



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude des complications cardiovasculaires dans le Diabète de type 2.

Présenté et soutenu par : GUERDOUH Imane
BENAÏSSA Hind
HAMMOUD Nabila

Le : 29 Juin 2021

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	MECHATI Chahinez	grade : MAA UFMC1
Rapporteur :	MESSAOUDI Sabar	grade : MCB UFMC1
Examineur:	KEHILI Housseem Eddine	grade : MCB CUAB, Mila

*Année universitaire
2020-2021*



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude des complications cardiovasculaires dans le Diabète de type 2.

Présenté et soutenu par : GUERDOUH Imane
BENAÏSSA Hind
HAMMOUD Nabila

Le : 29 Juin 2021

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	MECHATI Chahinez	grade : MAA UFMC1
Rapporteur :	MESSAOUDI Sabar	grade : MCB UFMC1
Examineur:	KEHILI Housseem Eddine	grade : MCB CUAB, Mila

*Année universitaire
2020-2021*

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de **DIEU** tous puissant.*

♥ *A ma mère «Nora», ma raison de réussite, l'exemple parfait de la femme idéale, le symbole de l'amour, la tendresse, la sympathie et le sacrifice, qui ma toujours orienté pour acquérir le bonheur dans cette vie.*

♥ *A mon père «KAMEL» pour sa confiance et son sacrifice et son aide pendant mes années d'étude.*

♥ *A mes frères Yassin, Adem et ma chères sœur Meriem El Batoul.*

♥ *A ma collègue «Hind» ma deuxième sœur et ma meilleur amie qui a partagé ce travail avec moi.*

♥ *A ma collègue Nabila qui a partagé ce travail avec moi, que dieu te protège de tout mal.*

♥ *A tous mes oncles et tantes.*

♥ *A les personnes les plus chers a mon cœur et qui m'ont encouragé et soutenu dans mes moment les plus difficile ; Que dieu les gardés.*

♥ *A tous mes professeurs qui nous ont enseigné. Enfin, merci à mes amis de promotion.*

♥ *Je vous dis merci, je vous aime tous.*

.....**IMANE**

Dédicaces

Avec l'aide de DIEU le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

Le plus cher être à mon cœur, ma mère Yamna, pour tous les sacrifices qu'elle a fait, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure, que Dieu la protège

A mon père Said, en espérant que Dieu l'entoure par sa compassion, et lui fait une place au paradis.

A mes frères Kamel, Djahid, Bouzid et Zino et mes sœurs Yakout, Souheila, Nadjwa et Racha qui me font confiance.

A mon cher amie Imane l'amie de ma vie et de mon parcours académique.

A tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation.

.....HIND

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes chers parents ma mère Bezzaz Dalila pour son amour et ses sacrifices et mon père Mohammed pour son affection et la confiance qui m'accordé, A mes frères Oussama et Dhirar et A mes sœurs Khaoula et Sarah...

A tous mes amis je site ma proche amie KERIOUCHE Abla ma meilleure amie NEKAA Soumia ma chère amie BOULEHBEL Souad

A mes trinôme Imene et Hind dans ce travail et tous ceux qui me sont chers

Un grand remerciement pour le chef service de mon unité de travail laboratoire médical de EPSP CHELGHOUM LAID BIBAK Zakariya qui me donne un grand soutien et pour le Médecin BOURIHANE omar et une spéciale dédicace pour le merveilleux et le meilleur professeur Dr MESSAOUDI Sabar merci d'être notre encadreur et notre guide merci pour votre conseils pour votre aide merci pour tous vos efforts et je vous souhaite de succès dans votre carrière professionnel et personnel vous méritez le meilleur a BOULEKZAZ Yacine, MECHATTI Chahinez. A ma meilleur professeur que je l'aime et je l'apprécier Pr TBIBEL Soraya Pr ZERIZER Sakina sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire du moyen du secondaire et enseignement supérieures

A tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin et Au cours de la réalisation de ce travail.

A toute la promotion master II Immunologie moléculaire et cellulaire 2020 /2021

..... Nabila

Remerciements

*Nous remercions en premier lieu **ALLAH** le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.*

Nous souhaitons remercier dans un premier temps, toute l'équipe pédagogique de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

*Nous souhaitant adresser nos remerciements le plus sincères à notre encadreur **Dr : MESSAOUDI Sabar**. Pour l'orientation, la confiance, la patience, Son soutien et sa disponibilité et ses précieux conseils qui Nous ont permis à bien mener ce travail.*

*Avec tous nos respects nous tenons à vous remercier **Melle MECHATI Chahinez** d'avoir accepté de présider le jury.*

*Nos sincères remerciements à **Dr: KEHILI Housseem Eddine** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Notre travail était dans le laboratoire de biochimie .Merci à tout son personnel et surtout **BOUDERSA Nabil**.*

Enfin, Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Dédicaces

Remerciements

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Pancréas et diabète

I.1 Le pancréas	03
I.1.1 Rappel anatomique	03
I.1.2 Rappel physiologique	04
I.2 L'insuline	04
I.2.1 Structure de l'insuline	04
I.2.2 Mode d'action de l'insuline	05
I.2.3 Rôle de l'insuline	06
I.3. Le diabète sucré	07
I.3.1 Définition	07
I.3.2 Diabète dans l'histoire	08
I.3.3 Aspects épidémiologique	09
I.3.3.1 Donnés mondial	10
I.3.3.2 Donnés en Algérie	10
I.3.4 Classification	11
I.3.4.1 Diabète de type 1	11
I.3.4.2 Diabète de type 2	12
I.3.4.3 Diabète gestationnel	12

Sommaire

I.3.4.4	Autres types spécifiques de diabète	12
Chapitre II : Physiopathologie de diabète de type 02		
II.1	Insulinorésistance	13
II.2	Hyperinsulinisme.....	15
II.3	Insulinodéficience.....	16
II.4	Complications du diabète de type 2.....	17
II.4.1	Complication à court terme (aigües).....	17
II.4.1.1	Coma hyperosmolaire.....	17
II.4.1.2	Acidocétose diabétique.....	18
II.4.1.3	Acidocétose lactique.....	18
II.4.1.4	Hypoglycémie diabétique.....	18
II.4.1.5	Hyperglycémie diabétique.....	19
II.4.2	Complications à long terme (chroniques).....	19
II.4.2.1	Micro angiopathie diabétique.....	19
II.4.2.1.1	Rétinopathie diabétique.....	20
II.4.2.1.2	Néphropathie diabétique.....	20
II.4.2.1.3	Neuropathie diabétique.....	21
II.4.2.2	Macro angiopathie diabétique.....	21
II.4.2.2.1	Pied diabétique.....	22
II.4.2.2.2	Complications dégénératives.....	22
II.4.2.2.3	Complications cardiovasculaires.....	24
a.	Cardiopathie ischémique.....	24
b.	Artérite des membres inférieurs.....	25
c.	Athérosclérose carotidienne.....	26
II.4.3	Complications vasculaires et fonction endothéliale.....	26
II.4.3.1	L'endothélium vasculaire : rôle physiologique.....	26
II.4.3.2	Dysfonction endothéliale et pathologies vasculaires.....	29
II.5	Facteurs de risque cardiovasculaire de diabète de type 02.....	31
II.5.1	Age.....	32

Sommaire

II.5.2 Glycémie.....	32
II.5.3 Facteurs génétiques.....	32
II.5.4 Facteurs environnementaux.....	33
II.5.4.1 Obésité.....	33
II.5.4.2 Sédentarité.....	33
II.5.4.3 Alimentation.....	34
II.5.4.4 Stress.....	34
II.5.4.5 Hormones et médicaments.....	34
II.6 Diagnostique du diabète de type 2.....	34
II.7 Traitement du diabète de type 2.....	35
II.7.1 Objectifs du traitement.....	36
II.7.2 Alimentation du sujet diabétique de type 2.....	36
II.7.2.1 Recommandations diététiques.....	36
II.7.3 Activité physique.....	37
II.7.4 Traitement médicamenteux.....	37
II.7.4.1 Médicaments antidiabétiques.....	37
a. Les antidiabétiques oraux.....	37
□ Insulinosécreteurs.....	38
a. Les sulfamides hypoglycémiantes	38
b. Les glinides : le répaglinide	38
□ Les insulinosensibilisateurs.....	38
a. Les biguanides.....	38
b. Les glitazones.....	38
c. Autres.....	38
B. Insulines.....	39
II.8 Le suivi.....	39
II.8.1 Intérêt.....	39

Sommaire

II.8.2 Biologie.....	40
Conclusion et perspectives.....	41
Références bibliographiques.....	43
Résumé	
ملخص	
Abstract	

ADM	Adénosine Mono Phosphate.
ADP	Adénosine Di Phosphate.
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ATP	Adénosine Tri Phosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale
DCCT	Diabète Control and Complications Trial
DNID	Diabète Non Insulinodépendant.
DPP.IV	Dipeptidyle Peptidase
DT2	Diabète de Type II
eNOS	Endothéliale Nitric Oxide Synthase
CARDS	Collaborative Atorvastatine Diabetes Study.
ENTRED	Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study.
GLp.I	Glycagon-Like Peptide-1.
GLUT	Glucose Transporter.
HbA1c	Hémoglobine Glyquée.
HDL	High-Density Lipoprotein.
HGPO	Hyperglycémie Provoquée Par Voie Orale.
HTA	Hypertension Artérielle.
IDM	Infarctus du Myocarde.
IL-6	Interleukine-6.
IMC	Indice de la Masse Corporelle.
IMT	Intima-Media Thickness.
IP-10	Induced Protein 10 (kimiokine inflammatoire).
IP3	Inositele Tri Phosphate.
IPSe	Index de Pression Systolique.
IRS	Insulin Récepter Substrate.
LDL	Low Density Lipoprotéine.
MAPK	MAP Kinases = Mitogen-Activated Protein Kinases
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1.

ND	néphropathie diabétique.
NFKP	Nucleare factore kinase B.
NGPS	Northern Gateway Public Schools.
NO	Monoxyde d'azote.
NPH	Nèvralgie post-herpétique.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale.
PAI-1	Inhibiteur de L'activateur du Plasminogène.
PAS	Pression Artérielle Systolique.
Peptide C	Peptide de Connexion
PGI2	Prostacyclin.
PKC	Protéine Kinase c.
RD	Rétinopathie Diabétique.
SGLT2	Inhibiteurs Selective desTransporter-2 Sodium-Glucose.
Sre P	Serine Peptide.
STH	Somathormone.
TG	Triglycéride.
TNFα	Tumor Necrosis Tumoral α .
Tpa	Tissu Plasminogen Activator.
Tyr P	Tyrosine Peptide.
URP	Unfolded Protein Response

Figure 01. Principales causes de décès dans le monde en 2016.....	03
Figure 02. Structure d'une artère saine.....	05
Figure 03. mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline.....	14
Figure 04. Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte.....	15
Figure 05. Physiopathologie de l'hyperinsulinisme.....	16
Figure 06. Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2.....	23
Figure 07. Structure d'une artère saine.....	27
Figure 08. Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère artérioscléreuse : place de l'endothélium vasculaire.....	29
Figure 09. dysfonction endothéliale et complications cardiovasculaires du diabète athérosclérose, néphropathie et rétinopathie.....	31
Figure 10. Prévalence du diabète en fonction de l'âge.....	32
Figure 11. Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux.....	38

Tableau 01. Classification du risque pour la sante en fonction de l'indice de
masse corporelle (IMC)..... **33**

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète est une maladie chronique, invalidante et coûteuse qui s'accompagne de graves complications. L'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires identifiées par l'organisation mondiale de la santé (OMS), reconnue comme épidémie mondiale. Le diabète inflige aujourd'hui un lourd fardeau aux systèmes de santé déjà, fort dépourvus, des pays à bas et moyens revenus et pourrait devenir la septième principale cause de décès dans le monde d'ici 2030 (OMS, 2016).

En 2013, la population diabétique mondiale était de 382 millions, ce chiffre passera à 592 millions en 2035. Cette épidémie qui concerne surtout le diabète type 2 (DT2) est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, les régimes hypercaloriques, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité. Dans le monde, près de 90 % des diabétiques sont de type 2 (Bergerot, 2015).

En Algérie, plusieurs études épidémiologiques sont réalisées, une étude de OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets diabétiques âgés de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 8.9%. En 2006, une étude réalisée à Sidi Belabbes note une prévalence de 10,5%. L'enquête nationale en 2006 signale une prévalence de 12,2% (Cheurfa et Tlilane, 2015).

Le diabète de type 2 aboutit à des complications sévères aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie et acétoacidose) ou chroniques (problèmes ophtalmiques, néphropathie, neuropathie et problèmes de pieds).

Les patients diabétiques de type 2 présentent par ailleurs, un risque plus élevé de pathologie cardio-vasculaire. Ces complications vont de pair avec une morbidité (sur les plans physique et psychosocial) et une mortalité importantes (Wens *et al.*, 2007).

La prise en charge du diabète de type 2 implique donc plus qu'un simple contrôle des valeurs de glycémie. Pour chaque patient diabétique, un abord cardio-vasculaire au sens large s'impose. Les complications cardiovasculaires sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les patients diabétiques comparés à la population générale. Environ 80% des patients diabétiques meurent de complications cardiovasculaires.

La complication la plus fréquemment en cause est la maladie coronarienne, mais les accidents vasculaires cérébrales (AVC), l'insuffisance cardiaque et encore d'autres atteintes périphériques vasculaires constituent le quart de ces complications létales (Brondex *et al.*, 2012).

A cet effet nous nous sommes assignés comme objectifs de :

- Déterminer la prévalence des complications cardiovasculaires et du DT2.
- Rechercher la relation entre facteurs de risque (l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité, le tabac et les antécédents familiaux) et la survenue des complications dégénératives du DT2 telles que les atteintes cardiovasculaires.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
PANCRÉAS ET
DIABÈTE

I.1 Le pancréas

I.1.1 Rappel anatomique

Le terme pancréas vient du grec : " pan " qui signifie tout, et " Kreas" qui signifie chair. Le pancréas est une glande molle, rose et de forme triangulaire qui s'étend dans l'abdomen de la rate jusqu'au duodénum, elle fait partie du système endocrinien et digestif (Horn *et al.*, 2005) (**Figure 01**).

Il sécrète le suc pancréatique dans le duodénum pour servir à la digestion « sécrétion externe » qui constitue la glande exocrine. Cependant, environ 1 à 2 % du tissu pancréatique est constitué d'amas dispersés de cellules connus sous le nom d'îlots de Langerhans qui forme la glande endocrine dont la fonction est de maintenir l'homéostasie énergétique (Voet et Judith ,2005).

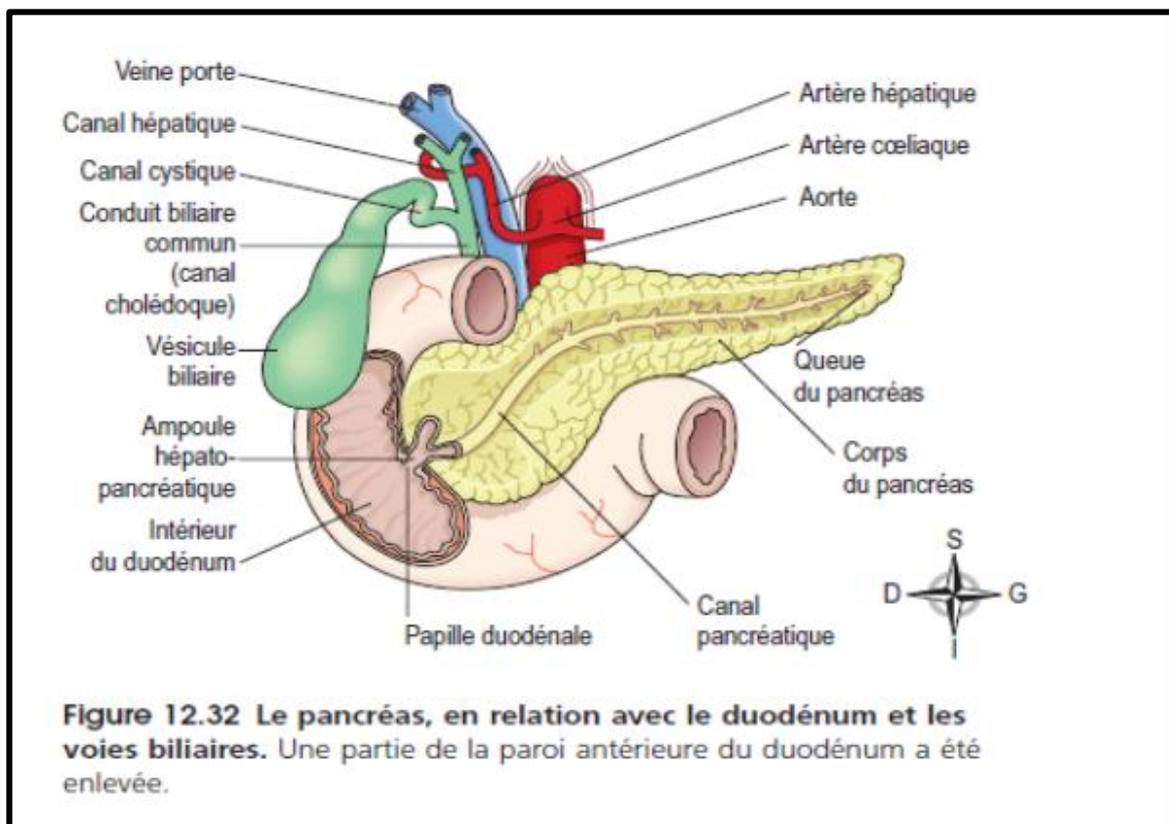


Figure 01 : Structure du pancréas (Horn *et al.*, 2005).

Le pancréas est une glande volumineuse et double (Lacaine *et al.*, 2009). À la fois exocrine et endocrine (Validire et Validire, 2001).

Il a une forme grossièrement triangulaire. La tête pancréatique est inscrite dans le cadre duodénal, la queue du pancréas passe en avant du rein gauche. Il est rose, ferme, mesure 15 cm de long, 6 à 7 cm de large, 2 à 3 cm d'épaisseur ; il pèse 60 à 80 g (London, 1992).

I.1.2 Rappel physiologique

Le pancréas assure deux fonctions : une fonction endocrine et une fonction exocrine. La fonction exocrine est représentée par les enzymes digestives qui sont responsables de la digestion des aliments ingérés, tandis que la fonction endocrine, par la sécrétion d'hormones telles que : l'insuline sécrété par les cellules bêta , le glucagon sécrété par les cellules alpha et la somatostatine sécrétée par les cellules delta , polypeptide pancréatique sécrété par les cellules PP, modulent tous les autres aspects de la nutrition cellulaire (absorption, stockage et métabolisme des nutriments) (Haumaitre, 2011).

I.2 L'insuline

L'insuline est une hormone formée dans les îlots de Langerhans. Certain nombre d'études récentes suggèrent que des neurones particuliers, situés dans l'hypothalamus, ont également la capacité d'exprimer le gène et de synthétiser l'hormone (Magnan et Ktorza, 2005).

I.2.1 Structure de l'insuline

L'insuline est formée à partir d'un précurseur, la pro-insuline, sous l'effet des protéases. La pro insuline est un polypeptide monocaténaire. Sa molécule comprend plus de 80 acides aminés. La pro-insuline représente la molécule d'insuline (fermée) par un peptide qui assure la liaison entre le carboxyle terminal de la chaîne β de l'insuline et la fonction amine terminale de la chaîne α . Ce peptide dit peptide C, rend la molécule d'insuline biologiquement inactive. Sous l'effet des enzymes protéolytiques, le peptide C se détache de la molécule d'insuline, ce qui fait que la molécule de pro-insuline scinde en molécule d'insuline et en peptide C. Ce dernier est formé de 27-33 acides aminés. Sa masse moléculaire est de 3000 Da (Girard, 2004).

I.2.2 Mode d'action de l'insuline

L'insuline agit sur les tissus cibles en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la classe des tyrosines kinases. Pendant cette étape « insuline – récepteur »; l'insuline stimule l'activité intrinsèque de la tyrosine kinase, aboutissant à l'autophosphorylation du récepteur et à l'adhésion des molécules intracellulaires. Ces molécules activent une série de processus en cascade au niveau intracellulaire de réaction de phosphorylation et de déphosphorylation entraînant l'effet biologique (stimulation du transport de glucose, effets mitogènes, etc.) (Saltiel et Kahn, 2001) (Figure 02).

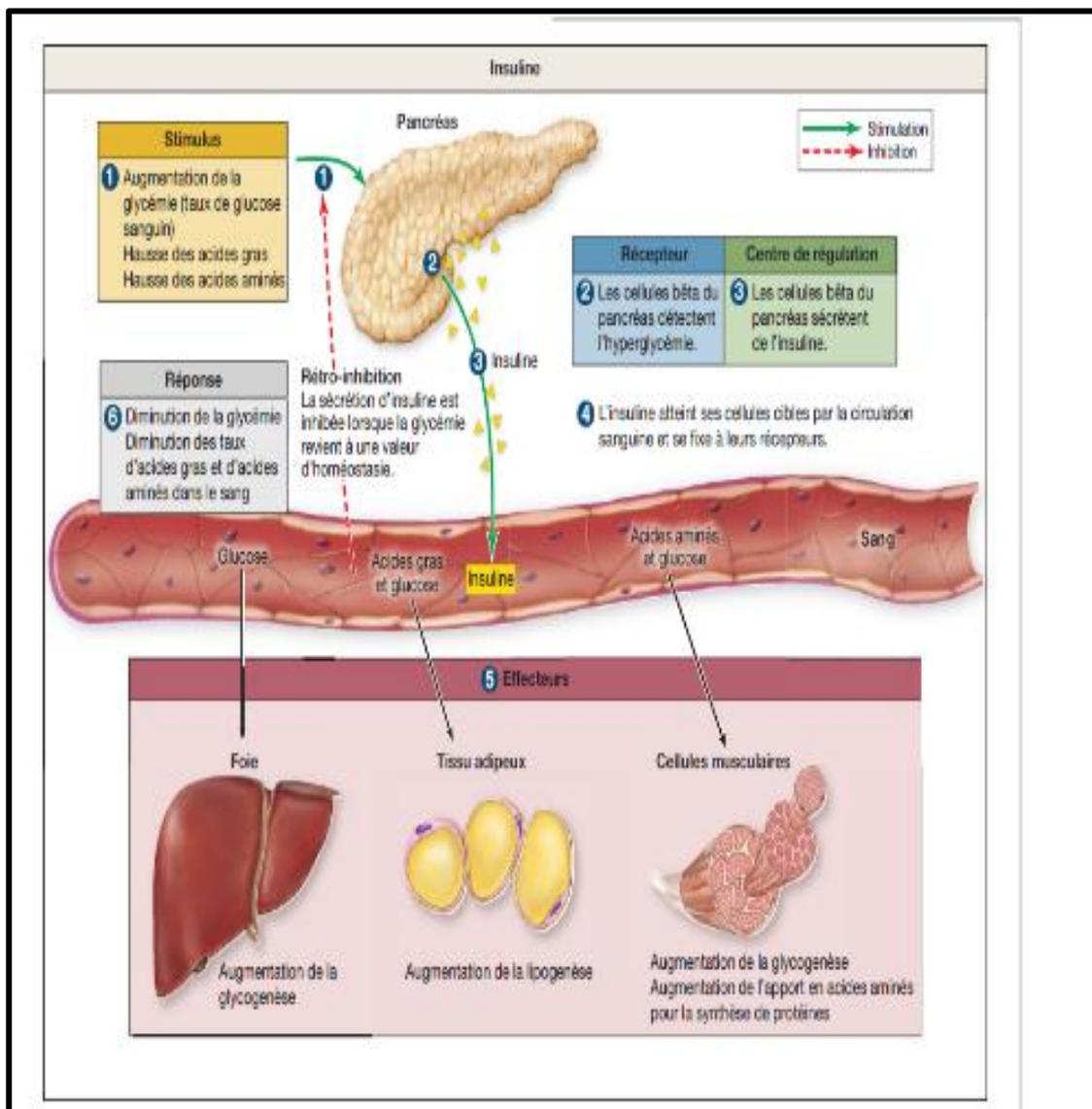


Figure 02 : Production et action de l'insuline (Sylvia et Michael, 2014).

La cinétique de décharge de l'insuline connaît deux phases. La première phase débute en moins d'une minute après l'ingestion du glucose et libère l'insuline déjà stockée dans les granules de sécrétion dont le but d'inhiber la production hépatique de glucose. La seconde intervient après une minute, mais n'est mise en évidence qu'au bout de 10 minutes. Elle dure environ 60 minutes et permet de larguer un mélange de (Girard, 2015) l'insuline stockée et celle nouvellement synthétisée. L'insuline se fixe à des transporteurs spécifiques type GLUT dont le nombre et l'affinité dépendent de la quantité de l'insuline circulant dans le plasma (down regulation). La fixation de l'insuline aux récepteurs autorise la pénétration intracellulaire du glucose et des amino-acides. Au niveau du foie et du cerveau, la pénétration est libre. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme (Monnier et Colette, 2014). Dans les suites d'un repas riche en hydrates de carbone, la concentration hépatique en insuline augmente de 4 à 10 fois, ce qui conduit à la forte réduction de la production endogène de glucose au profit d'une augmentation de la formation de glycogène à partir du glucose sanguin. Secondairement, la grande décharge de l'insuline conduit à une inhibition de la (Robichon *et al.*, 2008). Protéolyse et de la lipolyse, réduisant les substrats de la néoglucogenèse. Fondamentalement, l'insuline réduit les concentrations sanguines de glucose, d'acides aminés et d'acides gras libres et favorise de nombreux mécanismes de synthèses et effets de croissance. Son action s'opère principalement sur trois tissus qui sont le foie, les muscles et le tissu adipeux. C'est pourquoi l'insuline constitue l'hormone anabolisante par excellence (Walrand, 2009). Cependant, suite à son action mitotique, la synthèse protéique peut s'accompagner de prolifération cellulaire conduisant à des tumeurs cancéreuses. L'insuline exerce d'autres effets pléiotropes moins connus notamment anti-inflammatoire, anti-thrombotique et anti-oxydante (Samson *et al.*, 2005).

1.2.3 Rôle de l'insuline

Les effets physiologiques que l'insuline exerce sont observés presque dans tous les tissus.

1-l'insuline stimule la capture du glucose circulant dans les tissus insulino-dépendants. Lorsque l'insuline est sécrétée en plus grande quantité sous l'effet d'une plus forte administration de glucose, on observe une accélération de la

pénétration du glucose dans tous les tissus permettant d'utiliser l'excès de glucose à fin de stockage dans le foie.

2-Elle inhibe l'expression des enzymes spécifiques de la gluconéogenèse hépatocytaire et induit l'expression des enzymes de la glycolyse.

3-l'insuline stimule la glycogénogenèse hépatocytaire et périphérique.

4-L'insuline est le principal verrou de la lipolyse dans les adipocytes. Il diminue le besoin d'utilisation des triglycérides comme source énergétique, elle exerce un des plus puissants effets antilipolytiques et représente le régulateur principal du métabolisme du tissu adipeux (Horn *et al*, 2005).

5- L'insuline, qui n'exerce pas d'action métabolique sur le rein, stimule toutefois directement la réabsorption tubulaire distale du sodium et diminue l'excrétion urinaire de sodium, de potassium et d'eau.

6- La synthèse des protéines dans le foie, le muscle et le tissu adipeux est activée par l'insuline qui stimule la capture des acides aminés par les cellules. En plus de cette action anabolique l'insuline a une action anti-catabolique, en ce sens elle inhibe la protéolyse (Lacquemant *et al.*, 2003).

7- L'insuline induit dans le foie les enzymes –clés de la glycolyse et de la biosynthèse du glycogène et il réprime les enzymes de la néoglucogenèse (Horn *et al*, 2005).

8- L'action de l'insuline sur la membrane cellulaire paraît provoquer une baisse de l'AMPC intracellulaire qui favorise le maintien du glycogène synthétase dans sa forme non- phosphorylée, qui induit la conversion du glucose en glycogène et la formation de triglycérides (Magnan et Ktorza, 2005).

I.3. Le diabète sucré

I.3.1 Définition

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un désordre au niveau de la régulation du métabolisme des glucides des lipides et des protéines entraînant une

hyperglycémie chronique résultant d'une insuffisance de la sécrétion ou l'action de l'insuline (Grimaldi, 2001).

Cette hyperglycémie produit les symptômes classiques; polyurie (miction fréquente), polydipsie (soif accrue) et polyphagie (augmentation de la faim) (Aouacheri *et al.*, 2015).

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme d'ordre cardiovasculaire, rénal, oculaire et neurologique en rapport avec l'équilibre glycémique et la durée du diabète (Saltiel et Kahn, 2001; Furtado *et al.*, 2002).

I.3.2 Diabète dans l'histoire

Les médecins observent les conséquences des diabètes depuis des milliers d'années, mais peu de connaissances sur la maladie furent accumulées au cours de ces siècles. Ce ne fut d'ailleurs pas avant 1922 que le premier traitement à base d'insuline se vit couronné de succès sur un patient. Un des effets du diabète est la présence de glucose dans les urines. Des anciens écrits hindous datant de plusieurs milliers d'années documentent comment des fourmis et des mouches étaient attirées spécifiquement par les urines de personnes atteintes de diabète. Le médecin indien Sushruta en 400 avant J.C décrit le gout sucré des urines de diabétiques et ainsi pour les siècles à venir le gout sucré de l'urine devint le diagnostic clé du diabète sucré. En 250 avant J.C le terme « diabète » fut utilisé pour la première fois. Il est attribué à Démétrios d'Apnée, médecin grec (Ahmed, 2002). C'est un mot grec « diabainen » signifiant « qui passe au travers », cela semble venir de la façon dont le diabète entraîne une évacuation rapide des fluides corporels. Vivant trois siècles avant notre ère, il met en avant la polyurie des diabétiques, c'est-à-dire la fuite des urines caractéristique de cette maladie. Le terme complet « diabète mellitus » apparut en 1674 et fut rapporté par Thomas Willis, médecin personnel du roi Charles II. Mellitus est le terme latin pour miel, ce fut ainsi que Willis décrit l'urine de diabétiques « comme infusée avec du miel ». Une percée dans le puzzle que représente cette maladie est venue en 1889. Les médecins allemands, Joseph von Mering et Oskar Minkowski ont chirurgicalement enlevé le pancréas de chiens. Ces chiens ont

immédiatement développé un diabète. Ce qui a permis de faire le lien entre pancréas et diabète et de diriger la recherche vers des traitements à base d'extrait de pancréas. Plus tard, le Dr. Frederick Banting essaya d'isoler un extrait pancréatique, mais rencontra un certain scepticisme, car de nombreux médecins avant lui avaient tenté quelque chose de semblable. Pour concentrer ce que nous appelons maintenant insuline, Banting eut l'idée de lier le canal pancréatique de chiens. Après plusieurs, les pancréas dégénérent en résidus à partir desquelles l'insuline a pu être extraite. En juillet 1921, un chien ayant eu son pancréas retiré chirurgicalement a été injecté avec de l'extrait pancréatique. Dans les deux heures suivantes, son taux de sucre sanguin baissa drastiquement. Peu après, un autre chien ayant subi le même sort fut maintenu en vie pendant 8 jours grâce à des injections régulières d'extrait jusqu'à épuisement du stock (Bonnichon *et al.*, 2006).

Cet extrait permit de traiter un jeune patient qui vit son état global améliorer considérablement. Son taux de sucre sanguin diminua et il a gagné du poids. Ce traitement lui a permis de vivre 13 ans de plus. Il mourra tout de même d'une pneumonie à l'âge de 27 ans. Certains cas ne répondant pas à cette forme de traitement, Harold Himsworth distingua deux types de diabète dès 1936, qu'il qualifia de sensible à l'insuline et insensible à l'insuline. À l'heure actuelle, on se réfère à ceux-ci par diabète de type 1 et 2 respectivement. Durant l'été 1922, la Clinique de Toronto mit en place une production d'insuline en routine et durant les 60 ans qui suivirent l'insuline fut purifiée, raffinée et de nombreux types à action lente ou intermédiaire furent développés pour apporter plus de flexibilité. Une révolution en la matière vint avec la production d'insuline humaine recombinante en 1978 (Ahmed, 2002). qui permit de ne plus avoir à récolter l'insuline chez les animaux, mais de synthétiser directement de l'insuline humaine.

En 1923, le prix Nobel de médecine fut donné à Banting et Macloed pour la découverte de l'insuline. Puis, en 1958 à Frederick Sanger pour son travail sur la structure des protéines, particulièrement celle de l'insuline (Mornet, 2003).

I.3.3 Aspects épidémiologique

L'épidémiologie des diabètes de type 1 et 2 s'est considérablement développée depuis une vingtaine d'années, grâce en particulier aux efforts de standardisation des

protocoles de recherche et au développement des collaborations internationales. L'enrichissement des connaissances sur ces maladies complexes a permis de mieux en apprécier l'importance en santé publique, de progresser dans l'analyse des facteurs de risque qui y prédisposent et d'ouvrir de solides perspectives de prévention (Fontbonne, 2019).

Le diabète est un problème majeur de santé publique depuis plusieurs années et le terme d'épidémie est souvent appliqué au diabète de type 2 tant sa progression est inquiétante au niveau mondial. Cette pathologie est répandue dans le monde où on dénombre 5 à 7% de la population mondiale (Maamri, 2015). Environ 18 millions d'individus meurent chaque année de maladies cardiovasculaires principalement liées à des facteurs de risque comme le diabète sucré ou l'hypertension artérielle (Gninig *et al.*, 2007). Il affecte environ 120 millions de sujets de la population adulte dans le monde (Arbouche, 2007). Pendant de nombreuses années, le diabète a été considéré comme une maladie touchant essentiellement les pays industrialisés. Ces dernières années, plusieurs rapports ont fait ressortir une forte prévalence de ce type de diabète dans les communautés des pays en voie de développement et dans les minorités ethniques des pays industrialisés (Malek, 2001).

I.3.3.1 Données mondial

Cette dernière décennie, la prévalence du diabète a progressé plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. Le pourcentage des décès imputables à l'hyperglycémie ou au diabète qui surviennent avant l'âge de 70 ans est plus élevé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé (OMS, 2016).

I.3.3.2 Données en Algérie

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en Algérie pour passer de 8% en 1998 à 16% en 2013. Cette hausse inquiétante, prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 dernières années, a incité les spécialistes à tirer la sonnette d'alarme sur la progression inquiétante de cette pathologie qui pose un sérieux problème de santé publique (Dali- Sahi *et al.*, 2012).

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique et le diabète pose un vrai problème de santé publique par le biais des complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie (Belhadj *et al.*, 2005).

Une étude utilisant l'épreuve (HGPO), dans l'Ouest algérien (région d'Oran) sur un échantillon de 641 sujets a trouvé une prévalence de diabète de 6,8 % pour les sujets âgés de 30 à 64 ans. En 1998, en se basant sur l'HGPO (OMS, 1985) comme méthode diagnostique, parmi un échantillon de 1 457 sujets de 30 à 64 ans, dans l'Est algérien (Sétif), la prévalence du DT2 était de 8,2 %. En 2002, chez les Touaregs du Sud algérien, à Adrar, et sur un échantillon de 1000 sujets, la prévalence était de 1,3 % (Malek et Bendib, 2008).

I.3.4 Classification

La Classification proposé en 1997 repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comporte quatre type de diabète : le diabète de type 1 (anciennement appelé insulino-dépendant), le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendants), le diabète secondaires et le diabète gestationnel (Gourdy, 2011).

I.3.4.1 Diabète de type 1

Autrement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, est une maladie majoritairement auto-immune (90% des cas). Elle est le résultat de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Dans de cas rares, ce type de diabète est considéré comme étant idiopathique, où les causes restent encore inconnues. La destruction des cellules β conduit à une carence quasi complète de l'insuline et par conséquent, une élévation de la glycémie sanguine. Lorsque cette hyperglycémie se manifeste cliniquement, près de 80 % des cellules β sont ravagées (Pirot *et al.*, 2008). C'est une maladie silencieuse qui débute souvent vers le jeune âge (enfance ou adolescence) et se manifeste la plupart du temps vers la vingtaine. Elle est diagnostiquée par une glycémie élevée ainsi que par la présence d'auto-anticorps (contre les îlots pancréatiques et contre l'insuline) dans la circulation sanguine. Le diagnostic de la maladie doit se faire rapidement pour débiter l'insulinothérapie

(injection d'insuline exogène) et préserver le maximum et le plus longtemps possible, le peu de cellules β restantes intactes (Collette, 2013).

I.3.4.2 Diabète de type 2

Souvent appelé diabète adulte ou insulino-indépendant, le diabète de type 2 est un trouble métabolique qui se caractérise par une glycémie élevée dans le contexte de la résistance à l'insuline et de la déficience relative en insuline, et qui affecte habituellement les adultes âgés de plus de 40 ans. Par contre, de plus en plus de jeunes enfants ayant un surpoids en souffrent également (Amor et Lachal, 2019). L'état de résistance à l'insuline accompagné d'un dysfonctionnement de sécrétion de l'insuline joue un rôle déterminant et causal dans le développement de ce type de diabète. De plus, le diabète de type 2 est très souvent associé à l'obésité (Vaccine and Licensed, 2010). En effet, plus de 80% des diabétiques de type 2 sont obèses. Bien que le mode de vie et la suralimentation semblent être les principaux facteurs déclencheurs de cette maladie, des éléments génétiques sont aussi impliqués (Risérus *et al.*, 2009). En effet, l'hérédité augmente d'environ 2 à 4 fois le risque de contracter ce type de diabète, si un des parents en a souffert (Stumvoll *et al.*, 2005).

I.3.4.3 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se caractérise par l'apparition ou la reconnaissance de l'intolérance au glucose observée au cours de la grossesse. Ce diabète, présent dans 2 à 4% des grossesses, peut parfois avoir des conséquences néfastes aussi bien sur le bébé que sur la mère (OMS, 1999).

I.3.4.4 Autres types spécifiques de diabète

Diabète secondaire (spécifique) La classe des autres types particuliers de diabètes secondaires est associée à une cause bien définie. Il s'agit des diabètes pancréatiques, endocriniens, diabète insipide ou diabète cortico-induit des formes monogéniques de diabète ou des diabètes associés à un syndrome génétique ou provoqués par des agents chimiques. Toutefois, ces affections sont relativement peu connues. La présente étude vise principalement le diabète de type 2 et il est discuté en détail dans les sections suivantes (OMS, 1999).

CHAPITRE II
PHYSIOPATHOLOGIE
DU DIABÈTE DE
TYPE 02

II. Physiopathologie de diabète de type 02

II.1 Insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie). En effet, un excès de graisses au niveau du tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres dans la circulation sanguine. Ceux-ci sont responsables d'une synthèse hépatique accrue de triglycérides et favorise la néoglucogenèse hépatique (Lafontan, 2013).

Au niveau musculaire, une compétition entre ces acides gras libres et le glucose se met en place. Les acides gras libres sont plus facilement oxydés et sont donc dégradés en priorité. La glycémie reste stable et de plus cette oxydation préférentielle entraîne une production d'acétyl-CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse (Herbourg, 2013).

Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance intracellulaire qui possèdent une activité tyrosine kinase. L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation et ensuite à la phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats, particulièrement des IRS (*Insulin Receptor Substrate*) (Hajar, 2016). Les effets métaboliques de la signalisation insulinique sont en priorité transmis par voie de la Phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase. La deuxième voie, dite mitogénique, aboutit à l'activation des enzymes MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinases*). L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes et déclenchent de nombreux autres (Capeau *et al.*, 2006) (**Figure 03**). Au niveau du muscle, le glucose est relativement moins capté. Le foie continue fournir anormalement le glucose. Aussi devant l'incapacité de l'insuline à inhiber correctement de glucose la lipolyse, les cellules adipeuses enrichissent le sang en acides gras libres. Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation par le muscle (Wémeau *et al.*, 2014). Le tissu adipeux viscéral joue un rôle plus significatif que le tissu adipeux sous-cutané puisqu'il a un accès direct à la circulation porte (Zierath *et al.*, 1998). En raison de cette adiposité, les diabétiques gagnent en poids et tendent vers une obésité androïde (Wémeau *et al.*, 2014).

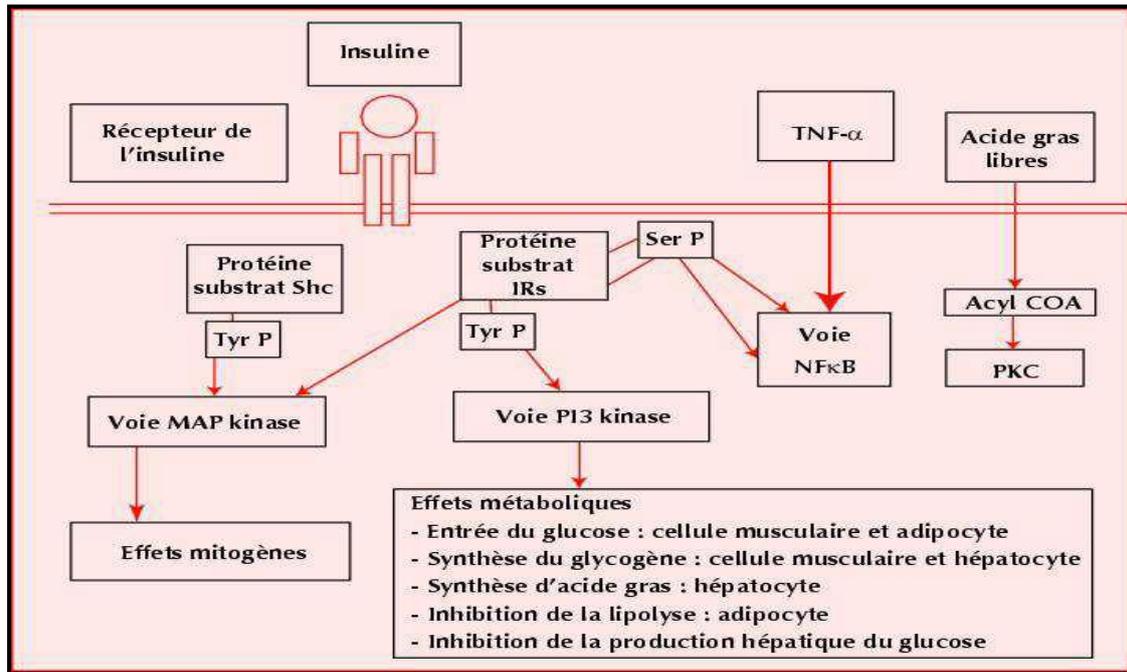


Figure 03 : mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline (Capeau *et al.*, 2006).

TNF : Tumor necrosis tumoral, *IRS* : Substrat 1 du récepteur del'insuline, *Ser P* : Serine peptid, *Tyr P* : Tyrosine Peptid, *NFκB* : Nuclear factorB, *PI3kinase* : phosphatidylinositol-3-OH kinase, *PKC* : protéine kinase C.

Les adipocytes sont entouré au sein du tissu adipeux de préadipocytes, de cellules endothéliales, de fibroblastes et de macrophages qui participent aux sécrétions de cytokines et chimiokines (**Figure 04**). En fonction de son état physiologique, le tissu adipeux module sonspectre sécrétoire. Ainsi, dans des situations pathologiques, comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline (Capeau *et al.*, 2006).

L'insulino-résistance est souvent rapportée lors de grossesses, de traitements par les glucocorticoïdes ou en présences de cytokines (*TNF-α* : Tumor Necrosis Tumoral et *IL-6* : Interleukine-6) et de protéine C réactive renseignant sur des états inflammatoires parfois tumorales. Ces situations favorisent l'installation du diabète de type 2 (Wémeau *et al.*, 2014).

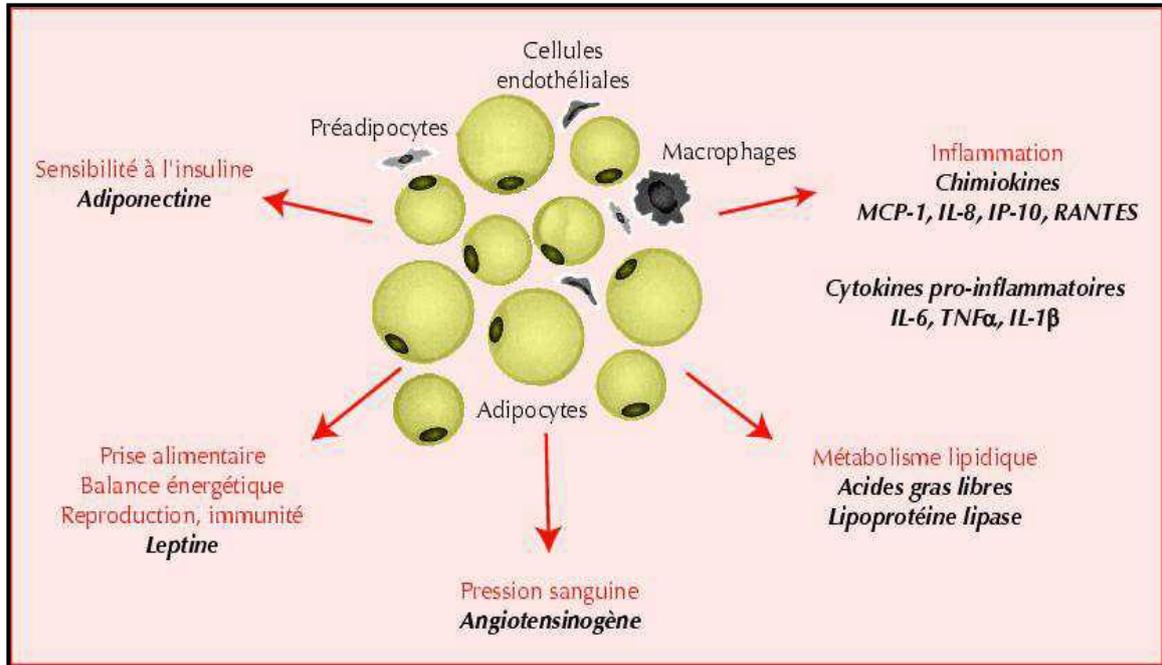


Figure 04 : Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte (Capeau *et al.*, 2006).

Récemment un débat concernant l'intervention d'un mécanisme mitochondrial a été initié. Les auteurs rapportent que la résistance à l'insuline dans les muscles serait induite par un dysfonctionnement mitochondrial dû à l'accumulation des lipides interférant avec la signalisation de l'insuline. Il a été montré que le contenu mitochondrial a été réduit de 30% mais continue toutefois à assurer parfaitement la fonction intrinsèque (respiratoire) (Larsen *et al.*, 2014). L'évaluation quantitative *in vivo* de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline est réalisée au moyen de la technique du clamp hyperinsulinémique euglycémique devenue possible depuis 1980 (Rigalleau *et al.*, 2007; Wémeau *et al.*, 2014).

II.2 Hyperinsulinisme

La quantité d'insuline produite par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cette hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance des tissus périphérique peut se prolonger de 10 à 20 ans et permettre de maintenir la glycémie pratiquement normale (Bessaguet et Desmoulière, 2021).

Les anomalies de la régulation insulinique (Kapoor *et al.*, 2009). correspondent à une sécrétion inappropriée d'insuline par rapport à la glycémie. Elles peuvent être permanentes ou transitoires. L'hyperinsulinisme congénital (De Lonlay, 2004; Giurgea *et al.*, 2005) est la principale MHM pourvoyeuse d'hypoglycémies chez l'enfant. Sa prévalence est plus importante dans la période néonatale. Il est responsable d'hypoglycémie pré- et post-prandiale

isolée avec une hyperinsulinémie et une augmentation du peptide C durant l'hypoglycémie. L'hyperinsulinisme est le plus souvent congénital et d'origine génétique (Stanley, 2002; De Lonlay *et al.*, 2007)(Figure 05).

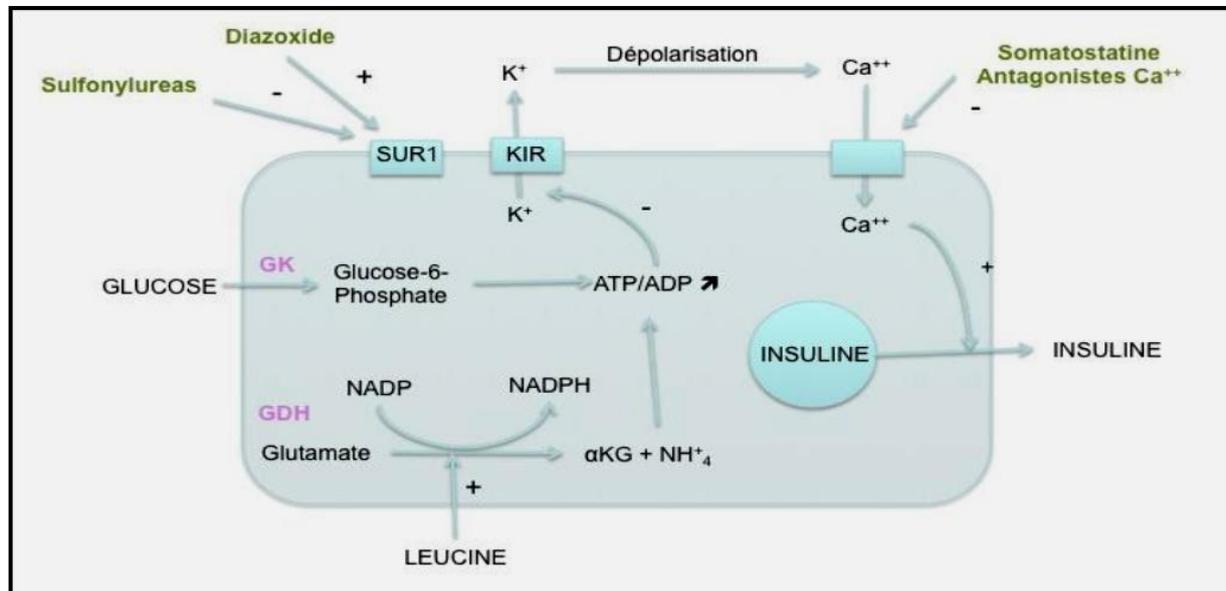


Figure 05 : Physiopathologie de l'hyperinsulinisme (De Lonlay et Saudubray, 2006).

II.3 Insulinodéficience

L'insulinorésistance décrite précédemment, entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1.20 g/l. Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l. A ce stade, la carence insulinique et l'excès de la sécrétion du glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique responsable de l'hyperglycémie à jeun (Messaoudi, 2011).

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinique est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypoinsulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance (Calanna *et al.*, 2013). Au cours de l'évolution de l'insulinorésistance, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante

pour assurer la normoglycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (- 5 à -10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (Kahn, 2001; Rigalleau *et al.*, 2007). L'aggravation de l'hypoinsulinisme aboutie à long terme (10 à 15 ans) à un état de déficit insulinique ré-activable puis non réactivable limitant l'efficacité des insulinosécrétagogues oraux au profit de l'insulinothérapie (Calanna *et al.*, 2013). Cette aggravation est liée à une perte massive des cellules β (de - 40 à - 61 %) et un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de ces cellules (Wémeau *et al.*, 2014).

Les facteurs impliqués dans l'évolution pathologique sont d'ordres génétiques et environnementaux (sédentarité, alimentaire, ...). Récemment, des études pangénomiques ont permis de mettre en évidence des polymorphismes génétiques associés au risque de DT2 (Kahn, 2001).

Les diabétiques seraient le siège de phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, associés à des états inflammatoires. La réaction au stress du réticulum endoplasmique, l'UPR (*unfoldedproteine response*) est le dénominateur commun de ces toxicités (Wémeau *et al.*, 2014).

II.4 Complications du diabète de type 2

II.4.1 Complication à court terme (aigües)

II.4.1.1 Coma hyperosmolaire

Une hyperglycémie majeure sans cétose, à l'origine d'une déshydratation sévère à prédominance intracellulaire. C'est une complication grave en particulier pour DT2 survenant le plus souvent chez les diabétiques âgés à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un traitement favorisant la déshydratation ou traduisant une insulino-résistance (diurétiques, corticoïdes...) (Buysschaert, 2012).

La mortalité peut atteindre 50%, les symptômes s'installent très progressivement en quelques semaines : trouble de la conscience et déshydratation massive avec perte de poids. (Tranchant, 2011).

II.4.1.2 Acidocétose diabétique

Elle se développe chez un patient diabétique qui oublie son injection d'insuline ou pour lequel le nombre d'unités à injecter est inadapté.

Elle résulte d'une carence profonde en insuline à l'origine d'une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse, le catabolisme des acides gras libres conduisant à une acidose métabolique par excès de production de corps cétoniques. Cette complication peut être révélatrice du diabète de type 1 ou survenir à l'occasion d'une interruption accidentelle ou volontaire du traitement insulinique ou lors d'une affection intercurrente sévère (Roche *et al.*, 2011).

L'acidocétose diabétique est rare chez le diabétique de type 2 et représente le stade extrême d'une déficience en insuline, qui perturbe gravement le métabolisme général de l'organisme. Le diabétique de type 2 est protégé par sa sécrétion résiduelle d'insuline (Hermans, 2016).

II.4.1.3 Acidocétose lactique

C'est une complication qui se manifeste chez les diabétiques traités par la metformine qui bloque l'élimination de l'acide lactique.

Il s'agit d'une complication extrêmement rare, elle est susceptible de survenir dans un contexte d'intoxication par la Metformine (insuffisance rénale) ou d'une hyperproduction tissulaire d'acide lactique à l'occasion d'une hypoxémie tissulaire chez un diabétique traité par Metformine. C'est un accident sévère au cours du diabète sucré, seule une réanimation intensive est susceptible d'éviter une évolution fatale (Jornayvaz *et al.*, 2007).

II.4.1.4 Hypoglycémie diabétique

C'est la baisse de la concentration de glucose d'une limite actuellement définie par 0,6 g/l (3,3 mmol/l). Les conséquences graves d'une hypoglycémie tiennent à son effet sur le cerveau (Akrich et Méadel, 2002).

Un diabétique de type 2 fait 20 fois moins d'hypoglycémie sévères pour un même degré d'équilibre glycémique qu'un diabétique de type 1. Il s'agit de la principale complication du traitement par insuline et par sulfamides hypoglycémifiants (Latrechet *et al.*, 2017).

L'hypoglycémie est dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne. Les circonstances favorisant l'hypoglycémie sont un surdosage médicamenteux, un apport glucidique insuffisant ou une utilisation majorée de glucose (exercice physique) (Slama, 2011).

II.4.1.5 Hyperglycémie diabétique

L'hyperglycémie est caractérisée par une augmentation importante du glucose dans le sang et se traduit par un dessèchement de la bouche, une soif extrême, un besoin fréquent d'uriner, une somnolence accrue, des nausées et vomissement, associés à une perte de poids. Ces symptômes ont des origines métaboliques (Buyschaert, 2012).

En effet la destruction des cellules B dans le diabète de type 1 et 2 diminue et inhibe d'insuline et il en résulte une non pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie (Brassier *et al.*, 2008).

Malgré la présence du glucose, les cellules doivent donc trouver un autre substrat biologique pour produire de l'énergie. Elles vont alors utiliser les acides gras et les acides aminés, ces derniers vont subir des réactions de désamination et de transamination pour pouvoir entrer dans le cycle de Krebs (Auberval, 2010).

II.4.2 Complications à long terme (chroniques)

L'hyperglycémie associée aux autres anomalies métaboliques vues précédemment va entraîner lors du diabète de type 2 non traité ou mal équilibré des complications cliniques à court terme (aigues) et à plus ou moins long terme (chroniques), ces dernières étant responsables d'une morbi-mortalité importante : en effet le fait d'être diabétique expose à un risque accru de décès, particulièrement de causes cardiovasculaires (première cause de mortalité du DT2) et par cancer, par comparaison à la population générale non diabétique (Romon *et al.*, 2009).

II.4.2.1 Micro angiopathie diabétique

Les lésions microangiopathiques sont caractérisées par l'épaississement de la membrane basale des capillaires sanguins, ce qui a pour conséquence :

- D'augmenter la perméabilité capillaire, ce qui provoque un exsudat (épanchement de liquide de nature séreuse);
- D'augmenter la fragilité du vaisseau et induire des hémorragies;
- D'obstruer les capillaires ce qui provoque des lésions schématiques.

L'atteinte de petits vaisseaux est diffuse et elle aggrave les lésions causées par la macro angiopathies (Kessler *et al.*, 2012).

II.4.2.1.1 Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) correspond à l'atteinte des petits vaisseaux de la rétine. C'est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète (Cavan, 2016).

Elle est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. On sait sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique (Bouldjadj, 2009).

La RD reste une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. 2 % des diabétiques deviennent aveugles et 10 % deviennent mal voyants dans l'ensemble des pays industrialisés.

La rétinopathie diabétique reste silencieuse pendant de nombreuses années. Elle ne devient symptomatologique qu'au stade des complications. Seul un examen régulier et systématique permet de diagnostiquer précocement et de la traiter (Monnier, 2014).

Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles (Ahsan, 2015). Le mauvais contrôle de la glycémie amplifie la sévérité de cette complication. Le suivi ophtalmologique, tel qu'il est recommandé, doit être au moins annuel pour pouvoir mettre en place l'intervention adaptée (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2012).

II.4.2.1.2 Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux. Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la dialyse ou à la transplantation rénale (Fougere, 2020).

Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macro albuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère (Schlienger, 2013).

II.4.2.1.3 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Sa prévalence est très différente selon les études, de 8 à près de 60 %, en relation avec la disparité des critères utilisés. On estime toutefois que 50% des patients ont une neuropathie après 25 ans de diabète et que 7 % des patients présentent une neuropathie symptomatique au moment de la découverte du diabète (Monnier, 2014).

Les personnes atteintes de diabètes de type 2 peuvent développer très tôt une neuropathie qui peut se manifester au niveau du système nerveux périphérique ou neurovégétatif selon la durée de l'hyperglycémie, l'IMC et le taux de TG sériques. Un équilibre glycémique est associé à une baisse de sa fréquence (Tesfaye *et al.*, 2005).

En effet, une trop grande quantité de sucre dans le sang finit par altérer, voire empêcher les conceptions nerveuses. La neuropathie peut toucher un (mono neuropathie) ou plusieurs nerfs (polynévrite), préférentiellement ceux à destination des membres inférieurs. Elle atteint également des organes dits végétatifs comme l'appareil digestif ou génito-urinaire. Enfin, la neuropathie diabétique a un rôle prépondérant dans la survenue d'une autre complication du diabète, le pied diabétique (Battu, 2018).

II.4.2.1 Macroangiopathie diabétique

La macroangiopathie diabétique est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe des atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et celles des membres inférieures. Elle est à l'origine de complications cardiovasculaires qui sont le problème majeur des diabétiques de type 2 puisque près de trois quart d'entre eux vont mourir d'une cause cardiovasculaire.

Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez l'homme et par 4 à 5 chez la femme.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et le sur-risque associé au diabète varie selon le lit artériel (Bertolino *et al.*, 2019).

La physiopathologie de la macroangiopathie associe un processus accéléré d'athérosclérose lequel est potentialisée par l'hyperglycémie du DT2, ce qui va conduire à un vieillissement de la paroi artérielle (souffrance endothéliale).

Par ailleurs les facteurs de risque classiques de la maladie coronaire (HTA, dyslipidémies, obésité abdominale, tabagisme) se retrouvent avec une fréquence accrue dans

le DT2 et leur pouvoir pathogène est supérieur à celui de la population générale ; ce sont l'ensemble de ces facteurs associés à l'hyperglycémie qui conduisent à la macroangiopathie diabétique. On comprend mieux ainsi la notion de prise en charge globale de la pathologie diabétique dont la mesure où il apparaît nécessaire d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques responsables de la survenue de la macroangiopathie facteur de risque majeur de la mortalité liée au DT2 ; certains de ces facteurs de risque cardiovasculaires comme l'HTA , interviennent également dans la survenue de la microangiopathie comme nous le verrons plus loin. D'un point de vue clinique, on distingue plusieurs pathologies cardiovasculaires consécutives à la macroangiopathie (El Boukhrissiet *al.*, 2017).

II.4.2.1.1 Pied diabétique

Au cours de sa vie 1 diabétique sur 10 subira une amputation de l'orteil. Globalement 15% des diabétiques présenteront une ulcération du pied.

Le pied diabétique est défini, selon le consensus international sur le pied diabétique de 2007, comme une infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied associée à une neuropathie et/ou une artériopathie périphérique des membres inférieurs chez le diabétique (Van, 2014).

4 facteurs de risques principaux sont identifiés :

- Une neuropathie périphérique (le facteur de risque principal).
- Une artériopathie des membres inférieurs.
- Une anomalie biomécanique : Déformations du pied.
- Des antécédents d'ulcération et d'amputation.

Les lésions observées seront fonction de la présence de la neuropathie et/ou de l'artériopathie (Ducos J. 2012).

II.4.2.1.2 Complications dégénératives

la plupart des patients atteints de diabète sont susceptibles à un ensemble de complications médicales, la plupart des problèmes peuvent être attribués à une susceptibilité particulière aux dommages à l'œil (rétinopathie), les reins (néphropathie), les nerfs périphériques (neuropathie), et les vaisseaux sanguins (athérosclérose). Les trois premières catégories de complication sont relativement spécifiques pour le diabète et sont caractérisées par des changements pathologiques endothéliaux, comme épaissement de la membrane basale et augmentation de la perméabilité vasculaire. Pour cette raison, la rétinopathie, la

néphropathie et la neuropathie ont été classées comme complications «microvasculaires» (dû de dommages aux petits vaisseaux sanguins) du diabète entraîne une microangiopathie (Cloppet-Fontaine *et al.*, 2016).

La susceptibilité accrue à l'athérosclérose et ses complications sont classés comme complications« macrovasculaires » (dû à une altération des artères) provoque une Macroangiopathie. Les scientifiques suggèrent que le terme "complication" peut être rejeté car les changements dans les tissus font partie intégrante d'un «syndrome», qui commence par une hyperglycémie. Cependant, les complications du diabète peuvent être classées en complications vasculaires (artériosclérose, les yeux et les reins), les infections (il abaisse la résistance à l'infection, surtout si le diabète est mal contrôlé), et le coma (Paquet, 2015)(Figure 06).

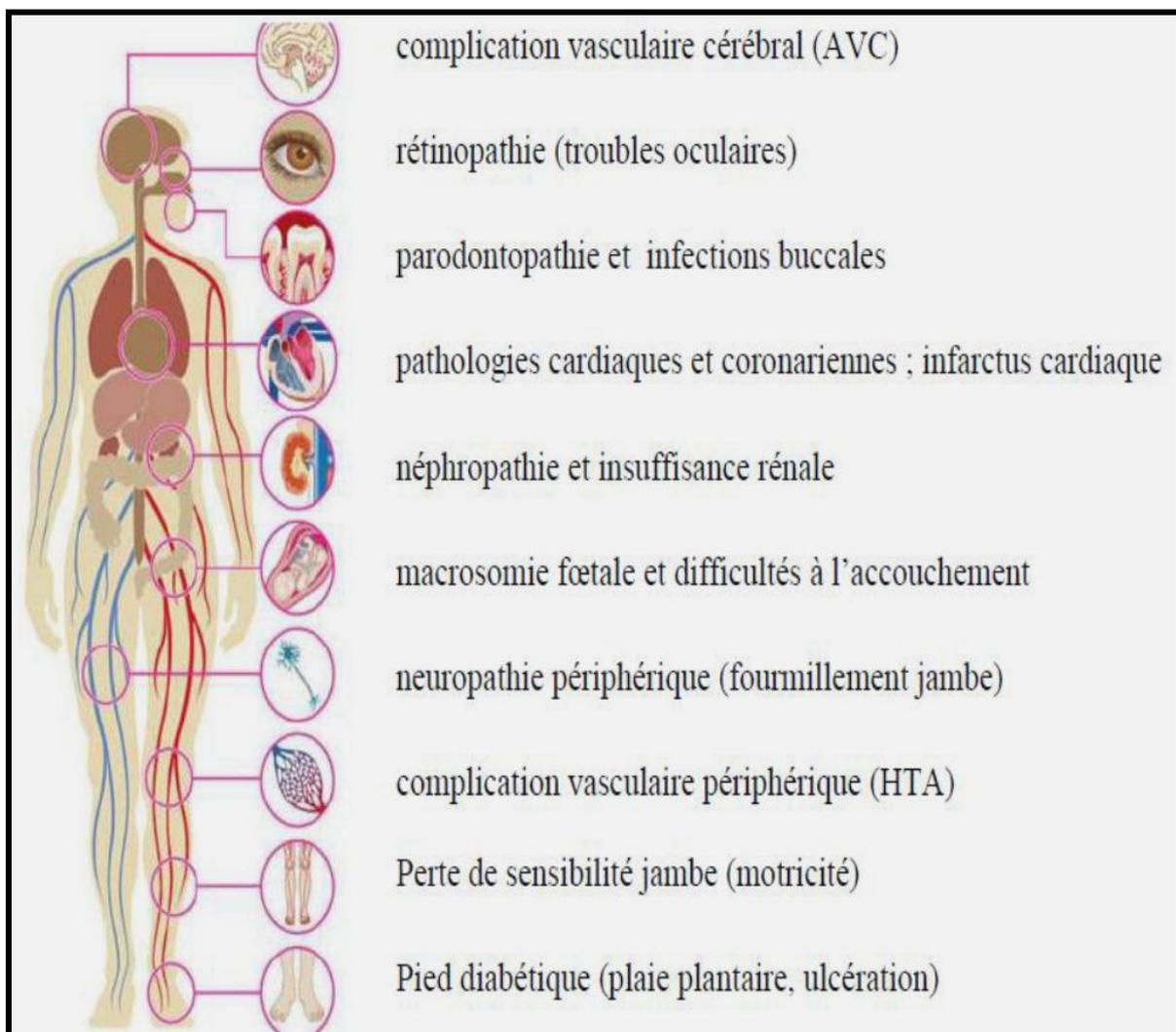


Figure 06: Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2 (Rosenstock *et al.*, 2019).

II.4.2.1.3 Complications cardiovasculaires

Les conséquences les plus importantes du diabète se situent au niveau macrovasculaire, et en particulier au niveau coronarien, dont l'atteinte conditionne le pronostic vital des patients. Chez les patients diabétiques la principale cause de mortalité est en effet cardiovasculaire (60% de décès)(Chesne *et al.*, 2006). En pratique, le diabète multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde. En 2006 en France, 12 639 personnes diabétiques ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde et 9 % en sont décédées.

Les atteintes macrovasculaires touchent les carotides, l'aorte, les artères des membres inférieurs, et surtout les coronaires (Atukeren *et al.*, 2010).

a. Cardiopathie ischémique

La cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité au niveau mondial : sur 50 millions de décès, ceux par ischémie myocardique représentent 6,3 millions (Ramful *et al.*, 2010).

Dans l'étude ENTRED 2001, 17 % des patients diabétiques déclaraient avoir eu une complication ischémique cardiaque (angor, IDM, ou revascularisation coronaire), et 20% des médecins déclaraient une complication macrovasculaire chez leurs patients (angor, IM, revascularisation coronaire ou AVC)(Ogino *et Okada*, 1995).

L'étude Framingham a montré que les hommes diabétiques ont 2 fois plus de pathologies cardiaques et les femmes diabétiques 3 à 5 fois plus que les non diabétiques.

Certaines études tendent également à montrer que le taux d'évènements cardiaques chez le diabétique est aussi élevé que chez le patient non diabétique en ayant déjà eu un évènement cardiovasculaire (Vetri *et Militello*, 2005).

Plusieurs phénomènes peuvent expliquer l'augmentation du risque d'infarctus chez les sujets diabétiques et le fait que le pronostic soit plus péjoratif :

- l'état d'hypercoagulabilité associé au diabète,
- une athérosclérose souvent plus diffuse que chez un patient non diabétique,
- une altération de la structure des vaisseaux, ce qui rend la revascularisation plus difficile,
- un dysfonctionnement métabolique empêchant les mécanismes compensatoires d'être efficaces (Militello *et al.*, 2003).

L'atteinte cardiaque chez le diabétique peut se manifester de différentes manières : ischémie myocardique silencieuse, angor ou infarctus. L'action préventive repose sur un traitement médicamenteux intensif, permet tant une réduction du risque d'évènement :

- par un contrôle glycémique (par exemple l'étude UKPDS a montré que la diminution de 1% du taux d'hémoglobine glyquée s'accompagnait d'une baisse de 14% du risque d'IDM),
- par un contrôle de l'hypertension artérielle (cette même étude UKPDS a démontré une baisse de 15% de la mortalité liée au diabète pour toute diminution de la pression artérielle systolique (PAS) de 10 mm Hg) (Girodon *et al.*, 1997),
- par une maîtrise des dyslipidémies (dans l'étude CARDS, les patients diabétiques sous 10 mg d'atorvastatine, hypolipémiant inhibiteur de l'HMG CoA-reductase, ont une diminution de 37% des événements cardiovasculaires et de 27% de la mortalité)(Ou *et al.*, 2001).

a. Artérite des membres inférieurs

L'atteinte des artères périphériques des membres inférieurs (AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs) a une incidence de 0,12% dans la population générale et environ 3 fois plus élevée chez les diabétiques (soit 0,4%). C'est un facteur prédictif dépendant de mortalité et d'atteinte des artères cérébrales et coronariennes (Huang, *et al.*, 2002).

L'artérite se manifeste cliniquement par une claudication intermittente. Chez les patients asymptomatiques, elle se dépiste par la mesure de l'indice de pression systolique (IPS). L'IPS se mesure en faisant le rapport entre la pression artérielle de la cheville et du bras. En cas d'artériopathie, l'IPS est inférieur à 0,9. Une fois identifiée, la prise en charge des patients repose sur un traitement médicamenteux intensif avec une correction des facteurs de risque (Francoz et Durand, 2007):

- un arrêt définitif du tabagisme,
- une statine,
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- un traitement inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (qui réduit le risque d'évènement cardiovasculaire sévère),
- un β -bloquant en cas de cardiopathie.

Un programme de réhabilitation à l'exercice est de plus fortement recommandé. En cas de claudication interférant gravement sur le style de vie, ou d'ischémie mettant en jeu le pronostic du membre inférieur, une revascularisation par angioplastie, ou pontage vasculaire est alors nécessaire, afin d'éviter le traitement radical qu'est l'amputation (Stephan *et al.*, 2019).

a. Athérosclérose carotidienne

Sa principale complication est l'AVC. L'AVC est la deuxième cause de mortalité à travers le monde chez les personnes de plus de 60 ans (5,5 millions en 2002). Il existe différents types d'AVC : l'accident ischémique transitoire, ischémique constitué, l'hémorragie intraparenchymateuse, l'hémorragie méningée. L'AVC ischémique est la conséquence de l'athérosclérose carotidienne. Celle-ci reste longtemps asymptomatique.

Le premier signe d'athérosclérose est une augmentation de l'épaisseur intima-média (IMT).

Chez le diabétique, l'IMT est plus importante que chez le non diabétique, indépendamment de tous les autres facteurs de risque. Elle est d'autant plus élevée que le diabète est mal contrôlé (HbA1c élevée) et dure depuis longtemps. La résistance à l'insuline chez ces patients est un facteur de risque de développer une athérosclérose carotidienne. Vient ensuite la formation de plaques athérosclérotiques, pouvant provoquer des sténoses et se compliquer en accident vasculaire (Faure *et al.*, 2005).

Les lésions endothéliales des gros vaisseaux chez le diabétique sont la conséquence des atteintes dues:

- aux autres facteurs de risque cardiovasculaire: hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, hypercoagulabilité, activation plaquettaire,
- à des phénomènes propres au diabète : désulfatation des glycosaminoglycanes de la matrice vasculaire, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, stress oxydatif, inflammation de l'endothélium, secondaire à la glycémie élevée, à l'insuline et ses précurseurs, ainsi qu'aux produits liés à la glycation et à leurs récepteurs (Carballal *et al.*, 2007).

II.4.3 Complications vasculaires et fonction endothéliale

II.4.3.1 L'endothélium vasculaire : rôle physiologique

L'endothélium vasculaire constitue une couche de cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins. Il joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie vasculaire de par sa position à l'interface des éléments circulants et du muscle lisse vasculaire (Del Castillo *et al.*, 2002) (**Figure 07**).

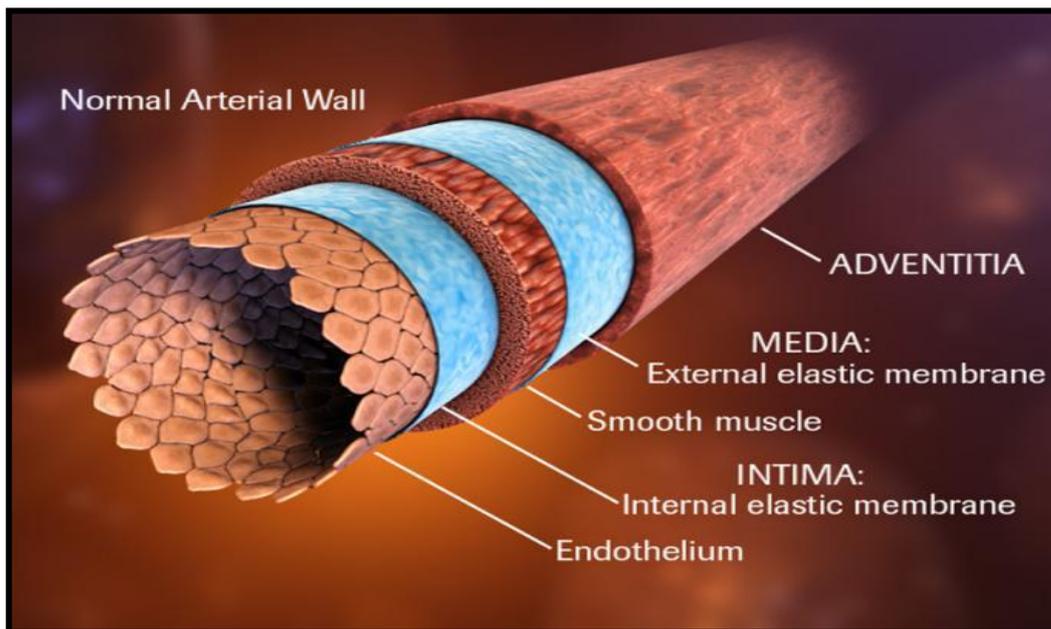


Figure 07: Structure d'une artère saine (Fortier *et al.*, 2014)

L'endothélium est premièrement le régulateur du tonus vasculaire grâce à sa capacité à libérer des substances vaso-actives, notamment le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (propriétés vasodilatatrices) ainsi que l'endothéline et la thromboxane A2 (propriétés vasoconstrictives) (Woffenden *et al.*, 2002).

En ce qui concerne le NO il est libéré en réponse aux forces de cisaillement de l'endothélium. Par ailleurs le NO atténue la réponse contractile à différents vasopresseurs comme la noradrénaline, l'angiotensine II et l'endothéline. Ces agonistes activent en effet des récepteurs endothéliaux et, par ce biais, stimulent la production de NO.

En cas d'anomalie de la fonction endothéliale, la libération de NO est diminuée, avec pour résultat une montée tensionnelle plus importante pendant la systole et un effet vasoconstricteur accru de la noradrénaline, de l'angiotensine II et de l'endothéline. Quant à l'endothéline, elle est libérée par les cellules endothéliales soumises à un cisaillement ou stimulées par exemple par la thrombine, l'angiotensine II et les lipoprotéines à basse densité (LDL) oxydées (Zhang *et al.*, 2009).

Le système nerveux autonome régule également le tonus vasculaire par le biais de l'endothélium. En effet, l'acétylcholine provoque une vasorelaxation en libérant du NO de l'endothélium. Cette substance induit par contre une vasoconstriction lorsqu'elle agit directement sur la musculature des vaisseaux sanguins. Ainsi, en cas de dysfonction endothéliale, l'effet vasodilatateur de l'acétylcholine est diminué, voire aboli ou remplacé par un effet vasoconstricteur.

L'endothélium, en raison de sa localisation à l'interface entre le sang et les constituants de la paroi vasculaire, est impliqué également de manière très importante dans les processus d'hémostase, ceci en libérant des facteurs à action anticoagulante aussi bien que des facteurs à action pro-coagulante. Dans les conditions normales la couche endothéliale assume une fonction anticoagulante prédominante, mais en cas d'atteinte de l'endothélium, la contribution des facteurs menant à la thrombose prend le dessus (Nah *et al.*, 2007).

La cellule endothéliale intervient dans les phénomènes de régulation de l'hémostase. L'action anticoagulante de l'endothélium comporte (Zhang *et al.*, 2009):

- la libération de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) qui conduit au format ion de plasmine activée et, en conséquence, à une dégradation de la fibrine,
- la libération de NO et de prostacycline (PGI₂) qui diminuent l'agrégabilité plaquettaire,
- la présence à la surface cellulaire d'une protéine (thrombomoduline) capable de lier la thrombine, entraînant ainsi une activation de la protéine C et, par ce mécanisme, une inactivation des facteurs V et VIII activés
- la présence à la surface endothéliale d'ectonucléotidases capables de dégrader l'ADP libéré lors de l'agrégation plaquettaire et, par ce biais, de limiter le processus d'agrégation induit par l'ADP.

Quant à la fonction pro-coagulante de l'endothélium, elle met en jeu 38 :

- la libération du facteur tissulaire qui active la voie extrinsèque de la coagulation,
- la libération de thromboxane A₂ et du «platelet activating factor» (PAF) qui augmentent l'agrégabilité plaquettaire,
- la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1),
- la libération du facteur de von Willebrand qui facilite l'adhésion des plaquettes au tissu lésé et, tout en transportant le facteur VIII, ralentit sa dégradation (Woffenden *et al.*, 2002).

L'endothélium joue également un rôle essentiel dans la régulation du passage des monocytes sanguins dans la paroi vasculaire. Ces monocytes jouent, entre autre, un rôle important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Ils sont attirés dans l'intima par les LDL oxydées et le «monocyte chemotactic-protein-1» (MCP-1), un facteur dont la libération à partir de l'endothélium est augmentée par l'endothéline et diminuée par le NO. Le monocyte une fois localisé dans l'intima devient un macrophage qui possède beaucoup de récepteurs

capables de fixer les LDL oxydées, ce qui l'amène à capter une grande quantité de ces lipoprotéines et à devenir une cellule spumeuse. Le passage des monocytes est facilité par les molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules endothéliales. Leur expression est accrue par l'endothéline, et diminuée au contraire par le NO (Zhang *et al.*, 2009).

II.4.3.2 Dysfonction endothéliale et pathologies vasculaires

La caractéristique principale de la dysfonction endothéliale est une réduction de la biodisponibilité en NO associée à la perte de ses propriétés antiathérogènes et anti-thrombotiques (Nah *et al.*, 2007).

C'est pourquoi la dysfonction endothéliale est impliquée de façon précoce dans la physiopathologie de l'athérosclérose (**Figure 08**) prédictive de la mortalité et morbidité cardiovasculaire (Rasheed *et al.*, 2011).

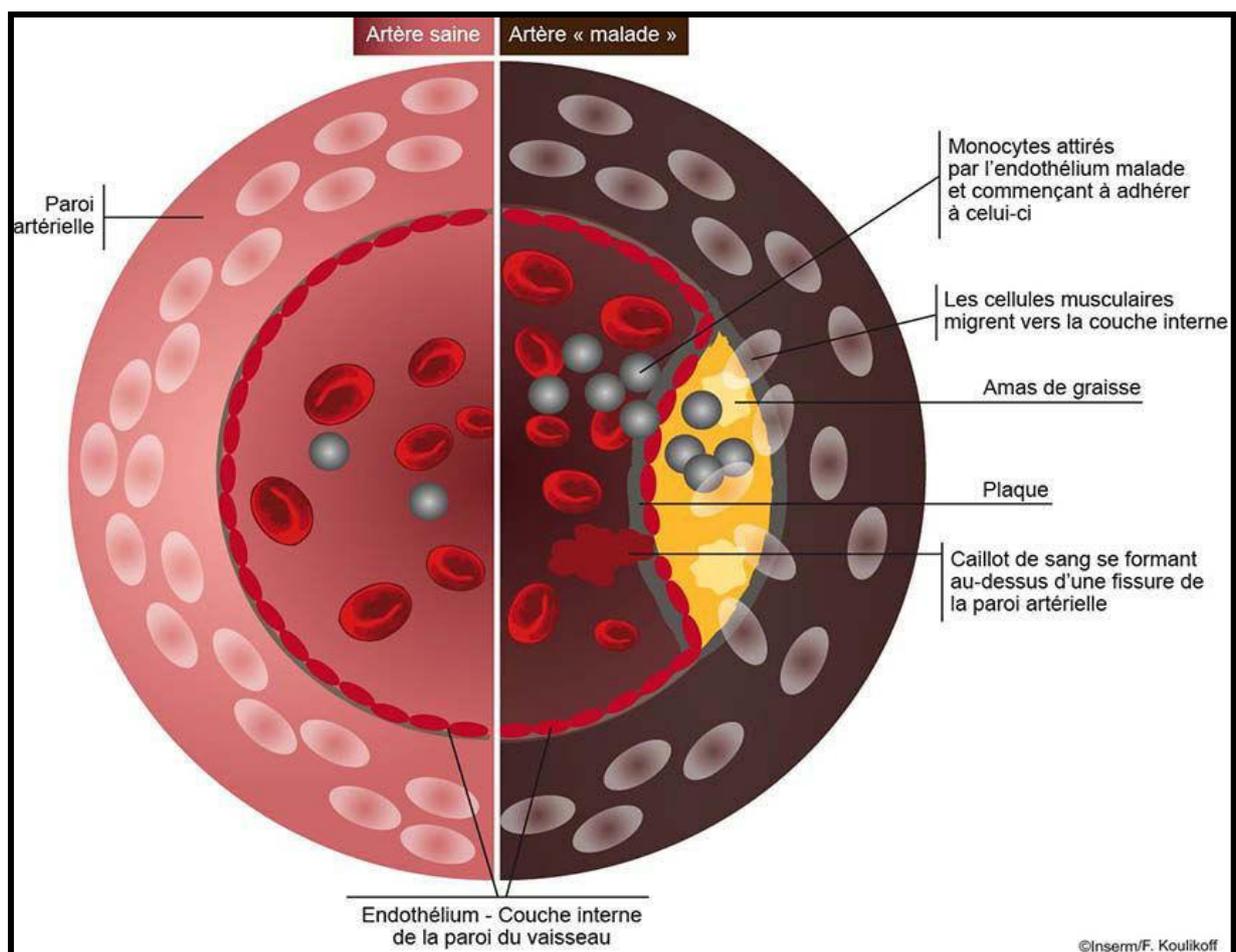


Figure 08 : Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère artérioscléreuse : place de l'endothélium vasculaire (Cohen *et al.*, 2003).

Bien que la pathophysiologie de la dysfonction endothéliale soit complexe et implique de multiples mécanismes, la diminution de la biodisponibilité du NO pourrait avoir quatre origines :

- l'augmentation de la capture ou de la dégradation du NO par les radicaux libres;
- la réduction de l'expression et / ou de l'activité de la eNOS;
- le « découplage » de la eNOS (en l'absence du substrat l-arginine ou du cofacteurBH4);
- l'altération de la transmission des événements signalétiques initiés par le NO.

Étant donné le rôle majeur de la dysfonction endothéliale dans la maladie cardiovasculaire, on comprend pourquoi elle est rapidement apparue comme une cible préventive et thérapeutique prioritaire (Stolzing *et al.*, 2006).

La présence de dysfonction endothéliale, définie comme une diminution de la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine, a été démontrée dans différents territoires vasculaires, que ce soit chez des malades connus pour être coronariens ou des malades présentant un facteur de risque cardiovasculaire (hypertension, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme) (Nah *et al.*, 2007). Les études ont montré qu'il est possible d'améliorer la fonction endothéliale grâce au traitement antihypertenseur, aux hypolipémiants et aux hypoglycémifiants.

Il est dès lors tentant de spéculer que la mise en évidence d'une dysfonction endothéliale chez un malade donné indique l'existence d'un processus athérosclérotique sous-jacent, associé à un risque anormalement élevé de présenter une complication cardiovasculaire à moyen ou long termes (Thornalley *et al.*, 2003) (**Figure 09**).

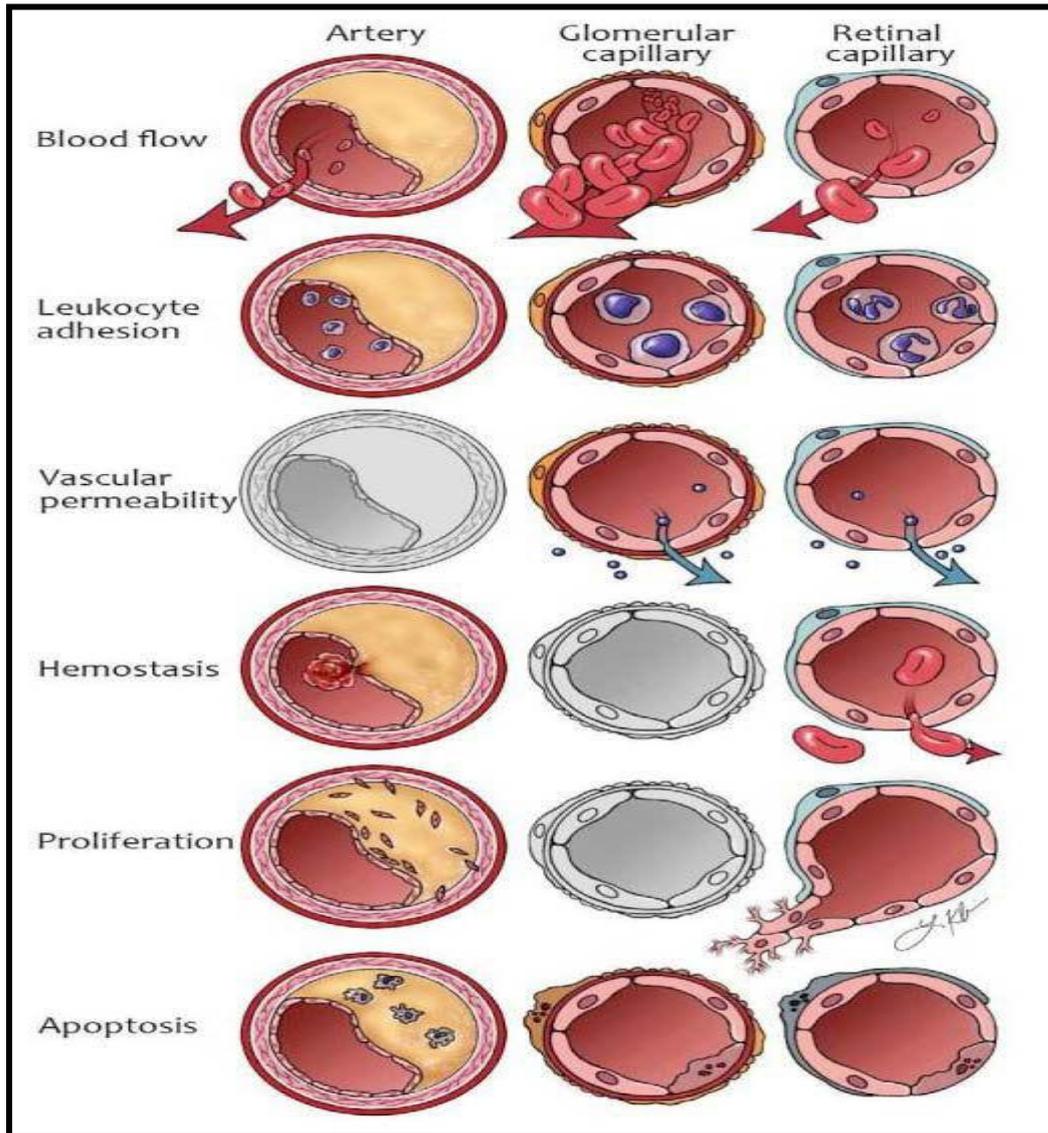


Figure 09 : dysfonction endothéliale et complications cardiovasculaires du diabète : athérosclérose, néphropathie et rétinopathie (Thornalley *et al.*, 2003).

II.5 Facteurs de risque cardiovasculaire de diabète de type 02

Plusieurs facteurs interviennent dans l'étiopathogénie du DNID : terrain génétique et facteurs environnementaux, il est probable qu'un individu hérite la susceptibilité de développer un DNID et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux soient déterminants pour en favoriser l'expression clinique (Daems *et al.*, 2019).

II.5.1 Age

Quel que soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge (Druet *et al.*, 2013). Le vieillissement constitue en effet un important facteur de risque de diabète de type 2 du fait à la fois d'une augmentation de la résistance à l'insuline et d'une réduction de la sécrétion d'insuline (Benharrats et Bencharif, 2019) (**Figure 10**).

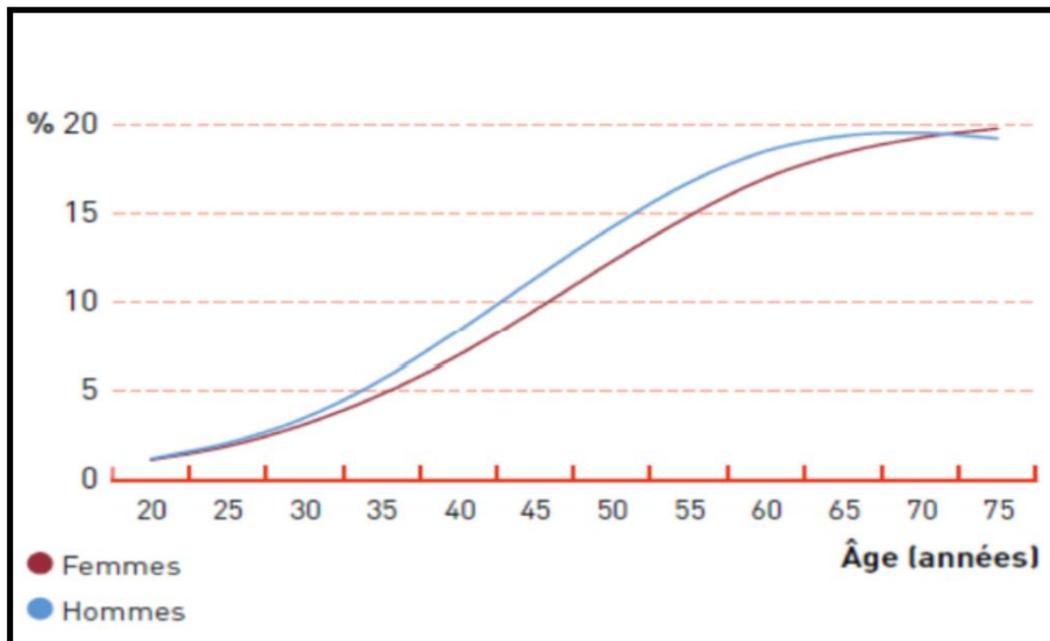


Figure 10 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge (Hirst M., 2013).

II.5.2 Glycémie

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques (Guedjati *et al.*, 2020).

II.5.3 Facteurs génétiques

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (Duclos *et al.*, 2012).

II.5.4 Facteurs environnementaux

II.5.4.1 Obésité

L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation du tissu gras viscéral)(Mnif *et al.*, 2010) (**Tableau 01**).

La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la hauteur en mètres au carré. Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² définit l'obésité dans les deux sexes pour l'adulte (Clere, 2013).

Tableau 01 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) (Hirst, 2013).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des Problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5-24,9	Moindre
Excès de poids	25,0-29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0-34,9	Elevé
Obésité, classe II	35,0-39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>= 40,4	Extrêmement élevé

II.5.4.2 Sédentarité

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes des patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime + activité physique par rapport aux groupes des patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (Perrine *et al.*, 2019).

II.5.4.3 Alimentation

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, donc le régime alimentaire contribue au développement du DNID de deux manières : (Bernard *et al.*, 2013).

- à travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite.
- la constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DNID chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité.

La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DNID, par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie (Schlienger, 2017).

II.5.4.4 Stress

Différents stress (infarctus du myocardique, chirurgie, infection, brûlures entendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (STH, catécholamine ...) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline (Chaibdraa *et al.*, 2009).

II.5.4.5 Hormones et médicaments

Plusieurs endocrino-pathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques (Licitsyna, *et al.*, 2011).

II.6 Diagnostique du diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente plus de 90 % des cas de diabète, il survient souvent chez l'adulte et est associé au surpoids.

Il se caractérise par un état d'insulinorésistance couplée à une carence relative ou absolue de la sécrétion d'insuline endogène.

Il faut distinguer un authentique diabète de type 2 d'un état pré diabétique dont le diagnostic se fait par un dépistage chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au diabète de type 2.

Le diabète de type 2 s'accompagne rarement de symptômes à ses débuts, aussi sa découverte est faite dans la moitié des cas de façon fortuite au cours d'un examen médical de routine (Tiguert, 2002).

Le diagnostic est affirmé dans l'un des 4 cas suivants :

1- Glycémie à jeun (prélèvement de sang veineux) $\geq 1,26$ g/l (6.9 mmol/l), réalisée après au moins 8h de jeûne.

2- En cas de symptômes cliniques d'hyperglycémie avec glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l).

3- Glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l), 2 heures après ingestion de 75 g de glucose par voie orale (HGPO non recommandée en pratique clinique).

4- HbA1C supérieure ou égale à 6,5% (réalisée avec la méthode NGPS standardisée par rapport au test DCCT).

Il faut préciser que le dosage de l'insulinémie ou du peptide C sont inutiles au diagnostic.

Par ailleurs, le diabète de type 2 doit être différencié des autres anomalies du métabolisme du glucose :

Intolérance au glucose :

- Glycémie à jeun $< 1,26$ g/l

- et glycémie 2 heures après repas (ou HGPO) $\geq 1,40$ g/l et $< 2,00$ g/l

Hyperglycémie à jeun :

- Glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l

- et glycémie 2 heures après repas (ou HGPO) $< 1,40$ g/l

Etat de pré diabète :

- HbA1c entre 5,7% et 6,4%(1, 3, 4)(Chevalier et Fenichel, 2016).

II.7 Traitement du diabète de type 2

La prise en charge commence par des recommandations diététiques, associés à un exercice physique régulier. Ces deux mesures, qui améliorent la réponse des tissus à l'insuline, peuvent suffire, au mois au début de la maladie, à atteindre les objectifs glycémiques désirés. Quand ce n'est plus le cas, il faut recourir à des traitements médicamenteux (Boccaro et Capeau, 2021).

II.7.1 Objectifs du traitement

- Corriger le déséquilibre glycémique,
- Normalisation de l'HbA1C (< 6,5 %),
- Éviter la survenue de complications,
- Corriger les désordres métaboliques associés,
- Assurer une bonne qualité de vie (Djellas *et al.*, 2015).

II.7.2 Alimentation du sujet diabétique de type 2

Le principe est celui d'adopter une alimentation variée et équilibrée, dans le respect d'un rythme alimentaire le plus régulier possible tant sur le plan des horaires que de la structure des repas.

Chez le diabétique l'alimentation doit être répartie dans la journée, en commençant par un petit déjeuner suffisant pour apporter de l'énergie pendant la matinée et éviter l'hypoglycémie (Radermecker *et al.*, 2019).

II.7.2.1 Recommandations diététiques

Actuellement, les principes majeurs sont les suivants :

- Une restriction calorique modérée : 500 à 1000 calories au-dessous de la valeur habituelle.
- Recherche d'un équilibre se situant à 55% de glucides, 30% de lipides et 16% de protéines.
- La notion de sucre d'absorption rapide ou lente a été remplacée par la notion d'index glycémique, c'est-à-dire la capacité d'un glucide à faire monter la glycémie. Il faut consommer des aliments à index glycémique bas, sauf en cas d'accident hypoglycémique.
- Pour les lipides, le rapport acide gras polyinsaturés/acides gras saturés doit être supérieur à 0,8. Ceci dans le but de réduire la néoglucogenèse et l'hypercholestérolémie, d'augmenter la sensibilité à l'insuline.
- Donner beaucoup de fibres solubles, d'amidon résistant ex : les bananes et des légumineuses. Ceci afin de ralentir l'absorption intestinale des aliments et par la suite diminuer l'hyperglycémie post prandiale, l'hyperinsulinisme réactionnel et le taux de cholestérol (Bouché *et al.*, 2009).

II.7.3 Activité physique

L'activité physique est essentielle pour lutter contre l'hyperglycémie chronique du diabète sucré correctement équilibré et retarde l'apparition de certaines complications vasculaires.

Il est recommandé d'exercer une activité physique relativement intense trois à cinq fois par semaine pendant une durée de 20 à 50 minutes. Toutefois, le niveau d'activité doit être défini par le médecin selon les possibilités du patient, car la pratique sportive n'est pas sans risque. Un bilan préalable pourra déterminer quel type d'activité physique est adapté (Morell et Gross, 2018).

Cette activité peut se caractériser par la réalisation d'une activité sportive douce (marche, natation...) ou une modification des habitudes de vie des patients (remplacer l'ascenseur par les escaliers, augmenter les mouvements et déplacements du patient à l'intérieur même de son domicile...) (Carré, 2020).

II.7.4 Traitement médicamenteux

Les objectifs du traitement médicamenteux, comme ceux du traitement diététique, visent :

D'une part à maintenir l'équilibre glycémique et tensionnel pour prévenir ou retarder la macroangiopathie. D'autre part, à lutter contre les différents facteurs de risque vasculaire qui jouent un rôle déterminant dans la constitution de la macroangiopathie (HTA, dyslipidémie, tabagisme, déséquilibre glycémique) (Schlienger, 2019).

II.7.4.1 Médicaments antidiabétiques

A. Les antidiabétiques oraux

Ils constituent la première ligne thérapeutique dans le diabète de type 2 en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles sont envisagées ici : les Biguanides, les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premiers diminuent l'insulinorésistance ; alors que les trois derniers stimulent l'insulinosécrétion.

Le traitement de diabète de type 2 doit toujours commencer en monothérapie. Mais si la maladie est insuffisamment contrôlée en monothérapie, il faut passer à la bithérapie puis à la trithérapie. Et quand l'hyperglycémie n'est plus maîtrisée par un traitement oral maximal ou quand il est contre indiqué, il faut passer à l'insuline (Hassoune *et al.*, 2013) (**Figure 11**).

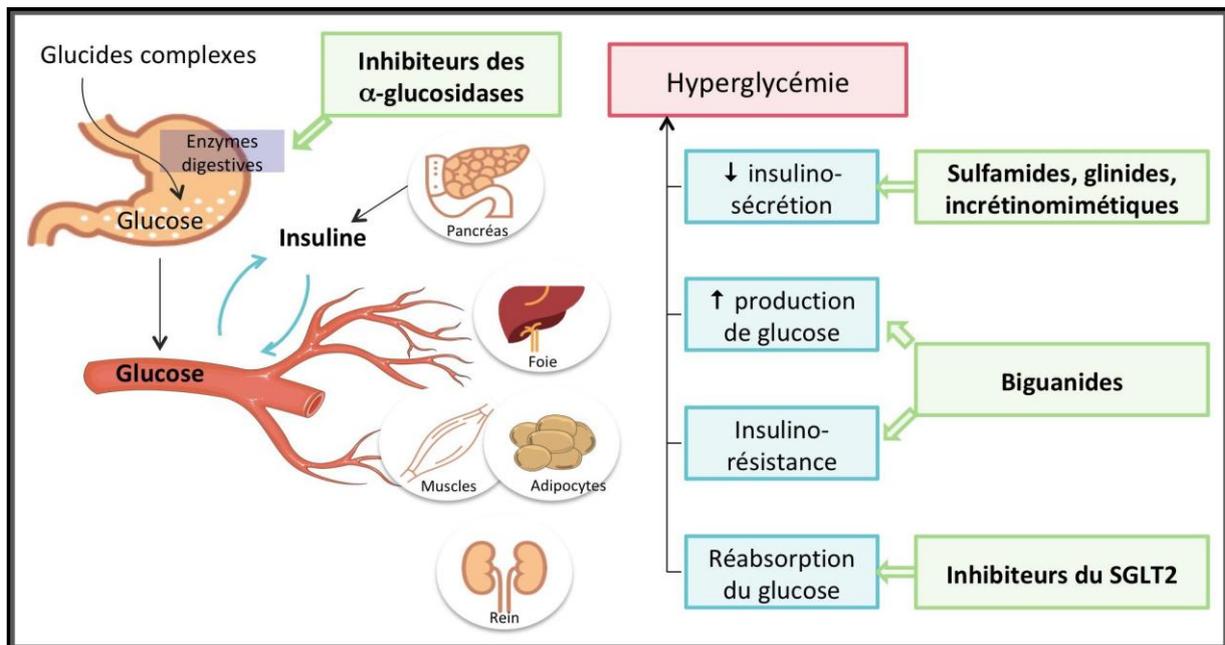


Figure 11: Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

➤ **Les insulinosécreteurs**

a. Les sulfamides hypoglycémifiants

Ils stimulent la sécrétion d'insuline après les repas et dans l'intervalle des repas en se fixant sur des récepteurs spécifiques des cellules bêta du pancréas, par un processus analogue à celui de la stimulation par le glucose. Exemple : glibenclamide, gliclazide, glibépiride).

b. Les glinides : le répaglinide

Leur mécanisme d'action est également celui de la stimulation de la sécrétion d'insuline, mais contrairement aux sulfamides, ils agissent même s'il n'y a pas d'élévation de la glycémie.

➤ **Les insulinosensibilisateurs :**

a. Les biguanides : la seule forme commercialisée en France et au Mali est la Metformine.

b. Les glitazones (roziglitazone et pioglitazone).

➤ **Autres :**

a. Les inhibiteurs d'alpha glucosidases (exemple : acarbose (GLUCOR), miglitol).

b. Inhibiteurs de la DPP.IV (sitagliptine et vildagliptine).

c. Agoniste du GLP-1 (Pramlintide)(Mancini et Poitout, 2013).

B. Insulines

Le traitement à l'insuline est indiqué dans tous les cas de diabète de type 1, en cas de grossesse (dans toutes les formes de diabète) ; dans le diabète de type 2 mais dans les circonstances suivantes : décompensation hyperosmolaires, affection intercurrente, médicament diabétogène, contre indication au traitement oral, échec du traitement oral chez les malades non obèses.

- a. **Les insulines rapides** : Actrapid humaine (HM), Umuline rapide.
- b. **Les insulines semi-rétard** (exemple : insulatard (NPH)).
- c. **Les analogues d'insulines** : rapide (exemple : novorapid, humalog, apidra...).
- d. **Les intermédiaires premelangées** (novomix- 30, novomix-50, mixtard-30).
- e. **Les analogues retard** (lantus, levemir...) (Dembélé, 2006).

II.8 Le suivi

II.8.1 Intérêt

Le patient diabétique « multi-complicqué » est un patient fragile, poly médicamenté et exposé à de nombreux risques :

- risque de complications cardiovasculaires,
- risque d'aggravation de la rétinopathie avec mise en jeu du pronostic visuel,
- risque d'aggravation de la néphropathie avec nécessité de dialyse,
- risque podologique : les patients porteurs d'une neuropathie sensitive sont exposés au risque de lésions du pied, surtout s'ils présentent aussi des déformations ou une artériopathie.

C'est pourquoi, la prise en charge du diabète « multi-complicqué » nécessite une approche multidisciplinaire impliquant l'ensemble des spécialistes concernés. La participation active et l'observance des patients dans ce parcours de soins complexe apparaît aussi essentielle.

C'est pourquoi le suivi recommandé pour une personne diabétique de type 2 comporte un certain nombre d'examens ou de recours à des spécialistes qui doivent être effectués chaque année.

Il est donc nécessaire au cours de la consultation approfondie de faire le point sur ces examens et consultations afin de bien intégrer les résultats et de stimuler le patient pour la programmation des consultations à venir (Millette *et al.*, 2004).

II.8.2 Biologie

Tous les ans, le patient diabétique doit bénéficier d'un certain nombre de contrôles biologiques. Pour la surveillance de la maladie diabétique et l'évaluation de l'efficacité du traitement :

- Un dosage de l'HbA1c (tous les trois mois),
- Un dosage de la glycémie veineuse.

Pour la surveillance de la fonction rénale :

- Un dosage de la créatininémie avec calcul de la clairance,
- Un dosage de la microalbuminurie,
- Un dosage de l'uricémie.

Pour le suivi des facteurs de risques cardiovasculaires :

- Un dosage des lipides (Cholestérol total, HDL-cholestérol, Triglycérides, calcul du LDL-cholestérol) (Nikiema-Ndong *et al.*, 2020).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

Le diabète de type 2 peut être caractérisé par plusieurs paramètres (simples et peu coûteux): glycémie à jeun, hémoglobine glyquée et sa durée d'évolution. La physiopathologie du retentissement vasculaire chez les patients diabétiques est complexe : aussi bien au niveau des changements de structure des artères que de leur fonction. Les différents paramètres du diabète ne sont pas associés de manière égale au retentissement vasculaire (macrovasculaires et/ou microvasculaires).

Notre étude a montré que les lipides semblent constituer un facteur de risque majeur des maladies coronariennes et l'hyperglycémie chronique contribue beaucoup plus à la morbidité et à la mortalité du diabète de type 2 que l'hypoglycémie aiguë. Il paraît clair que les interventions sur le contrôle glycémique, sur les lipides, la tension artérielle et sur les paramètres hémostatiques conduisent toutes à une réduction importante de ces complications.

Le contrôle de l'HTA représente une priorité dans la prise en charge thérapeutique de tout diabétique. D'autre part, la présente étude nous laisse suggérer que les facteurs de risque de la néphropathie diabétique peuvent être classés en : facteurs non modifiables : hérédité, âge, durée de diabète, altération de la fonction rénale ; facteurs modifiables : glycémie, HTA, dyslipidémie et le tabagisme. Cela nécessite que tous les patients diabétiques de type 2 doivent être préservés au maximum des problèmes cardio-vasculaires.

Cette étude a confirmé l'impact péjoratif du diabète aux maladies rénales ou cardiovasculaires chroniques, et que l'HTA représente un facteur de risque indépendant de la progression de ces complications.

Pour les autres facteurs de risque on a trouvé que l'analphabétisme, le manque d'éducation sanitaire, le bas niveau socioéconomique des patients, ainsi que le tabagisme et la consommation d'alcool sont des facteurs de risque mineurs favorisant aussi le déclenchement de cette pathologie.

Cette étude, nous a permis de confirmer la réalité que le DT2 continue à poser un grave problème de santé public à conséquences socio- économiques très lourdes. Ce travail nous a ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la santé publique algérienne.

Une prochaine étape sera portée sur d'autres complications du diabète, telles que la rétinopathie diabétique, les amputations des membres inférieurs et de considérer globalement tous les problèmes cardiaques et leurs procédures chirurgicales, et d'en développer des indicateurs portant sur la prévalence, l'incidence, le taux de mortalité, le séjour hospitalier et les coûts attribuables à ces hospitalisations.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Ahmed A. M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 23(4): 373-378.

Ahsan H. (2015). Diabetic retinopathy–biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(1): 51-54.

Akrich M., et Méadel C. (2002). Prendre ses médicaments/prendre la parole: les usages des médicaments par les patients dans les listes de discussion électroniques. *Sciences sociales et santé*, 20(1): 89-116.

Amor L. B., et Lachal J. (2019). Rôle de l'impulsivité dans la relation entre surpoids et TDAH chez l'enfant: étude exploratoire des caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et neurobiochimiques. *L'Encéphale*, 45(6): 494-500.

Aouacheri O., Saka S., Krim M., Messaadia A., Maldi I. (2015). The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Canadian journal of diabetes*, 39(1): 44-49.

Arbouche L. (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez le diabétique de type 2 sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Thèse de doctorat. *Université d'Alger*. Alger-Algérie.

Atukeren P., Aydin S., Uslu E., Gumustas M., Cakatay U. (2010). Redox homeostasis of albumin in relation to alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(3): 206-213.

Auberval N, (2010). Thèse de 3 èmecycle .prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. *Université de Strasbourg*, 32 - 35.

Battu V. (2018). Escarres et diabète. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(580): 59-60.

Belhadj M., Malek R., Aribi S., Arrada M., Ayad F., et al. (2005). Guide de diabétologie. *Comité Médical National de Diabétologie*. 7^{ème} édition, Alger : Algérie.

Benharrats S. S., Bencharif M. A. (2019). Comorbidité schizophrénie et diabète de type 2 en Algérie—étude des facteurs de risque. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 67(3): 189-197.

Bergerot C. (2015). Fibrillation atriale et diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(4): 385-390.

Bernard C., Della Zuana O., Ktorza, A. (2013). Interaction entre facteurs d'environnement et fonds génétique dans le diabète de type 2-L'apport des modèles animaux. *médecine/sciences*, 29(8-9): 791-799.

Bertolino J., Scafi M., Benyamine A., Aissi K., Boufi M., et al. (2019). Atteintes macrovasculaires de la sclérodermie: état de la question en 2019. *Journal de Médecine Vasculaire*, 44(6): 400-421.

Bessaguet F., et Desmoulière A. (2021). Le pancréas. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(607): 55-59.

Boccaro F., Capeau J. (2021). Lipodystrophies acquises associées au VIH et à son traitement et complications cardiovasculaires associées (de la physiopathologie à la prise en charge). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(2): 179-186.

Bonnichon P., Charbit L., Proye C. (2006). Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes. *Histoire des sciences médicales*, 40(2): 151.

Bouché C., Fetita L. S., Gautier J. F. (2009). Comment évaluer la sensibilité à l'insuline chez l'homme?: How to assess insulin sensitivity in humans?. *Médecine des maladies métaboliques*, 3(3): 287-293.

Bouldjadj R. (2009). Mémoire de magister. Étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé *Artemisia herba alba* Asso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine .université Mentouri Constantine (Algérie) ,15 -17

Brassier A., M.C., Compain L., Coutant C., Lapidus N., Minot G.S. (2008). Endocrinologie diabétologie Nutrition .S-édition ,129 .

Brondex A., Arlès F., Lipovac A. S., Richecoeur M., Bronstein J. A. (2012). Cardiomyopathie cirrhotique: une entité spécifique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 61(2): 99-104.

Buyschaert M. (2012) .Diabétologie clinique. Ed. *De Boeck*. 4 ème édition, Paris-France: 9-34.

Calanna S., Christensen M., Holst J. J., Laferrere B., Gluud L. L. (2013). Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*, 56(5): 965-972.

Capeau J., Bastard J.P., Vigouroux C. (2006). Syndrome métabolique et insulino-résistance: physiopathologie. *Médecine Thérapeutique: Cardiologie*,2(2):155-164.

Carballal S., Alvarez B., Turell L., Botti H., Freeman B. A., et al. (2007). Sulfenic acid in human serum albumin. *Amino acids*, 32(4): 543-551.

Carré F. (2020). Cœur d'athlète ou cardiomyopathie?. *Médecine du sport: Pour le Praticien*, 347.

Cavan D. (2016). Santé Oculaire. *Santé*, 13(17).no pages.

Chaibdraa A., Medjellek M. S., Bentakouk M. C. (2009). Electrification. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 22(1): 22.

Chesne S., Rondeau P., Armenta S., Bourdon E. (2006). Effects of oxidative modifications induced by the glycation of bovine serum albumin on its structure and on cultured adipose cells. *Biochimie*, 88(10): 1467-1477.

Cheurfa T., Tilane N. K. (2015). L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie: aspects épidémiologiques et économiques. *les cahiers du cread*, 112: 113-135.

Chevalier N., et Fenichel P. (2016). Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens. *La Presse Médicale*, 45(1): 88-97.

Clerc N. (2013). Surpoids, obésité et conseil officinal. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(527): 39-41.

Cloppet-Fontaine A., Dib F., Fernet C., Lazimi J., Delpierre S., et al. (2016). Prévalence de la dénutrition chez 274 sujets âgés diabétiques évalués dans les différentes structures de la filière gériatrique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 30(3): 226.

Cohen M. P., Shea E., Chen S., Shearman C. W. (2003). Glycated albumin increases oxidative stress, activates NF- κ B and extracellular signal-regulated kinase (ERK), and stimulates ERK-dependent transforming growth factor- β 1 production in macrophage RAW cells. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 141(4): 242-249.

Collette F. (2013). Comment vivre mieux plus longtemps?. *Liège U*, 17 : 25-28.

Costedoat-Chalumeau N., Ingster-Moati I., Leroux G., Fardeau C., Benveniste O., et al. (2012). Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par hydroxychloroquine (Plaquénil®). *La Revue de médecine interne*, 33(5): 265-267.

Daems C., Vanderroost J., Lysy P. A. (2019). Diabète de type 1: une maladie auto-immune, vraiment?. *Louvain médical*, 138: 185.

Dali-Sahi M., Benmansour D., Aouar A., Karam N. (2012). Type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. *Lebanese Science Journal*, 13(2): 17.

De Lonlay P. (2004). Hyperinsulinemic hypoglycemia in children. *Annales d'Endocrinologie*, 65(1): 96-98.

De Lonlay P., Saudubray J.M. (2006). Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Ed. Heilderberg, Springer, 4ème édition: 143-149.

De Lonlay P., Simon A., Galmiche-Rolland L., et al. (2007). Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Human Pathology*, 38(3): 387-399.

Del Castillo M. D., Ames J. M., Gordon M. H. (2002). Effect of roasting on the antioxidant activity of coffee brews. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(13): 3698-3703.

Dembélé K. M. (2006). Les diabètes secondaires dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point G. *Th.: médecine*, 302.

Djellas Y. B., Meillet L., Schillo F., Penfornis A., Vergès et al. (2015). Neuropathie induite par la thérapie chez les patients diabétiques: ne pas traiter trop vite!. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(7): 677-679.

Druet C., Bourdel-Marchasson I., Weill A., Eschwege E., Penfornis A., et al. (2013). Le diabète de type 2 en France: épidémiologie, évolution de la qualité de la prise en charge, poids social et économique. *La Presse Médicale*, 42(5): 830-838.

Duclos M., Oppert J. M., Vergès B., Coliche V., Gautier J. F., et al. (2012). Activité physique et diabète de type 2: Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(1): 80-96.

Ducos, J. (2012). L'offre d'éducation thérapeutique pour diabétiques adultes en Île-de-France: un défi à l'équité. *Pratiques et Organisation des Soins*, 43(1): 1-7.

El Boukhrissi F., Bamou Y., Ouleghzal H., Safi S., Balouch L. (2017). Prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique chez les femmes de la région de Meknès, Maroc. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 11(2): 188-194.

Faure P., Troncy L., Lecomte M., Wiernsperger N., Lagarde M., et al. (2005). Albumin antioxidant capacity is modified by methylglyoxal. *Diabetes & metabolism*, 31(2): 169-177.

Fontbonne A. (2019). Épidémiologie des états diabétiques. In *Diabetologie* :3-11.

Fortier A., Gullapalli V., Mirshams R. A. (2014). Review of biomechanical studies of arteries and their effect on stent performance. *International Journal Of Cardiology Heart And Vessels*, 4(1): 12-18.

Fougere É. (2020). La néphropathie diabétique. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(594), 55-56.

Francoz C., et Durand F. (2007). Encéphalopathie hépatique: comment optimiser la prise en charge en réanimation?. *Réanimation*, 16(6): 498-503.

Furtado L. M., Somwar R., Sweeney G., Niu W. Klip A. (2002). Activation of the glucose transporter GLUT4 by insulin. *Biochemistry and Cell Biology*, 80(5): 569-578.

Girard J. (2004). Acides gras et résistance à l'insuline. *Métabolisme, Hormones, Diabète et Nutrition*, 8(1): 14-20.

Girard J. (2015). Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodiumglucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(1): 10-16.

Girodon F., Blache D., Monget A. L., Lombart M., Brunet-Lecompte P., et al. (1997). Effect of a two-year supplementation with low doses of antioxidant vitamins and/or minerals in elderly subjects on levels of nutrients and antioxidant defense parameters. *Journal of the American College of Nutrition*, 16(4): 357-365.

Giurgea I., Ribieiro M.J., Boddart N., et al. (2005). L'hyperinsulinisme congénital du nouveau-né et du nourrisson. *Archives de Pédiatrie*, 12: 1628-1635.

Gning S. B., Thiam M., Fall F., Ba-Fall K., Mbaye P. S. et al. (2007). Le diabète sucré en Afrique subsaharienne. Aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge. *Médecine tropicale*, 67(6): 607-611.

Gourdy P. (2011). Diabète de type 2 et insuffisance rénale: une situation à haut risque cardiovasculaire!. *Médecine des maladies métaboliques*, 5: 31-36.

Grimaldi A. (2001). Guide pratique du diabète. Ed. *Masson*, Paris-France: 415.

Guedjati M. R., Maamar B., Gacem H., Ahmane A., Dallal T. A., et al. (2020). Effets des combinaisons glycémie 1 heure supérieure à 1,55 g/L avec des profils glycémiques normaux après une HGPO chez des femmes obèses. *Batna Journal Of Medical Sciences*, 7(2): 87-91.

Hajar R. (2016). Prise En Charge Et Traitement Du Diabète De Type 2. Thèse de doctorat. Option : Pharmacie. *Université MOHAMMED V. RABAT*, Maroc : 18

Hassoune S., Badri S., Nani S., Belhadi L., Maaroufi A. (2013). Évaluation de la prise en charge des diabétiques par le médecin généraliste dans la province de Khouribga (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal*, 19(1): 52.

Haumaitre C. (2011). Régulation épigénétique du développement du pancréas: rôle des histones désacétylases. *Correspondances en MHDN*, 15(8): 276-283.

Herbourg C . (2013). Elaboration D'un Programme D'éducation Thérapeutique Du Diabète De Type 2 Adapte Au Milieu Carcéral. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : *Universite DE LORRAINE*: 24-32-33-47-48.

Hermans M. P. (2016). Atteindre les objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire. *Louvain médical*, 135- 328.

Hirst M., 2013. ATLAS du Diabète de la FID. Ed. *Fédération Internationale du Diabète*. 6ème édition.13-47.

Horn F., Lindenmeier G. ,Grillhosl C., Moc I., Berghold S., et al. (2005). Biochimie humaine. Ed. *Médecine- Sciences Flammarion* , Paris- France.

Huang D., Ou B., Hampsch-Woodill M., Flanagan J. A., Prior R. L. (2002). High-throughput assay of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using a multichannel liquid handling system coupled with a microplate fluorescence reader in 96-well format. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(16): 4437-4444.

Jornayvaz F. R., Raguso C. A., Philippe J. (2007). Diabète sucré et conduite automobile. *Revue médicale suisse*, 114 : 1437.

Kahn S. E. (2001). The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 86(9): 4047-4058.

Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., et al. (2009). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Archives of Disease in Childhood*, 94(6): 450-457.

Kessler L., Moreau F., Degot T., Kessler R. (2012). Le poumon: une cible du diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(4): 317-322.

Lacaine F., Sauvanet A., Delpero J. R., Létoublon C., Partensky C., et al. (2009). Chirurgie du pancréas et de la rate. *Cancéro digest*, 3.

Lacquemant C., Vasseur F., Leprêtre F., Froguel, P. (2003). Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *médecine/sciences*, 19(8) : 809-817.

Lafontan, M. (2013). Expansion de la masse grasse, acides gras et adipokines: des marqueurs métaboliques et des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires. *Annales pharmaceutiques françaises*, 71(1): 13-26).

Larsen S., Skaaby S., Helge J. W., Dela F. (2014). Effects of exercise training on mitochondrial function in patients with type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 5(4): 482.

Latrech H., El Aziz S., Ajdi F., Seqat M., Sadik J. (2017). Contrôle glycémique avec insuline glargine: étude observationnelle menée au Maroc auprès de patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine, seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 11(2): 183-187.

Licitsyna O., Anseau M., Pitchot W. (2011). Dysfonctions sexuelles et antidépresseurs. *Revue Médicale de Liège*, 66(2): 69-74.

London J. (1992). Le monde du vivant. Ed: *Sciences Flammarion*. Paris- France: 778-1223.

Maamri A. (2015). Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc Revue bibliographique. *Annales des sciences de la santé*, 1(1): 20-29.

Magnan C. et Ktorza A. (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-Endocrinologie*, 2(4): 241-264.

Malek R. et Bendib W. (2008). Hamdi-CM, Épidémiologie du diabète en Algérie. *Revue de Médecine Métabolique*, 3(2): 1-5.

Malek R., Belateche F., Laouamri S., Hamdi-Cherif, M., Touabti A. (2001). Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabetes&metabolism*, 27(2): 164-171.

Mancini A. D., Poitout V. (2013). Les récepteurs membranaires des acides gras de la cellule β -De nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2?. *médecine/sciences*, 29(8-9): 715-721.

Messaoudi, S. (2011). Etude des complications cardiovasculaires et rénales dans le diabète de type 2. Thèse de Magister en Physiopathologie cellulaire. Université des frères Mentouri Constantine 1, Constantine, Algérie.

Militello V., Vetri V., Leone M. (2003). Conformational changes involved in thermal aggregation processes of bovine serum albumin. *Biophysical chemistry*, 105(1): 133-141.

Millette B., Lussier M. T., Goudreau J. (2004). L'apprentissage de la communication par les médecins: aspects conceptuels et méthodologiques d'une mission académique prioritaire. *Pédagogie médicale*, 5(2): 110-126.

Mnif F., Kallel N., Feki M. M., Elleuch M., Rekik N., et al. (2010). P213 Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD syndrome) à propos de deux familles tunisiennes. *Diabetes & Metabolism*, 36: 88-89.

Monnier L. (2014). Diabétologie . *Edition Masson*, Italie :408

Monnier L. et Colette C. (2014). L'insulothérapie dans le diabète de type 2 .Ed. *Elsevier Masson*, Paris- France.

Morell S., Gross, T. (2018). L'exercice physique pour prévenir ou traiter l'ostéoporose. In *Forum Médical Suisse* 18 (05): 99-104.

Mornet E. (2003). ADN, les 50 ans de la double hélice: du concept d'hybridation moléculaire aux biopuces. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 31(11): 895-899.

Nah S. S., Choi I. Y., Yoo B., Kim Y. G., Moon H. B., et al. (2007). Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1,-3, and-13, and TNF- α in human osteoarthritic chondrocytes. *FEBS letters*, 581(9): 1928-1932.

Nikiema-Ndong R., Bengone A. S. M., Nsi A., Edzo E. N., Batou A. S., et al. (2020). Comparaison de six méthodes de dosage indirect du cholestérol LDL chez des personnes vivant avec le VIH à Libreville. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 14(7): 2423-2433.

Ogino T., et Okada S. (1995). Oxidative damage of bovine serum albumin and other enzyme proteins by iron-chelate complexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1245(3): 359-365.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Ou B., Hampsch-Woodill M., Prior R. L. (2001). Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(10): 4619-4626.

Paquot N. (2015). De la médecine factuelle à la médecine personnalisée: l'exemple du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 70(5-6): 299-305.

Perrine A. L., Lecoffre C., Blacher J., Olié V. (2019). L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Revue de Biologie Médicale*, 347.

Pirot P., Cardozo A. K., Eizirik D. L. (2008). Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia*, 52(2): 156-165.

Radermecker R. P., Systemans S., Bekka S., Kaux J. F. (2019). Diabète de type 1 et sport de haut niveau/professionnel. *Science & Sports*, 34(6): 374-380.

Ramful D., Tarnus E., Rondeau P., Robert Da Silva C., Bahorun T., et al. (2010). Citrus fruit extracts reduce advanced glycation end products (AGEs)-and H₂O₂-induced oxidative stress in human adipocytes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(20): 11119-11129.

Rasheed Z., Akhtar N., Haqqi T. M. (2011). Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*, 50(5): 838-851.

Rigalleau V., Lang J., Gin H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*, 4(3): 1-12.

Risérus U., Willett W.C., Hu F.B. (2009). Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Lipid Research*, 48: 44-51.

Robichon C., Girard J., Postic C. (2008). L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique?-Implication du facteur de transcription ChREBP. *médecine/sciences*, 24(10) : 841-846.

Roche C., Nau A., Peytel É., Moalic J. L., Oliver M. (2011). Acidose lactique sévère par intoxication accidentelle à la metformine: à propos de 3 observations. *Annales de Biologie Clinique*, 6(69): 705-711.

Romon I, Jouglà É, Weill A et al. (2009). Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine – Étude Entred 2001. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)*; 42-43:469-72.

Rosenstock J., Kahn S. E., Johansen O. E., Zinman B., Espeland M. A., et al. (2019). Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *Jama*, 322(12): 1155-1166.

Saltiel A. R. et Kahn C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414: 799-8.

Samson Y., Lapergue B., Hosseini H. (2005). Inflammation et accident ischémique cérébral aigu. Données actuelles et perspectives. *Revue Neurologique*, 161(12) : 1177-1182.

Scheen A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2): 186-197.

Schlienger J. L. (2013). Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*, 42(5): 839-848.

Schlienger J. L. (2017). Turbulences autour des édulcorants intenses. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 11(4): 353-358.

Schlienger J. L. (2019). Modifications thérapeutiques du mode de vie et prévention cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(1): 27-35.

Slama G. (2011). Hypoglycémies réactionnelles ou fonctionnelles: Reactive or functional hypoglycemias. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 5(4): 371-376.

Stanley C.A. (2002). Editorial: Advances in Diagnosis and Treatment of Hyperinsulinism in Infants and Children. *journal of clinical endocrinology & metabolism*, 87(11): 4857-4859.

Stephan D., Cordeanu M., Heitz M., Lambach H., Cavarro A. C., et al. (2019). Ischémie critique menaçante des membres inférieurs: ce qui a changé. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratique*, 2019(282): 14-18.

Stolzing A., Widmer R., Jung T., Voss P., Grune T. (2006). Degradation of glycosylated bovine serum albumin in microglial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(6): 1017-1027.

Stumvoll M., Goldstein B. J., Van Haeften T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365: 1333-1346.

Sylvia S. M. et Michael W. (2014). Biologie humaine. Ed . *Johanne O'Grady*. 2ème édition, Paris- France: 348.

Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S., Ward J.d., Manes C., et al. (2005). Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 352: 341-350 .

Thornalley P. J., Battah S., Ahmed N., Karachalias N., Agalou S., et al. (2003). Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochemical Journal*, 375(3): 581-592.

Tiguert R. (2002). La place de la néphrectomie partielle dans le traitement des cancers du rein. In *Annales d'urologie*, 365: 295-300.

Tranchant C. (2011). La maladie de Niemann-Pick de type C. *Pratique Neurologique-FMC*, 2(4): 229-236.

Validire P. et Validire C. P. (2001). Histologie Fonctionnelle. Ed. *De Boeck Université*. Bruxelles, Belgique: 283- 424.

Van G. H. (2014). Le pied diabétique. *Revue du rhumatisme monographies*, 81(3): 192-197.

Vetri V., et Militello V. (2005). Thermal induced conformational changes involved in the aggregation pathways of beta-lactoglobulin. *Biophysical chemistry*, 113(1): 83-91.

Voet D. et Voet J.G. (2005). Biochimie. Ed. *De Boeck Université*. 2ème édition, Bruxelles, Belgique.

Walrand S. (2009). Place de l'alpha-cétoglutarate d'ornithine dans le traitement de la sarcopénie. *Nutrition clinique et métabolisme*, 23(3): 137-148.

Wémeau J.L., Vialettes B., Schlienger J.L. (2014). Endocrinology, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Ed. *Masson*, Paris-France.

Wens J., Sunaert P., Nobels F., Feyen L., Van Crombruggen P., et al. (2007). Diabète sucré de type 2. *Recommandations de bonne pratique*, 02.

Woffenden H. M., Ames J. M., Chandra S., Anese M., Nicoli M. C. (2002). Effect of kilning on the antioxidant and pro-oxidant activities of pale malts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17): 4925-4933.

Zhang Q., Ames J. M., Smith R. D., Baynes J. W., Metz T. O. (2009). A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *Journal of proteome research*, 8(2): 754-769.

Zierath J.R., Livingston J.N., Thörne A., Bolinder J., Reynisdottir S., et al. (1998). Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*, 41(11): 1343-1354.

Résumé

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, sa prévalence est en augmentation. Son évolution est silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition de complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité.

Il peut être surtout attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance.

Généralement les diabétiques ne respectent pas la consommation alimentaire quotidienne à cause de l'hyperphagie, le goût gras est le plus préféré chez les diabétiques de type 2.

Notre étude a déterminé la prévalence des complications cardiovasculaires du DT2 en évaluant la relation entre les facteurs de risque (l'HTA, l'obésité, le tabac et les antécédents familiaux) et la survenue des complications dégénératives du DT2 telles que les atteintes cardiovasculaires.

Ce travail permet de décrire les complications cardiovasculaires associés au diabète de type 2.

Le traitement du diabète de type 2 ne restaure que rarement un équilibre glycémique parfait. Mais la perturbation du métabolisme cellulaire au cours du DT2 touche non seulement le métabolisme des glucides mais également celui des lipides (cholestérol, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL, triglycérides).

Mots clés : Diabète de type 2, complications cardiovasculaire et facteurs de risques.

ملخص

مرض السكري من النوع 2 هو مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم، وانتشاره اخذ في الازدياد. تطورها صامت ومفاجئ حتى ظهور مضاعفات ذات عواقب وخيمة من حيث المراضة والوفيات.

قد يكون في المقام الأول بسبب مقاومة الأنسولين مع نقص الأنسولين النسبي أو شذوذ إفرازه مع مقاومة الأنسولين.

عموما مرضى السكري لا تحترم الاستهلاك الغذائي اليومي بسبب الإفراط في تناول الطعام ، والذوق الدهني هو الأكثر تفضيلا عند مرضى السكري من النوع 2.

حددت دراستنا انتشار مضاعفات القلب والأوعية الدموية من خلال تقييم العلاقة بين عوامل الخطر (ارتفاع الضغط الدموي ، والسمنة ، والتدخين ، والتاريخ العائلي) وحدوث المضاعفات التنكسية من السكري نوع 2 مثل أمراض القلب والأوعية الدموية.

يصف هذا العمل مضاعفات القلب والأوعية الدموية المرتبطة بداء السكري من النوع 2.

علاج مرض السكري من النوع 2 نادرا ما يعتمد على توازن مثالي لنسبة السكر في الدم. لكن تعطيل الأيض الخلوي أثناء السكري نوع 2 لا يؤثر فقط على استقلاب الكربوهيدرات ولكن أيضا على استقلاب الدهون (الكوليسترول ، الكوليسترول-HDL ، الكوليسترول-LDL ، الدهون الثلاثية).

الكلمات الرئيسية: مرض السكري من النوع 2، ومضاعفات القلب والأوعية الدموية وعوامل الخطر.

Abstract

Type 2 diabetes is a major public health problem worldwide, its prevalence is increasing. Its evolution is silent and insidious until the appearance of complications with serious consequences in terms of morbidity and mortality.

It may be primarily due to insulin resistance with relative insulin deficiency or secretion abnormality with insulin resistance.

Generally diabetics do not respect daily food consumption because of binge eating; fatty taste is most preferred in type 2 diabetics.

Our study determined the prevalence of cardiovascular complications of T2D by assessing the relationship between risk factors (HTA, obesity, smoking, and family history) and the occurrence of degenerative complications of T2D such as cardiovascular disease.

This work describes cardiovascular complications associated with type 2 diabetes.

The treatment of type 2 diabetes rarely restores a perfect glycemic balance. But the disruption of cellular metabolism during T2D affects not only carbohydrate metabolism but also lipid metabolism (cholesterol, cholesterol-HDL, cholesterol-LDL, triglycerides).

Key words: Type 2 diabetes, cardiovascular complications and risk factors.

Nom et Prénom : GUERDOUH Imane
Nom et Prénom : BENAÏSSA Hind
Nom et Prénom : HAMMOUD Nabila

Encadreur : MESSAOUDI Sabar

Titre : Etude des complications cardiovasculaires dans le Diabète de type 2.

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire**

Résumé

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, sa prévalence est en augmentation. Son évolution est silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition de complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité. Il peut être surtout attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance.

Généralement les diabétiques ne respectent pas la consommation alimentaire quotidienne à cause de l'hyperphagie, le goût gras est le plus préféré chez les diabétiques de type 2.

Notre étude a déterminé la prévalence des complications cardiovasculaires du DT2 en évaluant la relation entre les facteurs de risque (l'HTA, l'obésité, le tabac et les antécédents familiaux) et la survenue des complications dégénératives du DT2 telles que les atteintes cardiovasculaires.

Ce travail permet de décrire les complications cardiovasculaires associés au diabète de type 2.

Le traitement du diabète de type 2 ne restaure que rarement un équilibre glycémique parfait. Mais la perturbation du métabolisme cellulaire au cours du DT2 touche non seulement le métabolisme des glucides mais également celui des lipides (cholestérol, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL, triglycérides).

Mots clés : Diabète de type 2, complications cardiovasculaire et facteurs de risques.

Mots clés : Diabète de type 2, complications cardiovasculaire et facteurs de risques.

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MECHATI Chahinez **grade :** MAA UFMC1

Rapporteur : MESSAOUDI Sabar **grade :** MCB UFMC1

Examineur : KEHILI Housseem Eddine **grade :** MCB CUAB, Mila

Date de soutenance : 29 Juin 2021