans avec une prédisposition familiale. Il existe habituellement une transmission autosomique dominante, et plusieurs régions génétiques sont associées à la maladie, [36] on en connaît actuellement 6 types classés en MODY :

- le diabète MODY 2: il s'agit de diabète MODY le plus fréquent. Il est secondaire à une mutation du gène de la glucokinase. Il se manifeste par le survenue d'une hyperglycémie modérée il est en général bien contrôlé par le régime. Les hyperglycémiantes oraux sont rarement utiles. L'insulinothérapie n'est envisageable que pendant la grossesse
- MODY 3: il représente 25 % des diabètes MODY. Il est secondaire à une mutation au niveau du HNF, en particulier du HNF-1 α .
- les autres diabètes MODY sont moins fréquents. Il s'agit du MODY 1 (mutation au niveau HNF-4 α) du MODY 4 (mutation au niveau de l'IPF-1); et de diabète MODY 5 (mutation HNF-1 β). A nouveau, on évoquera ce diagnostic devant l'existence d'un diabète chez une personne de moins de 25 ans ayant une forte hérédité familiale. [37]
- MODY-6 (neuro D1/mody6-) qui est beaucoup plus rare que les précédents. il existe enfin des MODY dont la cause génétique n'a pas encore été identifiée [38]

5.4.3. Le diabète mitochondrial :

Le diabète mitochondrial (MIDD) : est une forme de diabète à transmission exclusivement maternelle. C'est une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 32-43 qui en est responsable. Les mitochondries sont impliquées dans le métabolisme oxydatif du glucose et des

acides gras et fournissent de l'énergie à la cellule. Dans le diabète mitochondrial; il existe un déficit en ATP conduisant à une diminution de l'insulino-sécrétion. [39]

5.4.4. Diabète hémochromatosique :

Hémochromatose elle peut également sa compagnie d'un diabète. Le dosage du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine permet le diagnostic confirmé par la mise en évidence de la mutation HFE

5.4.5. Diabètes endocriniens :

La majorité des endocrinopathie s'accompagnent d'anomalie de la tolérance glucidique. Parmi ces endocrinopathie on peut citer : l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie, l'hyperaldostéroïdie et l'hyperparathyroïdie. Cette intolérance glucidique rarement évoluée vers un diabète qui disparaît quand la maladie endocrinienne est traitée. [22]

5.4.6. Le diabète lipoatrophique :

Le diabète lipoatrophique englobe un groupe hétérogène de syndromes génétiques rares, caractérisé par l'insulino-résistance associée à une absence partielle ou totale du tissu adipeux sous-cutané et la présence d'hypertriglycéridémie, plusieurs formes de diabète lipoatrophique sont causées par des anomalies génétiques. Syndrome de Seip-Berardinelli acanthosis ; le syndrome Dunnigan.

5.4.7. Diabète pancréatique :

Le diabète pancréatique d'une destruction ou d'une disparition anatomique partielle ou totale du pancréas [39] il se caractérise par une hyperglycémie chronique, toute affection qui touche le pancréas peut provoquer un diabète. La liste des affections comprend [40] :

- Les pancréatites, quelle qu'en soit la cause
- Les traumatismes du pancréas.
- Les pancréatectomies.
- Les cancers du pancréas.

5.4.8. Diabètes africain :

Il doit être suspecté chez les africains et les indiens. Ce diabète apparaît entre 30 et 40 ans, son début est aigu, généralement avec cétose. L'évolution se fait secondairement vers un mode non insulino-dépendant. Il n'y a pas de marqueur d'auto-immunité, pas d'insulinorésistance. [41]

5.4.9. Diabètes iatrogènes :

Ils correspondent aux hyperglycémies provoquées par certains médicaments tels que, les glucocorticoïdes, les contraceptifs oraux, ou encore, les interférons α . [40]

6. Régulateur de la glycémie :

1. Le pancréas :

Le pancréas est une glande située en arrière de l'estomac, jouant un rôle important dans la digestion des aliments en sécrétant le suc pancréatique. Il sécrète également l'insuline et le glucagon deux hormones intervenant dans la transformation des glucides dans l'organisme. [42]

2. Histologie du pancréas :

Le pancréas est formé de petits amas de cellules épithéliales glandulaires environ 99% de ces amas, appelés acinus composés de cellules regroupées en " grappes de raisin " il est composé de cellules acineuses, des cellules Centro-acineuses, de cellules canalaire et des cellules stellaires (fibroblaste), constituent la partie exocrine de l'organe. Les cellules acineuses sécrètent un mélange de liquides et d'enzymes digestives. [43]

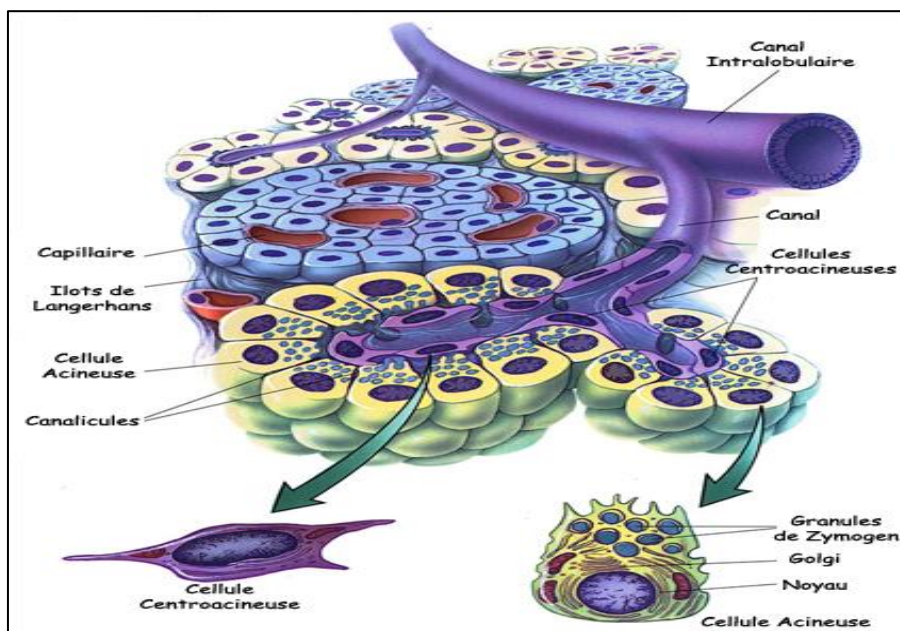


Figure 1 : coupe histologique du pancréatique [44]

3. Les sécrétions pancréatiques :

Caractérisée par deux sécrétions exocrine et endocrine, la sécrétion du pancréas exocrine est la sécrétion d'enzymes responsable de digestion. Quand à la fonction endocrine et représentée par la régulation de la glycémie. [45]

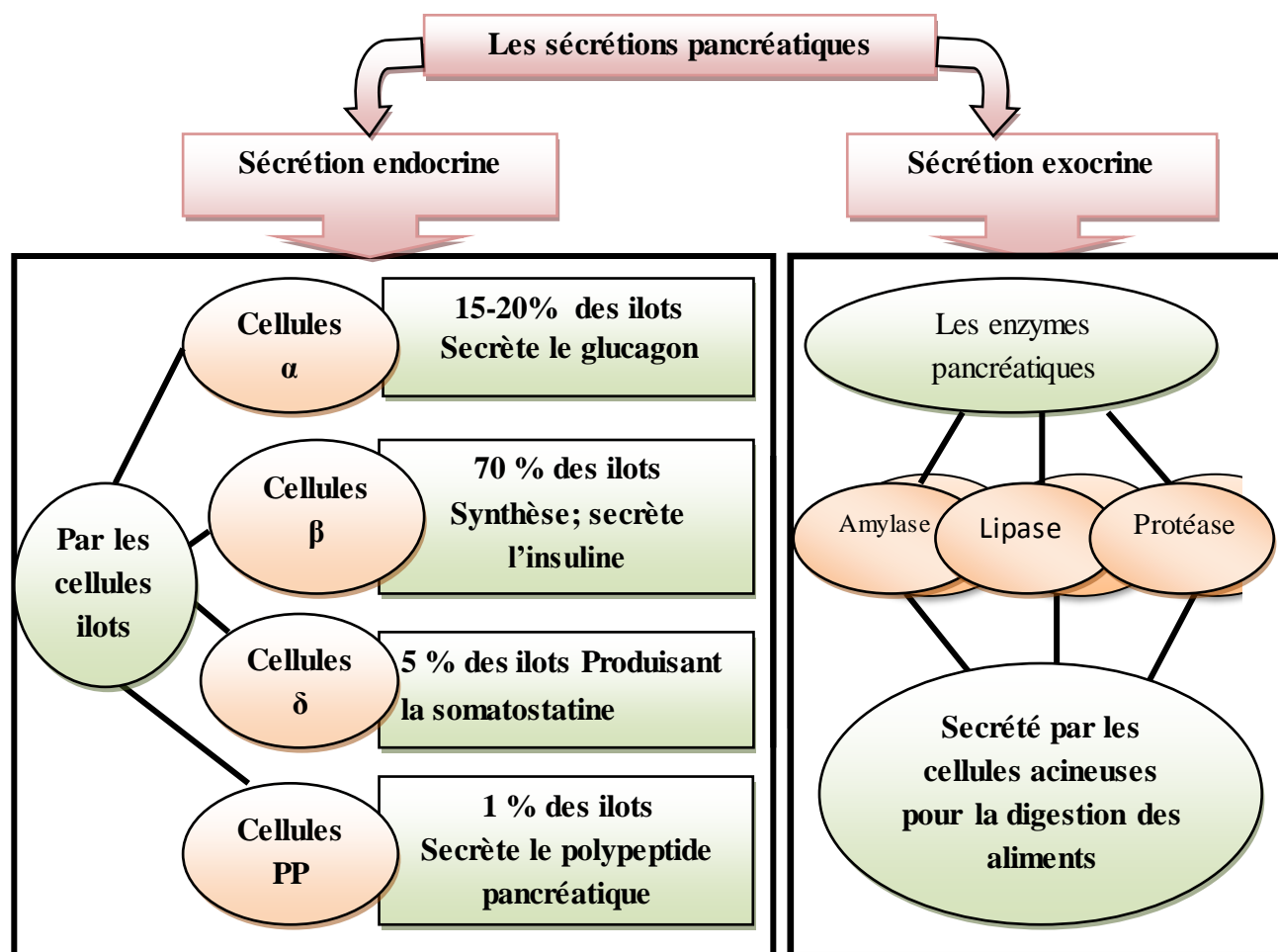


Figure 2 : les sécrétions pancréatiques endocrines et exocrines

7. La régulation hormonale de la glycémie :

Plusieurs systèmes de régulation hormonale interviennent pour maintenir la glycémie dans l'intervalle de la normale. [46]

7.1. Glucagon :

7.1.1. Définition :

C'est une molécule de structure simple sécrétée par les cellules α des ilots de Langerhans dans le pancréas; une hormone (glycétine) qui Donnera naissance au proglucagon et le glucagon lui-même (forme active d'hormone). [47]

7.2 Structure :

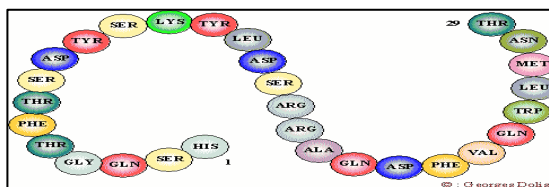


Figure 3 : structure d'une molécule de glucagon [48]

7.1.3. La sécrétion du glucagon:

La sécrétion du glucagon et avant tout contrôlée par le glucose; Il stimule les cellules α pour sécréter le glucagon. Le contrôle de cette suppression par des simulateurs comme l'hypoglycémie ou inducteur comme l'insuline pour la régulation de l'homéostasie énergétique et glucidique surtout; la demi-vie est de 3-6 minutes (détruite par les hépatocytes et le reste par les cellules tubulaires rénales). [47]

7.1.4. Rôle et mécanisme d'action :

C'est une hormone importante pour maintenir la normo-glycémie dans les conditions physiologiques comme le jeûne et l'activité physique; c'est l'hormone du besoin énergétique.

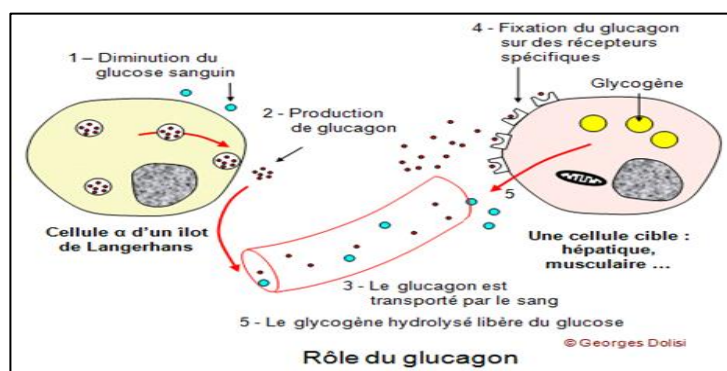


Figure 4: rôle et mécanisme d'action de glucagon sur la libération du glucose [49]

7.1.5. Les actions de glucagon:

- **Au niveau glucidique** : il augmente la glycogénolyse hépatique et diminue la glycogénogenèse; il inhibe la glycolyse ; il stimule la néoglucogenèse, sa principale action et donc hyperglycémiant.
- **Au niveau lipidique** : le glucagon augmente la cétogenèse hépatique et également dans le tissu adipeux.
- **Au niveau protéique** : il accroît la capture des acides aminés par les hépatocytes favorisant ainsi à partir de ceux-ci la néoglucogenèse. [47]

7.1.6. Physiopathologie :

- Le Glucagonome : prolifération tumorale dont les cellules α
- NEM1: syndrome génétique. [47]

7.2. Insuline:

7.2.1. Définition:

Une hormone polypeptidique comprenant deux chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures; composée de 51 acides aminés; elle est synthétisée sous forme de pro-insuline et est transformée en insuline dans les cellules pancréatiques [50]. Sa demi-vie est de 5 à 6 minutes, elle est dégradée dans le foie, les muscles et les reins.

7.2.2. Structure:

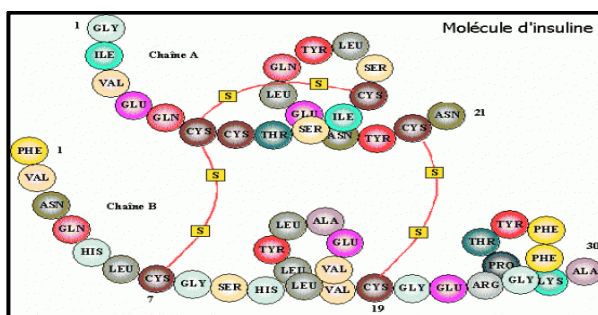


Figure 5 : structure d'une molécule d'insuline [51]

7.2.3. La sécrétion de l'insuline

L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans. [52] Le glucose entre dans les cellules via des transporteurs GLUT2 et il est phosphorylé par la glucokinase; après une métabolisation avec synthèse d'ATP qui exige :

- La fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants
- Arrêt de la sortie du potassium
- Dépolarisation de la cellule β : ouverture des canaux calcium voltage-dépendants.

Puis l'entrée du calcium provoque l'activation de phospholipases et la sécrétion d'insuline.

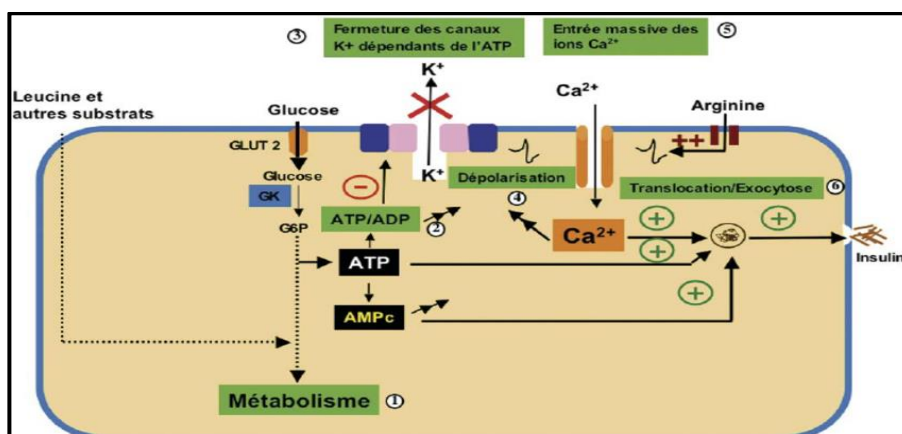


Figure 6 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendante des canaux K^+ [53]

7.2.4. Mécanisme d'action de l'insuline :

Les cellules susceptibles de répondre à l'insuline contiennent à leurs surfaces des récepteurs d'insuline qui possèdent une activité enzymatique RTK.

La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine. Dès que le récepteur d'insuline est activé, les protéines IRS phosphorylés servent de port d'attache à plusieurs protéines différentes possédant des ponts disulfures, chacune pouvant activer une voie de transmission différente.

Par conséquent, les messages que l'insuline a fixé sur les surfaces cellulaires peuvent irradier à travers celle-ci en suivant plusieurs voies aboutissent au transfert des transporteurs de glucose GLUT à la membrane plasmique où ils interviennent dans le prélèvement de glucose et à la stimulation de glycogène synthétase aboutissant à synthèse du glycogène. [54]

7.2.5. Les actions de l'insuline et les métabolismes :

- **Au niveau glucidique :**

L'insuline est une hormone anabolisante par excellence, en phase d'absorption alimentaire, la sécrétion d'insuline s'accroît facilitant la pénétration du glucose sanguin dans les muscles, le foie et le tissu adipeux. Dans ces cellules, l'insuline stimule le transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie. [55] Elle incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) en activant le glycogène synthétase et en inhibant le glycogène phosphorylase. Elle empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogénèse, Et inhibe également la dégradation du glycogène en glucose.

- **Au niveau lipidique :**

L'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang en favorisent la lipogénèse et l'inhibition de la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés en absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par β -oxydation est très augmenté, avec production excessive d'acétyl-CoA à l'origine de la cétogénèse, c'est-à-dire de la production d'acétone et de β -hydroxy butyrate. [56]

- **Au niveau protéique :**

L'insuline fait baisser la concentration d'acides aminés dans le sang par une action anabolisante protéique qui réduit la protéolyse et l'augmentation de la captation des acides aminés par les tissus Et aussi l'inhibition de la néo-glycogénèse (par les acides aminés).

- **Insuline et potassium :**

Augmentation de la captation de potassium par les cellules (l'insuline favorise le mouvement du potassium vers le liquide intracellulaire).

Chapitre II:
physiopathologie

1. Physiopathologie :

1.1. Définition :

C'est la discipline biologique qui traite le trouble de fonctionnement physiologique de l'organisme la physiopathologie envisage à la fois les mécanismes cellulaires physiques ou biochimiques qui conduisent à l'apparition des maladies telles que le diabète et ses conséquences.

1.2. Physiopathologie du diabète type 1 :

Le diabète de type 1 est due à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β . L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles le processus auto-immune responsable d'une «*insulite*» pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voir plus avant l'apparition du diabète).

1.3. Physiopathologie du diabète type 2 :

Résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides, et la sédentarité. L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie de diabète type 2 est précédé par 10 ou 20 ans, d'hypersécrétion insulinaire secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DNID et l'insulino-résistance.

☀ Tout diabétique peut un jour présenter des désordres métaboliques graves, quel que soit le stade de la maladie, quel que soit le type du diabète et peuvent même être révélatrice du diabète. Ces désordres montrent des complications qui dite aigues sont directement en rapport avec la maladie.

2. Acidocétose diabétique :

2.1. Définition :

Acidose: augmentation excessive d'acide dans le plasma sanguin et les liquides interstitiels avec un $\text{pH} < 7,2$. Cétose : conséquence de la lipolyse; production de corps cétoniques, rejet par les voies respiratoires. [57]

Comprend toutes les mauvaises réactions chimiques qui se produisent dans le corps en raison qu'une conséquence d'une carence profonde en insuline, cette carence empêche la pénétration du glucose dans les cellules, d'où une hyperglycémie plasmatique et d'un taux élevé des hormones de contre-régulation (glucagon). [58]

2.2. Physiopathologie :

Lorsque le pancréas libère peu d'insuline ou pas complètement, les métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques altérés, le glucose ne peut pas pénétrer et nourrir les cellules, et l'acidocétose diabétique commence. [59]

Les cellules commencent à mourir de faim et le corps métabolise la graisse, pour trouver une ressource alimentaire. Le sucre dans le sang continue à augmenter à mesure que les nutriments restent enfermés dehors des membranes cellulaires. L'altération de la production et l'utilisation du glucose, conduisant à l'hyperglycémie, une glycosurie est observée Sachant qu'une molécule de glucose emporte 18 molécules d'eau, entraînant une hyperosmolarité qui est responsable d'une diurèse osmotique évoluant vers une déshydratation. La perte de fluides de résultats dans la perte d'électrolytes, y compris le chlorure, potassium et sodium [60], [61]

Le manque d'insuline va activer la glycogénolyse et la néoglucogenèse en même temps que la synthèse des corps cétoniques (cétogenèse) et multiplie la production hépatique de glucose, la pénétration du glucose tant dans le tissu adipeux, le foie, que dans les muscles squelettiques est interrompue et la lipolyse ainsi que la protéolyse se développent. [60], [61]

Les acides gras libres sont libérés en grande quantité à partir du tissu adipeux et vont servir de combustible aux muscles et aux autres tissus périphériques, mais vont être aussi le substrat pour la formation de corps cétoniques en grande quantité dans le foie. Et donc l'activation de la cétogenèse par La β -oxydation et sous la dépendance du rapport glucagon/insuline du sang portal.

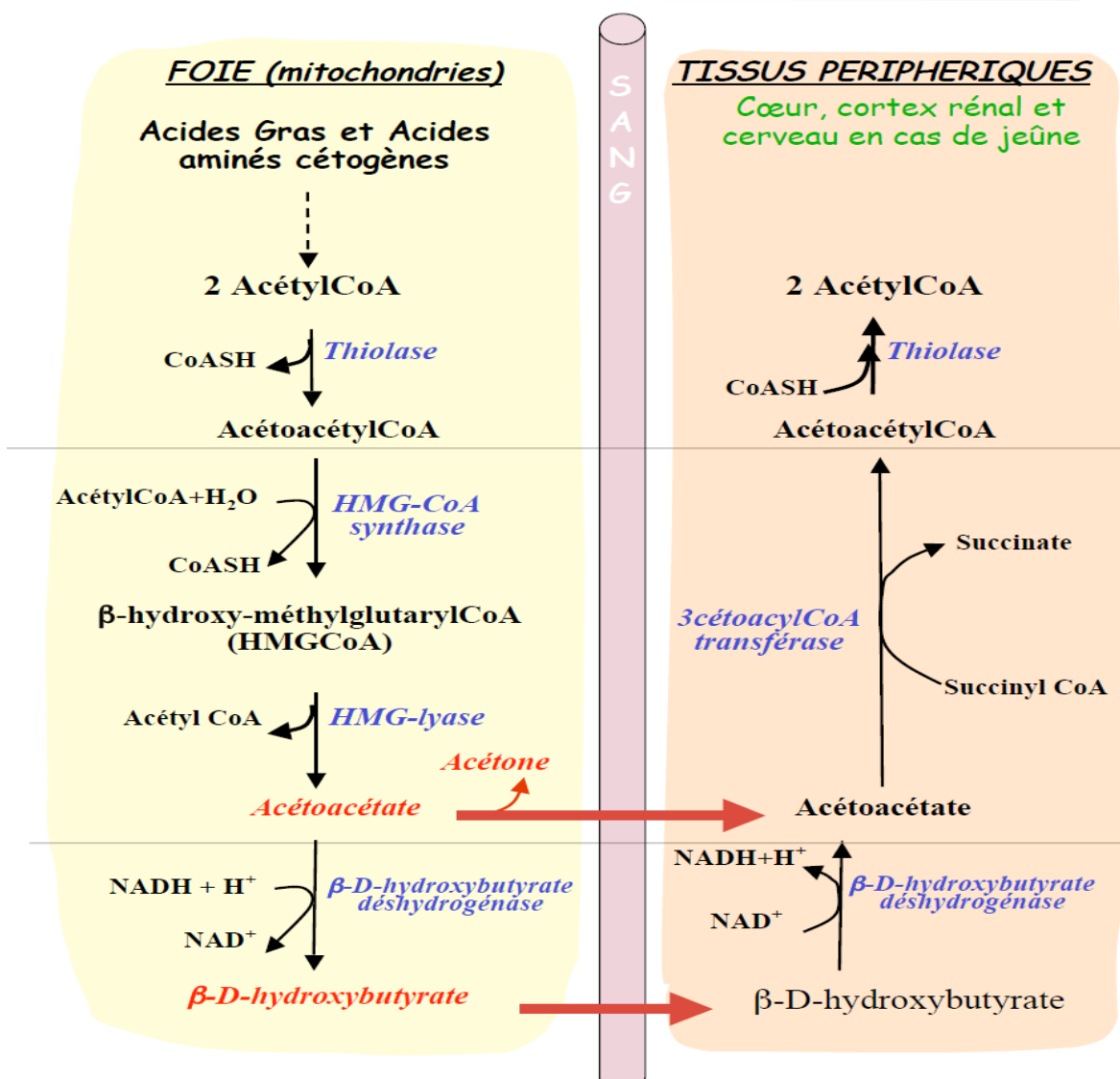


Figure 7 : voie de la formation des corps cétoniques [62]

L'excès du glucagon au niveau hépatique à deux fonctions importantes :

A) il augmente le taux de carnitine, molécule permettant le passage des fatty acyl-CoA dans la mitochondrie. [61]

B) il diminue le taux de malonyl-CoA du cytoplasme (inhibiteurs d'oxydation des acides gras), par le blocage de la conversion du pyruvate en acétyl-CoA. [61]

Dans l'acidocétose diabétique, la concentration des acides gras est de 2 à 4 fois plus élevée que lors du jeûne, ceci à cause de l'absence du feed-back des corps cétoniques qui normalement induisent un relâchement d'insuline inhibant la lipolyse.

La β -oxydation des acides gras estérifiés en fatty acyl-CoA, se fait par étapes successives produisant de l'acétyl-CoA. Une petite portion est utilisée dans le Cycle de Krebs, l'autre portion est utilisée à la synthèse des corps cétoniques proprement dits, qui sont représentés par trois molécules différentes déjà mentionné. (**Voir la figure**)

Lorsque le taux des corps cétoniques circulants devient élevé, par un excès de production et une diminution de leur métabolisme, comme c'est le cas dans le diabète décompensé, ils sont excrétés dans l'urine sous forme neutre au prix d'une diminution des réserves alcalines du corps, menant à une acidose métabolique. [61]

3. Coma hyper-osmolaire :

3.1. Définition :

Une osmolarité plasmatique supérieure ou égale à 320 mOsm/kg d'eau. C'est une complication métabolique du diabète liée à un état sévère de déshydratation, les conditions d'installation sont liées à la méconnaissance. Les diabétiques de type 2 d'un âge avancé [63]

Il se caractérise surtout par une hyperglycémie, une polyurie, une insuffisance rénale, et une forte déshydratation.

Les facteurs déclenchant les plus fréquents sont les infections et l'administration de médicaments tels que les stéroïdes, les diurétiques et les betas bloqueurs [60], [64]

3.2. Physiopathologie :

Le coma hyper-osmolaire diabétique est en relation avec l'élévation de la glycémie et de la natrémie secondaire à une insulino-pénie importante, qui est responsable du non utilisation périphérique du glucose. [65]

Chez les patients âgés présentant une altération de la filtration glomérulaire, qui va pouvoir s'aggraver transitoirement, du fait d'un état de déshydratation.

Le seuil rénal du glucose va dans ces conditions être plus élevé. Le mécanisme de défense que constitue la glycosurie, va donc fonctionner plus tardivement. Par ailleurs, lorsque la diurèse osmotique apparaît, l'hypovolémie intra-vasculaire va participer à la diminution de la filtration glomérulaire et le processus d'élévation de la glycémie peut dans ces conditions s'aggraver, par absence de glycosurie massive avec une altération de la sensation de soif. [66]

L'absence de compensation des pertes hydriques favorise le développement de l'hypernatrémie. La perte hydrique qui se développe du fait de la diurèse osmotique peut être aggravée par des pertes digestives associées.

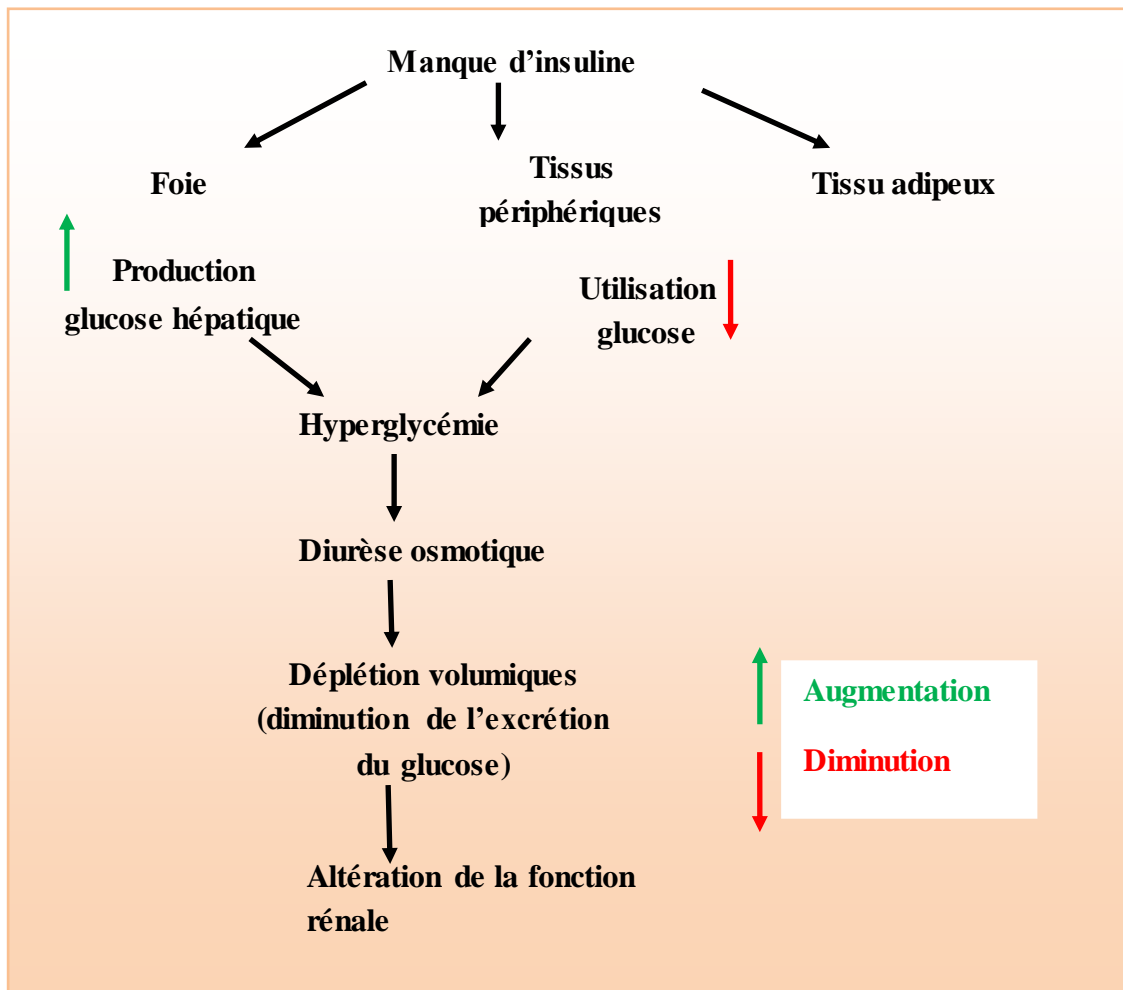


Figure 8 : la pathogénèse de coma hyperosmolaire [67]

Les conséquences de ces perturbations étant principalement métaboliques menacent surtout le patient diabétique insulino-dépendant (DID), elles sont sévères, susceptibles d'entraîner un coma et doivent être traitées d'urgence.

Chapitre III :
Complications
Chroniques

*Micro
angiopathie*

1. La rétinopathie diabétique (RD) :

1.1. L'œil :

L'œil est un organe principal du système visuel, peut se comparer à un appareil photographique. À l'avant, il y a la pupille qui agit comme un diaphragme et qui laisse entrer plus ou moins de lumière selon son ouverture. Ensuite vient le cristallin, une lentille normalement claire qui a la capacité d'ajuster sa courbure pour permettre la focalisation des images et qui porte donc la fonction d'objectif. Finalement, les images se forment au niveau de la rétine qui joue le rôle de pellicule photographique. C'est à ce niveau que le diabète entraîne le plus souvent des dommages.

1.1.1. La rétine :

Anatomie de la rétine :

Est un tissu neuronal, c'est une membrane épaisse d'un quart de millimètre seulement, placée au fond de l'œil, sur sa paroi interne. [68] Organisée en plusieurs couches de cellules, accolés aux cellules pigmentaires et proches de la choroïde, hypersensible. Elle constitue des centaines de millions de cellules nerveuses photo-réceptrices :

- **Les cônes** :(environ 6-7 millions): ces cellules interprètent les couleurs d'une image en la décomposant en 3 couleurs primaires : le rouge le bleu et le vert et l'acceptation des images détaillées. Ils sont en revanche peu sensibles aux différentes intensités lumineuses. [69]
- **Les bâtonnets** : (environ 130 millions): ces cellules analysent la lumière. La couche la plus externe de la rétine comporte des photorécepteurs contenant un pigment photosensible, qui réagit à la lumière par une modification chimique transformant l'énergie lumineuse en énergie électrique. [69]

Ce signal électrique est ensuite transmis au cerveau, via les cellules ganglionnaires contenues dans la couche la plus interne. L'information visuelle est ensuite régénérée par un processus complexe, nécessitant l'aide d'autres cellules. [69]

☀ L'œil est également affecté par l'hyperglycémie. En effet, cinq complications oculaires sont associées au diabète : la cataracte, caractérisée par une opacification du cristallin ; le glaucome, c'est augmentation de la pression intraoculaire ainsi qu'une détérioration du nerf optique ; la rubéose irienne qui consiste en une néovascularisation de l'iris, la neuropathie cornéenne est définie comme étant une perte de sensation et d'innervation de la cornée. et la rétinopathie diabétique est la complication oculaire du diabète la plus fréquente. [70]

2. Définition de la rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique, est une complication indolore du diabète, c'est la première cause de cécité chez les patients de moins de 60 ans. [71] Après 15 ans d'évolution de la maladie environ 2% des patients deviennent aveugles et 15% souffrent d'une déficience visuelle sévère, Caractérisée par l'endommagement de la microcirculation rétinienne et les tissus nerveux au

fond de l'œil. C'est une affection silencieuse pendant de nombreuses années ; elle ne devient symptomatique qu'aux stades de complications. [72]

1.3. Les stades de la rétinopathie diabétique

1.3.1. La rétinopathie diabétique non proliférante :

Pendant la phase non proliférante, les micro-vaisseaux et les vaisseaux rétiniques sont bloqués, causant des régions d'ischémie dans la rétine, ces micro anévrismes entraînent le saignement de ceux-ci ainsi que l'écoulement d'autres fluides dans la rétine. [73], [74]

1.3.2. La rétinopathie diabétique proliférante :

Pendant cette phase, les vaisseaux anormaux sont formés à la surface de la rétine. Ces vaisseaux sont fragiles et peuvent donc entraîner des hémorragies, de plus ; ils sont incapables de bien irriguer la rétine. Parallèlement à la rétinopathie le saignement des vaisseaux peut mener au gonflement ou à l'épaississement de la macula, c'est à dire un œdème maculaire ensemble, la rétinopathie et un œdème maculaire provoquant une diminution de l'activité visuelle ou une perte de la vision. [75]

1.4. Physiopathologie :

La rétinopathie diabétique est une conséquence de l'hyperglycémie et d'autres facteurs liés au diabète, initie une cascade biochimique et des changements physiologiques entraînent le dysfonctionnement de la rétine. [75], [76]

De nombreux mécanismes impliquant ainsi favorisant le déclenchement de quatre voies principalement activées dans la rétinopathie diabétique, leur activation peut mener à des lésions histologiques de la rétine par l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiniques aboutissant à leur obstruction à la proximité des petits territoires de non-perfusion capillaire ainsi créés, des microanévrismes se développent sur les capillaires de voisinage, en plus de maintenir le cercle vicieux d'accumulation des ROS. [75], [77], [78]

1.4.1. Voie des polyols :

Dans les conditions physiologiques, la voie des polyols est inactive. [79] L'hyperglycémie peut entraîner une déviation d'une partie du glucose vers la voie des polyols. Dans des conditions chroniques de l'hyperglycémie, une partie du glucose est réduite en sorbitol par action de l'aldose réductase dont le cofacteur est le NADPH. [80]

Le sorbitol va s'accumuler dans les cellules, de part son incapacité à traverser les membranes, et entraîner de multiples dommages tels que des dommages osmotiques (agent de stress osmotique très actif). Une partie du sorbitol peut être oxydée en fructose par l'enzyme sorbitol déshydrogénase à l'origine de produits avancés de glycation qui est physiologique lors du vieillissement, mais très accentué lors du diabète. Cette liaison est suivie d'une succession de transformation biochimique complexe: le ralentissement du renouvellement des protéines, l'épaississement des membranes basales par l'accumulation des protéines glyquées, la

rigidité des tissus par création de liaisons croisées entre protéines (cross-links), de plus, l'utilisation du NADPH comme cofacteur va entraîner une diminution de la disponibilité de celui-ci pour l'activité de la glutathion réductase, importante pour la formation du glutathion réduit [79], [80], [81]

L'activation de la voie des polyols va ainsi entraîner une augmentation du stress oxydant au sein de la cellule avec une diminution des défenses anti-oxydantes et contribuer ainsi à la pathogénèse ou dysfonctionnement de la rétine ou l'apoptose de différentes cellules de la rétine comme les cellules endothéliales et les péricytes. [75], [82]

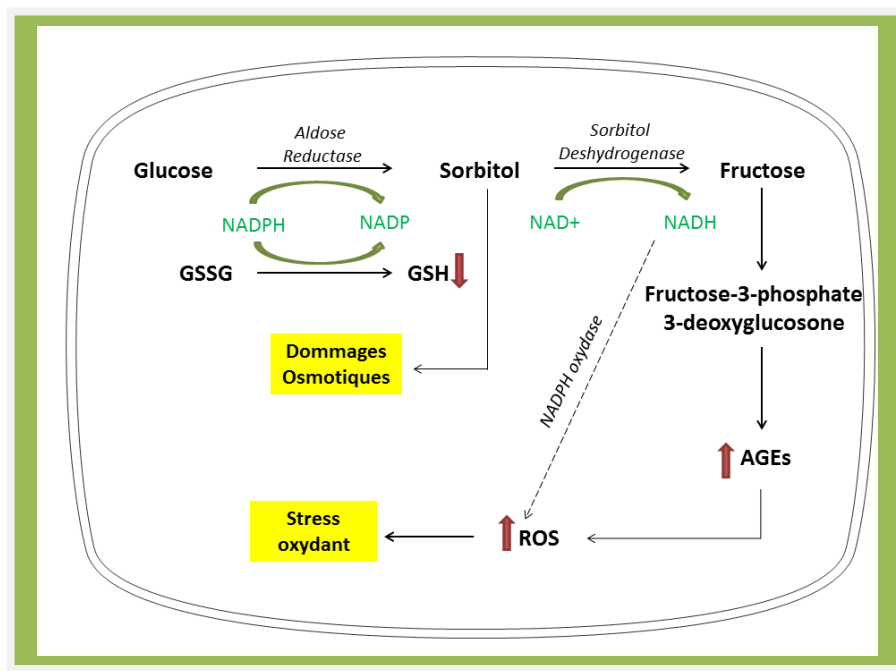


Figure 9 : voie des polyols [79]

1.4.2. voie de formation AGEs :

Les produits avancés de glycation sont particulièrement augmentés au cours du diabète. Ils peuvent être formés à partir de différentes voies: la voie des polyols, la glyco-oxydation ou auto-oxydation du glucose et la glycation représentent différentes voies pouvant conduire à la formation des produits avancés de glycation ou AGE. [83]

De nombreuses protéines peuvent être glyquées. Parmi les plus étudiées, on peut citer l'hémoglobine et l'albumine. L'hémoglobine glyquée (HbA1C) sert de marqueur pour le suivi de la glycémie sur le long terme chez les personnes diabétiques.

La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose :

Une forte concentration de glucose peut conduire à une accumulation de glycéraldéhyde-3-phosphate qui est ensuite converti en méthylglyoxal. Le méthylglyoxal est un précurseur de la formation des AGEs. Normalement le méthylglyoxal est neutralisé par des enzymes, les glyoxalases, qui nécessitent la présence de NADPH. La dépression en NADPH, utilisé par la voie des polyols, fait que le méthylglyoxal ne pourra pas être neutralisé, entraînant ainsi la glycation des protéines intracellulaires. [84]

- **La glycation :**

La glycosylation non enzymatique ou glycation est un phénomène pathologique, intervenant dans des conditions d'hyperglycémie chronique, donnant naissance à des protéines glyquées; la formation des produits avancés de glycation (AGE) correspond à une succession d'étapes réversibles ou non, et dépendantes du temps et de la concentration en sucre. La concentration en glucose étant plus importante chez les sujets diabétiques, on peut supposer que la glycation des protéines sera plus importante. La première étape de la glycation correspond à la réaction entre un ose (glucose, galactose, fructose) et la fonction amine libre d'une protéine pour former une base de Schiff. [79], [85]

Cette réaction est suivie de réarrangements qui vont donner lieu à la formation des produits d'Amadori. Les produits d'Amadori subissent de nombreuses réactions oxydatives formant des intermédiaires réactifs puis aboutissant à la formation de produits finaux de glycation ou AGES [79], [86], [87]

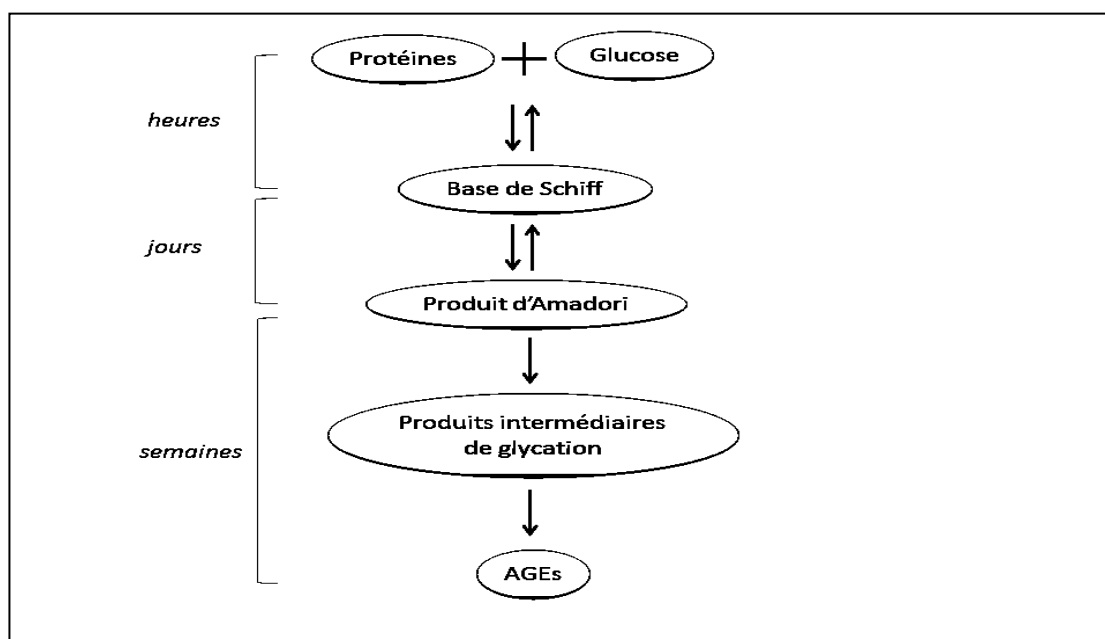


Figure 10 : Les étapes de la glycoxydation dans le temps pour formé les AGE [87]

Ces AGE chez les personnes diabétiques, conduit à des altérations structurales et fonctionnelles des protéines, expliquant leur participation à de nombreux dysfonctionnements cellulaires à l'origine de diverses maladies associées au diabète.

1.4.3. Voie de protéine kinase C :

L'augmentation du glucose va entraîner une augmentation de glycéraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est un précurseur du diacylglycerol, activateur de la PKC. Il a largement été démontré que le diabète entraînait une activation de la voie de la PKC [88], [89]

L'activation de la PKC :

- ✓ Va entraîner à son tour l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) de par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase.
- ✓ Va aussi jouer un rôle dans l'inflammation par le biais de l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFkB. [90], [91], [92]
- ✓ va contribuer à l'installation de l'insulino-résistance via la diminution de l'expression d'endothelial nitric oxide synthase (eNOS). [93]

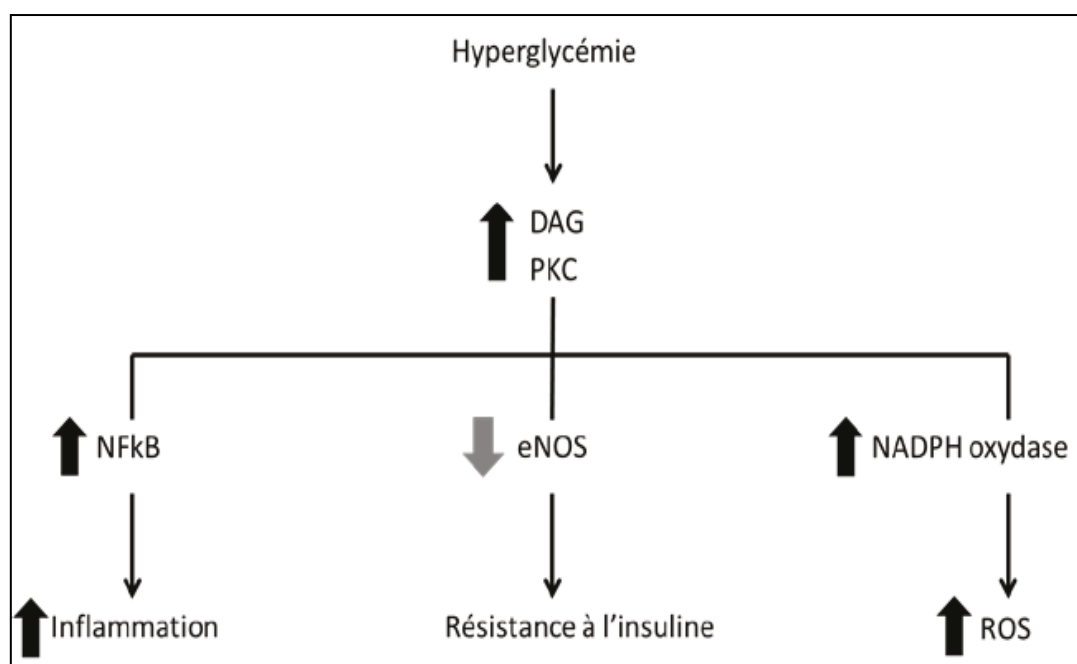


Figure 11 : voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique [90]

1.4.4. Voies des hexoamines :

L'activation de cette voie va aboutir à la formation de protéines O-Glycosylées, N-acetyl glucosamine (O-GlcNac). La O-GlcNac glycosylation est une modification post-traductionnelle qui implique l'addition d'un N-acétyl glucosamine sur un résidu serine ou thréonine des protéines. En condition physiologique, 2 à 3% du glucose est converti en UDP-GlcNac qui est le produit final de la voie de biosynthèse des hexoamines. L'élément limitant de cette voie est la glutamine-fructose 6-Phosphate amino-transférase (GFAT). [94]

En condition d'hyperglycémie, l'expression de la glutamine-fructose 6-Phosphate amido-transférase (GFAT) est augmentée. [95] La glucosamine-6-phosphate ainsi formée est transformée en UDP-GlcNac. L'UDP-GlcNac est le substrat de l'enzyme O-GlcNac transférase (OGT) qui va catalyser la formation de protéines O-GlcNac.

Activation de cette voie va entraîner une augmentation de la generation des ROS constribuée a l'installation d'un stress oxydant .de plus, l'accumulation des protéines modifiées par l'O-

GlcNAc glycosylation joue un rôle dans les complications et l'apparition de maladies associées au diabète. [96], [97]

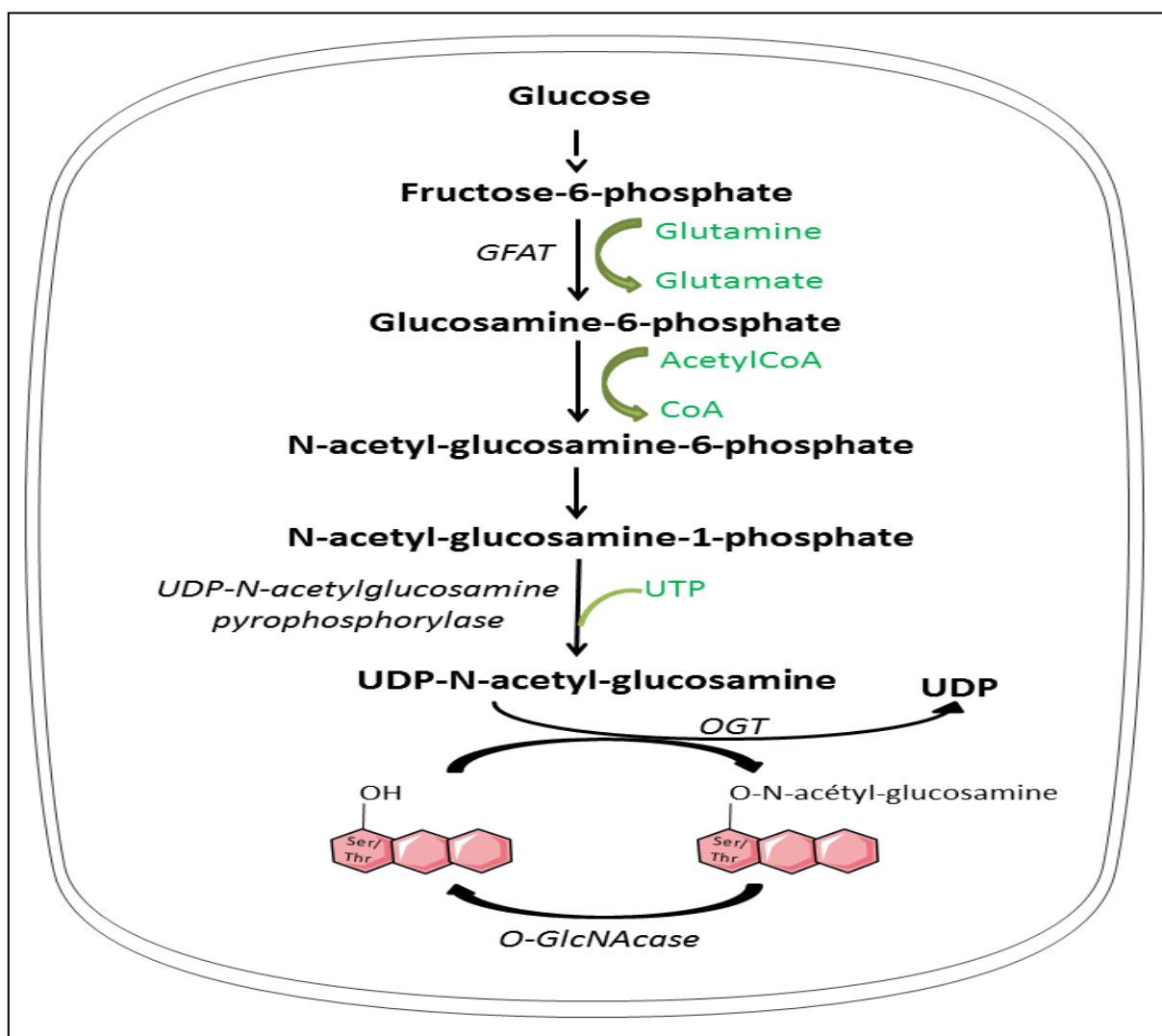


Figure 12 : voie des hexasamines [95]

☀ L'activation de ces voies métaboliques peut conduire les cellules de la rétine comme les cellules endothéliales et les péricytes vers l'apoptose, ces changements métaboliques et biochimiques dans la rétine sont responsables du développement et de la progression de la rétinopathie diabétique et aussi la présence d'inflammation chronique à un niveau faible ainsi que l'augmentation de VEGF (vascular endothelial growth factor) dans la rétine diabétique, ils contribuent également à son développement, de plus la présence de l'hypoxie dans la rétine suite à l'occlusion de vaisseaux rétiniens qui joue un rôle très important dans la stimulation de la neo-vascularisation et dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Finalement l'augmentation du stress oxydatif liée à l'hyperglycémie chronique en fait l'augmentation des ROS dans la rétine diabétique et active les différentes voies précoces qui sont responsables du dysfonctionnement rétinien.

2. La néphropathie diabétique (NpD) :

2.1. Les Reins :

Les reins sont des organes primordiaux, de petite taille disposés en paires et qui ont la forme de deux haricots. Ils sont situés sous le thorax, à l'arrière de l'abdomen. [98]

2.1.1. Anatomie :

Un rein d'un individu sain adulte mesure en moyenne 12 cm de longueur, 6cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. [99]

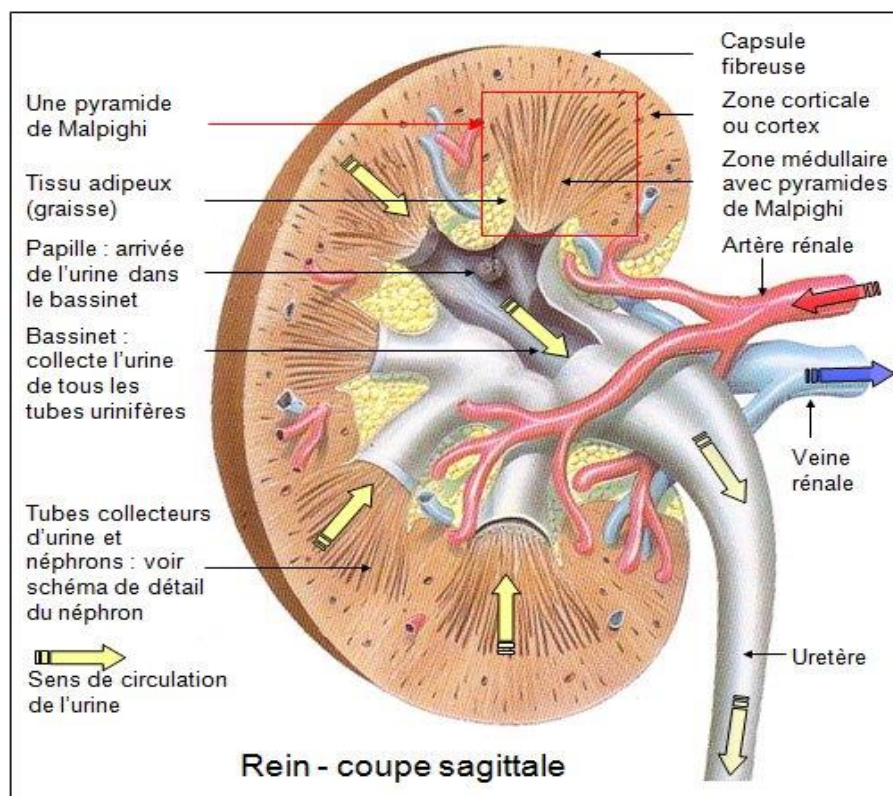


Figure 13 : coupes longitudinale du rein [100]

Le néphron :

Chaque rein contient plus d'un million de néphrons minuscules, les unités structurales et fonctionnelles des reins qui assurent la formation de l'urine. [101], [102] Le néphron comporte deux parties physiologiquement et anatomiquement distinctes :

- Le tube contournée proximal : épithélium cubique simple comprenant des microvillosités pour augmenter la surfaces des échanges (site principale de réabsorption et de la sécrétion tubulaire). [101], [102]
- L'ance de Henle bronches ascendante et descendante joue un rôle dans le mécanisme de concentration de l'urine. [101], [102]
- Le tube contourné distal : plus court que le tube contourné proximal contient des cellules sensorielles spécialisées sensibles à la concentration de Na Cl, et qui forment la maculla

Desna réalise une partie de réabsorption et de sécrétion tubulaire ; rejoint le canal collecteur qui draine la pyramide rénale. [101], [102]

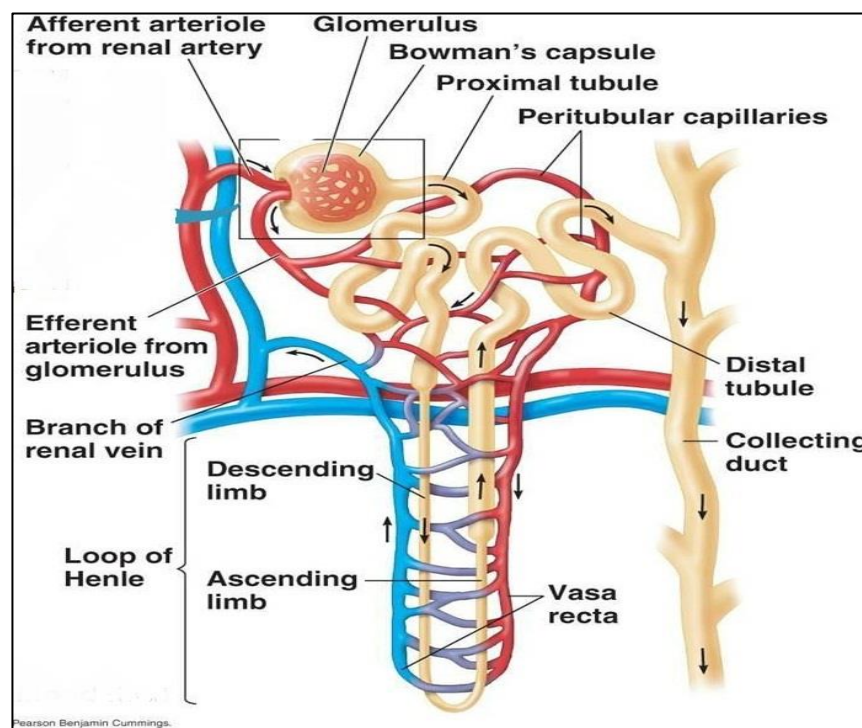


Figure 14 : anatomie du néphron [103]

Le glomérule :

C'est une touffe compacte d'anses capillaires inter-connectées appelées aussi capillaires glomérulaires situées dans le corpuscule rénal (corpuscule de Malpighi). Elle reçoit du sang par artériole appelées artériole afférente. Le glomérule fait saillie dans une capsule remplie de liquide appelé corpuscule de Bowman

Le couple glomérule et capsule de Bowman forment le corpuscule rénal. Quand le sang traverse le glomérule près de 20 % du plasma est filtré dans la capsule de Bowman, le reste quitte le glomérule par l'artériole efférente. [104]

2.1.2. Physiologie du néphron :

✓ La filtration glomérulaire :

La filtration est le mouvement du sang vers la lumière du néphron, la filtration a lieu uniquement dans le corpuscule rénal, où les parois des capillaires glomérulaires et de la capsule de Bowman sont agencées de manière à permettre le flux net du liquide. [105]

Au passage du sang dans le glomérule, de l'eau et des substances dissoutes, à l'exception des protéines, normalement près de 20 % du plasma qui entre dans le glomérule est filtré, la filtration glomérulaire est la 1^{ère} étape de la formation de l'urine. [106]

✓ La réabsorption tubulaire :

La réabsorption est le retour vers le sang capillaire péri tubulaire de substances contenues à l'intérieure de la lumière du tubule, dans l'urine primitive. [105]

La majeure partie de la réabsorption a lieu dans les tubules proximaux. Une petite partie de la réabsorption s'effectue dans les segments distaux des néphrons. Cette dernière régulée, ce qui permet aux reins de renvoyer des ions et de l'eau dans le plasma de façon sélective pour maintenir l'homéostasie. [106]

En second lieu, le passage massif des ions et de l'eau dans le tubule par filtration simplifier leur régulation. Si les substances filtrées qui atteignent le néphron distal ne sont pas nécessaires pour maintenir l'homéostasie, elles passent rapidement dans l'urine. [106]

La réabsorption peut être active ou passive :

- Passive : elle s'effectue par simple diffusion à travers la paroi tubulaire en fonction du gradient de concentration, exemple : la réabsorption de l'urée.
- Active : elle exige une dépense d'énergie avec consommation d'oxygène, exemple : la réabsorption sodique. [107]

✓ La sécrétion tubulaire :

La sécrétion est au contraire l'extraction de molécules particulières contenues dans le sang et leur passage dans l'urine primitive du tubule. Bien que la sécrétion soit, comme la filtration glomérulaire, le passage de substances du sang vers le tubule, est un processus plus sélectif, qui utilise habituellement des transporteurs membranaires pour déplacer des molécules à travers l'épithélium du tubule. [105]

☀ Des maladies diverses et multiples peuvent porter préjudice au fonctionnement du rein il peut s'agir de réactions immunitaires, d'infection, hypertension artérielle, et d'autres causes de trouble apparaissent sous la forme d'une déficience des néphrons qui sont la cible des lésions irréversibles. [108]

2. 2. Définition de la Néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique, également connue comme le syndrome de WILSON-KIMMELSTIEL et la glomérulonéphrite inter-capillaire, est une maladie rénale progressive causée par angiopathie des capillaires dans les glomérules rénaux, une atteinte des petits vaisseaux des glomérules du rein; elle est définie cliniquement comme la présence d'une micro-albuminurie ou d'une néphropathie patente chez un patient atteint de diabète en l'absence d'autres indicateurs de néphropathie. [109], [110]

2. 3. Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique :

Le Stade 1 : Correspond à un syndrome hypertrophie– hyperfonction : Il est caractérisé par une hyperfiltration glomérulaire (augmentée de 30 à 40%); présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins. [111], [112]

Le Stade 2 : Correspond, à la néphropathie silencieuse « pré-clinique » : Dans la majorité des cas, à une phase latente ou silencieuse; Il débute après quelques années d'évolution du diabète et peut persister plusieurs décennies; Il est caractérisé par l'apparition de lésions histologiques rénales minimales, sans traduction clinique. [111], [112]

Le Stade 3 : Ou néphropathie débutante, « incipiens » : Est caractérisé par l'apparition de signes de néphropathie, après au minimum 5 ans d'évolution du diabète, mais le plus souvent après 10 à 20 ans. Elle concerne alors 30 à 40 % des diabétiques de type 1. Il est défini par la présence d'une microalbuminurie correspondant à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h mais inférieure à 300 mg/24 h (ou > à 20 mg/L mais < à 200 mg/L). [112], [113]

Le Stade 4 : La néphropathie manifeste « patente » : On retrouve la néphropathie clinique proprement dite, avec une protéinurie macroscopique supérieure à 300 mg/24 h (mise en évidence par les bandelettes réactives urinaires) et une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire et hypertension artérielle. [112], [113]

Le Stade 5 : Correspond à l'insuffisance rénale préterminale ou terminale : état irréversible aboutissant à un traitement substitutif par dialyses itératives et/ou transplantation. La protéinurie diminue et la fonction rénale s'effondre. En l'absence de prise en charge, ce stade survient 10 à 15 ans après l'apparition du stade 3. [112], [113]

2. 4. Physiopathologie :

Le degré de contrôle glycémique détermine l'apparition de la néphropathie diabétique. Les mécanismes de toxicité du glucose commencent à être connus. Un grand nombre de protéines circulantes ou structurales sont modifiées, le glucose interagit avec les acides aminés des protéines pour donner des produits de glycation (AGE) le plus connu étant l'hémoglobine glyquée. Les produits de glycation simples sont réversibles lorsque la glycémie est contrôlée, mais en présence d'une hyperglycémie constante, des réactions spontanées non enzymatiques entre le glucose, les lipides et les protéines surviennent et aboutissent à des produits terminaux de glycation avancée (AGE : Advanced Glycation end products). [114] Ces AGE sont pratiquement irréversibles et s'accumulent dans le rein diabétique. Ces produits réagissent avec des récepteurs (RAGE) présents à la surface des macrophages et des cellules endothéliales. [115] Les macrophages libèrent alors des cytokines favorisant la fibrose et le remodelage du parenchyme Rénal.

L'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'élévation de la pression capillaire glomérulaire interagit avec les effets de la glycation et induit des modifications glomérulaires notamment la prolifération mésangiale avec l'accumulation de la matrice extracellulaire et l'épaississement de la membrane basale [116]

2. 4.1. Oxyde nitrique (NO) :

Le NO est un puissant vasodilatateur qui régule le flux sanguin régional. Et agit également comme un puissant modulateur de la fonction rénale [117], [118] L'enzyme NO-Synthase catalyse la conversion de la L-arginine en citrulline et en oxyde nitrique; utilise comme cofacteur le NADPH, au cours de diabète expérimental du rat, des études en démontrent qu'il semble bien qu'une diminution de l'activité de la NO synthase endothéliale puisse diminuer le taux rénal en oxyde nitrique [119]; soit par défaut de synthèse, soit par défaut de sécrétion, ou bien une diminution de la sensibilité à l'oxyde nitrique. La baisse de la synthèse du NO est aussi altérée par une production exagérée de l'anion super-oxyde qui réagit rapidement avec NO pour former du peroxyde nitrique ONOO-. [120] Dans tous les cas, la conséquence est une vasoconstriction permanente des microvaisseaux et donc une hypoxie tissulaire favorise le développement de la néphropathie diabétique [119]

4.2.2. Stress oxydatif :

Dans la néphropathie diabétique, l'hyperglycémie induit une production accrue de radicaux libres majorant la peroxydation des lipides. Comme pour l'athérosclérose, les LDL oxydés stimulent le recrutement des macrophages au niveau du mésangium via la sécrétion des facteurs de croissance, stimule la production du collagène à l'origine de la glomérulo-sclérose diabétique par épaissement des membranes basales glomérulaires et tubulaires avec prolifération de la matrice extracellulaire. [121], [122]

4.2.3. Cytokines et facteurs de croissance :

Divers facteurs de croissance, cytokines-chimiokines et substances vaso-actives ont été impliqués dans les modifications structurelles associées à la néphropathie diabétique. [122] Le VEGF exprimé dans les podocytes, les tubes distaux et le tube collecteur.

Une étude a montré que la neutralisation du VEGF diminue la protéinurie à la moitié dans un modèle de néphropathie diabétique [123], [124] L'hyperglycémie et les AGE, la protéinurie pourraient entraîner une expression accrue de molécules pro-inflammatoires telles que les chimiokines dans les podocytes et les cellules tubulaires, puisque les cellules mononuclées infiltrantes libèrent des protéases et des cytokines profibrogéniques comme le TGF- β , ces infiltrats pro-inflammatoires contribuent à la destruction irréversible des néphrons dans la néphropathie diabétique. [125]

4.2.4. L'Hypoxie :

L'hypoxie joue un rôle important dans la pathogenèse des maladies rénales chroniques. [126] Un ensemble de travaux suggère la présence d'une hypoxie chronique intra-rénale au cours de la néphropathie diabétique qui permet d'induire la transcription génique de nombreux gènes dont ceux de l'érythropoïétine, et des transporteurs du glucose GLUT. Ce qui renforce l'activation des systèmes intracellulaires impliqués dans la néphropathie diabétique. [114]

3. La neuropathie diabétique (ND) :

3. 1. Le système nerveux :

Le système nerveux humain est formé d'un vaste réseau de tissus spécialisés, comme le cerveau, la moelle épinière et les nerfs qui permettent de relier entre eux et de contrôler tous les organes du corps. [127]

Le système nerveux est le système qui gère et assure la coordination des fonctions vitales, les actions et les réactions du corps par rapport à son environnement. Ce sont des séries de décharges électriques qui, par l'intermédiaire des neurones (ou cellules nerveuses), transmettent les informations en provenance et à destination du cerveau. [127], [128]

3. 1. 1. Anatomie :

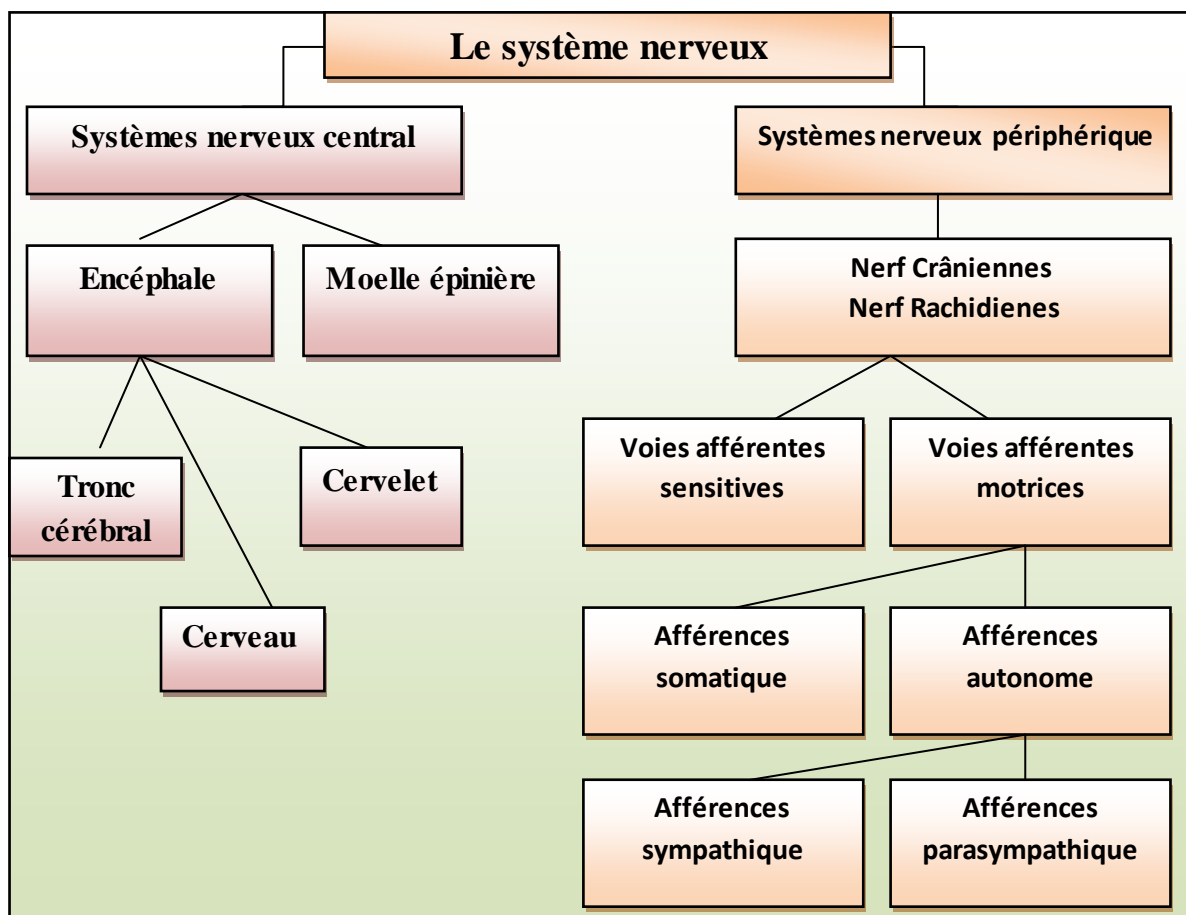


Figure 15 : les différentes parties du système nerveux

Dans le rôle des nerfs autonomes qui contrôle les activités involontaires comme le rythme cardiaque ou la digestion. Les nerfs sensoriels acheminent les sensations du toucher, du chaud et du froid et de la douleur vers le cerveau. Les nerfs moteurs enfin, transmettent des messages au cerveau afin de permettre aux muscles utilisés dans les mouvements de se contracter.

Neurone :

C'est une cellule excitable constituant l'unité fonctionnelle de base du système nerveux. Le neurone apparaît sous une multitude de formes et de tailles mais aussi de spécialisations fonctionnelles et de particularités métaboliques. [129]

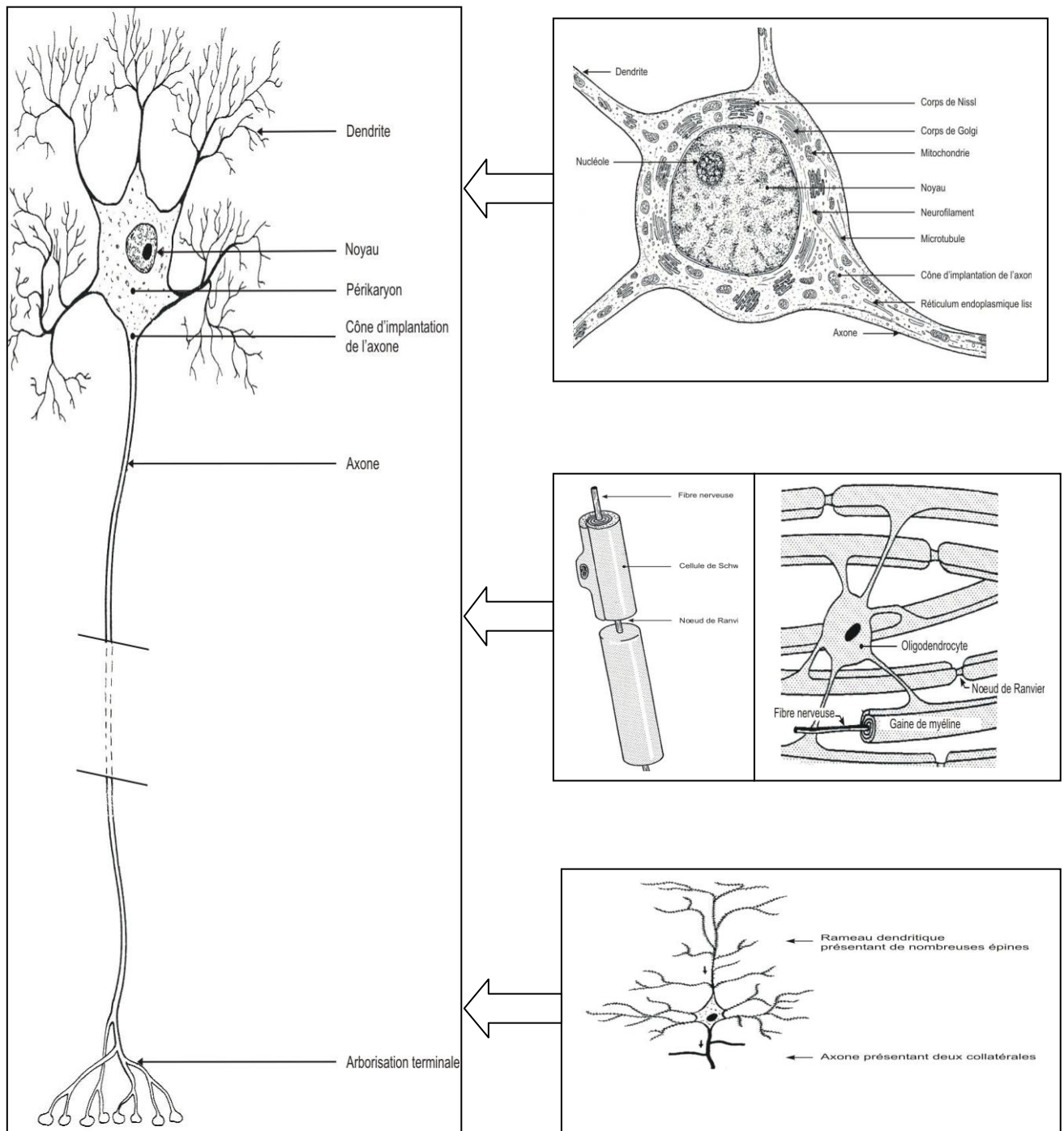


Figure 16 : les constitutions de neurone [130]

3. 2. Définition de la Neuropathie diabétique :

la neuropathie diabétique est probablement la complication la plus fréquente et spécifique du diabète, [131] jusqu'à 50 % des diabétiques à des degrés divers la prévalence de (ND) varie selon l'ancienneté et l'intensité de l'hyperglycémie chronique ;c'est une complication associant des perturbation à la fois des fibres nerveuses et des micro-vaisseaux (vasa nervosum) touchant tout le système cerveau aussi bien les nerf périphérique que le système autonome. [132], [133]

3. 3. Les différents types de neuropathie : [134]

Type de neuropathie	Caractéristiques
Neuropathies distales et symétriques	la plus fréquenté (90%), souvent asymptomatique _ neuropathies mixtes sensitivo- motrices (70%) _ polyneuropathies sensibles pures (30 %) _ polyneuropathies symétriques et distales à prédominance motrices
Les neuropathies symétriques proximales motrices	Rare, diabétique de type 2 âgé; Installation progressive, insidieuse; déficit moteur au niveau des racines des membres (quadriceps), faiblesse musculaire; réflexes rotuliens faibles/abolis
Les neuropathies focales et multifocales	installation rapide, hyperalgique, après 40 ans atteinte: Nerfs crâniens; Membres supérieurs ; Tronc ; Membres inférieurs
Neuropathie autonome	

3. 4. Physiopathologie :

Le diabète est un trouble dû à un taux élevé de glycémie (quantité excessive de glucose dans le sang). La neuropathie diabétique est une maladie qui apparaît lorsque le système nerveux est dérégulé ou physiquement endommagé à cause d'une forte glycémie.

Le glucose en excès est métabolisé en sorbitol puis en fructose; chez le diabétique, le sorbitol en excès s'accumule dans la membrane basale des capillaires endo-neuronaux et participe à l'altération et le rétrécissement des vasa vasorum qui vascularisent les neurones. [135]

L'activation en excès de l'aldose-réductase induit un déficit en myo-inositol dans les cellules de Schwann, altérant la conduction nerveuse ; Lors qu'ils sont abîmés, ces vaisseaux sanguins peuvent libérer des éléments nocifs pour les nerfs, provoquant ainsi leur altération, voire leur incapacité à obtenir suffisamment d'oxygène. [135], [136]

Un taux de glucose trop élevé peut même provoquer une réponse immunitaire vis-à-vis du revêtement protégeant le contour des axones nerveux (myéline) et diminuer ou modifier les décharges électriques, transmises.

*Macro
angiopathie*

I. Le système cardiovasculaire (SCV) :

Le système cardiovasculaire est composé d'une double pompe (le cœur), d'un liquide circulant (le sang) et de deux circuits de transport : la circulation systémique qui permet la distribution des nutriments et de l'oxygène vers les différents organes, excepté les poumons, et la circulation pulmonaire qui permet au sang d'être réoxygéné au contact des alvéoles pulmonaires et débarrassé du dioxyde de carbone.[137] Ces circulations sont composées de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur.

1. 1. Le cœur :

Le cœur est un organe musculaire creux ; c'est le moteur du système cardio-vasculaire encore appelé myocarde, muscle strié qui se contracte automatiquement dit essentiel car le corps ne peut pas fonctionner en son absence.

1. 2. Anatomie :

Le cœur est situé dans le thorax entre les deux poumons, il repose sur le diaphragme dans le médiastin antérieur, derrière le sternum et en avant de la colonne vertébrale. [138] de poids 270 g et environ 12 cm de longueur chez l'adulte. [139]

Comporte 4 cavités associées deux à deux (Oreillettes et ventricules) avec un tissu spécifique qui s'appelle le tissu nodal pourvu de qualités électriques ; il est vascularisé par les artères et les veines coronaires. [138]

Le cœur est recouvert du péricarde et a une forme pyramidale, triangulaire. La pointe de cette pyramide est l'apex du cœur, et la base en arrière est représentée par les faces postérieures des oreillettes. [138]

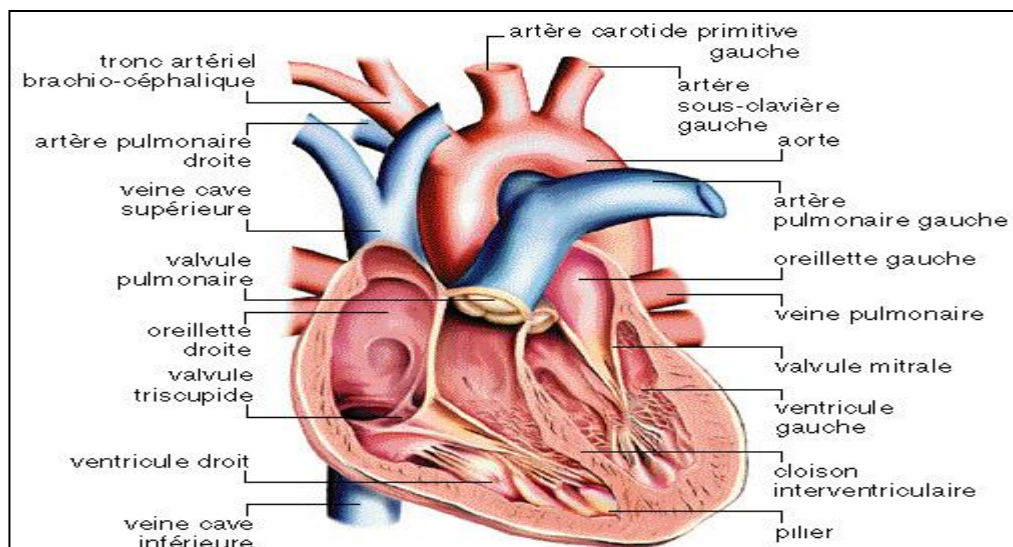


Figure 17 : anatomie du cœur [140]

1. 3. Physiologie :

À contraction rythmique dont la fonction est d'assurer la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux ; agissant comme une double pompe aspirante et refoulante pour apporter l'oxygène et nutriment aux tissu par deux type de circulation pulmonaire et systémique [141]

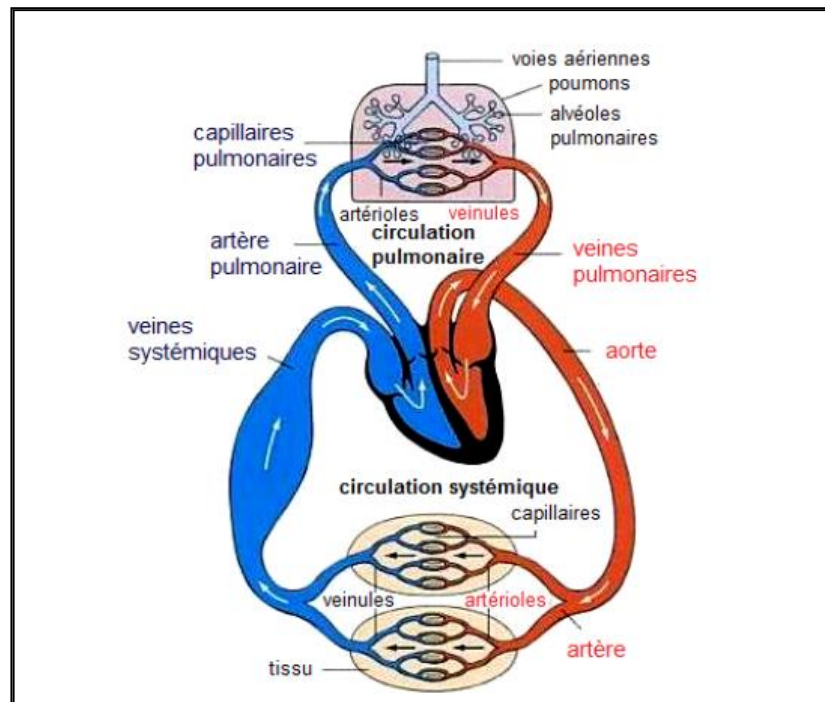


Figure 18 : physiologie et distribution sanguines [142]

2. Physiopathologie :

Le patient diabétique présente un sur croît de risque cardiovasculaire dès la découverte de la maladie ; Le diabète touchent toutes les artères de l'organisme par l'altération qui concerne les effets propres de l'insuline au plan cardiovasculaire, rappelons que son action essentielle est d'exercer un effet vasodilatateur médié par l'activation de la NO-synthase. [143]

La dysfonction endothéliale est une étape précoce du processus d'athérogenèse; c'est une anomalie commune et précoce chez les patients diabétiques. Elle est même observée dans les états pré-diabétiques, en relation avec l'insulino-résistance. [143]

Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glyco-protéiques ; Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs. [144]

3. L'effet de l'hyperglycémie sur les artères :

Une des voies essentielles implique la dysfonction endothéliale comme pour la micro-angiopathie. Une altération de la vasomotricité endothélium-dépendante a bien été mise en évidence au niveau des artères de moyen et gros calibre chez les patients diabétiques [145],[146]

Dans des conditions expérimentales, l'augmentation de la concentration de glucose dans le milieu induit des altérations endothéliales au niveau des anneaux aortiques de lapins normaux; de même, l'hyperglycémie aiguë altère la fonction endothéliale chez l'homme normal. [147] L'augmentation du stress oxydant associée à l'hyperglycémie chronique est sans doute en cause, les AGE pourraient aussi exercer des effets vasculaires délétères en induisant des anomalies de la fonction matricielle extracellulaire et en affectant la structure et la fonction des gros vaisseaux [148], [149]

4. Les artères coronaires :

Les deux artères coronaires naissent à la racine de l'aorte, juste au dessus des valves sigmoïdes aortiques, à partir de deux orifices: les ostia coronaires. L'artère coronaire gauche est composée de 3 segments: le tronc commun, l'artère inter ventriculaire antérieure et l'artère circonflexe. Elle vascularise le coeur gauche, une partie du SIV et la branche gauche du faisceau de Hiss L'artère coronaire droite composée de 3 segments, se prolonge par l'artère inter ventriculaire postérieure. Cette coronaire vascularise le coeur droit, le noeud sinusal, le tronc du faisceau de Hiss et la branche droite du faisceau de Hiss. [150]

❖ Structure d'une artère normale :

La paroi artérielle est constituée de trois tuniques superposées :

- ✓ **L'intima:** est la tunique interne
- ✓ **La média :** est la tunique intermédiaire.
- ✓ **L'adventice:** est la tunique externe. [151]

5. Maladies coronariennes :

Elles résultent d'un rétrécissement des artères du cœur (artères coronaires). Ce phénomène altère la circulation sanguine; le sang n'arrive plus normalement vers le muscle cardiaque, ce qui provoque une angine de poitrine caractérisée par des douleurs au niveau du thorax. Si une des artères est totalement bouchée, survient alors un infarctus du myocarde (crise cardiaque)

6. Physiopathologie :

La pensée conventionnelle quant à la relation entre le diabète et la maladie cardio-vasculaire est que le diabète causerait une dysfonction contractile du myocarde via l'accélération du développement de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle.

Certains changements ou altérations métaboliques reliés au diabète, à savoir l'augmentation des acides gras non-estérifiés (AGNEs), la présence d'une altération de l'action de l'insuline et d'une hyperglycémie peuvent être considérés comme étant des événements déclencheurs de ce

phénotype cardiaque associé au diabète qui induisant la résistance à l'insuline et en affectant la contractilité myocardique et dans certains cas, promouvant la mort cellulaire des cardiomyocytes. [152]

De plus, l'hyperglycémie peut mener à des altérations structurelles et fonctionnelles du myocarde via certains médiateurs tels que :

- l'augmentation des produits finaux de la glycation avancée (AGEs), qui diminue de la libération de calcium provenant du réticulum sarcoplasmique; une diminution de la contractilité myocytaire et une altération du remplissage ventriculaire.
- l'augmentation du flot d'hexosamine et de polyols, et l'activation de la protéine kinase C (PKC) [152]. qui fait augmenter de la rigidité ventriculaire ainsi qu'une augmentation de l'apoptose myocytaire (polyol) [152]

7. Athérosclérose :

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires; le tout s'accompagnant de modifications de la media. [153]

7. 1. La formation de plaque de l'athérome :

Normalement l'endothélium est athrombogène, c'est à dire qu'il évite que les plaquettes se fixent sur la paroi.[154] Par contre le cholestérol circulant, lui, peut traverser l'endothélium et en ressortir lorsqu'il y en a beaucoup, Si il y en a beaucoup qui rentrent, il va être oxydé par les radicaux libres et il ne pourra plus retourner dans les vaisseaux.; Cela provoque une dysfonction endothéliale [155] (diminution des capacités vasodilatatrices et anti -thrombotiques)

L'endothélium va attirer toutes les cellules thrombogènes, et notamment les plaquettes qui vont passer dans l'intima et transformer les monocytes en macrophages qui vont bouffer du cholestérol et devenir des grosses cellules spumeuses. [156], [157]

Les cellules musculaires lisses vont mutées du au LDL oxydés et migrer de la média vers l'endothélium et vont sécréter des facteurs de croissance, collagène qui entourent les cellules spumeuses au sein de l'intima qui est devenu inflammatoire.Ca va donner une bouillie infame plaque athéromateuse. [158], [159], [160]

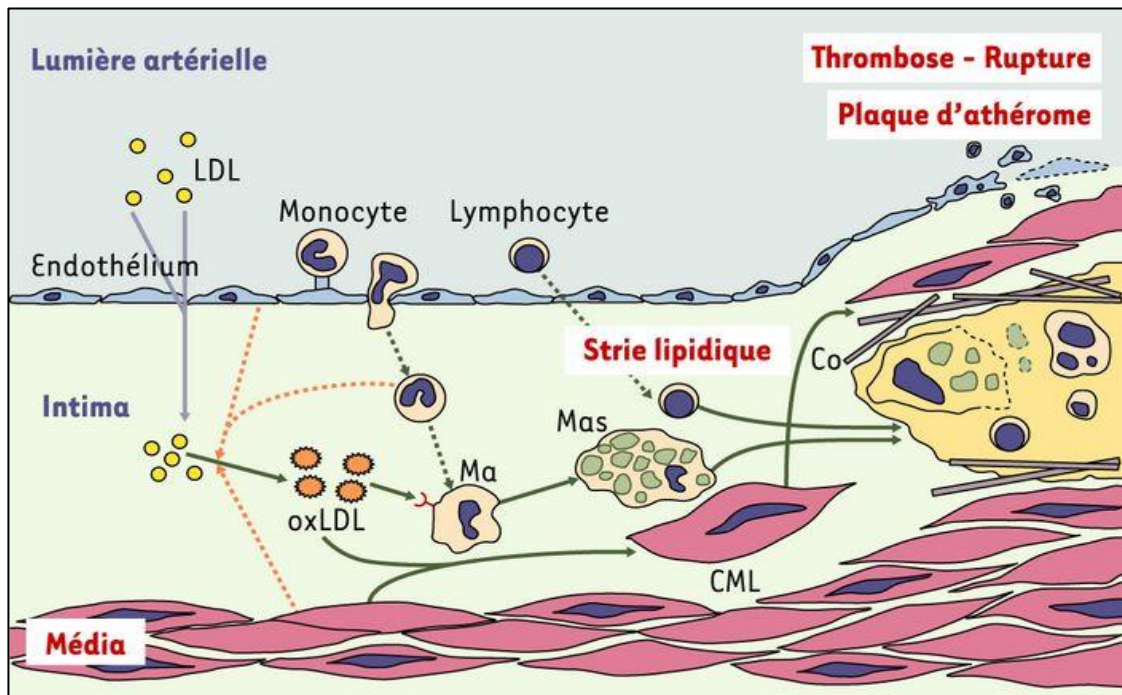


Figure 19 : formation de la plaque d'athérome [161]

II : Accident Vasculaire Cérébral :

1. Définition :

Un accident vasculaire cérébral est défini par un déficit neurologique d'arrêt brutal de l'irrigation d'une partie du cerveau. Il survient lors de l'obstruction (accident ischémique) ou de la rupture d'une artère cérébrale (accident hémorragique). [162]

2. Physiopathologie :

L'accident vasculaire cérébral est causé par une diminution voire un arrêt brutal du débit sanguin dans les branches du réseau vasculaire en liaison avec le vaisseau subissant une rupture de sa paroi qui résulte une hémorragie cérébrale; ou un blocage partiel ou total par un caillot dans le cas d'un infarctus cérébral. Ainsi, les cellules nerveuses alimentées par ces branches sont privées soudainement d'oxygène et de sucres, ce qui provoque en quelques minutes leur détérioration ou leur mort. Chaque minute qui passe voit la destruction de deux millions de neurones. [163]

2. 1. AVC ischémiques :

80% des AVC. Ils sont dus à l'occlusion d'une artère cérébrale ou à destination cérébrale ce qui prive le cerveau de glucose et d'oxygène. [164] (voire la figure 20)

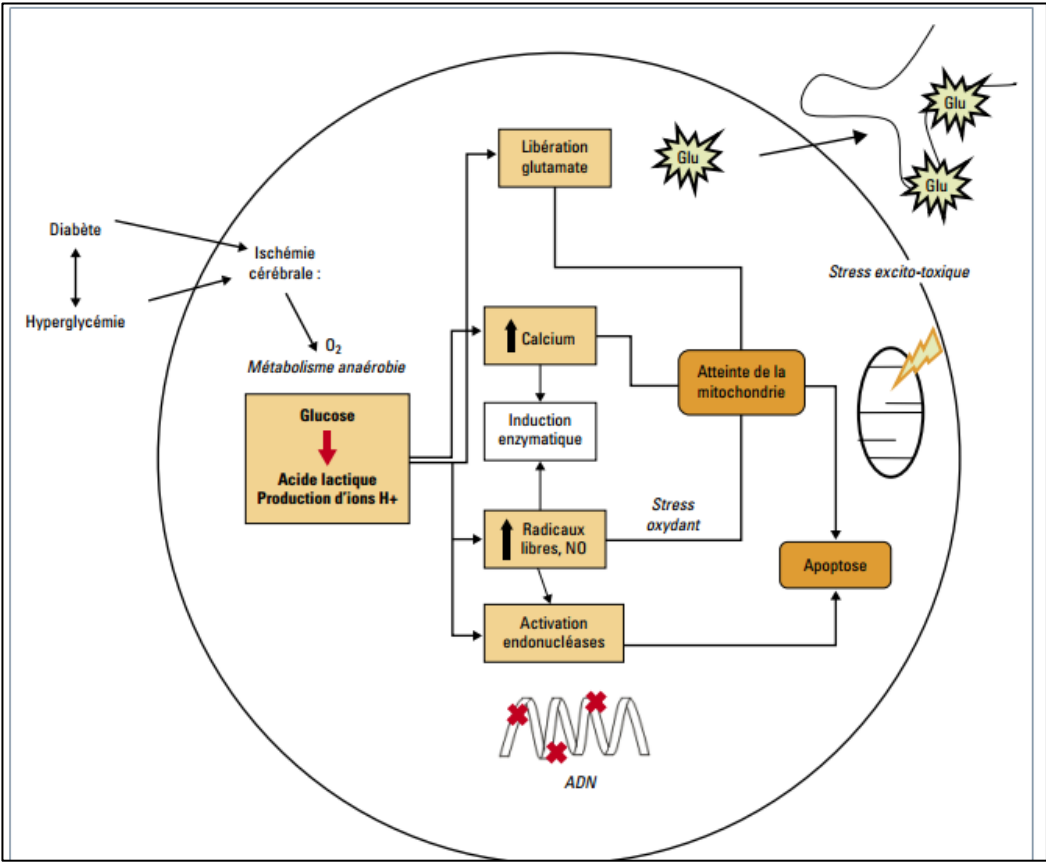


Figure 20 : Mécanismes cellulaires impliqués dans la mort neuronale d'origine ischémique favorisée par l'hyperglycémie. [165]

L'occlusion est surtout le fait d'un caillot sanguin local ou formé par embolie ou d'une plaque d'athérome. Il existe d'autres causes, plus rares, telles qu'une tumeur ou une dissection de la paroi de l'artère en résulte une AVC hémorragique. [164]

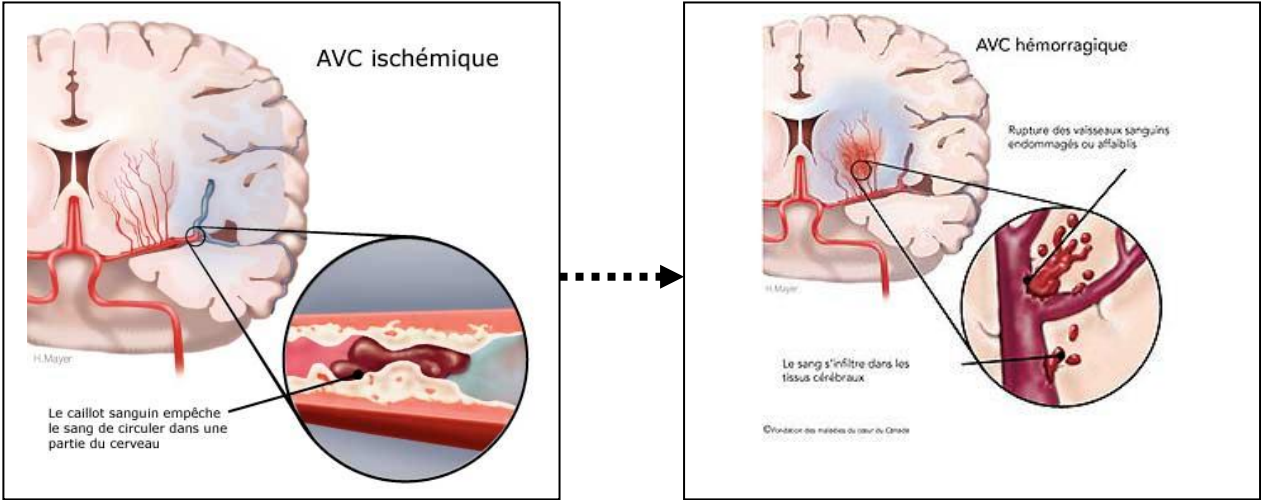


Figure 21 : AVC ischémique et AVC hémorragique provoqué par le diabète [166]

III. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou artérite (AOMI) :

1. Définition :

L'AOMI est définie comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères destinées aux membres inférieurs. Elle se caractérise par la présence de sténoses ou d'occlusions dans les artères qui assurent la vascularisation de ces membres; nous traiterons ici uniquement de l'artériopathie d'origine athérosclérose. Cette dernière est une pathologie fréquente, qui représente l'expression locale d'une maladie générale dont le pronostic est conditionné par les complications cardiaques et cérébro-vasculaires, ils en résultent une ischémie aggravée par le diabète d'une manière silencieuse. [167]

2. Anatomie :

Les artères qui irriguent les membres inférieurs et dont l'atteinte se traduit par une manifestation de l'AOMI sont représentées par l'aorte sous-rénale et ses branches de bifurcation. [167]

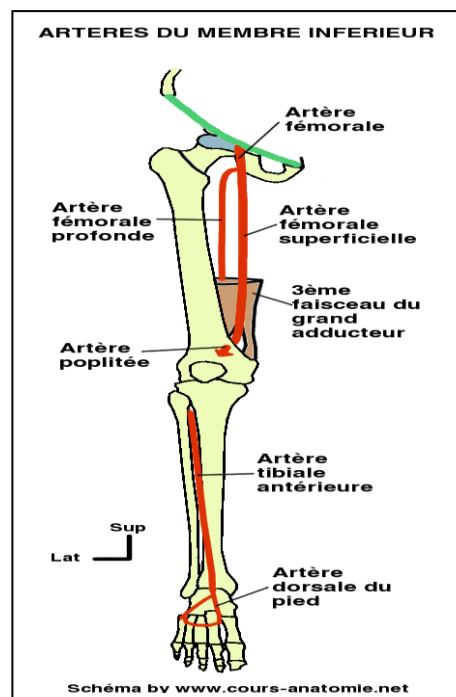


Figure 22 : anatomie des artères des membres inférieures [168]

3. Physiopathologie :

L'AOMI est une des manifestations de l'athérosclérose, maladie dégénérative qui touche toutes les artères de l'organisme. Elle n'est donc généralement pas isolée mais s'accompagne d'une atteinte symptomatique ou non d'autres territoires. Sur un plan évolutif, les lésions

d'athérosclérose se caractérisent tout d'abord par des stries lipidiques, petites macules jaunâtres soulevant l'intima. L'évolution se fait vers la formation de plaques plus ou moins scléreuses et riches en lipides. Ces plaques se calcifient, et finissent par s'ulcérer, lésions qui favorisent la formation de dépôts fibrino-plaquettaire et de thrombi cruoriques. Par ailleurs elles rétrécissent la lumière artérielle et finissent par provoquer une oblitération complète du Vaisseau, oblitération parfois brutalement accélérée par la formation d'un thrombus. [169]

Les plaques athéroscléroses se localisent avec une plus grande fréquence au niveau de l'aorte sous-rénale, de la terminaison de l'artère fémorale superficielle et à l'origine de l'artère tibiale postérieure. La 2^{ème} localisation de prédilection concerne les artères iliaques. Dans le cas particulier où l'AOMI est principalement liée au diabète, ce sont les artères de jambe qui sont atteintes avec prédilection. [170], [171]

Au début de la maladie le patient est asymptomatique, le retentissement hémodynamique des lésions artérielles étant minime. Puis lors d'un effort, le flux sanguin est réduit ce qui entraîne une souffrance tissulaire et l'apparition du symptôme de claudication : c'est le stade d'ischémie d'effort. L'évolution se fait parfois vers une souffrance tissulaire permanente, le flux sanguin étant très réduit. [167], [171]

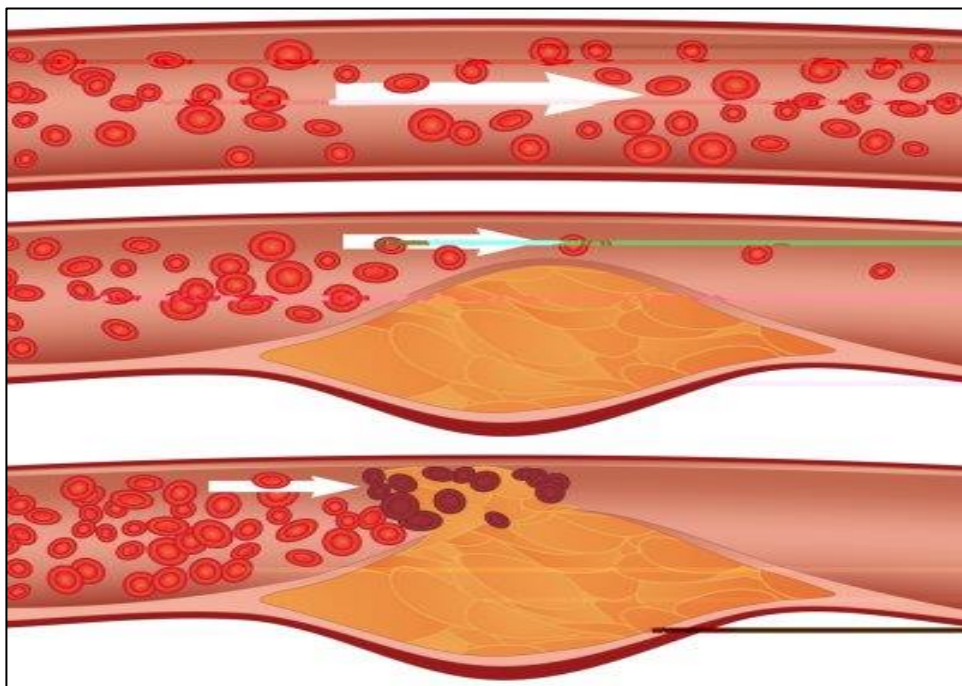


Figure 23 : athérosclérose et réduction du flux sanguines [172]

*Autres
Complications*

I. Pied diabétique :

1. Définition :

C'est une complication chronique de diabète particulièrement fréquente, on l'appelle le carrefour des complications qui regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques atteignant le pied par des lésions cutanées et ostéo-articulaires en raison des atteintes vasculaires, neurologiques et infectieuses qui touchent particulièrement les extrémités distales des membres inférieurs.

2. Physiopathologie :

Sur le plan physiopathologique, trois grands mécanismes sont à l'origine ou participent à l'évolution d'un trouble trophique, ce sont la neuropathie périphérique, l'artériopathie des membres inférieurs et l'infection.

2. 1. Rôle de la neuropathie :

La neuropathie sensitive ou motrice est une complication particulièrement fréquente et précoce du diabète, elle toucherait en moyenne 30% des patients. Elle est tenue pour responsable d'environ 60% à 80% des ulcères chez les diabétiques et participe à leur développement par ses composantes sensitivomotrices et végétatives. La neuropathie est marquée par la perte de la sensibilité thermo-algique responsable de lésions traumatiques indolores. La perte de ce signal d'alarme explique le retard diagnostique et la sous-estimation de la gravité de la plaie. [173]

L'atteinte proprioceptive participe à la déformation de l'architecture du pied et à la création secondaire de nouveaux points de pression. [174] Ces zones d'hyper appui, localisées préférentiellement au niveau de l'arcade plantaire antérieure, favorisent l'apparition d'une hyper kératose ou couche cornée réactionnelle. Cette hyper kératose, accentuée par ailleurs par une sécheresse cutanée, est responsable de micro traumatismes à type d'érosion ou de cisaillement, qui associés à une ischémie tissulaire distale, sont à l'origine de l'ulcération. [173]

L'ouverture des shunts artério-veineux, liée à l'atteinte végétative, provoque une ischémie tissulaire, par absence d'irrigation du réseau capillaire. Les lésions neuropathiques sont situées sur des points d'hyper-appui (plantaire) ou de frottement important (bord externe ou pulpaire des orteils). L'hyperkératose est l'étape initiale dans l'apparition d'ulcérations plus profonde. La rupture de la continuité cutanée favorise la surinfection, dans un premier temps superficielle, puis l'extension vers les tissus profonds, à l'origine de lésions sévères des tissus profonds (os, gaine tendineuse, articulation). [174]

2. 2. Rôle de l'ischémie :

L'artériopathie des membres inférieurs est plus fréquente dans la population diabétique. Elle est liée à une athérosclérose précoce, aggravée par l'association d'autres facteurs de risque vasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie). [175] L'atteinte artérielle touche principalement l'artère fémorale profonde et les tibiales antérieures et postérieures. [176]

Il existe par ailleurs, de façon plus spécifique au diabète, la présence d'une médiacalcosse, responsable d'une diminution de la compliance artérielle, L'athérosclérose s'associe à une atteinte

microangiopathique favorisant les occlusions distales. Sur le plan diagnostique, l'apparition de troubles trophiques à type de nécrose est souvent un signe révélateur de l'artériopathie diabétique car la claudication intermittente n'est pas toujours présente préalablement. [175], [176] Les troubles trophiques ischémiques sont caractérisés par une gangrène sèche et limitée ou humide avec extension vers les tissus profonds.

La zone de nécrose est entourée d'un halo érythémateux. Les localisations préférentielles sont en rapport avec des zones à risque; bord externe du pied, région péri-inguéale. Ce type de lésions peut être très douloureux, mais la présence concomitante d'une neuropathie limite souvent cette symptomatologie. [176]

2. 3. Rôle de l'infection :

L'infection n'est pas un facteur causal des plaies, en revanche elle joue un rôle aggravant et est à l'origine des hospitalisations. [173], [177] La flore est souvent poly microbienne, les germes les plus fréquemment retrouvés sont le staphylocoque doré, les bacilles gram négatif et les anaérobies. [178] Le type de germe dépend de la profondeur de la plaie et de l'extension de la cellulite péri lésionnelle. Les lésions chroniques posent le problème du diagnostic d'une ostéite chronique. [179]

II. Acidose lactique :

1. Définition :

L'acidose lactique est définie par une lactémie $> 5\text{mmol/l}$. Est une Complication métabolique organique rare liée à la libération d'ions H^+ par l'acide lactique, mais extrêmement grave survenant chez les diabétiques de type 2 traités par metformine (ce qui représente 50% des acidoses lactiques), due à l'accumulation de lactate, soit par une augmentation de sa production, soit par un défaut d'élimination. [180]

2. Pathologie :

La susceptibilité des patients diabétiques à l'acidose lactique est liée à une diminution de la perfusion tissulaire, aux complications vasculaires aiguës, responsables d'hypoxie tissulaire, aux défaillances viscérales rénales et hépatiques, qui sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'une acidose lactique. [181]

l'acidose lactique résulte de l'augmentation excessive de la production de lactate, s'observe essentiellement chez les sujets âgés de plus de 50 ans suite à une cause favorisante comme une insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, respiratoire et la consommation des médicaments diabétiques tel que les biguanides qui provoque une hypoxie tissulaire puisque le blocage de l'utilisation du pyruvate va aboutir à une augmentation de production de lactate et favorise ainsi leur accumulation. [182]

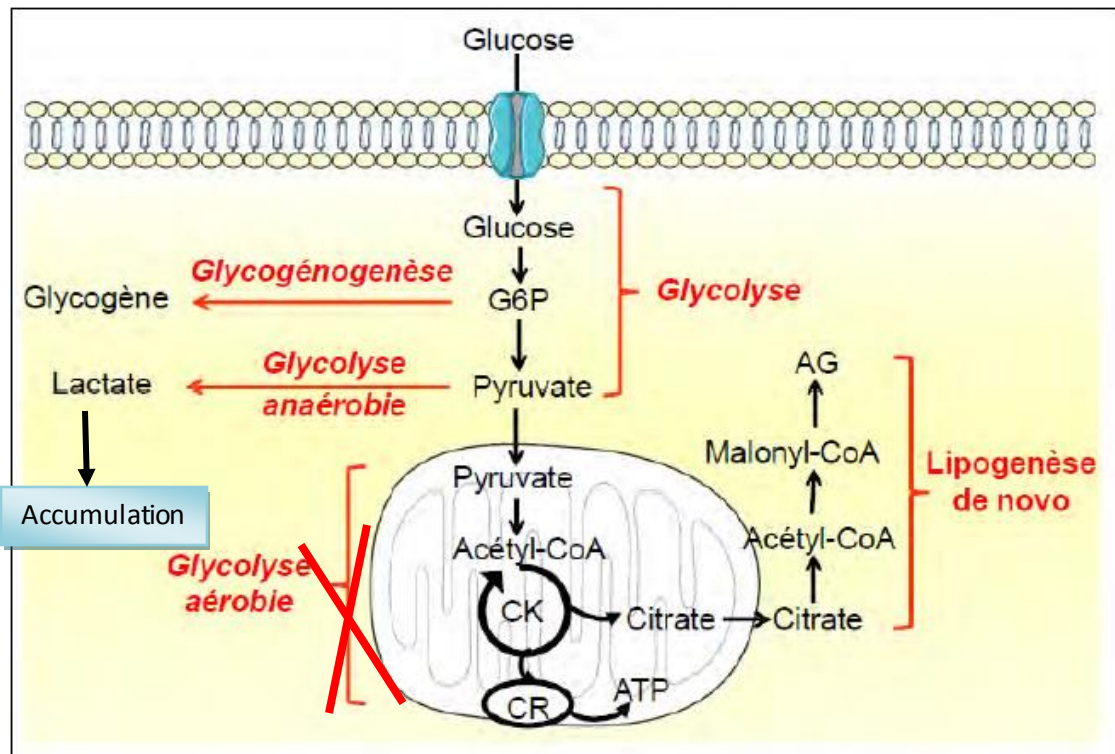


Figure 24: l'accumulation de lactate en l'absence de la glycolyse aérobie dans la cellule. [183]

III. Coma hypoglycémique :

1. Définition :

On parle d'hypoglycémie diabétique lorsque la glycémie est $\leq 0,60$ g/l ou 3,3 mmol/l. et un phénomène fréquent et grave elle peut être mortelle, elle repose sur la constatation simultanée des signes de neuroglucopénie et une glycémie basse et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie triade de Whipple. [22], [54]

2. Pathologie :

Elle est due à une mauvaise observance d'un traitement soit à l'insuline soit aux hypoglycémifiants oraux ou encore due à un facteur associée. [184]

La baisse du glucose plasmatique, chez le sujet diabétique, entraîne une séquence de réponses caractérisées par :

- **La neuroglucopénie :** Le glucose est le métabolite obligatoire du cerveau en situation physiologique puisqu'il ne peut ni le synthétiser ni le stocker au-delà de quelques minutes. [22], [186] la carence en glucose dans le SNC à partir de 0,6 g/l ou inférieure ; conduit à la diminution de la vitesse de transport inférieure à la vitesse de la glycolyse résulte une baisse de l'activité de la pompe Na^+/K^+ dépendant de l'ATPase donne un œdème cérébral qui provoque des troubles fonctionnels puis lésion irréversible ; l'apparition des signes neuropsychiatriques à minima à majeurs séquelles neurologiques irréversibles. [186]

IV. Manifestations cutanéomuqueuses du diabète :

Dans une étude prospective récente de prévalence, 54 % des patients diabétiques insulino-dépendants (DID) et 61 % des patients diabétiques non insulino-dépendants (DNID) avaient des manifestations cutanées en dehors du pied diabétique. [187]

Les manifestations cutanées du diabète sont classées en trois grands groupes :

1. Dermatoses associées au diabète :

1.1. Nécrobiose lipoïdique :

C'est une dermatose rare, survenant chez 0,3 % des diabétiques mais 65 % des patients présentant une nécrobiose lipoïdique sont diabétiques et trois quarts sont des femmes [188].

La physiopathologie de la nécrobiose lipoïdique est hypothétique. Elle est associée aussi bien au diabète de type 1 qu'au diabète de type 2, rendant peu probable une cause génétique ou auto-immune liée au terrain diabétique. Les altérations du collagène pourraient être primitives ou secondaires à des altérations microvasculaires. [189]

1.2. Granulome annulaire :

C'est la plus fréquente des dermatoses du groupe des granulomes palissadiques, l'association au diabète est classique, Les lésions siègent habituellement sur les faces d'extension des membres, particulièrement sur le dos des pieds ou des mains. [190]

1.3. Acanthosis nigricans :

Des placards cutanés symétriques épais; l'acanthosis nigricans est un marqueur d'endocrinopathie caractérisé par une insulino-résistance dans le DNID et/ou l'obésité. L'insulino-résistance au cours du diabète de type 2 ou de l'obésité serait secondaire à une diminution du nombre de récepteurs fonctionnels activés par l'insuline. La survenue d'un acanthosis nigricans au cours du DNID résulte d'une fixation de l'insuline en excès sur les récepteurs d'insulin-like growth factor situés sur les kératinocytes, stimulant leur prolifération. [191]

1.4. Vitiligo :

C'est une pathologie dermatologique bénigne mais affichante, constituée de larges plaques maculeuses de dépigmentation cutanée, liée à une destruction des mélanocytes dans l'épiderme; Le vitiligo est considéré comme une pathologie auto-immune, pouvant être associée à d'autres pathologies en raison d'une prédisposition génétique comme le diabète de type 1 [192]. En fait, le vitiligo a également été rapporté en association avec le DNID et ne serait pas simplement un marqueur d'auto-immunité au cours du diabète. [187]

2 .Complications cutanées du diabète :

2 .1. Complications aiguës :

2 .1.1. Infections : Un dysfonctionnement global des polynucléaires est observé chez les diabétiques avec en particulier une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose. L'altération des fonctions des polynucléaires est associée au mauvais contrôle du diabète [193], responsable d'une plus grande sensibilité des diabétiques aux infections ou d'un moins bon contrôle des infections chez les diabétiques. Les infections cutanées sont fréquentes au cours du diabète, mais non spécifiques [194].

2.1.2. Xanthomatose éruptive : Les xanthes éruptifs sont une manifestation d'hypertriglycéridémie souvent associée à un diabète non contrôlé.

2 .2. Complications chronique :

2.2.1. Bullose des diabétiques :

Des bulles tendues, souvent multiples, de taille variable, peuvent survenir chez les diabétiques en dehors de toute pathologie auto immune, infectieuse, traumatique ou de stase. L'apparition est spontanée, dans la peau saine, sur les membres, préférentiellement sur la face d'extension des membres inférieurs, de disposition acrale. [195]

2.2.2. Dermopathie diabétique :

C'est une des manifestations cutanées les plus fréquentes chez les diabétiques, bien qu'elle ne soit pas spécifique [187], [194]. Il s'agit de lésions atrophiques, arrondies, hyperpigmentées bilatérales, siégeant sur la face tibiale des membres inférieurs, survenant chez des diabétiques anciennement malade. [196]. Une atteinte de la microcirculation est le plus souvent avancé.

2.2. 3. États pseudo sclérodermiques :

Il faut distinguer trois entités correspondant à un épaissement cutané au cours du diabète:

- **Scléroedème de Buschke :** touche environ 2 à 3% des sujets DNID
- **Sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire :** Elle a été décrite chez 8 à 50% de diabétiques et est fortement corrélée aux complications microvasculaires comme la rétinopathie et la néphropathie diabétiques [194], [197]
- **l'épaississement isolé de la peau :** 20 à 30 % des patients diabétiques depuis plus de 10 ans présentent un épaissement cutané du dos des mains.

2.2.4. Prurit :

Le prurit généralisé chronique a longtemps été considéré comme un symptôme du diabète.

3. Dermatoses liées aux traitements du diabète :

3.1 . Éruptions dues aux antidiabétiques oraux :(SULFAMIDES, BIGUANIDES) :

Les sulfamides hypoglycémiants sont responsables dans 2 à 5% des cas d'une toxidermie survenant habituellement dans le premier mois de traitement [198], peuvent également induire des réactions photoallergiques et phototoxiques.

3.2. Réactions cutanées aux insulines :

Les réactions allergiques aux insulines sont rares avec les insulines recombinantes ou purifiées. Des réactions locales retardées peuvent survenir aux sites d'injection Il s'agit d'une papule ou d'un nodule prurigineux survenant dans les 24 à 48 heures après l'injection. [199]

Conclusion

Conclusion :

Il existe plusieurs types de diabète qui guettant les gens de différents âges, cette maladie chronique mène à un désordre métabolique qui est fondé sur le seuil glycémique, la physiopathologie de ce dernier résulte des complications métaboliques dites aiguës, comportent toute les mauvaises réactions chimiques à compagnes de plusieurs altérations même sur la sensation de soif conduisant à une grave sécheresse en présence d'une diurèse; aussi il est susceptible de provoquer à moyen et à long terme des complications dégénératives chroniques

La microangiopathies due à une hyperglycémie chronique caractérise par l'altération des micro-vaisseaux par des voies qui métabolisent le glucose en sorbitol; l'excès du sorbitol va s'accumulé dans les membranes basale des capillaires endo neuronaux et d'autres voies qui permet à la formation des AGE, conduit à des dommages structuraux et fonctionnels des protéines ce qui explique le dysfonctionnement cellulaire et l'apparition d'une rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique.

Des complications macroangiopathie touche des organes importants tel que le cœur; ces complications représentent la principale cause de mortalité chez les diabétiques elles regroupent des maladie coronariennes résultant d'un rétrécissement des artères du cœur et l'altération de la circulation sanguine par l'intermédiaire qui est la cause principale de l'athérosclérose avec une accumulation stationnaire des lipides, glucides complexe et même des molécules circulant dans le sang et des dépôts calcaires, ceux-ci contribuent à des accident vasculaires cérébrales qui survient lors d'accident ischémique et/ou hémorragique, et l'artériopathie oblirant des membres inférieures ;tout ceux-ci sont des manifestations de l'athérosclérose .

En plus de tout ce qui à été motionné il existe d'autres complications issues de l'hygiene de vie du patient.

Résumé

Résumé :

Le diabète de types 1 et 2 sont caractérisé par une activité insuffisante de l'insuline au niveau des tissus périphériques, responsables d'une élévation de la glycémie. L'hyperglycémie chronique à une physiopathologie mène à un désordre métabolique résultant des complications aiguës, Acidocétose et hyperosmolaire en présence d'une diurèse, et une sécheresse. Toutes les formes de diabète sont associées à long terme avec des complications dégénératives multiples affectant le système cardiovasculaire, les yeux, le système nerveux, les reins et la peau. La macro- et la microangiopathie sont les principales causes des complications observées; la microangiopathies est le résultat de l'activation des voies des polyols, hexoamines, PKC et la formation des AGE qui altère les microvisseaux et conduisent a des dommages structuraux et fonctionnels et l'accumulation du sorbitol dans les membranes basales des capillaires endoneuronaux; Des complication macroangiopathique qui représentent la principale cause de mortalité chez les diabétiques, l'altération de la circulation sanguine par l'intermédiaire de la cause principale qui est l'athérosclérose en raison de l'accumulation stationnaire lipidiques, glucidiques complexes et d'autres substances existant dans le sang et des dépôts calcaire ce qui donne une ischémie ou une hémorragie; aussi d'autre complications en relation avec la vie quotidienne du patient.

Mots Clés :

Diabète type 1 et 2, Hyperglycémie, AGE, microangiopathie, macroangiopathie.

Abstract :

Type 1 or 2 of diabetes, is characterized by an insufficient activity of the insulin in the peripheral tissues, which are responsible of the increase of glycemia. Chronic hyperglycemia has a physiopathology which leads to metabolic disorder that results to acute complications, ketoacidosis, hyperosmolarity, which the presence of diuresis and dryness. All forms of diabetes are associated in a long-term with multiple degenerative complications affecting system, the eyes, the nervous system, the kidneys, and the skin. The macro and the microangiopathy are the main causes of the observed complications; microangiopathy is a result of activation of the polyol pathway, hexosamine, PKC and the formation of AGE which distorts the micro vessels that drives to a structural and functional damages, and the accumulation of sorbitol in basal membranes of endothelial capillaries; macroangiopathy complications represent the leading cause of diabetes mortality. Alteration of the blood flow through the main intermediate atherosclerosis due to focal accumulation of lipids, complex carbohydrates, other blood products, and limestone deposits resulting in ischemia or hemorrhage ; in addition to that complications related to the daily basis life of the patient.

Keywords :

Hyperglycemia, diabetes type 1 and 2, AGE, sorbitol macroangiopathy, microangiopathy

المخلص:

ينتج داء السكري من النوع 1 أو 2 من نشاط الأنسولين الغير كاف في الأنسجة الطرفية، المسؤولة عن ارتفاع في نسبة السكر في الدم. ارتفاع السكر المزمن في الدم يؤدي إلى اضطرابات تساهم في ظهور مضاعفات حادة، من بينها إنتاج الأجسام الكيتونية بكثرة و إدرار البول المفرط المصاحب للجفاف علاوة على ذلك حدوث خلل في الإحساس بالعطش. وترتبط كل أشكال مرض السكري مع إختلالات وظيفية للأجهزة الأساسية مثل نظام القلب والأوعية الدموية، العينين، الجهاز العصبي، الكلى والجلد. حيث يتم اعتلال الشعيرات الدموية الدقيقة عن طريق تفعيل مسارات PKC، hexoamine، polyols وكذلك زيادة تركيب AGE التي تؤثر على السيرورة الوظيفية للأوعية الدموية والعصبونات وظهر مركب السوربيتول كنتاج لا يمكنه مغادرة الخلايا ما يؤدي إلى تراكمه وضرر هيكلي ووظيفي، كما يؤثر ارتفاع نسبة السكر في الأوعية الدموية ذات القطر المتوسط والكبير عن طريق تصلب الشرايين حيث يؤدي إلى نقص التروية ونزيف حاد في بعض الحالات ، أيضا عدة اضطرابات أخرى تتعلق بالحياة اليومية للمريض وكيفية استعماله للأدوات العلاجية.

الكلمات الدالة:

السكري نوع 1 و 2، ارتفاع نسبة السكر في الدم، اعتلال الأوعية الكبيرة، اعتلال الأوعية الدقيقة، AGE

Appendice :

Glycolyse : C'est une voie catabolique de transformation du glucose en énergie ayant lieu dans le cytoplasme de toutes les cellules, comme son nom elle nécessite du glucose pour produit du pyruvate.

Lipolyse : C'est la dégradation des lipides qui conduit à la libération des acides gras estérifiant du glycérol par hydrolyse des glycérides, cette réaction est catalysée par des enzymes appelées lipases.

Protéolyse : C'est la fragmentation d'une protéine en plusieurs morceaux sous l'action d'une enzyme appelé protéase, considéré comme une source des acides aminés.

Néo-vascularisation : C'est l'apparition des nouveaux vaisseaux sanguins de la rétine ou la papille par l'hyper-expression locale de facteurs pro-angiogénique en réponse à une agression tissulaire. Ces derniers initialement non matures et mal structurés.

Cétogenèse : C'est une voie biochimique aboutissent à la formation, par le tissu hépatique, de corps cétoniques, Cette voie devient significative en période de jeûne prolongé ou en cas de diabète.

Hyperkératose : C'est un terme générale désigne un groupe d'affection de la peau caractérisées par augmentation significative de la kératinisation, et de ce fait une augmentation de la couche cornée de l'épiderme.

Podocyte : sont les cellules qui composent le feuillet interne des glomérules du rein. Ces dernière participent de façon important à la constitution du filtre glomérulaire.

Péricyte : ou appelés <<cellules de Rouget>>, sont de cellules murales localisées au niveau de la lame basale de l'endothélium des capillaires. Elles auraient une fonction contractile et la régulation métabolique à travers la régulation du débit sanguine au niveau capillaire.

Glycosurie : C'est la présence de glucose dans les urines, qui n'en contiennent pas ou en très petites quantités, à l'état normal.

Hypernatrémie : C'est caractérisé par l'augmentation de la concentration de sodium dans le sang. Elle se développe surtout si une personne est déshydratée.

Substances Vaso-actives : Sont des substances possèdent la propriété de modifier le calibre des vaisseaux (vasoconstriction, vasodilatation).

Mesangium : C'est une structure associée aux capillaires ; un tissu situé entre les minuscule Vaisseaux en forme de boucles constituant le glomérule rénal.

Insulinorésistance : C'est le processus au cours duquel les cellules du corps deviennent résistantes à l'action de l'insuline.

Insulinopénie : La quantité d'insuline produit par le pancréas inférieure à la normale

Appendice

Glycogénolyse : C'est la production de glucose à partir de la phosphorolyse de glycogène. Elle permet d'obtenir des molécules de glucose-6-phosphate qui peuvent participer à la glycolyse ou fournir de l'énergie.

Néoglucogenèse : C'est la synthèse du glucose à partir de composés non-glucidiques comme des acides aminés et des acides gras.

Vasa vasorum : Signifie vaisseaux des vaisseaux en latin. sont de tous petits vaisseaux sanguins qui assurent la vascularisation de la paroi des artères et des veines. Ces petits canaux alimentent en sang les vaisseaux qui mesurent plus de 1 mm de diamètre.

Dyslipidémie : augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de petits LDL denses (très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent .

Acromégalie : L'acromégalie est une maladie qui se caractérise par une croissance exagérée du visage et des extrémités lorsqu'elle se manifeste après la puberté, par la sécrétion excessive de l'hormone de croissance. Elle est également appelée maladie de Pierre Marie,

Syndrome de Cushing : Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.

Phéochromocytomes : Sont des tumeurs qui se développent dans la partie centrale de la glande surrénale appelée médullosurrénale. Ils sécrètent presque toujours des catécholamines.

Hyperthyroïdie : constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles

Bibliographie

Bibliographie :

- [1]: **Couic-Marinier. (2009)**. Du nouveau dans le traitement du diabète non insulino-dépendant avant le passage à l'insuline. *Actualités pharmaceutiques*. 48: 34-37.
- [2] : **Boudiba A, Mimouni-Zerguini S. (2008)**. Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. *Diabetes Voice*.53: 19-21.
- [3] : **Annick M, Gilles L, Daniele J.M. (2012)**. Evaluation de la prise en charge du diabète. Tome I Rapport No RM2012-033p. Page 3.
- [4] : **Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofre C, et al. (1998)**. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract*; 39 :101-106.
- [5] : **Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, et al. (2001)**. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA*. 286(4):421–6.
- [6] : **Senet P, Chosidow O. (2002)**. Manifestations cutanéomuqueuses du diabète. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-N-30, 5 p.*
- [7] : **Kinmonth AL, Griffin S, Wareham NJ. (2002)**. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*.january. 25(90001):28S–32.
- [8] : **Langlois A. (2008)**. Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.
- [9] : **Delluc G, Delluc B, Roques M. (1996)**. La nutrition préhistorique, Périgueux, Pilote 24 Ed. Dr Salah laouar A.
- [10] : **Hachette. (1990)**. Association française des diabétiques, le diabète aujourd'hui (guide des diabétiques, paris. Vivre et comprendre le diabète de type 2 Ed. Ellipses mars 2003 Dr Salah laouar A.
- [11] : **Chevenne D, Fonfrède M. (2001)**. Actualité sur les marqueurs biologique du diabète. *Immunoanale. Biol.Spec* .16 :215-229.
- [12] : **Malek R. (2008)**. Épidémiologie du diabète en Algérie; revue des donnés, analyse et perspective. *Med. Maladie Métabe* .2 :298-302.
- [13] : **professeure Ben abasse youcef. (2012)**. Cours de médecine ; 2014
- [14] : **Dali M, Sahi D, Benmansour, Aouar A, Karam N. (2012)**. Laboratoire de gestion des écosystèmes, Département de biologie, Faculté des sciences Université Abou-Bekr Belkaid, B.P. 119, Tlemcen 13000, Algérie.étude de l'épidémiologie du diabète dans populations endogames de l'ouest algérien.
- [15] : **Wolf G. (2005)**. Mécanisme moléculaire de l'atteinte rénale d'origine diabétique. *Flammarion-Medicine-Science. Actualités néphrologiques*. 205-216.

Bibliographie

- [16]: **Mosca A, Lapolla A, Gillery P. (2013).** Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 51 (4). 753-766.
- [17]: **Report of the expert Committee. (1997).** On the diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabète Care*; 20: 1183- 97.
- [18]: **Gourdi P, Hanaire H, Mathis A, Martini J, (2008).** Le diabète et ces complications, diabétologie. Module 14. Decm. 3. Faculté de médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. [www.médecine.ups-tlse.fr.Mars.2010](http://www.médecine.ups-tlse.fr/Mars.2010).
- [19] : **Grimaldi A. (2000).** Question d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. P : 15-19.
- [20] : **Dubois LD. (2010).** Progrès physiopathologique dans le diabète de type 1. *Revue du praticien*. Vol. 60. P : 165-69.
- [21] : **Arfa L, Abide A, Kéfi R, Nouira S. (2008).** Base génétique du diabète XI^{ème} congrès de la société Tunisienne de Médecine interne.
- [22] : **Grimaldi A. (2009).** Traité de diabétologie. 2^{ème} éd. Médecine-Science.
- [23] : **Carneir M, Dumont C. (2009).** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie*. Vol. 16 (4) : 357-59.
- [24] : **Allan L. (2008).** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatique au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique; thèse de doctorat; Université Louise Pasteur Strasbourg I : 18-21.
- [25] : **Vialettes B, Atlan C, Conte D, Raccach D, Simonin G. (2006).** Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. *Endocrinologie nutrition*. Faculté de médecine de Marseille. P : 1-45.
- [26] : **Friedman S, Villa G, Christine M. (1996).** Diabète insulino-dépendant, stress et trouble psychiatrique. *Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrique*. 37-665 : A 10.
- [27]: **Kukerja A, Maclaren NK. (2002).** NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene Hypothesis" to explain the rising incidence rates diabetes. *Technology & Therapeutics.*, 4 (3) : 323-33.
- [28] : **Baalbaki L. (2012).** Les traitements innovants du diabète de type 01: Focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires); thèse de doctorat en pharmacie; Université Joseph Fourier: p 24.
- [29]: **Johanston SL, Openshaw PJM. (2001).** The protective effect of childhood infections. *BMJ*, 322 (7283): 376-77.
- [30] : **Boudera Z. (2008).** Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5^{ème} Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif. Algérie.
- [31] : **Guillausseau P J, Virally M, Franck MJ, Monique M, et al. (2000).** Diabète de type 2: le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose vaisseau*; 12 (10) : 658-63.

Bibliographie

- [32] : **Romain C. (2010)**. Syndrome métabolique et diabète chez l'homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatique en relation avec l'activation des plaquettes sanguines: thèse de doctorat en biochimie; Université de Lyon ; P 32.
- [33] : **Gourdy P, Ruidavets JB, Ferrière J, Ducimetrière P, et al. (2001)**. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of the three region the monica study 1995-7. *Diabète Matab (paris)*, 27. P : 347-358.
- [34]: **Bennett PH, Bogardus C, Tuomilehto J, Zimmet P. (1992)**. Epidemiology and natural history of NIDDM: Non-obese and obese. In *International Textbook of Diabetes*, Alberti KGMM, Defonzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. John Wiley & sons, Ltd. Chichester, England. P: 148-176.
- [35]: **Fontaine P, Vambergue A. (2005)**. Diabète gestationnel. In: Grimaldi A, éd. *Traité de diabétologie*: Flammarion Médecine-Sciences: 784-90.
- [36] : **Tourniaire J, André J, Bachlot I, Bertheréne F, et al. (1964)**. *Endocrinologie diabète nutrition pour le praticien* ; SIMEP SA. PARIS: 362-366.
- [37]: **Duron F, Coll. (2007)**. *Endocrinologie*: 240-242.
- [38] : **Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. (2014)**. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition*. Elsevier Masson SAS : 239-243.
- [39]: **Buyschart M. (2006)**. *Diabétologie clinique*, 3^{ème}. Edition. Paris : De Boeck Université. P: 16-17-18-23-135 (180).
- [40] : **Monnier L, Colette C. (2014)**. *Diabétologie*, Elsevier Masson SAS: p21.
- [41]: **Chanson P, Young J. (2007)**. *Traité d'endocrinologie*. Flammarion Médecine-Sciences. Type de diabète; 2 (3) :20-35.
- [42] : **Levy P. (2009)**. *Hépto-gastro-entérologie*, Ed : Masson Elsevie. Paris. P : 257.
- [43] : **Lafitte M.M, OREAV F. (2012)**. Adenocarcinome canalaire pancréatique Mécanisme moléculaire et approche génétique, Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Génétique, Bordeaux, Université Bordeaux.
- [44] : http://hepatoweb.com/Pancreas_fonction.php.
- [45]: **Morisset J. (2008)**. Negative control of human pancreatic secretion: physiological mechanisms and factors. *Pancreas*, 37, 1-12.
- [46] : **Pocock G, Rechards Cd, (2004)**. *Physiologie humaine*, Masson, paris. P: 566 (638).
- [47]: **Grimaldi A. (2005)**. *Traité de diabétologie*. Glucagon. Paris : Flammarion, pp. 67-89.
- [48] : <http://tp-svt.pagesperso-orange.fr/pancreas.htm>.
- [49] : <http://tpe-lediabete.e-monsite.com/pages/le-diabete/page.html>.

Bibliographie

- [50] : **Brooker C, Wils II. (2001).** Le Cops Humain : Etude, Structure Et Fonction. 2^{ème} Edition. de Bock De L'université. P : 170/562.
- [51] : <http://le-diabete-de-type-1.e-monsite.com/pages/traitementselon-lepoque/l-insuline-sous-injection.html>.
- [52] : **Marieb. (2008).** EN: Biologie humaine.
- [53] : https://www.researchgate.net/figure/222430653_fig8_Figure-8-Stimulation-de-la-secretion-d%27insuline-par-la-voie-dependant-des-canaux-K.
- [54]: **Karp G, Wissocq Jc, Bouharmont J. (2004).** Biologie Moléculaire Et Cellulaire. 2^{ème} édition Paris : De Boeck, P : 648-649-650 (852).
- [55]: **Brunner SI, Smelter Sc, Bare B, Suddarth Ds. (2006).** Soins Infirmiers En Médecine Et En chirurgie : 3. Fonction Digestives. De Boeck Université. P : 252- 253(456).
- [56] : **Sherwood L, Lockhart A. (2006).** Physiologie Humaine. 2^{ème} édition. Paris : De Boeck. P : 565-566(692).
- [57] : **Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE. (1996).** Review : Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. The American Journal of the Medical Sciences 311:225-233.
- [58] : **Ababou MR. (2001).** Traitement en pratique In : Diabète : manuel pratique à l'intention des médecins. Imprimerie Najah el jadida, Casablanca, 1ère édition, P : 60-74.
- [59]: **Umpierry GE, khajavi M, kitabchi AE.(1996).** Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hypersmolar nonketonic syndrome. The American journal of the medical sciences 311: 225-233.
- [60] : **Kury S, Paulin V, Cachot A, Penfornts. (2007).** Cétoacidose diabétique EMC endocrinologie Nutrition, 10-366-H-10.
- [61] : **Paulins S, Grenperret, Vautier A. Penfornts. (2009).** Acidocétose diabétique-traité de diabétologie coordonné par A. Grimaldi Paris: Flammarion médecine-sciences 2^{ème} édition.
- [62] : http://www.ibgc.u-bordeaux2.fr/lic_bioch/TD2_corpscetoniques.pdf
- [63] : **Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. (2014).** Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson SAS : 239-243.
- [64] : **Brots A, Tovaes M, penformis A. (2005).** Coma hypersmolaire du diabétique. traité de diabétologie coordonné par A. Grimaldi paris: Flammarion Médecine-sciences: 492-498.
- [65] : **Grimald A. (1999), (2000).** Diabétologie Questions d'internat Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière : 8-92.
- [66] : **Isabelle Eustache. (2012).** Les différentes complications du diabète Encore plus redoutable, la rétinopathie diabétique proliférante. Sources : Haute autorité de santé (HAS), diabète de type 2, complications oculaires, juillet 2007, www.has-sante.fr.

- [67] : **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.(1997).** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20:1183-1197.
- [68] : **Tortora G, et al. (2007).** Les sens, La vision, in Principes d'anatomie et de physiologie 2^{ème} Édition, É.d.r. pédagogique, Editor. De Boeck: Bruxelles.
- [69] : **Copyright © 2013-2017 - Dr Leininger, Chirurgien Ophtalmologiste** Tous droits réservés - Créé par Mooh Design [Mentions légales](#) - [Charte](#) - [Plan du site](#) - [Contact](#) <http://dr-leininger.fr/oeil-et-la-vision/anatomie-de-oeil>.
- [70] : **Singh R.P. (2015).** Managing Diabetic Eye Disease in Clinical Practice. Switzerland: Springer International Publishing.
- [71] : **Monnier L, Thuan J-F. (2007).** [Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes]. Rev Prat; 57: 653–64.
- [72]: **Antonetti DA, Klein R, Gardner TW.(2012).** Diabetic retinopathy. N Engl J Med; 366(13): 1227-39.
- [73]: **Duh E.J. (2008).** Diabetic retinopathy, Totowa, NJ: Humana Press.
- [74]: **Institute, N.N.E. (2012).** Facts about diabetic eye disease; Available from: <https://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>.
- [75]: **Cheung N, Mitchell P, Wong T.Y. (2010).** Diabetic retinopathy. Lancet 376 (9735): p. 124-36.
- [76]: **Brownlee M. (2001).** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature, 414(6865): p. 813.
- [77]: **Kowluru R.A, Chan P.S. (2007).** Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res: p. 43603.
- [78]: **Lutty G.A. (2013).** Effects of diabetes on the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 54(14): p. ORSF81-7.
- [79]: **Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P. (2007).** Le stress oxydant. Revu Médicale Liège [Internet]. [cited 2015 Sep 25]; 62(10). Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/8914>
- [80]: **Lee AY, Chung SS. (1999).** Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. FASEB J Of Publ Fed Am Soc Exp Biol. Jan; 13 (1) :23–30.
- [81]: **Brownlee M. (2005).** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. Jun; 54 (6): 1615–25.
- [82]: **Tang J.T, Kern S. (2011).** Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res, 30(5): p. 343-58.
- [83] : **Boulanger E, Dequiedt P, Wautier JL. (2002).** Les produits de glycation avancée (AGE): de nouvelles toxines. Néphrologie. 23 (7): 349–57.

- [84] : **Maessen DEM, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG. (1979). (2015).** The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clin Sci Lond Engl*, Jun; 128(12):839–61.
- [85]: **Meerwaldt R, Links T, Graaff R, Thorpe SR, Baynes JW. (2005).** Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci* 1043: 290-298.
- [86] : **Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. (2006).** Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. Apr; 366 (1-2): 190–5.
- [87] : **Hartog JW, Voors AA, Bakker S, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. (2007).** Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. Dec; 9 (12): 1146–55.
- [88] : **Derubertis FR, Craven PA. (1994).** Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*. Jan; 43 (1): 1–8.
- [89]: **Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. (2013).** Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol* (12): 1–13.
- [90]: **Banerjee M, Vats P. (2013).** Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. *Redox Biol*. Dec 11;2:170–7.
- [91]: **Yermeni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM, Natarajan R. (1999).** Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. Apr; 48 (4): 855–64.
- [92] : **Xia L, Wang H, Goldberg HJ, Munk S, Fantus IG, Whiteside CI.(2006).** Mesangial cell NADPH oxidase upregulation in high glucose is protein kinase C dependent and required for collagen IV expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. Feb; 290 (2): F345–56.
- [93]: **Naruse K, Rask-Madsen C, Takahara N, Ha S, Suzuma K, Way KJ, et al. (2006).** Activation of vascular protein kinase C- β inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity-associated insulin resistance. *Diabetes*. 55 (3): 691–8.
- [94]: **Yan L-J. (2014).** Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress. *J Diabetes Res*: 1–11.
- [95]: **Daniels MC, Ciaraldi TP, Nikoulina S, Henry RR, Mc Clain DA. (1996).** Glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase activity in cultured human skeletal muscle cells: relationship to glucose disposal rate in control and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects and regulation by glucose and insulin. *J Clin Invest*. Mar 1; 97 (5): 1235.
- [96]: **Tang J, Neidigh JL, Cooksey RC, McClain DA.(2000).** Transgenic mice with increased hexosamine flux specifically targeted to beta-cells exhibit hyperinsulinemia and peripheral insulin resistance. *Diabetes*. Sep; 49 (9): 1492–9.
- [97]: **Schleicher ED, Weigert C.(2000).** Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. Sep; 77: S13–8.
- [98]: **Henry N, Sèbe P. (2008).** Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie; 18-001- C-10.

Bibliographie

- [99] : **Elaine N, Marieb. (2008)**. Biologie humaine. Principe d'anatomie et physiologie. Pearson éducation. 8^{ème} édition. France. P 545.
- [100] : <http://www.bio-top.net/Terminologie/R/reno.htm>
- [101] : **Elaine N, Marieb. (2008)**. Biologie humaine. Principe d'anatomie et physiologie. Pearson éducation. 8^{ème} édition. France. P 546.
- [102] : **Elaine N, Marieb. (2008)**. Biologie humaine. Principe d'anatomie et physiologie. Pearson éducation. 8^{ème} édition. France. P 547.
- [103] : <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/anatomie-urinaire.html>
- [104] : **Eric P, Widmaier, Hershel, Raff, Kevin T, Strang (2013)**. Vander physiologie humaine. les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. Edition Maloine. 6^{ème} édition. France. P 477.
- [105]: **Sherwood. (2006)**. Physiologie humaine. 2^{ème} édition. deboeck, P 408.
- [106]: **Dee Unglaud Silverthorn. (2007)**. Physiologie humaine .Une approche intégrée. Paerson education. 4^{ème} édition . France. P 590.
- [107] : **Liliane B. (1987)**. Anatomie physiologique microbiologie. France: aubin imprimeur p177.
- [108]: **Hir M, Besse E.V. (2003)**. Novel mechanism of nephron loss in a murine model of crescentic glomerulo nephritis. Kidney International ; 63 :591-99.
- [109] : **Farlane P, Sheldon T, Houlden R, Harris S.B. (2003)**. Néphropathie, Association Canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique. S 73-S 79.
- [110]: **Michel J-B. (2004)**. Système rénine, Angiotensine et remodelage vasculaire. Médecine sciences. vol. 20 no4, 409 –13.
- [111]: **Najafian B, Mauer M. (2009)**. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient .Diabetes Research and Clinical Practice. 83: 1-8.
- [112] : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10.NEPHROP._DIAB.pdf
- [113] : **Chastang N, Fonfrède M. (2010)**. Néphropathie diabétique et dosage de la microalbuminurie. Revue des connaissances en diabétologie : 28 -30. www.biotribune.com., Mai 2010
- [114] : **Allard J. (2010)**. Bradikinine et oestradiol : médiateurs endogènes d'intérêt pour la néphroprotection au cours du diabète expérimental. Thèse Doctorat en physiopathologie expérimentale. Université Toulouse III. Paul Sabatier France. p.11-19.
- [115] : **Yan sf, Ramasamy R, NaKa Y. et al. (2003)**. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffolg for macrovascular complications of diabetes and beyond. Circ. Res. 93: 1159-69.
- [116] : **Guillet C. (2010)**. Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète. Nutrition clinique et métabolisme .24 : 109-14.
- [117] : **Komers R, Anderson S. (2003)**. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. Am. J. Physiol.Renal. Physiol. 284 : 1121-37.

- [118] : **Ichai C, Giunti C. (2005)**. Sur quels paramètres hémodynamiques rénaux ou de la fonction rénale .doit-on agir pour protéger le rein ? Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation.24 : 148 160.73.
- [119] : **Arya A, Yadav H.N, Sharma P.L. (2011)**. Involvement of vascular endothelial nitric oxide synthase in development of experimental diabetic nephropathy in rats. Molecular and Cellular Biochemistry. www.blog-nitrates.fr. Mai.2011
- [120] : **Valdigué P. (2005)**. Physiopathologie des complications rhumatologiques du diabète. La lettre de l'Observatoire du mouvement. No.07 : p.02.
- [121]: **Gin H, Rigleau V, Aparicio M. (2000)**. Lipids, proteins intake and diabetic nephropathy. Diabetes Metab.26 : 45-53.
- [122] : **Flyvbjerg A. (2000)**. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. Diabetologia.43: 1205-23.
- [123] : **Schrijvers B. F, Flyvbjerg A, De Zeeuw A.S. (2004)**. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. Kidney Int. 65: 2003-17.
- [124]: **Wolf G. (2005)**. Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flammarion- Médecine-Science. Actualités néphrologiques. 205-216.
- [125]: **Wolf G, Chen S, Ziyadeh F. N. (2005)**. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease, Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy diabetes 54: 1626-34.
- [126] : **Weisner M.S, Bernhardt W.M, Eckardt K.U. (2008)**. Facteurs de transcription inductibles par hypoxie dans le rein, leur rôle dans la régulation de l'érythropoïétine et la pathogénie des maladies rénales. Flammarion Médecine Sciences. Actualités néphrologiques : 179-192.
- [127] : **Faculté de médecine Lyon**. sud-laboratoire Multimédia Médical-BP 12 69921 OULLTNC CEDEX France.
- [128] : **Bernard.massonet @univ-lyon1.fr** : chantal,viricel,@univ-lyon1.fr : patrick,leduque @univ-lyon1.fr.
- [129] : **Young B. (2008)**. Atlas d'histologie fonctionnelle de weaver (de boeck).
- [130] : **CUEEP –Université lille 1. (2009)**.Sciences et technologies département sciences jacques coget. Physiopathologie du neurone.
- [131] : **Davies M. (2006)**. Diabetes Care; 29:1518. 3.
- [132] : **Van Acker K. (2009)**. Diabetes Metab; 35:206.
- [133] : **Bouhassira D.(2005)**. Pain; 114:29.
- [134] : **Sacco ICN, Suda EY, Vigneron V, Sartor CD. (2015)**. An « Importance » Map of Signs and Symptoms to Classify Diabetic Polyneuropathy: An Exploratory Data Analysis. PLoS ONE. 10(6):e0129763.

- [135] : **Sorensen L. (2006)**. Diabetes Care; 29:883. 14.
- [136] : **Waxman SG. (2006)**. Nature; 444:831.
- [137] : **Dauzat M. (2002)**. Manuel de physiologie cardiovasculaire intégrée. Suramps medical, France.
- [138] : **Nguyen S, Bourouina R. (2008)**. Manuel d'anatomie et de physiologie. Lamarre ; 2^{ème} édition, France.
- [139] : **Dr DASSIER HEGP**. Paris 75015 ; Anatomie du cœur et des vaisseaux, Anatomie Iade 061004.
- [140] : http://www.medespace.fr/photo_gallery.php?photo_id=237
- [141] : **Vigot. (1982)**. Atlas des soins; Soins en cardiologie. 23, rue de l'école de médecine 75006.Paris. pages: 28, 29 reconnaître les malformations cardiaques congénitales.
- [142] : **Sherwood. (2006)**. Physiologie humaine. De Boeck. Bruxelles, 2^{ème} édition.
- [143] : **Valensi P, Cosson E. (2006)**. Service d'Endocrinologie, Diabétologie - Nutrition, CHU Jean Verdier, BONDY Réalités Cardiologiques • N° 213 – Cahier 1.
- [144] : **Lormeau B, Arousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR. (1997)**. Hyperinsulinemia and hypofibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients. *Metabolism*; 46 : 1 074-9.
- [145] : **Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dalim M, Aptecar E, et al.(1993)**. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*; 42 : 1 017-25.
- [146] : **Nitenberg A, Paychaf, Ledoux S, Sachs R, Attali JR, VALENSI P.(1998)**. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation*; 97: 736-43.
- [147] : **Ceriello A.(2005)**. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications : is it time to treat ? *Diabetes*; 54: 1-7.
- [148] : **Huijberts M, Wolffenbittel B, Boudier H. (1993)**. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest*; 92 : 1 407-11.
- [149] : **Wolffenbittel B, Boulanger C, Crijns F. (1998)**. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 4 630-4.
- [150] : **Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. (2010)**. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2^{ème} édition. Paris : Elsevier.

Bibliographie

- [151] : **GRIGNON G. (1996)**. Cours d'histologie :Chap appareil circulatoire.(Ed) Elipses. Paris.p 167.
- [152]: **Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. (2006)**. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 98: 596-605.
- [153] : **GIRAL P. (1998)**. Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. *Rev Prat* 48 : 99-106.
- [154]**Stephanie Dal-Ros. (2009)**. Chapitre 1 endothelium vasculaire.Ecole doctorale des science de la vie et de la santé laboratoire de biophotonique et pharmacologie ; UMR CNRS 7213- Faculté de pharmacie
- [155] : **LÉONI J, DAUBROSSE E. (2001)**. Physiopathologie de l'athérosclérose : Mécanismes et prévention de l'athérombose.Université de Franche-Comté .UFR de Pharmacie. Besançon.
- [156] : **ABADI N. (1998)**. Contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et les maladies cardio-vasculaires thèse.
- [157] : **ROSSR, GLOMSETJ A. (1976)**. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 295 :420-425.
- [158] : **ROUSSEAUX J. (2003)**. Biochimie métabolique notions de pathologie lipidique.1er Cycles des études médicales.PCEM2 cours 2 version 1.
- [159] : **WATTS GF. (1990)**. Pathogénie de l'athérosclérose :extr .De cholestérol et maladie coronarienne.*Current Medical Literature* Lid.1-18.
- [160] : **BAUTERS C. (2000)**. Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique.Lille.
- [161] : http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/paf_acetylhydrolase_un_marqueur_du_risque_cardiovasculaire_264898/article.phtml?tab=images
- [162] : **Pr jean-louis. (2013)**. Mas-chef du service de neurologie à l'hôpital Sainte-Anne, responsable de l'équipe "Accidents Vasculaires cérébraux : déterminants du pronostic et apport de l'imagerie", unité 894 Inserm/ Université Paris Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences, hôpital Sainte-Anne, Paris- Octobre 2013.
- [163]: **SOS Attaque Cérébrale. Accident vasculaire cérébral ou attaque cérébrale**
<http://www.attaquerebrale.org/images/stories/pdf/1.AttaqueCerebrale.pdf>.
- [164] : **Cebam. (2003)**. La prise en charge des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral. Belgique : Centre Belge d'Evidence-Based Medicine
- [165] : http://www.jle.com/fr/revues/nro/edocs/hyperglycemie_et_diabete_a_la_phase_aigue_dun_accident_vasculaire_cerebral_283373/article.phtml?tab=images
- [166] : <http://avcoiseouest.over-blog.com/2016/01/avc-ischemique-ou-hemorragique.html>
- [167] : [http://www.medecine.ups-tlse.fr/04/12/2008/DCEM2/MODULE %209 /Item% 20131/ texte.htm](http://www.medecine.ups-tlse.fr/04/12/2008/DCEM2/MODULE%209/Item%20131/texte.htm) (31).
- [168]: <http://www.cours-anatomie.net/2013/06/artere-du-membre-inferieur.html>

- [169]: **Centre hospitalier universitaire de Poitiers.(2015).** Directeur de la publication : Jean-Pierre Dewitte Réalisation : Gwenaëlle Neveu / Pôle coeur - poumons – vasculaire: direction de la communication / juillet 2015 2 rue de la Milétrie – CS 90577 communication@chu-poitiers.fr
- [170] : **Société Française de Chirurgie Vasculaire.(2012).** © CENTRE CARDIO-THORACIQUE DE MONACO - octobre 2012.
- [171] : HAS:lesions menacantes : [http://umvf.uni-v-nantes.fr/medecine_vasculaire/enseignement/ has.pdf](http://umvf.uni-v-nantes.fr/medecine_vasculaire/enseignement/has.pdf)
- [172] : <http://infocom.ca/rea-pathologies/accident-vasculaire-cerebral/>
- [173] : **Dr. Malgrange. (2008).** Physiopathologie du pied diabétique. Servie de Médecine interne, CHU Reims. La revue de médecine interne 29 ; S231-S237.
- [174] : **Dinh TL, Veves A. (2005).** Review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. Int J Low Extrem Wounds; 4: 154-9.
- [175] : **Beks PJ, Mackaay AJ, Neeling JN, Vries H, Bouter LM, Heine RJ.(1995).** Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabetologia. Jan; 38 (1): 86-96.
- [176] : **Leutenegger M, Pasqual C.(1990).** Les lésions des pieds chez les diabétiques. Dans: Tchobroutsky G et al, eds. Traité de diabétologie. Editions Pradel ; 581-587.
- [177] : **Falanga V. (2005).** Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet ; 366: 1736-43.
- [178] : **lipsky BA, Berendt AR, Deery H,et al. (2004).** Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clinical infectious Diseases ; 39 :858-910.
- [179] : **Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Caputo GM.(2004).** Foot problems in diabetes: an overview. Clin Infect Dis; 39 (Suppl 2): S73-82.
- [180] : **Peters N, Jay N, Barraud D et al. (2008).** Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. Crit Care Lond Engl: 149.
- [181] : **Van Beest P, Brander L, et al.(2013).** Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. Ann Intensive Care: 7-1.
- [182] : **Gladden L. (2004).** Lactate metabolism : a new paradigm for the third millenium. J Physiol. Jul 1 : 30-5.
- [183] : **Jager S, Handschin C, et al. (2007).** "AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha." Proc Natl Acad Sci U S A 104(29): 12017-22.
- [184] : <http://WWW.chups.jussieu.fr/polyse/diabeto/POLY.Chp.15.1.1.html>. (Consulté le 29 aout 2013). [archive], sur [www.chups.jussieu.fr/faculté de médecine Pierre et Marie Curie](http://www.chups.jussieu.fr/faculté_de_médecine_Pierre_et_Marie_Curie)
- [185] : **Manschot SM, Biessels GJ, Valk H, et al. (2007).** Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic imaging in patients with type 2 diabetes; 50:2388-97.

- [186]: **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.
- [187] : **Romano G, Moretti G, DiBenedetto A, Giofre C, Di Cesare E, Russo G et al. (1998).** Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract*; 39:101-106.
- [188] : **Lowitt MH. (1991).** Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*; 25 : 735-748.
- [189] : **Kelly WF, Nicholas J, Adams J, Mahmood R.(1993) .** Necrobiosis lipoidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabetes Med*; 10 : 725-728.
- [190] : **Choudry K, Charles-Holmes R.(2000).** Are patients with localized nodular granuloma annulare more likely to have diabetes mellitus? *Clin Exp Dermatol* ; 25 : 451-452.
- [191] : **Humbert P, Nguyen NU. (1998).** Physiopathologie de l'acanthosis nigricans. *Ann Dermatol Vénéréol*; 125 : 851-855.
- [192] : **Humbert P, Dupond JL. (1988).** Multiples autoimmunes syndromes. *Ann Med Interne*; 139 : 159-168.
- [193] : **Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B.(1997).** Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Med*; 14 : 29-34.
- [194] : **Turki H, Mseddi M, Frikha S, Boudaya S, Rekik N, Abid N et al. (2000).** Les manifestations cutanées au cours du diabète sucré (étude prospective : 200 diabétiques et 100 témoins). In : Journées dermatologiques de Paris. Paris : Masson, 4S-179-4S-180.
- [195] : **Basarab T, Munn SE, Mc Grath J, Russell Jones R. (1995).** Bullosis diabetorum. A case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* ; 20 : 218-220.
- [196] : **Francès C. (1999).** Glandes endocrines. In : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J Méd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Masson, 851-857.
- [197] : **Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, Mc Callum M.(1981).** Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med*; 305 : 191-194.
- [198] : **Zurcher K, Krebs A.(1992).** Cutaneous drug reactions. Basel : Karger : 238-243.
- [199] : **Grammer LC, Metzger BE, Patterson R. (1984).** Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *JAMA*; 251 : 1459-1460.

Année universitaire : 2016-2017	Laïb Rayene Ghanem Iakhal Saoussen Kitouni Kawther
Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master II Spécialité : Toxicologie et santé	
Thème : les conséquences physiopathologiques du diabète	
<p>Résumé :</p> <p>Le diabète de types 1 et 2 sont caractérisé par une activité insuffisante de l'insuline au niveau des tissus périphériques, responsables d'une élévation de la glycémie. L'hyperglycémie chronique à une physiopathologie mène à un désordre métabolique résultant des complications aiguës, Acidocétose et hyperosmolaire en présence d'une diurèse, et une sécheresse. Toutes les formes de diabète sont associées à long terme avec des complications dégénératives multiples affectant le système cardiovasculaire, les yeux, le système nerveux, les reins et la peau. La macro- et la microangiopathie sont les principales causes des complications observées; la microangiopathies est le résultat de l'activation des voies des polyols, hexoamines, PKC et la formation des AGE qui altère les microvisseaux et conduisent a des dommages structuraux et fonctionnels et l'accumulation du sorbitol dans les membranes basales des capillaires endoneuronaux; Des complication macroangiopathique qui représentent la principale cause de mortalité chez les diabétiques, l'altération de la circulation sanguine par l'intermédiaire de la cause principale qui est l'athérosclérose en raison de l'accumulation stationnaire lipidiques, glucidiques complexes et d'autres substances existant dans le sang et des dépôts calcaire ce qui donne une ischémie ou une hémorragie; aussi d'autre complications en relation avec la vie quotidienne du patient.</p> <p>Mots Clés :</p> <p>Diabète type 1 et 2, Hyperglycémie, AGE, microangiopathie, macroangiopathie.</p>	
<p>Jury d'évaluation :</p> <p>Président du jury : Amedah souad (Professeur- UFM Constantine). Rapporteur : Benrebai Mouad (MC A – UFM Constantine). Examineurs : Bouldjadj Roudouen (MA A- UFM Constantine). Dekdouk Nadia (MC A – UFM Batna).</p>	