



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان.

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

---

# Les caractéristiques physiologiques et pathologiques du diabète type 1 et type 2

---

Le :19/09/2021

Présenté et soutenu par :

Benguessoum Rayen

Khaled Selma

Doubali Bouchra

Président de jury : Prof. Menad Ahmed (UFM-Constantine 1)

Rapporteur : Dr. Benrebai Mouad (UFM-Constantine 1)

Examineurs : Dr. Boulkandoul Ramzi (UFM-Constantine 1)

Dr. Bahri Laid (UFM-Constantine 1)

Année universitaire : 2020 - 2021



---

# Remerciements



*Tout d'abord, nous exprimons nos profonds remerciements à Dieu qui nous a donné le courage et la volonté de mener à bien ce travail*

*Nous remercions sincèrement notre encadreur de mémoire, Mr Benrebai Mouad maître de conférences à l'université de Constantine, pour ses conseils avisés. Quelques mots ne suffiront pas à exprimer notre profonde gratitude pour la confiance que vous nous avez témoignée en acceptant de diriger ces travaux. Nous n'oublierons jamais la gentillesse, la disponibilité, les encouragements et les qualités scientifiques exceptionnelles que vous avez su mettre au service de notre éducation au cours de notre collaboration. Aussi, nous vous remercions pour la grande disponibilité dont vous avez fait preuve.*

*A notre jury de mémoire, A :*

- ❖ Prof. Menad Ahmed*
- ❖ Dr. Boulkandoul Ramzi*
- ❖ Dr. Bahri Laid*

*Vous nous faites l'honneur de présider ce mémoire, on vous remercie très sincèrement. Nous avons eu la chance de profiter de vos connaissances et remarques pertinentes et de votre disponibilité et de votre attention que vous nous avez apportée au cours de notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de toute notre reconnaissance.*



---



# Dédicace

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

*A ma grand-mère « LeLLa akila »*

*C'est la personne la plus idéale dans ce monde, que je le dédie c'est vrai qu'elle n'est pas avec moi pour récolter le fruit de ses sacrifices, mais, elle reste toujours la plus présente dans mon cœur.*

*A Ma tendre Mère « Khadîdja »*

*qui a le droit de recevoir mes chaleureux remerciements pour tous les sacrifices qu'elle a consenti pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de m'encourager tout au long de mes années d'études en lui souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé. je t'aime Mama*

*A mon très cher père « Saïd »*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien être Dieu tout puissant te garde santé bonheur et longue vie. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi, Je vous offre toutes mes années d'étude ainsi que mon diplôme. je t'aime papa*

*Ma grande sœur « Ahlem »*

*A mon grand frère Madjed et sa femme sana et ses enfants « Redha, Islem et Adem »*

*Ma chère sœur Nabila et son mari Yasser et ses enfants « Abdou et Yara »*

*Mon chère frère Ali et sa femme Dounia et ses enfants « Yanis, Nazim »*

*A mon fiancé « Oussama »*

*Merci pour tout...pour votre amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée...Merci beaucoup pour votre aide précieuse, gentillesse, bonne humeur.*

*Pour mes trinômes « Rayene et Selma »*

*En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble. J'espère que cette période reste inoubliable.*

*Pour mes chères amies « Nihed, Khadidja, Sara, Hajder »*

*Je vous remercie infiniment pour toute votre amitié, sympathie, soutien et joie de vivre.*

*A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.*

# Bouchra

# *Dédicace*

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

*Je dédie ce travail aux personnes les plus chères dans ma vie*

*A mes chers parents « lamine et sihem »*

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers des parents*

*Exceptionnels dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.*

*Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement*

*Consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit le Témoignage de mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance, qui*

*Si grandes qu'elles puissent être, ne seront à la hauteur de vos sacrifices et vos*

*Prières pour moi.*

*J'espère réaliser ce jour un de vos rêves et être digne de votre éducation, votre*

*Confiance et des hautes valeurs que vous m'avez inculqué.*

*Puisse Dieu, tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé, de Bonheur et vous procurer longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour*

*A Ma grande -mère « Khadîdja » je vous dédie ce travail pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que dieu la donne bonne santé et*

*longue vie parmi nous.*

*A mes sœurs « Djihen, Tesnim, Selsabil , Ranim »*

*Pour votre soutien et encouragements, vous occupez une place particulière dans mon cœur*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.*

*A mes amies « Selma, Bouchra, Hadjer, Kaouther »*

*En souvenir des bons moments que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour vos encouragements, vos soutiens, et vos aides, avec toute mon affection je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans vos vies professionnelles que*

*privée.*

*A tout ma famille*

*A ma tante « Linda » et mes oncles maternels et leurs conjoints, et leurs enfants.*

*A tous ceux qui m'aiment. A tous ceux que j'aime*

## *Rayen*

# Dédicace

*En tout premier lieu je remercie Allah tout puissant pour cette réussite aussi de m'avoir donné la santé la force ainsi que l'audace et la patience pour dépasser toutes les difficultés*

*Mon très chère PERE« CHERIF »*

*A mon père décédé trop tôt, l'homme de ma vie, mon exemple éternel par ses qualités humaines et perfectionnisme, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études J'espère que mon diplôme soit comme preuve de reconnaissance à tous ce que vous m'avez doté et en ce jour j'espère réaliser l'un de vos rêves, qu'Allah vous garde dans son vaste paradis.*

*A ma merveilleuse maman que j'adore « NADIA »*

*La plus courageuse que j'ai connue et de loin la plus généreuse, Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours, je te serai reconnaissante toute ma vie .Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection, mon respect et ma profonde reconnaissance pour ton dévouement et tes sacrifices Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés durant mes années d'études. Puisse dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*Pour mon cher frère Sami et ma chère sœur Amina*

*A qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels. Ainsi que mes tantes et mes oncles, plus particulièrement « coucou Salah Eddine »*

*A mes grand parents maternelle que j'aime beaucoup vous êtes mon trésor « Gueoroui Abdel Hamid et Rachida »*

*A mes tantes « Amel, Fouzia, Samia. Mes oncles Nacer, Chamseddin, Fairoud et Djamel qui est décédé et est toujours vivant dans nos mémoires »*

*Mes cousins et cousines « Lamis et Louai ... et mes bouts de sucre mon neveu Ouais et ma nièce Ania »*

*Pour mes meilleures amies « Rayen, Bouchra et Hadjer » ma deuxième famille, sur qui je peux compter et avec qui j'ai vécu et gardez des moments inoubliables, mes chéries je vous souhaite toute la prospérité et la réussite que vous méritez*

*Tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi, à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

*Du profond de mon cœur, je vous dédie ce travail pour votre soutien et encouragements.*

## Selma

# **Sommaire**

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Sommaire**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction ..... 1**

**Chapitre I : Généralité sur le diabète sucré**

<b>1. Diabète.....</b>	<b>6</b>
1.1-Définition .....	6
1.2-Aspect clinique du diabète sucré.....	6
1.3- Critère diagnostics et analytique .....	7
1.4-Classification.....	7
1.4.1-Diabète type 1 .....	7
1.4.2-Diabète type 2 .....	8
1.5. Autres type de diabète .....	9
1.5.1. Diabète secondaire .....	9
1.5.2. Diabète gestationnel .....	9
1.5.3. Diabète Mitochondriale.....	9
1.5.4. Diabète insipide.....	10
1.5.5. Diabète endocrinien .....	10
1.5.6. Diabète Néonatale .....	10
1.6. Classification étiologique du diabète sucré.....	10
1.7. Physiologie du pancréas .....	12
1.7.1-Insuline .....	13
a. Définition .....	13
b. Insuline sécrétion .....	15
c. Les effets de l'insuline .....	16
d. Les récepteurs et l'action de l'insuline .....	17
1.7.2-Glucagon.....	18
a. Définition .....	19
b. La sécrétion.....	19
c. Le mode d'action du glucagon.....	19
1.8. Les causes.....	20

1.8.1-Hérédité .....	20
1.8.2-Stresse .....	20
1.8.3-Obésité .....	21
1.8.4-Grossesse .....	21
1.8.5-Age.....	21
1.8-Caractéristique du diabète de type 1 et type 2 .....	22

## **Chapitre II : Physiopathologie du diabète**

<b>1-Physiopathologie du diabète type 1 .....</b>	<b>24</b>
<b>2. Physiopathologie du diabète type2.....</b>	<b>24</b>
<b>3. La symptomatologie clinique du diabète.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Diagnostic de diabète .....</b>	<b>26</b>
4.1. Diagnostic de diabète type 1 .....	26
4.2. Diagnostic de diabète type2 .....	26
<b>5. L'hémoglobine glyquée .....</b>	<b>26</b>
<b>6. Traitement du diabète sucré .....</b>	<b>26</b>
6.1. Insulinothérapie .....	27
6.1.1. Les types d'insuline.....	27
6.1.2. Effet indésirable d'insuline .....	29
6.1.3. Les voies d'administration d'insuline .....	30
6.1.4. Les systèmes d'administrations d'insuline (flacons, pompes, stylos).....	32
6.1.5. Site d'injection d'insuline .....	34
6.2. Antidiabétique oraux .....	35
6.2.1. L'effet indésirable .....	36
6.3. Non médicamenteux.....	36
6.3.1. L'activité physique.....	36
6.3.2. Les règles hygiéno-diététique .....	37
6.3.3. Nutrition .....	37

## **Chapitre III : Les complications des diabètes**

<b>1. En général .....</b>	<b>40</b>
<b>2. Complication aiguë.....</b>	<b>40</b>
2.1. L'acidose lactique.....	40
2.2. La cétoacidose diabétique.....	41

2.3. Syndrome d' hyper osmolarité hyper glycémique.....	42
2.4. Hypoglycémie.....	43
<b>3. Complication chronique .....</b>	<b>44</b>
3.1. Macro angiopathie .....	45
3.1.1. Les systèmes cardiovasculaires (SCV) .....	45
3.1.2. HTA (Hypertension artérielle) .....	46
3.2. Micro angiopathie .....	47
3.2.1. Rétinopathie diabétique.....	47
3.2.2. Néphropathie diabétique .....	48
3.3. Neuropathie.....	50
3.3.1. Pied diabétique .....	50
3.3.2. AVC .....	51
3.3.3. Dysfonction érectile .....	52
<b>Conclusion.....</b>	<b>55</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>57</b>
<b>Résumé</b>	

<b>Figure 1</b> : Coupe histologique du pancréatique.....	13
<b>Figure 2</b> : Structure moléculaire de l'insuline humaine.....	13
<b>Figure 3</b> : Maturation de l'insuline.....	14
<b>Figure 4</b> : Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline.....	15
<b>Figure 5</b> : Les voies de signalisation intracellulaire du récepteur de l'insuline. ....	17
<b>Figure 6</b> : Structures biologique du glucagon. ....	18
<b>Figure 7</b> : Régulation hormonale de la glycémie par l'insuline et le glucagon.....	19
<b>Figure 8</b> : Les voies d'administrations. ....	30
<b>Figure 9</b> : Exemple de stylo-injecteur au design discret. ....	32
<b>Figure 10</b> : Schéma présentant les zones d'administration recommandées. ....	33
<b>Figure 11</b> : Technique d'injection. ....	34
<b>Figure 12</b> : Localisation des différentes complications micro et macro angiopathiques associées au diabète de type 2. ....	45

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1</b> : Proposition de classification étiologique du diabète sucré. ....	11
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques des diabètes de type1 et de type2 .....	22
<b>Tableau 3</b> : Profil d'action des insulines les plus utilisées chez l'enfant et l'adolescent...29	
<b>Tableau 4</b> : Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiants actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2. ....	35
<b>Tableau 5</b> : Stades de la néphropathie diabétique .....	50

## *Liste des abréviations*

**ADA** : American diabètes association.

**ADO** : Anti Diabétiques Oraux

**AGNE** : Acide Gras Non Estérifié

**AL** : Acidose lactique.

**AMPK** : Adénosine Mono Phosphate Kinase.

**AND**: Acide Désoxyribo Nucléique.

**ATCD**: Antecedents

**ATP**: Adenosine Triphosphate.

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral.

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire.

**CO2** : dioxyde de carbone.

**DCI** : Dénomination commune internationale.

**DFGe** : Débit de Filtration Glomérulaire estimé.

**DE** : Dysfonction érectile.

**DID** : Diabète insulino-dépendant.

**DNID** : Diabète non insulino-dépendant.

**DT1** : Diabète de type 1.

**DT2** : Diabète type 2.

**EEG** : Electroencéphalographie.

**eNOS** :Endothélial Nitric Oxide Synthase.

**GLP-1**: Glucagon Like Peptide-1.

**GLUT**: Glucose transporter.

**HbA1c**: Hémoglobine glyquée.

**HNF-4a**: Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha.

**H2O**: Monoxyde de dihydrogène.

**HDL-CHOLESTEROL** :High-Density Lipoproteins.

**HTA** : Hypertension artériel.

**IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.

**IDF** : International Diabètes Fédération.

**IRS**: Insuline récepteur substrats.

**IRT** : Insuffisance Rénale Terminale.

**K ATP** : Canaux potassiques ATP-dépendants.

## *Liste des abréviations*

**KPD:** Ketosis prone diabetes.

**LDL-CHOLESTEROL:** Low- Density Lipoproteins.

**LADA:** Latent autoimmune diabetes in adults.

**LT:** Lymphocyte T.

**MAPK:** Mitogen activated protein kinase.

**MENA:** Middle East and North Africa.

**MODY:** Maturity onset Diabetes of the Young.

**ND:** Néphropathie Diabétique.

**NHF:** Hepatic nuclear factor.

**NODAT:** New-onset diabetes after transplantation.

**NO :** Nitrique oxyde

**NPH:** Neutral Protamine Hagedorn.

**OMS:** l'Organisation Mondiale de la Santé.

**PI3K:** Phosphatidylinositol-3-kinase.

**TCD4:** Lymphocyte T auxiliare (T helper).

**TCD8:** Lymphocyte T cytotoxique ( T Killer).

**TG :** Triglycerides.

**SCV:** Système Cardio Vasculaire .

**SHH:** Syndrome d'Hyperosmolarité Hyperglycémique .

**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.

# **Introduction**

Selon l’OMS, le diabète est une maladie qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d’insuline ou lorsque l’organisme n’est pas capable d’utiliser efficacement l’insuline qu’il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) (OMS, 2013 ; Grimaldi, 2009).

On distingue deux sortes de diabète sucré : Diabète insulino-dépendant ou de type I qui touche généralement les patients jeunes et lié à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices pancréatiques. Diabète de type II ou non insulino-dépendant survenant souvent après l’âge de 40 ans et dû à un déficit de la production d’insuline associé à une insulino-résistance des tissus périphériques (Cecile, 2002).

C'est une maladie du métabolisme désordonné des glucides, qui affecte également les protéines et les graisses qui sont causées par l'insuffisance totale ou relative de l'action de l'insuline (Rodier, 2001).

Plusieurs données expliquent que les principaux facteurs de risques responsables de la propagation du diabète sucré, sont l’urbanisation, le changement de mode de vie, l’inactivité physique, l’obésité, et le stress psychosociologique qui menace les individus jour après jour (Whiting *et al.*, 2011).

Une préoccupation majeure pour les responsables de Santé Publique, le taux du diabète augmente de façon alarmante dans le monde (Fontbonne *et al.* , 2007).

En effet, le monde d’aujourd’hui assiste à une augmentation spectaculaire du nombre de personnes atteintes de diabète. Ce phénomène est à l’origine d’une forte mortalité et morbidité de la population mondiale du fait que, le diabète est une source des handicaps, d’invalidité et d’autres affections de longue durée. Cette hausse remarquable de l’épidémiologie du diabète est intimement liée au vieillissement de la population, à l’alimentation déséquilibrée et au manque de l’activité physique mais aussi, au diagnostic tardif de la part de la population, d’où la nécessité du recours à la prévention et à la sensibilisation des citoyens au dépistage précoce afin d’éviter d’éventuels nouveaux cas et cela constitue la première mesure de lutte contre cette épidémie (Hammiche, 2012).

« Le diabète est une maladie grave, dont les complications peuvent être dévastatrices, et qui frappe à tout âge partout dans le monde » (Association canadienne du diabète, 2008).

De nombreux traitements médicamenteux sont disponibles afin de réguler au mieux la glycémie dans le but d'éviter ou au moins de ralentir l'apparition des complications. Chez le patient souffrant de diabète de type 1, l'injection d'insuline plusieurs fois par jour est le seul traitement possible, il est indispensable à la survie du malade. Chez le patient souffrant de diabète de type 2, le traitement de première intention est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques alliant une alimentation variée et équilibrée à une activité physique régulière adaptée au profil du patient. Lorsque celles-ci ne permettent pas de réguler la glycémie, un traitement médicamenteux est mis en place, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le traitement médicamenteux doit toujours être associé aux mesures hygiéno-diététiques. Il existe des traitements par voie orale, des traitements injectables, et lorsque l'association de plusieurs d'entre eux ne permet plus d'ajuster les glycémies, la mise en place de l'insulinothérapie est nécessaire. (Grimaldi & Hartemann-heurtier, 2009 ; Has, 2013).

Le diabète est devenu en quelques années une véritable épidémie touchant quelque 422 millions de personnes dans le monde. Cette maladie, avec laquelle on apprend à vivre tout au long de sa vie, fait encore peur aujourd'hui. Pourtant, un diabétique pris en charge correctement peut réussir à vivre sereinement avec sa maladie.

À l'échelle mondiale, la fréquence et la prévalence du diabète continuent de grimper en raison à la fois de la hausse de la fréquence du diabète de type 1 chez les enfants et de l'augmentation des cas de diabète de type 2 attribuables aux modifications des habitudes de vie, notamment dans les pays en développement.

La FID (Fédération Internationale du Diabète) (Atlas FID) estime qu'il y a plus de 420 millions de diabétiques dans le monde et qu'il y en aura plus du double en 2045. D'après les estimations, près de 80 % des décès dus au diabète se produisent dans les pays à revenu faible ou moyen. La moitié des décès surviennent chez des personnes de moins de 70 ans, 55% des personnes qui meurent de la maladie sont des femmes.

La FID prévoit que les décès dus au diabète vont augmenter de plus de 50 % au cours des dix prochaines années si l'on ne prend pas des mesures urgentes.

L'Algérie n'échappe pas à cette tendance mondiale. Le diabète en Algérie constitue un problème majeur de santé publique. Sa prévalence est passée à 6,9 % en 2017. Cette augmentation est due à la transition épidémiologique, caractérisée par une occidentalisation du style de vie, l'augmentation de l'obésité et du stress.

### 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. Si les estimations de l'OMS ont évalué en 2008 le nombre de diabétiques au Maghreb à 12% de la population totale, une récente étude réalisée dans la wilaya de Msila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a révélé que le taux de prévalence du diabète de type 2 a atteint 16 %. Plusieurs études portant sur le diabète en Algérie ont relevé la hausse inquiétante du taux de prévalence de cette pathologie. En effet, celui-ci serait passé de 8% en 1998 à 16% en 2013, soit le double en 15 ans. Des chiffres jugés inquiétants par les spécialistes qui craignent une explosion de la pathologie. En 2005, une étude menée auprès d'un échantillon de plus de 48 000 sujets âgés entre 35 et 70 ans a démontré un taux de prévalence globale de plus de 12 %. La prévalence urbaine était de 13 % et rurale de 9 % (Dali- Sahi *et al.*, 2012).

# **Chapitre I**

## **Généralités sur le Diabète sucré**

## **1. Le Diabète**

### **1.1. Définition**

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses ; Caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associées (Chevenne *et al.*,2001).

Sur le plan étymologique, le diabète définit une augmentation anormale de l'élimination d'urine. Bien que le diabète soit connu depuis l'antiquité, sa définition n'a fait l'unanimité des diabétologues que depuis 1980. Parmi les définitions les plus connues, celle qui est faite par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1980 et révisée par ses experts en 1985, (Hammiche , 2012).

Mondialement répandue, dont la prévalence est importante et en augmentation (Chevenne & Fonfrède,2001),le diabète autrefois défini comme une maladie, Est aujourd'hui un syndrome en raison de la diversité de ses aspects étiologiques, physio-patho-géniques et cliniques (Klein, 2009).

### **1.2. Aspects cliniques du diabète sucré**

Le diabète sucré est une pathologie qui se distingue des autres pathologies chroniques par plusieurs caractéristiques.

Elle menace d'une manière croissante, la santé publique dans le monde (Kebièche *et al.* ,2011). Cette pathologie est la plus souvent accompagnée d'anomalies du métabolisme des lipides caractérisés par des concentrations élevées en triglycérides, cholestérol total, LDL-cholestérol, et réduites en HDL-cholestérol (Sebbagh *et al.* ,2007). Ces anomalies représentent un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires (Maahs *et al.* ,2011).

Le diabète représente une maladie chronique incurable caractérisée par une carence partielle ou totale en insuline ou plus couramment, par une diminution de la sensibilité des cellules ciblent provoquant une augmentation de la glycémie (Campebell *et al.* ,2007). L'insuline stimule l'absorption du glucose sanguin par les tissus dit insulino-dépendants (tissu adipeux, muscles squelettiques) et son stockage sous forme de glycogène dans ces tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau ou la rétine. L'absorption et le métabolisme glucidique sont proportionnels à la concentration sanguine en glucose et sont donc plus élevés au cours du diabète. L'hyperglycémie chronique s'accompagne de

complications apparaissant à long terme. Ce trouble métabolique entraîne souvent des modifications fonctionnelles et structurales permanentes et irréversibles des cellules du corps, notamment celles du système vasculaire, conduisent au développement d'entités cliniques bien définies appelées « Complications du diabète » (Hasslett *et al.*,2005). Plusieurs facteurs de risque contribuant à l'apparition du diabète (Levbre, 1988).

### **1.3. Critères diagnostiques et analytiques**

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

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

### **1.4. Classification**

La diabétologie humaine a scindé le diabète sucré en grands groupes : le diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID).

Cette ancienne classification prenait en compte le type de traitement. Cependant, en 1985, l'OMS a inclus dans la classification du diabète sucré deux catégories supplémentaires : « le diabète gestationnel », les diabètes « secondaires » .

#### **1.4.1. Le diabète type 1**

(Précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière. Ce type de diabète prend son origine suite à une destruction progressive des cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. Cette destruction est le résultat d'une agression auto-immune impliquant les lymphocytes T, observée chez des sujets génétiquement prédisposés. Néanmoins, la composante génétique ne suffit pas à expliquer la progression de ce diabète et on reconnaît que les facteurs environnementaux jouent un rôle certain dans l'établissement d'un diabète de type 1 (MacFarlane, 2009).

la conséquence est un déficit en insuline , la destruction des cellule  $\beta$  est essentiellement due à une infiltration des ilots par des lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxique , ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment , des auto-anticorps dirigés contre certains antigène pancréatiques se produisent ; l'hyperglycémie et les signes classiques du

diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules  $\beta$  ont été détruites , il touche environ 10% des diabétiques à cause de certains facteurs . (Gourdi *et al.*, 2008 ; Grimaldi, 2000 ).

Le diabète insulino-dépendant ou le diabète de type 1 présente environ 15 % des cas de diabète. Cette forme de la maladie peut se manifester à tout âge, mais le plus souvent elle apparaît durant l'enfance ou au début de l'âge adulte, d'où son appellation de « diabète juvénile ». (Québec, 2000).

Plusieurs arguments démontrent l'existence d'une susceptibilité génétique au type 1. Les cas familiaux représentent 10 % de diabète de type 1 et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 35% (Timsit, 1996).

#### **1.4.2. Le diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est la forme la plus courante de diabète, regroupant 90 % des cas de la maladie. Il se caractérise par une diminution progressive de la fonction des cellules  $\beta$ , le plus souvent en réponse à une insulino-résistance dans les tissus adipeux, les muscles squelettiques et le foie (Groop *et al.* , 1989 ; Gastaldelli *et al.*,2017).

Le diabète de type 2, non insulino-dépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes (ORS Réunion, 2015).

Le DT2 est la forme de diabète la plus répandue dans le monde près de 90 % des diabètes. Il est découvert le plus souvent de façon fortuite, chez un sujet de plus de 45ans, en surpoids ou ayant été obèse. On peut également retrouver un antécédent familial de diabète et une notion de diabète gestationnel ou d'enfants de poids de naissance  $> 4$  kg chez la femme (Buffet & Vatier, 2010).

Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années. Cette forme de diabète s'établit le plus souvent chez des personnes adultes et très majoritairement en surpoids (Monnier ,2010).

Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète le type MODY MODY 1 ; MODY 2 ; MODY 3 ; MODY 4 ; MODY 5 (Spinass & Lehmann, 2001).

Ces anomalies génétiques portent sur six sites chromosomiques répartis sur

Différents chromosomes (Monnier, 2010).

## **1.5. Autres types de diabète**

### **1.5.1. Diabètes secondaires**

Peu fréquents, comprennent : les affections génétiques, les infections, les affections du pancréas exocrine, endocrinopathies, causes médicamenteuses. (Dehayem, 2011).

Ce type de diabète peut être à l'origine d'une destruction des îlots pancréatiques et donc d'une insulinopénie, d'une insulino-résistance ou d'une association des deux. (Klein, 2009).

### **1.5.2. Diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette définition est indépendante du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver (Monnier, 2010).

Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un DT2 (Klein, 2009).

On trouve également des formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire (Arbouche, 2007). Par exemple la production d'anticorps dirigés contre les récepteurs insuliniques peut conduire à des états diabétiques. Toutefois dans certains cas, ces anticorps peuvent conduire non pas à un diabète mais à des hypoglycémies (Monnier, 2010).

Certains ont aussi différencié le diabète gestationnel et l'hyperglycémie modérée de la grossesse en fonction du niveau d'anomalie au test de diagnostic ; Dans les deux cas le niveau d'anomalie de la tolérance au glucose et en relation avec un déficit de l'insulino-sécrétion. (Fontaine & Vambergue, 2005).

### **1.5.3. Le diabète mitochondrial**

Représente 1 % des diabètes (enfants et adultes) et est secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial. Dans 80 % des cas il se présente comme un diabète de type 2, dans 20 % des cas c'est l'insulinopénie qui prime. (Guillausseau *et al.*, 2005).

**1.5.4. Diabète insipide**

C'est une maladie métabolique rare causée par une déficience en vasopressine ; l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse qui contrôle la quantité d'urine éliminée par les reins. Il se caractérise par une soif intense et l'élimination d'une grande quantité d'urine de 4 à 10 litres/jour. (Tourniaire *et al.*, 1964).

**1.5.5. Diabètes endocriniens**

La majorité des endocrinopathies s'accompagnent d'anomalie de la tolérance glucidique.

Parmi ces endocrinopathies on peut citer : l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le Phéochromocytome, l'hyperthyroïdie, l'hyperaldostéroïdie et l'hyperparathyroïdie.

Cette intolérance glucidique rarement évoluée vers un diabète qui disparaît quand la maladie endocrinienne est traitée. (Grimaldi, 2009).

**1.5.6. Le diabète néonatal**

Le diabète néonatal est défini par un état d'hyperglycémie persistant survenant avant le 6ème mois de vie. Rare. Il en existe deux types (Ganong *et al.*, 2005).

Le diabète néonatal transitoire se manifeste dans les premières semaines de vie dans le cadre d'un retard de croissance intra-utérin, puis disparaît en quelques mois. Il récidive sous forme d'un diabète définitif, souvent vers l'adolescence.

Le diabète néonatal définitif se manifeste très rapidement après la naissance (Mauvaise prise pondérale, déshydratation, hyperglycémie) car la sécrétion d'insuline devient insuffisante. (Flechtner, 2007).

**1.6. Classification étiologique du diabète sucré**

**Tableau 1:** Proposition de classification étiologique du diabète sucré (American Diabètes Association ,2014).

Diabète de type 1	(destruction des cellules b du pancréas, conduit à un déficit absolu en insuline) a. Auto-immun b. Idiopathique (diabète de type 1b)
Diabète de type 2	(résistance à l'insuline, déficit relatif en insuline) Formes intermédiaires de diabète a. Latent autoimmunediaabetes in adults (LADA) b. Ketosispronediaabetes (KPD)
Défauts génétiques de la fonction de la cellule b du pancréas	a. Maturity-onset diabetes in the young (MODY) 1 (chromosome 20, HNF-4a), MODY 2 (chromosome 7, glucokinase), MODY 3 (chromosome 12, HNF-1a), autres types de MODY plus rares b. Mutation de l'ADN mitochondrial c. Diabète néonatal transitoire ou permanent d. Autres
Défauts génétiques de l'action de l'insuline	a. Le préchaunisme c. Diabète lipoatrophique b. Syndrome de Rabson-Mendenhall d. Autres
Atteintes du pancréas exocrine	a. Pancréatectomie/traumatisme c. Mucoviscidose pancréatique d. Autres b. Hémochromatose
Endocrinopathies	a. Acromégalie c. Hyperthyroïdie b. Syndrome de Cushing d. Autres
Médicamenteux	a. Diabète cortico-induit c. Thiazides b. New-onset diabetes after d. Autres transplantation (NODAT)
Infectieux	a. Rubéole congénitale c. Autres b. Cytomégalovirus
Rares formes auto-immunes	a. Syndrome de stiff-man c. Autres b. Anticorps antirécepteur à l'insuline
Syndromes génétiques pouvant être associés au diabète	a. Syndrome de Down c. Syndrome de Turner b. Syndrome de Klinefelter d. Autres
Diabète gestationnel	

**1.7. Physiologie du pancréas**

Le pancréas se situe sous le foie. D'aspect lobulé, de forme irrégulière, de consistance ferme et couleur rose-jaunâtre, il est profondément enchâssé dans l'abdomen, en avant de l'aorte abdominale et du rein gauche. Il s'étend de la deuxième portion du duodénum jusqu'à la rate. Son poids oscille chez l'adulte entre 60 et 125 g. Sa longueur varie de 15 à 20 cm. Sa hauteur maximale est de 6 à 7 cm (Ralph *et al.*.,2005; Mcphee & Ganong ,2006 ; Agostini *et al.*, 2005).

Le pancréas est composé de 3 parties (Pocock & Richards ,2004)

- La tête qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum.
- Le corps.
- La queue qui se termine au contact de la rate.

Les cellules endocrines pancréatiques constituent 2 % du volume du pancréas total.

L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans. Chez l'homme, 1 à 2 millions d'îlots sont retrouvés dans le pancréas. Ces îlots sont localisés au sein du parenchyme exocrine pancréatique et sont composés de 4 types cellulaires (Boullu *et al.*, 2009).

L'unité fonctionnelle du pancréas exocrine est l'acinus composé de cellules regroupées en «grappes de raisin ». Il se compose des cellules acineuses, des cellules centro-acineuses, des cellules canalaire et des cellules stellaires (fibroblastes) (Lafitte *et al.*., 2012;Wack,2005).

Les cellules acineuses représentent la majorité des cellules de la glande exocrine (80 %) (Boullu ,2009).

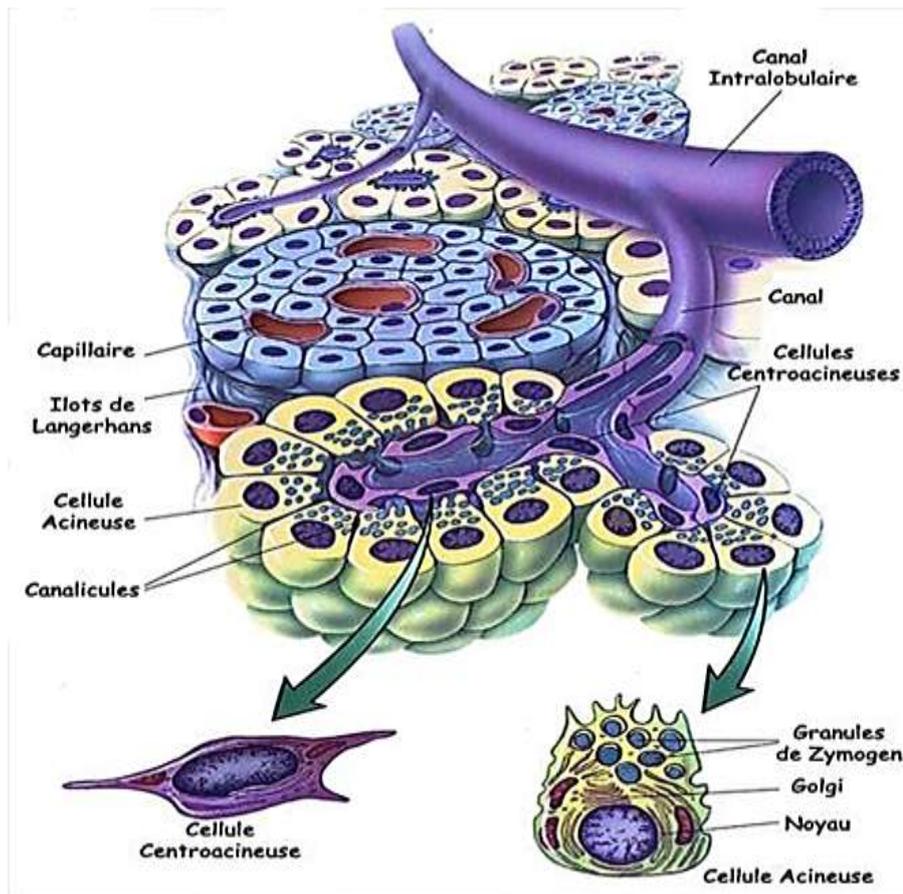


Figure 1 : Coupe histologique pancréatique.

### 1.7.1. Insuline

#### a. définition

L'insuline est une protéine globulaire comportant 2 chaînes polypeptidiques reliées entre elles par 3 ponts disulfures. La première chaîne,  $\alpha$ , comporte 21 acides aminés et la seconde,  $\beta$ , en comporte 30. (Danilo , 2004).

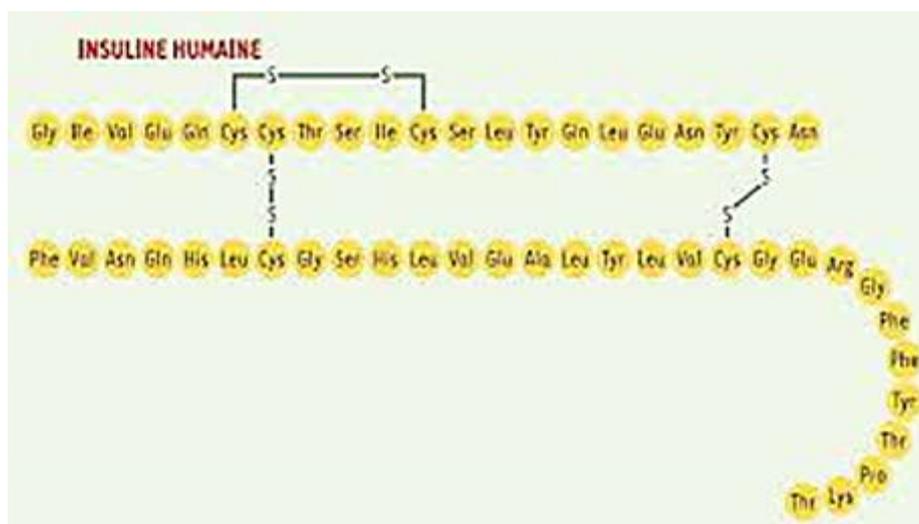
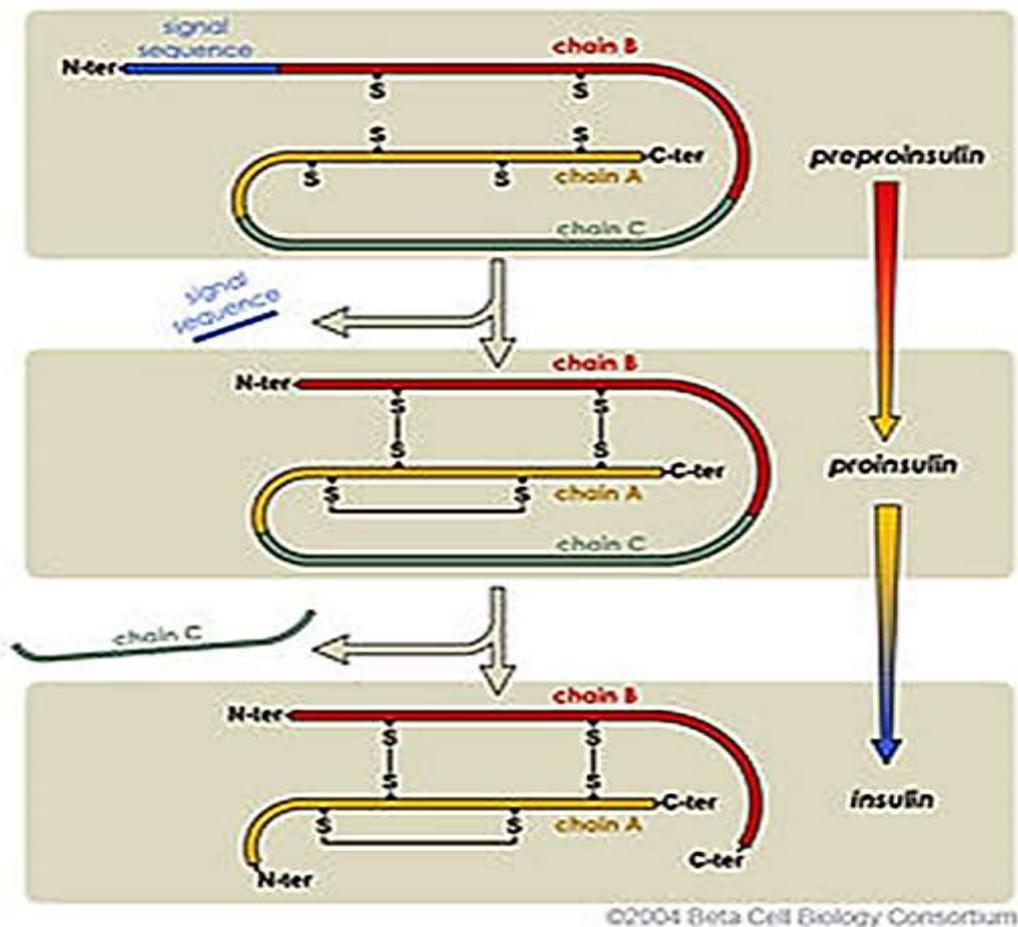


Figure 2 : Structure moléculaire de l'insuline humaine (Danilo, 2004)

Le gène de l'insuline code pour une seule chaîne peptidique, nommée pré-pro-insuline, présentant un peptide signal de 24 acides aminés dans sa partie N-terminale et un peptide C au centre de la séquence. La séquence signal sera clivée lors de la translocation du peptide dans le réticulum endoplasmique, et les ponts disulfures seront mis en place, ce qui donnera alors la pro-insuline. L'insuline mature résultera ensuite du clivage enzymatique du peptide C, ce qui formera les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  (Hua ,2010).



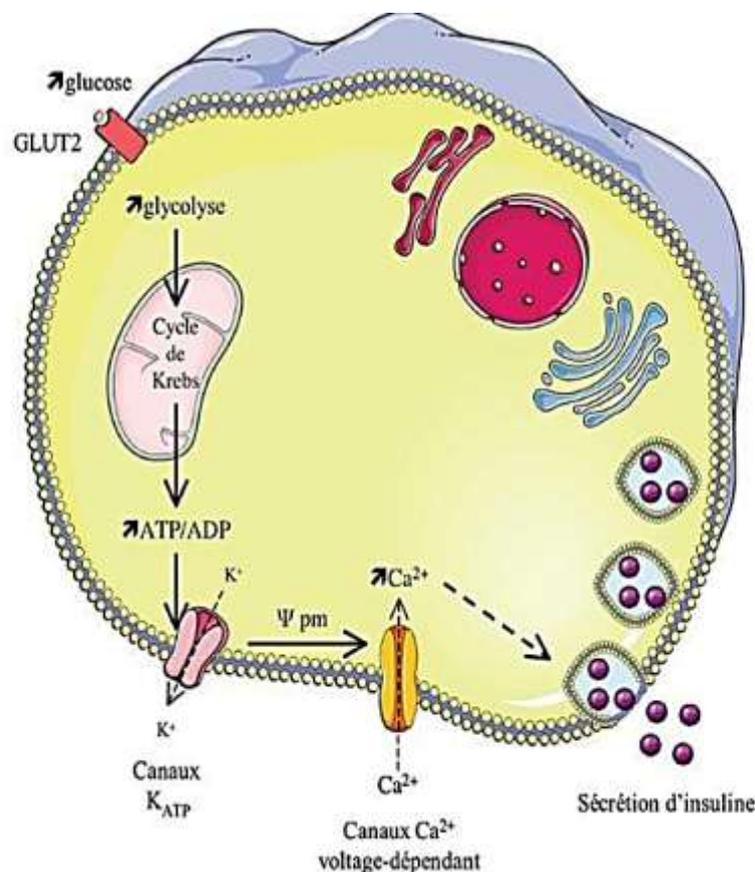
**Figure 3 :** Maturation de l'insuline (Hua ,2010). La pré-pro-insuline comporte un peptide signal qui sera clivé pour donner la pro insuline. Ce précurseur se verra ensuite éliminer le peptide C présent au centre de sa séquence. Cela donnera alors l'insuline mature, composée de 2 chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  reliées entre elles par des ponts disulfures .

**b. La sécrétion de l'insuline**

L'insuline est sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans) (Manong *et al.*, 2005).

Le glucose entre dans les cellules  $\beta$  via des transporteurs GLUT2 et il est phosphorylé par la gluco-kinase puis métabolisé en pyruvate dans le cytoplasme. Le pyruvate passe dans les mitochondries où il est métabolisé en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  via le cycle de l'acide citrique, ce qu'entraîne la formation d'ATP par phosphorylation oxydative. L'ATP passe dans le cytoplasme où il inhibe les canaux potassiques sensibles à l'ATP par phosphorylation oxydative. Ce qui réduit l'efflux de  $\text{K}^+$ .

Cela dépolarise les cellules  $\beta$  et déclenche alors l'exocytose d'un pool facilement libérable de granules sécrétoires renfermant de l'insuline, ce qui cause le pic initial de sécrétion d'insuline.



**Figure 4:** Voie de déclenchement de la sécrétion d'insuline.

**c. Les effets de l'insuline**

L'insuline a un effet métabolique et permet de maintenir la glycémie proche de 0,9g/L (Bonvarlet ,2017).

**-Sur le foie :** Le premier organe qui reçoit l'insuline est le foie via le système porte. À ce niveau, l'insuline a un effet anabolisant en stimulant la synthèse et le stockage du glycogène, la synthèse des protéines, la lipogenèse et la glycolyse. Aussi, l'insuline inhibe le catabolisme par une inhibition de la néoglucogenèse, de l'oxydation des acides gras et de la glycogénolyse (Saltiel & Kahn 2001).

**- Au niveau rénal :** elle favorise la réabsorption active du glucose au niveau tubulaire (Bonvarlet ,2017).

**-Sur le tissu adipeux :** Les lipides sont stockés dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides (TG) grâce à l'effet de l'insuline qui en stimule la synthèse et le stockage (Large, Peroni et al. 2004).

Plusieurs mécanismes contribuent à cet effet :

Premièrement, une stimulation de la production de la lipoprotéine lipase (Lafontan & Langin 2009) au niveau des vaisseaux entraîne une hydrolyse des triglycérides circulants et par conséquent une libération des acides gras non estérifiés (AGNE). Ces derniers seront utilisés dans le tissu adipeux pour la formation des TG.

Deuxièmement, en augmentant le transport du glucose à l'intérieur des cellules adipeuses, l'insuline augmente la disponibilité de l' $\alpha$ -glycérol phosphate qui est nécessaire à l'estérification des acides gras au sein des TG.

Troisièmement, l'insuline inhibe la lipolyse des TG stockés via une inhibition de la lipase hormonosensible qui est responsable de l'hydrolyse intracellulaire des TG (Lafontan & Langin ,2009).

**- Sur le système cardiovasculaire**

Parmi les actions de l'insuline, on note son effet sur le système cardiovasculaire. En effet, l'insuline a un effet vasocontractile (Muniyappa, 2007).

L'action sur la vasodilatation de l'insuline est médiée par la voie de signalisation de la PI3K, qui régule l'expression de l'Enos dans l'endothélium vasculaire. Des doses supraphysiologiques d'insuline, par exemple lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique, modulent la vasodilatation dans le muscle squelettique en agissant sur la synthèse de NO. Par ailleurs, l'insuline diminue la contractilité des cellules musculaires lisses en régulant la concentration en calcium cytosolique. Inversement, l'insuline intervient dans la

vasoconstriction des vaisseaux périphériques en stimulant l'activité du système nerveux sympathique (Muniyappa, 2007; Henri, 2011).

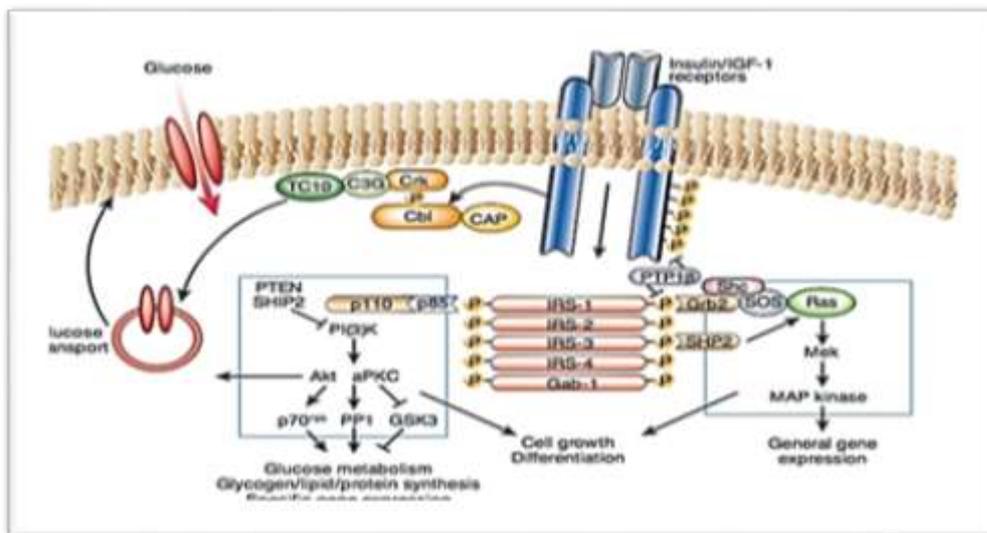
**d. Les récepteurs et l'action de l'insuline**

Les récepteurs de l'insuline appartiennent à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine kinase (Capeau ,2003).

Les sous-unités  $\alpha$  sont larges et elles sont complètement extracellulaires, où elles lient la molécule d'insuline. Les sous-unités  $\beta$  pénètrent la membrane et leur domaine intracytoplasmique contient une activité tyrosine kinase qui initie la voie de signalisation spécifique intracellulaire.

Lors de la liaison de l'insuline à la sous-unité  $\alpha$ , la sous-unité  $\beta$  s'auto-active par autophosphorylation sur plusieurs résidus tyrosines. Cette activation entraîne une phosphorylation d'un ensemble de substrats intracellulaires, incluant les « insuline récepteur substrats» (IRS) de 1 à 6, les protéines d'accostage et autres molécules de signalisation. Ces différents substrats phosphorylés participent à une voie complexe qui contient 2 voies principales de signalisation : la voie de la mitogen-activated-protein kinase (MAPK) qui est responsable des effets mitogènes de l'insuline et la voie métabolique par la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).

La cascade de signalisation impliquant la voie PI3K participe entre autres à la translocation du transporteur du glucose GLUT4 à la membrane cellulaire pour favoriser l'entrée du glucose à la cellule (Saltiel & Kahn ,2001 ; Boucher *et al.*, 2014).



**Figure 5 :** Les voies de signalisation intracellulaire du récepteur de l'insuline. (Saltiel & Kahn ,2001).

Il existe différents transporteurs du glucose adaptés aux différentes cellules cibles. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un transport passif sauf pour GLUT-2 qui permet un transport bidirectionnel ce qui, dans un sens, nécessite donc un transport actif.

On trouve ainsi :

- GLUT-1 : exprimé dans divers tissus mais à un faible niveau dans le foie et les muscles squelettiques. C'est le principal transporteur du glucose dans les érythrocytes.
- GLUT-2 : exprimé essentiellement dans le foie, les cellules pancréatiques  $\beta$ , les reins et les intestins, il transporte aussi le fructose et le galactose. Il assure le transport bidirectionnel du glucose au travers de la membrane.
- GLUT-3 : exprimé quasi uniquement dans les neurones. De tous les transporteurs du glucose, c'est celui dont l'affinité est la plus forte ( $K_m$  faible).
- GLUT-4 : exprimé majoritairement dans les tissus insulino-dépendants comme les tissus adipeux et les muscles squelettiques.
- GLUT-5 : exprimé essentiellement dans les entérocytes et les intestins, il transporte spécifiquement le fructose (Jaspard ,2013).

### 1.7.2. Glucagon

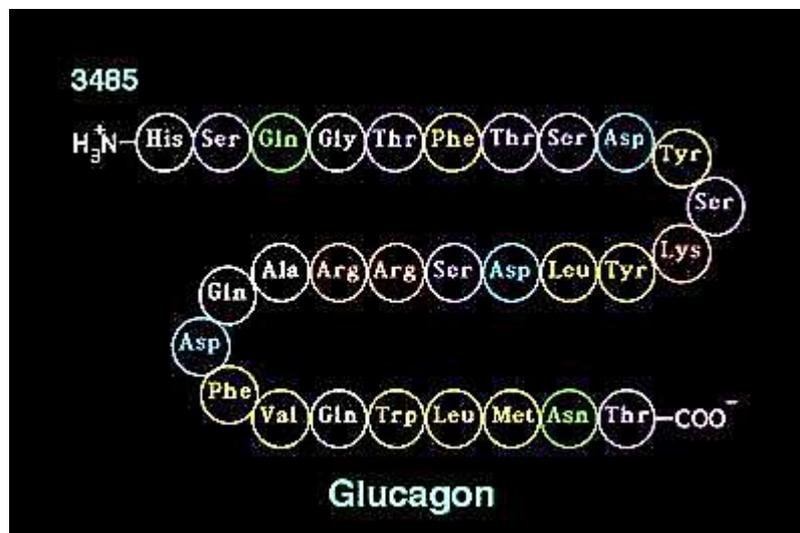


Figure06 : Structure biologique du glucagon.

### a. Définition

C'est une molécule de structure simple sécrétée par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans dans le pancréas (Grimaldi, 2005).

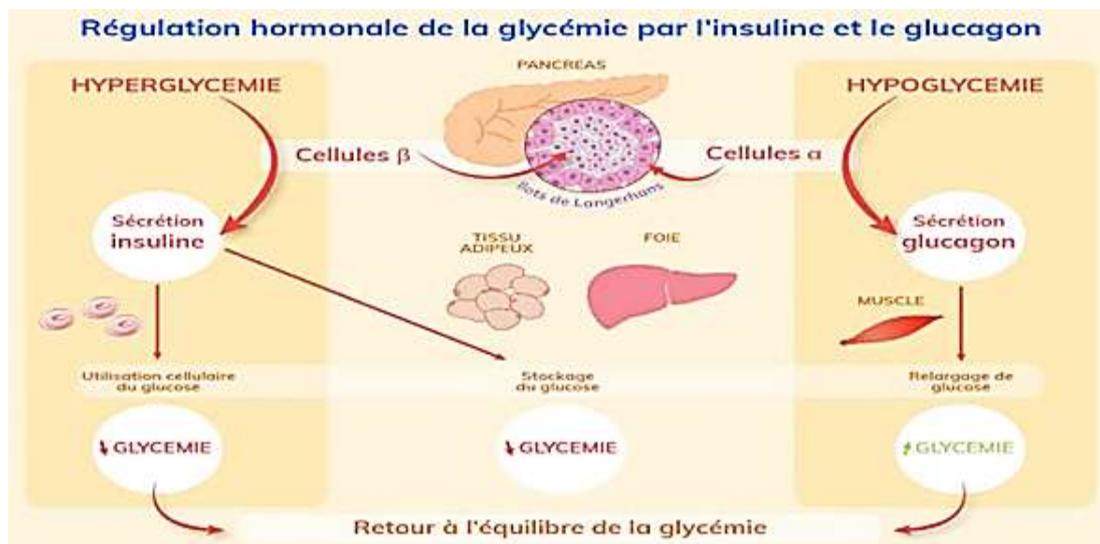
Le glucagon est constitué d'une seule chaîne polypeptidique de 29 acides aminés. Son dosage est réputé délicat car cette hormone circule dans le sang sous plusieurs formes de polypeptides et ne persiste que très peu de temps (demi-vie d'environ 5 mn).

Le glucagon, forme active, est synthétisé au niveau des cellules alpha, à partir d'un précurseur ; le pro-glucagon. (Wémeau *et al.*, 2014 ; Grimaldi, 2009).

### b. La sécrétion

La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés et le système parasympathique. Le glucagon augmente la production endogène de glucose en favorisant la glycogénolyse et la néo-glycogénèse à partir des acides aminés et des lactates.

L'homéostasie du glucose est assurée entre autres par les effets antagonistes de l'insuline et du glucagon (Beaugerie & Sokol, 2014).



**Figure07** : Régulation hormonale de la glycémie par l'insuline et le glucagon ; un cycle qui se renouvelle à chaque prise alimentaire (Beaugerie & Sokol, 2014).

### c. Mode d'action du glucagon

L'hormone se fixe sur des récepteurs spécifiques et stimule la production intracellulaire de l'adénosine mono phosphate cyclique. Il s'agit aussi d'un lipolytique puissant par stimulation de la lipase hormono-sensible (Wémeau *et al.* ; Beaugerie & Sokol, 2014).

La réduction de l'hypersécrétion de glucagon ou l'inhibition des effets d'un excès de glucagon au niveau de son récepteur (GLP-1) sont des voies innovantes dans la recherche de médicaments visant à améliorer le contrôle métabolique du diabète (Lefèbvre ,2011 ; Kalbermatten *et al* .,2014).

## **1.8. Les causes de diabète**

### **1.8.1. Hérité**

Elle est fortement présente dans cette affection, l'absence d'hérité chez un patient suspecté de diabète de type 2, devant faire discuter une autre cause de diabète. Il existe ainsi une concordance supérieure à 90 % chez les jumeaux monozygotes, on trouve des familles ou des groupes ethniques très affectés par cette forme de diabète, enfin, certaines formes rares (MODY), sont dues à des mutations mono géniques et n'entrent pas dans le cadre du diabète de type 2. Toutefois, la plupart des diabètes de type 2 sont vraisemblablement secondaires à des troubles polygéniques (Halimi, 2003).

Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu, le diabète de type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminé par l'interaction d'anomalies de plusieurs gènes, aboutissant à une altération de la production et /ou de l'action de l'insuline (Slama, 2000).

### **1.8.2. Stress**

Mal géré, le stress peut affecter l'équilibre glycémique ( Dias *et al* .,2020) et compromettre le bon contrôle du diabète (Walker *et al* .,2019).

Le stress peut avancer le développement du diabète de type1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologique (Violettes *et al* ., 2006 ;Friedman *et al* .,1996).

### **1.8.3. Obésité**

L'incidence de l'obésité infantile se développe de façon exponentielle principalement à cause des changements de style de vie («malbouffe» et inactivité physique) (Mouraux & Dorchy, 2005).Les stratégies de prévention doivent être vulgarisées et appliquées (Lissau *et al* ., 2002).

Le risque absolu élevé de développer un diabète de type 2 associé à l'obésité, elle-même appuyée par le risque génétique souligne l'importance des approches universelles ne se limitant pas seulement au mode de vie (Langenberg *et al.* , 2014).

L'infiltration du tissu adipeux avec macrophages pourrait être la raison de l'évolution de son état sécrétoire (Băcanu ,2014 ; Martinerie, 2014).

Les acides gras libres diminuent le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie (Guillausseau, 2003 ; Gunawardana , 2014).

#### **1.8.4. Grossesse**

Un antécédent de diabète gestationnel augmente 7 fois le risque de diabète de type 2, jusqu'à 5 fois le syndrome métabolique et de 1,7 fois les maladies cardiovasculaires. Le DT2 peut apparaître dès le post-partum comme il peut être retardé durant 25 ans (Vérier-Mine ,2010).

Cependant, il s'avère être un facteur de risque ultérieur de diabète de type 2. Chez la mère, au même titre que la naissance d'enfant de plus de 4 Kg. De façon plus inquiétante, on constate que des enfants nés de mère ayant souffert de diabète gestationnel ont un risque plus élevés d'obésité et de diabète de type 2 (Grimaldi, 2000).

#### **1.8.5. Age**

Chez le sujet âgé, il y a une baisse de l'insulino-sécrétion et une augmentation de l'insulino-résistance. Lorsque l'organe a atteint ses limites de production, le diabète se manifeste (Campagna *et al.*, 2010 ).

Spécificités du diabète chez le sujet âgé il est rare que le patient signale spontanément une polyurie et une polydipsie. Par contre, il faut penser au diagnostic en présence d'une incontinence urinaire récente, d'une polyurie nocturne à l'origine de chutes d'une déshydratation. La dénutrition peut également être le point d'appel, de même que des troubles de l'humeur (dépression) ou une altération des fonctions cognitives liée à l'hyperglycémie. Bien que les études interventionnelles soient rares, il semble que les fonctions cognitives (capacités d'apprentissage verbal et mémoire) puissent s'améliorer avec le contrôle de la glycémie (Meneilly *et al.*, 1993 ; Gradman *et al.*,1993).

## 1.9. Caractéristique des diabètes de type 1 et 2

Tableau.2 : Caractéristiques des diabètes de type1 et de type2 (Rodier, 2001).

Caractéristiques	Diabète type 1	Diabète type 2
Fréquence relative	10-15 %	85-95%
ACTD Familiaux	+	+++
Age de début	Avant 35 ans	Après 40 ans
Mode de début	Brutal	Progressif
Facteur déclenchant	Souvent	Souvent
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Surpoids	Absent	Présent
Symptômes	+++	---
Traitement	Insuline	Régime, exercice, ADO
Hyperglycémie au diagnostic	Majeur >3g/l	Souvent < 2g/l
Complication dégénérative	absent	Présent dans 50% des cas au moment de diagnostic
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie dégénérative

# **Chapitre II**

## **Physiopathologie du diabète**

### 1. Physiopathologie du diabète type 1

Ce type du diabète est provoqué par les mécanismes auto-immunes de destruction des cellules  $\beta$ . Les LT produisent des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules  $\beta$ . La réaction anticorps-antigènes jointe à l'action directe des LT (Killers) entraîne la destruction de ces cellules (Dekkar, 2012).

Il est aussi possible de retrouver chez certains sujets des îlots contenant encore des cellules bêta marquées après plus de dix années de diabète (Coppieters *et al.*, 2012), ce qui est un autre aspect de l'hétérogénéité de la maladie et peut expliquer la présence de sujets micro sécréteurs d'insuline (Wang, 2012).

L'insuline est sécrétée sous l'influence de l'élévation de la glycémie, ceci pour stimuler le stockage du glucose. Ainsi, l'insuline entraîne une baisse de la glycémie. (Boitard, 2014 ; Buysschaert, 2012 ; Altman & Ducloux, 2012).

### 2. Physiopathologie du diabète type 2

Le diabète type 2, pathologie plus fréquente et survenant plutôt chez le sujet d'âge mur quoique de plus en plus jeune désormais du fait de l'augmentation de l'obésité dans la population générale, sa fréquence chez le sujet âgé est de 91% tout diabète confondu.

Sa prévalence est la plus élevée chez les hommes entre 75 et 79 ans (19.7%) que chez les femmes du même âge (14.2%) (Anne-Sophie, 2014).

La pathogenèse du diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps (Fontbonne, 2014) :

- D'abord, une insulino-résistance avec normo-glycémie maintenue aux prix d'une hypersecretion insulinaire « compensatrice ».

- Ensuite, basculement vers une insulino-déficience lorsque le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique. Le défaut de l'insulino-sécrétion est prédominant dans l'apparition du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive dans le temps.

Classiquement, le diabète de type 2 évolue naturellement en 3 étapes (HAS; 2014)

- Une étape de pré-diabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais inférieure à 1,26 g/l [7,0 mmol/l].

- Une phase infra clinique asymptomatique, relativement longue ( $\approx$  10 ans).

- Une phase clinique avec symptômes et complications chroniques. Les troubles métaboliques sont au nombre de deux. Il existe une insulino-résistance c'est-à-dire un défaut d'action de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (foie, muscle et tissu adipeux) et ce, malgré une sécrétion hormonale normale au début de la maladie.

Avec cette insulino-résistance à quantité d'insuline égale, la glycémie augmente.

En compensation, deux cas de figures peuvent se présenter ; un hyperinsulinisme maintenant la glycémie dans les normes et/ou un épuisement du pancréas entraînant un trouble de l'insulino-sécrétion (insulinopénie) et donc un diabète.(Anne-Sophie,2014).

### **3. La symptomatologie clinique du diabète**

La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie dépend de l'activation du système nerveux autonome et de la privation cérébrale de glucose. La réponse nerveuse autonome à l'hypoglycémie se traduit par une anxiété, des palpitations, des sueurs et une sensation de faim. Les symptômes neurologiques liés à la glycogénie sont très nombreux et variés : malaise, troubles de l'humeur et du comportement, dysfonctions cognitives (difficultés de concentration ou d'élocution, incapacité à prendre des décisions), convulsions, coma. L'encéphalopathie hypoglycémique représente la forme la plus grave. Elle est responsable directement ou non de 2 à 4% des décès dû au diabète (Laing *et al.* ,1999).

Plusieurs études ont montré une association entre l'hypoglycémie et une diminution du fonctionnement cognitif chez les enfants avec DT1 en particulier ceux diagnostiqués avant l'âge de cinq à six ans (Golden *et al.*,1989 ; Rovet *et al.*, 1990 ;Rovet *et al.*,1988). Ces troubles touchent en particulier des capacités verbales (Rovet *et al.*,1990 ),les qualifications de mémoire (Rovet & Ehrlich, 1999 ; Kaufman *et al.* ,1999 ), et la capacité d'organiser et rappeler l'information (Hagen *et al.*, 1990), même après une hypoglycémie légère (Ryan *et al.*,1993).

Des anomalies d'EEG ont été trouvées chez 80% des enfants diabétiques avec une histoire d'hypoglycémie grave, comparée seulement à 30% des enfants diabétiques sans une histoire d'hypoglycémie grave et 24% d'enfants avec un bon contrôle glycémique (Soltesz & Acsadi ,1989 ).

#### 4. Diagnostic

Le point de départ pour bien vivre avec le diabète est un diagnostic précoce, plus une personne vit longtemps avec un diabète non diagnostiqué et non traité, plus ses résultats sanitaires sont compromis (OMS, 2016).

Les critères diagnostiques pour le diabète sont basés sur des mesures de glycémie et sur la présence ou l'absence de symptômes (Craig *et al.*, 2009).

##### 4.1. Diagnostic de diabète de type 1

Au moment du diagnostic de diabète de type 1, la glycémie à jeun est souvent déjà très élevée ( $\geq 1,26$  g/l soit 7mmol/l). En cas de doute, un second prélèvement peut être utile pour affirmer le diagnostic.

À jeun signifie que le patient n'a absorbé aucun aliment dans les 8 heures au moins précédant le test (Grimaldi, 2000).

Ce diagnostic peut également être posé devant une valeur  $\geq 2$  g/L (11,1 mmol/l) après 2 heures d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) après absorption de 75 g de glucose dilué dans 300 Cm<sup>3</sup> d'eau (Drouin *et al.*, 1999).

##### 4.2. Diagnostics de diabète 2

Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, index de masse corporelle supérieur à 27 (kg/m<sup>2</sup>), absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de diabète de type 2 (Wens *et al.*, 2005).

#### 5. L'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée est un paramètre essentiel dans le suivi du diabète, il permet d'estimer le risque de complications encouru par le patient (Maitrejean & Deom, 2008) ; Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques (Procopiu, 2006).

c'est la protéine qui permet le transport de l'oxygène par les globules rouges, elle est définie par la fixation lente et irréversible d'un glucose à la valine N-terminale de l'une ou des deux chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine A (HbA) (Zendjabil, 2015).

Il a été démontré que la quantité d'HbA1c était directement proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le sang et que la molécule de glucose restait liée à l'hémoglobine pendant

toute la durée de vie du globule rouge (environ 3 mois). Ainsi, la mesure de l'HbA1c reflète la glycémie moyenne d'une personne au cours de cette période (Maitrejean & Deom , 2008).

Actuellement, toute la prise en charge qu'elle soit médicalisée ou non, repose essentiellement sur la maîtrise des fluctuations plasmatiques en l'HbA1c. Le succès de l'HbA1c en tant que marqueur de l'équilibre glycémique est consolidé par le fait qu'il reflète l'histoire d'au moins trois mois d'exposition des hémoglobines au glucose. Le prélèvement peut d'ailleurs être effectué à tout moment de la journée sans que la personne soit à jeun (Maitrejean & Deom ,2008).

## 6. Traitement du diabète sucré

L'hyperglycémie observée dans le diabète sucré est le résultat d'un décalage entre la quantité d'insuline nécessaire pour réguler les processus métaboliques et la quantité d'insuline sécrétée par les cellules  $\beta$ . Le traitement par l'insuline est le pilier des patients atteints de diabète sucré de type 1, tandis que les modifications du régime alimentaire et du mode de vie sont à la base du traitement et de la prise en charge du diabète sucré de type 2 à ses débuts.

L'insuline est également importante dans le diabète sucré de type 2 lorsque la glycémie ne peut être contrôlée par l'alimentation, la perte de poids, l'exercice et les médicaments oraux (Tripathi & Srivastava, 2006).

### 6.1. Insulinothérapie

L'insulinothérapie a été disponible pour le traitement du diabète de type1 en 1922 (Slama ,2012).elle a transformé le diabète de type 1 d'une maladie mortelle à une maladie chronique (Slama ,2012 ; Hanaire ,2015).

#### 6.1.1. Les types d'insuline

**a. L'insuline humaine** recombinante est strictement identique à l'insuline humaine, elle a donc une action rapide sur l'organisme. Les spécialités disponibles sont l'Actrapid® et l'insuline rapide®. Elles sont considérées comme des insulines à visée prandiales. Elles sont aussi utilisées quand il nécessaire de corriger rapidement une hyperglycémie. (Faure ,2012) Ces insulines humaines ont permis de réduire les réactions allergiques et la pharmacocinétique aberrante des insulines animales. Leur action peut être retardée par l'adjonction de protamine ou de zinc (Dorchy ,2006).

**b. L'insuline Ultra Rapide.** Elle agit très rapidement, environ 5 à 10 minutes après son injection et atteint son pic d'action environ 1H à 1H30 après son injection. Cette insuline doit

être injectée au plus près du moment du repas voire même juste après le repas. Dans le cas contraire, lorsqu'elle est injectée trop tôt avant le repas, elle risque d'engendrer une hypoglycémie. Sa durée d'action est d'environ 5 heures. (A. Sola *et al.* ,2006).

### **c. Les insulines intermédiaires NPH**

Le délai d'action de l'insuline NPH est de l'ordre de 2 à 4 heures avec une durée d'action moyenne de 12 à 16 heures et un pic d'action trois à quatre heures après l'injection (Sola *et al.* ,2006 ; Danne *et al.*,2014).

Son pic d'action est une source d'hypoglycémies en fin de matinée et en milieu de nuit ; et la diminution de son action à l'aube, peut être responsable d'une hyperglycémie au lever (Dorchy ,2006 ;Sola *et al.* ,2006).

Les insulines intermédiaires, de par leur profil d'action sont particulièrement adaptées aux schémas à 2 injections. Elles peuvent être mélangées avec les analogues rapides sans crainte d'interaction (Beltrand & Robert ,2013).

### **d. L'insuline lente (analogues d'insuline à action prolongée)**

Il s'agit d'une formulation d'insuline ordinaire recombinée à partir d'une souche d'*Escherichia coli* (LANTUS®) ou de *Saccharomyces cerevisiae* (LEVEMIR®). Le délai d'action est d'environ deux heures, puis elles sont efficaces pendant vingt-quatre heures.

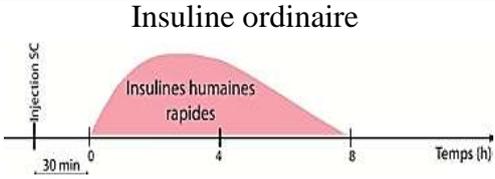
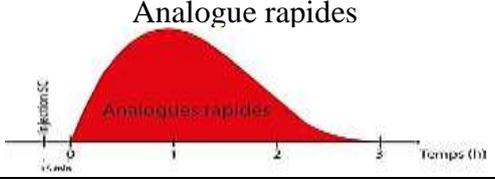
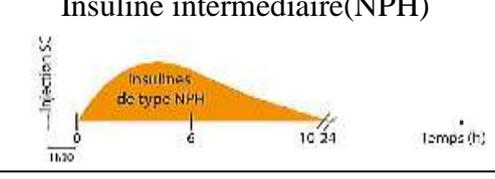
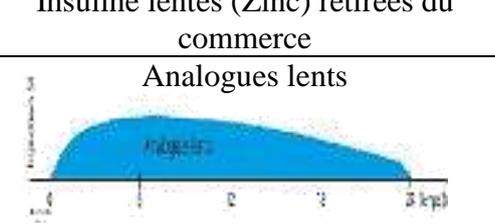
Il s'agit de : LANTUS® (Insuline Glargine17), LEVEMIR® (Insuline Détémir18). (Buysschaert,2012 ;Mommier,2010).

Présentée sous forme de flacons, cartouches et stylos pour LANTUS®, cartouches et stylos pour LEVEMIR® (Buysschaert,2012 ; Monnier,2010 ; Sanofi,2015).

Il existe plusieurs types d'insulines qui varient selon : (Hartemann & Grimaldi ,2019).

- Le délai d'action.
- Le pic d'action.
- La durée d'action.

**Tableau 3** : Profil d'action des insulines les plus utilisées chez l'enfant et l'adolescent (Sola et al .,2006).

		Début d'action	Pic d'action	Durée d'action (heures)
 <p>Insuline ordinaire</p>		30-60 min	2-3 heures	5-8
 <p>Analogues rapides</p>	Lispro Aspart Glulisine	5-15 min 5-15 min 5-15 min	30-90 min 30-90 min 30-90 min	4-6 4-6 4-6
 <p>Insuline intermédiaire(NPH)</p>		2-4 h	4-10 heures	10-16
<p>Insuline lentes (Zinc) retirées du commerce</p>		6-10 heures	10-16 heures	18-24
 <p>Analogues lents</p>	Détémir Glargine	3-4 heures 2-4 heures	6-8 heures Pas de pic	12-20 20-24

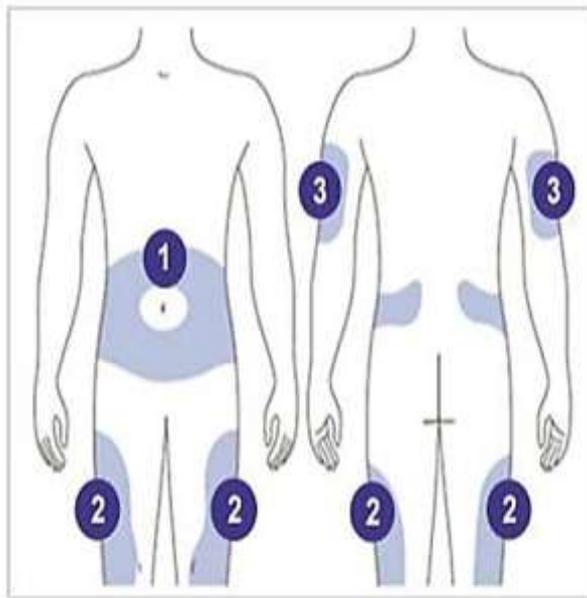
**6.1.2. Effet indésirable d'insuline**

L'effet indésirable principal est l'hypoglycémie. Le patient doit donc connaître les symptômes des hypoglycémies et avoir toujours de quoi se resucrer sur soi. Il doit en chercher la cause pour éviter que cette situation ne se reproduise. L'autosurveillance glycémique est essentielle pour les patients sous insuline.

Au niveau du point d'injection, le patient peut voir apparaître des lipodystrophies. Elles se traduisent par un épaissement localisé du tissu adipeux sous cutané. Pour éviter l'apparition de lipodystrophies, le patient doit faire varier le site d'injection d'insuline à chaque fois et essayer d'espacer au maximum une nouvelle injection dans un même site.

Un autre effet indésirable de l'insuline qui n'est pas le plus grave physiologiquement mais qui est très préoccupant pour les patients est la prise de poids. Ils doivent donc être avertis et il faut leur rappeler l'importance de la prise en charge hygiéno-diététique en accompagnement de l'insulinothérapie.(Bonvarlet,2017).

### 6.1.3. Les voies d'administrations



**Figure 08:** Les voies d'administrations (Virally *et al.* , 2009).

#### a. Le ventre

D'un flanc à l'autre et du bas du ventre à la base du thorax, en évitant le pourtour du nombril de quelques centimètres.

#### b. Les cuisses

La partie antérieure et extérieure de la cuisse, d'une main au-dessous du pli de l'aîne à une main au-dessous du genou.

#### c. Les bras

A l'extérieur du bras à quelques centimètres au-dessous de l'articulation de l'épaule et à quelques centimètres au-dessous du coude (Virally *et al.* , 2009).

#### d. La voie sous cutanée (SC)

C'est la principale voie de l'administration de l'insuline, l'avantage de cette voie c'est que les patients peuvent s'administrer eux-mêmes leur insuline (Assal,2008).

Mais l'inconvénient de celle-ci reste le problème de lipodystrophie, dû aux injections répétitives et une variabilité d'efficacité en fonction du site d'injection (Dufaitre,2017).

**e. La voie intraveineuse**

C'est une voie d'urgence utilisée en cas de coma hyperglycémique. Elle a pour avantage la disponibilité et l'efficacité immédiate de l'insuline perfusée. Ceci permet l'obtention d'un profil cinétique proche de la physiologie de l'insuline. (Danilo, 2004).

**f. La voie nasale**

La voie nasale est une voie qui a été étudiée et rapidement abandonnée pour différentes raisons : allergie, difficulté de quantification des doses absorbées. Le projet d'étude de cette voie n'a pas pu aboutir (Dufaitre, 2017).

**g. La voie orale**

L'alternative la plus tentante non seulement par son côté pratique, mais aussi parce que l'insuline ingérée doit passer directement par le foie, ce qui devrait la rendre plus «physiologique».

Une insuline sous forme de nébulisateur, destinée à être absorbée à travers la muqueuse buccale, pourrait être prometteuse, mais seulement si l'on utilise des agents facilitants tels que la lécithine de soja et le propanediol.

La biodisponibilité de l'insuline ainsi administrée reste faible (1 à 4%). (Heinemann *et al* 2001).

**h. La voie pulmonaire**

Il s'agit d'inhalateur comportant l'insuline en poudre présentée sous plaquette thermoformée. Le patient doit inhaler par la bouche dans les poumons. Le médecin déterminera pour chaque patient les doses initiales et les heures d'administration, ainsi que le programme d'ajustement de la dose dépend de la réponse et des besoins du patient (1 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 3 UI d'insuline d'action rapide) Elle est commercialisée actuellement aux USA.

Effets indésirables : se manifestant par des toux sèche ainsi qu'une importante disponibilité de l'insuline particulièrement chez les fumeurs (MEA, 2006).

**i. La voie intrapéritonéale**

La voie intrapéritonéale est une voie invasive, principalement utilisée par l'intermédiaire d'une pompe. Les injections d'insuline par voie intrapéritonéale permettent une sécrétion insulinaire proche de la physiologie naturelle en comparaison de la voie sous-cutanée. Cette

voie permet également de combattre la variabilité liée au site d'injection sous-cutanée (Dufaitre, 2017).

#### 6.1.4. Les systèmes d'administration de l'insuline (pompes, flacons, stylos)

En diabétologie, différents dispositifs médicaux peuvent être utilisés pour injecter de l'insuline. A l'origine, il était surtout utilisé un flacon et une seringue mais avec les progrès réalisés pour améliorer la vie des patients, des systèmes moins contraignants ont été mis en place. De nos jours, on trouve ainsi majoritairement des stylos, contenant des cartouches pré-remplies d'insuline et pouvant être jetables ou réutilisables, et des pompes à insuline (Delpech,2015).

Ces dispositifs d'administration devraient permettre aux patients d'opter pour les équipements les plus adaptés à leur mode de vie, conduisant ainsi à une amélioration de leur compliance et à prévenir les complications cliniques de leur maladie (Mouhamadou ,2015).

##### a. Les Stylos à Insuline

Le stylo-injecteur, d'apparence semblable à un gros stylo, est un moyen simple d'administration sous-cutanée de l'insuline qui est de plus en plus utilisé. Contenant une cartouche d'insuline, il permet très simplement d'ajuster la dose et de se l'auto-administrer à l'aide d'une aiguille (Les systèmes d'administration d'insuline, 2015 ).

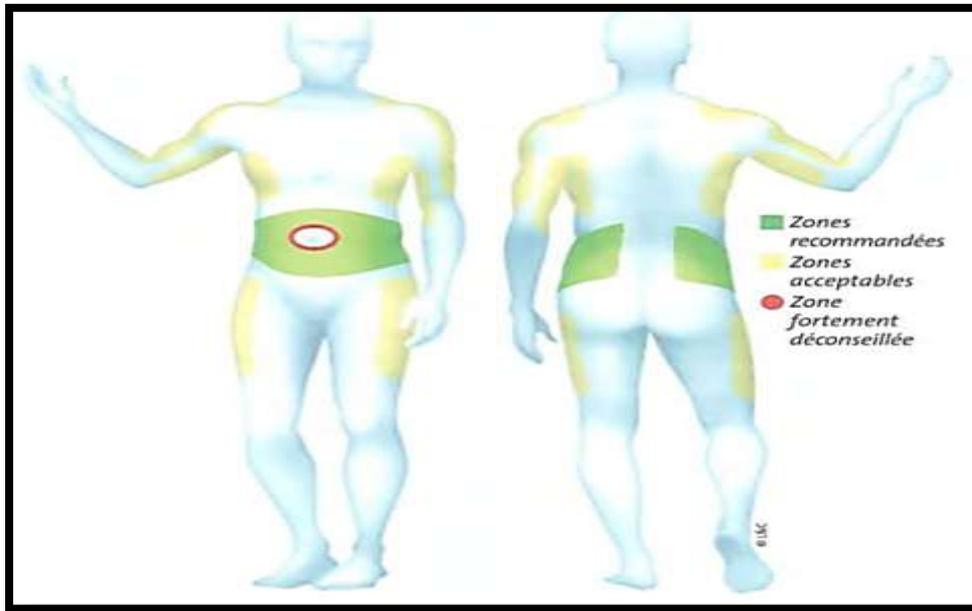
Les stylos à insuline offrent le très net avantage d'injecter l'insuline d'une façon discrète. Quelques stylos utilisent des cartouches d'insuline remplaçables, d'autres modèles sont jetables. (Danilo, 2004).



**Figure 09:** Exemple de stylo-injecteur au design discret (HumaPen Luxura HD de Lilly,2015).

### b. La pompe à insuline

La pompe à insuline est un dispositif médical qui permet d'administrer au patient de l'insuline en continu. Ce taux d'insuline a été déterminé par un médecin diabétologue et correspond aux besoins du patient. C'est une insulinothérapie intensive mais qui ne nécessite pas de multiples injections quotidiennes (VitalAir, 2015).



**Figure 10** : Schéma présentant les zones d'administration recommandées (VitalAir, 2015).

Le site d'injection peut varier et va dépendre du choix et des spécificités du patient. En effet, certaines zones sont plus propices que d'autres à l'installation du système et à l'absorption de l'insuline administrée. Il convient de varier le site d'injection pour éviter le risque de lipodystrophie mais en conservant la même zone par heure d'injection afin d'éviter les variations d'absorption liées au site (VitalAir, 2015).

**c. La pompe à insuline** est un dispositif médical présentant un certain nombre d'avantages par rapport notamment aux stylos injecteurs :

- Une perfusion continue et régulière d'insuline, qui mime la sécrétion pancréatique et permettant un meilleur contrôle glycémique en limitant les variations glycémiques.
- Elle permet une plus grande souplesse concernant les horaires et une meilleure flexibilité du mode de vie.
- Elle offre une meilleure qualité de vie en limitant les injections et en permettant de ne pas penser en continu au traitement.
- Elle ne nécessite qu'un seul site d'injection pour 3 jours.

- L'absorption d'insuline est plus régulière et s'applique aussi la nuit ce qui permet la correction du phénomène de l'aube (processus naturel qui au petit matin lors de la sécrétion de différentes hormones provoquant une augmentation de la glycémie pouvant induire une glycémie élevée au réveil). ([http : //www.isismedical.fr](http://www.isismedical.fr) ,2015).

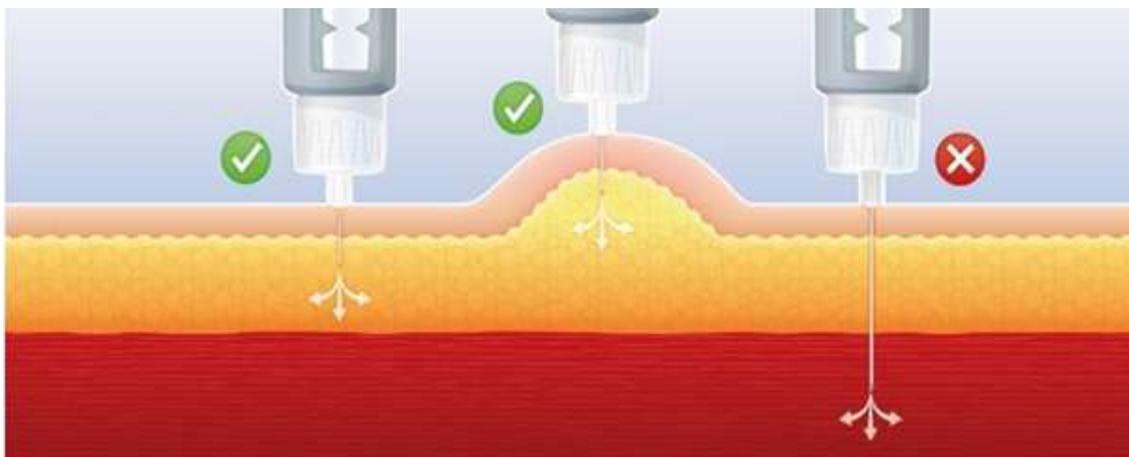
#### d. La seringue et le flacon

La seringue est le troisième grand moyen d'administration sous-cutanée de l'insuline. C'est aussi le plus utilisé à travers le monde, Les seringues sont généralement utilisées par les personnes traitant leur diabète avec des mélanges d'insuline. (Sola *et al*, 2006).

##### 6.1.5. Site d'injection

L'injection est réalisée en sous cutané c'est-à-dire dans le tissu adipeux. L'épaisseur dépend de la zone et de la physiologie de la personne. Sous ce tissu adipeux se trouve le muscle. L'injection doit impérativement être sous cutanée et non intramusculaire car cela entraînerait une absorption aléatoire de l'insuline.

Il existe différentes longueurs pour les aiguilles (4, 5 et 8 mm). Le choix se fera en fonction de la physiologie des patients et en fonction de la dose à injecter.



**Figure 11** : Technique d'injection (BD Médical - Unité Diabète [Internet].2017).

Il existe de nombreux traitements pour le diabète de type 2 : les antidiabétiques oraux représentés par les biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les inhibiteurs des alpha glucosides, les inhibiteurs de la DPP4, les analogues de la GLP1 et l'insulinothérapie.(Anne-Sophie,2014).

**Tableau 4** : Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2 (Inzucchi, 2015 ; SFD, 2012).

Classe médicamenteuse et DCI	Mécanisme Cellulaire	Actions physiologique Principales	Avantages	Désavantages
Biguanides Metformine	Active l'AMP Kinase	Diminue la production hépatique de glucose.	Expérience très complète, Pas de prise de poids, Pas d'hypoglycémie réduction des événements cardiovasculaires (UKPDS).	Effets indésirables gastrointestinaux (diarrhée, douleurs abdominales), Risque d'acidose lactique (rare), Déficit en vitamine B12, Nombreuses contre-indications : insuffisance rénale chronique, acidose, hypoxie, déshydratation.
Sulfamides hypoglycémiant 2 <sup>ème</sup> génération : Glibenclamide ; Glipizide ; Gliclazide ; Glimépiride	Ferme les canaux K-ATP de la membrane Plasmique des cellules bêta.	Augmente la sécrétion d'insuline	Expérience complète, Diminue le risque microvasculaire (UKPDS).	Hypoglycémie, Prise de poids, Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique, Permanence d'effet faible.
Métiglinides (glinides) Répaglinide ; Natéglinide	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmique des cellules β	Augmente la sécrétion d'insuline	Diminue la glycémie Postprandial	Hypoglycémie, Prise de poids, Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique, Nécessité de prises multiples.
Thiazolidinédiones Pioglitazone ; Rosiglitazone	Active le facteur de transcription nucléaire PPAR gamma	Augmente la sensibilité à l'insuline	Pas d'hypoglycémie, Permanence d'effet, Diminue les Événements cardiovasculaires (Proactive, pioglitazone).	Prise de poids, OEdème/ insuffisance cardiaque, Fractures des os, Augmentation du LDLcholestérol (rosiglitazone), Augmentation des infarctus du myocarde (méta-analyse, rosiglitazone),

### **6.2.1. Effet indésirable**

L'effet indésirable le plus fréquent de ce traitement est la survenue de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit). Ces effets apparaissent en général au début du traitement puis disparaissent spontanément. Ils seront limités par la prise au cours du repas. ( ANSM,2011).

### **6.3. Non médicamenteux**

Ils reposent sur l'activité physique et la diététique. Jusqu'à présent les recommandations non médicamenteuses étaient peu mises en avant, considérées comme non adaptées pour les sujets âgés. Pourtant, leurs bénéfices ont été prouvés : amélioration du contrôle glycémique, augmentation de la masse musculaire, baisse de la pression artérielle et meilleure autonomie fonctionnelle. Cela nécessite une mobilisation et une bonne formation du personnel soignant (Sophy,2014).

#### **6.3.1. L'activité physique**

Plusieurs études ont révélé le rôle positif de l'activité physique dans l'amélioration de la glycémie des diabétiques de type 2. L'exercice physique modéré (aérobic, fitness ou entraînement en résistance progressive) pratiqué durant des périodes allant de deux semaines à 12 mois et imposé à 377 patients atteints de diabète de type 2, a permis de réduire significativement l'HbA1c indépendamment de la perte de poids (Thomas *et al.*, 2006).

Une évaluation spécialisée est parfois nécessaire afin d'évaluer l'aptitude à la pratique sportive, surtout chez des personnes déconditionnées à l'effort ou les patients à risque cardiovasculaire élevé (SFD ,2014).

Cette activité adaptée aux possibilités du patient, permet de diminuer l'insulino-résistance et d'abaisser les besoins insuliniques. Elle agit favorablement sur la pression artérielle, lutte contre le surpoids, et améliore l'équilibration glycémique. Par son action sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'activité physique ralentit la formation de lésions athéromateuses et diminue donc la morbi-mortalité des patients diabétiques (Patricia & Edouard,2012).

L'exercice physique seul peut favoriser la diminution L'HbA1c de 0.5% (Sigal *et al.*, 2006).

### **6.3.2. Règles hygiéno-diététiques**

Le traitement initial du diabète de type 2 consiste en une modification des habitudes de vie : alimentation et activité physique (HAS ,2018).

80% des diabétiques de type 2 sont obèses. Ainsi, la lutte contre la sédentarité, de même qu'une alimentation équilibrée, sont les bases indispensables de la prise en charge du diabète de type 2. Ces comportements devront être poursuivis, même en cas d'instauration d'un traitement médicamenteux. L'obtention d'un amaigrissement est souvent difficile, mais indispensable, et peut suffire à normaliser les glycémies au début du diabète. Les habitudes alimentaires doivent être évaluées au départ grâce à une enquête alimentaire (Battu,2014).

### **6.3.3. Nutrition**

La majorité des patients diabétiques de type 2 ont une surcharge pondérale (environ 80% des cas). Dans ce cas, l'objectif sera la perte de 5 à 10% du poids au diagnostic de la maladie.

Cette perte de poids a une efficacité démontrée sur la diminution de l'HbA1c. Pour cela, un régime modérément hypocalorique sera mis en place.

La prescription diététique doit tenir compte du patient, de ses goûts et de ses habitudes alimentaires. L'apport calorique va être adapté au poids du patient. L'objectif doit être réaliste et individualisé.

Depuis quelques temps, on ne parle plus de « régimes » restrictifs mais plutôt de modifications alimentaires personnalisées. Le but va être d'atteindre progressivement un équilibre alimentaire par la correction des principales erreurs qualitatives commises par le patient dans le choix de son alimentation.

Il existe quelques principes à suivre pour répondre aux besoins quotidiens de l'organisme et avoir un bon équilibre alimentaire :

- Prendre trois repas par jour avec plus ou moins une collation à 16-17h selon les habitudes du patient.
- Adapter l'apport calorique au poids.
- Apporter 50 à 55% de glucides, 30 à 35% de lipides, et 15 à 20% de protéines à répartir quotidiennement.

- Consommer suffisamment de glucides, de préférence complexes (légumes, féculents), pour favoriser la satiété.

- Limiter l'apport en graisse et favoriser les graisses insaturées et se méfier des graisses cachées qui entraînent des erreurs alimentaires.

Contrairement aux croyances populaires, il n'existe pas de régime diabétique. Mais ce sont des habitudes alimentaires identiques que celles que l'on recommande au reste de la population. (Young,2007 ; HAS,2017 ; . Masseboeuf *et al.*,2014).

# **Chapitre III**

## **Les complications de diabète**

**1. En générale**

Les deux types de diabète peuvent entraîner des complications au niveau de plusieurs parties du corps et peuvent augmenter le risque général de décès prématuré. Parmi les complications éventuelles figurent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire l'insuffisance rénale, l'amputation des jambes, la perte de la vision et des lésions nerveuses. Pendant la grossesse, une mauvaise maîtrise du diabète augmente le risque de mortalité fœtale et d'autres complications (Rapport mondial sur le diabète, 2011).

**2. Complications aiguës****2.1. L'acidose lactique**

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique, due à l'accumulation de lactates. Le lactate s'accumule par deux mécanismes : soit par une augmentation de sa production, soit par un défaut d'élimination.

L'acidose lactique est définie par une lactatémie  $> 5\text{mmol/l}$ .

Elle est une pathologie rencontrée en milieu hospitalier, et notamment dans les services d'urgences et de réanimation. Sa prévalence est estimée à 1% chez les patients hospitalisés, tous services confondus (Peters *et al.* , 2008 ; Van Beest *et al.* ,2013).

Toutefois, c'est une complication grave entraînant le décès dans plus de 50% des cas. (Grimaldi & Hartmann, 2013).

**Physiopathologie**

L'acidose lactique est due à une accumulation de metformine dans le corps. La metformine augmente le taux de lactate en agissant à deux niveaux, elle stimule le métabolisme anaérobie des cellules intestinales avec production de lactate et au niveau du foie elle inhibe le transport du lactate. (Grimaldi ,2000).

Ainsi, le plus important est d'éviter l'accumulation dans l'organisme et donc de bien respecter les contre-indications de la molécule : insuffisance hépatique, rénale, cardiaque, alcoolisme, anesthésie générale et prise de produits iodés. L'activité physique ne peut pas être un facteur d'accumulation de la molécule.

## Symptôme

Le tableau clinique débute par une asthénie, des crampes musculaires, des douleurs abdominales ou thoraciques. Une fois l'acidose installée, il apparaît des troubles de la conscience, une polypnée, une tachycardie, une chute de la pression artérielle et une oligurie. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'état de choc.

**A la biologie**, on retrouve une acidose métabolique  $\text{pH} < 7,3$ , un trou anionique élevé  $> 12$  mmol/l, une lactatémie  $> 7$  mmol/l, la glycémie peut être élevée, normale ou abaissée, une insuffisance rénale fonctionnelle hyperkaliémique (Monnier, 2019).

## Traitement

Les principes du traitement de l'AL reposent sur la correction de l'acidose métabolique, l'épuration de la metformine et le traitement d'une éventuelle pathologie intercurrente. L'épuration extrarénale est la technique de référence en cas d'acidose métabolique par intoxication médicamenteuse surtout si elle est associée à une insuffisance rénale et à une inflation volumique. L'utilisation d'un tampon bicarbonate permet de corriger l'acidose tout en limitant la surcharge hydrosodée (Lalau *et al.*, 1987 ; Guo *et al.*, 2006). La metformine ayant un faible poids moléculaire et une faible liaison protéique est un toxique facilement dialysable (Sirtori *et al.*, 1978 ; Scheen, 1996). L'hémodiafiltration continue permet également une épuration significative de la metformine à condition d'utiliser un débit d'ultrafiltration élevé. L'existence d'une hyperkaliémie associée et menaçante doit faire préférer l'hémodialyse.

### 2.2. La cétoacidose diabétique

La cétoacidose diabétique se définit comme un déséquilibre métabolique résultant de l'association d'une carence insulinaire (relative ou absolue) et d'une augmentation des hormones de la contre-régulation représentées par le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol (Umpierrez *et al.*, 1995).

Chez les patients présentant un diabète établi, la fréquence de survenue d'un épisode de la cétoacidose est de l'ordre de 1 à 10 % patients/années (Lawrence *et al.*, 2005).

## Physiopathologie

La carence insulinaire empêche la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules, ne permet pas de satisfaire les besoins en glucose des organes insulino-dépendants. Elle entraîne également une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et de la glycolyse associée à une élévation des hormones de la contre-régulation. L'augmentation de la cortisolémie stimule

la protéolyse et produit des précurseurs de la néoglucogenèse sous forme d'acides aminés. La production de glucose qui en découle et sa non-utilisation par les tissus périphériques (muscles, tissu adipeux, foie), favorisées par l'élévation des catécholamines, sont responsables d'une hyperglycémie (Schade & Eaton.,1979).

On distingue 2 phases ; la phase de cétose associant des signes cardinaux du diabète majorés et un tableau digestif (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et une phase de cétoacidose comprenant une dyspnée de Küssmaul, une déshydratation à prédominance extracellulaire et des troubles de la conscience. Le coma proprement dit s'observe dans moins de 10% des cas.

on retrouve une hyperglycémie (> 2,50 g/l), une cétonémie > 5 mmol/l et une cétonurie ++ à ++++ (Kury-Paulin *et al.*,2007).

### **Traitement**

Le traitement repose sur la réhydratation, l'insulinothérapie, la correction des troubles hydro-électrolytiques et le traitement d'un éventuel facteur déclenchant (Sigrist & Brändle .,2015).

## **2.3. Syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique**

### **1. Définition**

Décrit initialement par Dreschfeld en 1886 comme un coma diabétique « inhabituel » (Drescheld & Br Med,1886), le syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (SHH) est caractérisé par une hyperglycémie sévère sans, ou avec discrète, acidocétose. Le terme consacré français de coma hyperosmolaire, devrait être abandonné au profit de celui d'hyperosmolarité hyperglycémique (Matz , 1997 ) ( Scoot , 2006). Le SHH diffère de l'acidocétose diabétique par sa physiopathologie, son traitement et son taux de mortalité plus élevé (Macisaac *et al.*, 2002 ;Kitabachi & Nyenwe ,2006).

### **Physiopathologie**

L'hyperglycémie initiale entraîne une polyurie « osmotique » qui, non compensée par les apports hydriques, aboutit à une hypovolémie. Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale, qui provoque une rétention sodée et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie augmente, la polyurie persiste entraînant une oligoanurie. L'évolution spontanée se fait vers un état hyperosmolaire avec déshydratation massive, hypovolémie, coma et décès (Tamion & Bonmarchan , 2009).

**Etiologies**

Le coma hyperosmolaire et la déshydratation résultent de la conjonction de 2 facteurs :

- une agression hyperglycémique : infection, diurétiques, corticoïdes, etc.

- un apport compensatoire en eau insuffisant : soif non perçue (certains diabétiques seraient prédisposés au coma hyperosmolaire par une dysrégulation préexistante des mécanismes centraux d'osmorégulation) ou impossible à assouvir (isolement, détérioration de la conscience, réanimation). (Selam ,2000).

**Les signes cliniques**

Les signes cliniques sont une déshydratation intense avec des troubles de la vigilance.

Ce coma est d'installation progressive. C'est ce que l'on appelle un coma flasque avec altération de la conscience.

Lors de cette complication la glycémie mesurée est supérieure à 6g/l et peut monter jusqu'à 15g/l.(Bonvarlet ,2017).

**Traitement**

La prise en charge repose sur la réhydratation, l'insulinothérapie, la correction des troubles hydro-électrolytiques, l'antibiothérapie si besoins après des prélèvements et la prévention des maladies thromboemboliques (Sigrist & Brändle, 2015).

Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité du coma hyperosmolaire reste encore élevée entre 20 et 30 % en raison des complications et du terrain largement dominé par les sujets âgés. La prévention reste la meilleure thérapeutique.

(<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto>).

**2.4. Hypoglycémie****Définition**

Toute glycémie inférieure à 0.60 g/l (3.33 mmol/l).

L'hypoglycémie du diabète de type 2 (DNID) a une fréquence nettement moins importante que dans le diabète de type 1 (DID), mais pour certains la gravité et le risque seraient plus grands en raison notamment de l'âge plus avancé et du terrain vasculaire (Selam, 2000).

**Le système hypoglycémiant** ce système est appelé ainsi parce que le glucose circulant dans le sang pénètre les cellules entraînant ainsi une hypoglycémie. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiant. (Permuter & Jean, 2006).

**Les symptômes** d'hypoglycémie non spécifiques, sont liés d'une part, à la réaction adrénurgique en réponse à l'hypoglycémie et d'autre part à la neuroglycopénie. (Massol, 1997).

L'hypoglycémie résulte d'un défaut dans ce système de régulation. Elle est le plus souvent iatrogène dans le cadre du traitement d'un diabète.

Chez le non diabétique les étiologies sont multiples : insuffisance surrénalienne, insuffisance corticotrope, insulinome, dénutrition sévère, sepsis, insuffisance hépato cellulaire, effort physique intense, iatrogénie, réactionnelle (Doumenc, 2008).

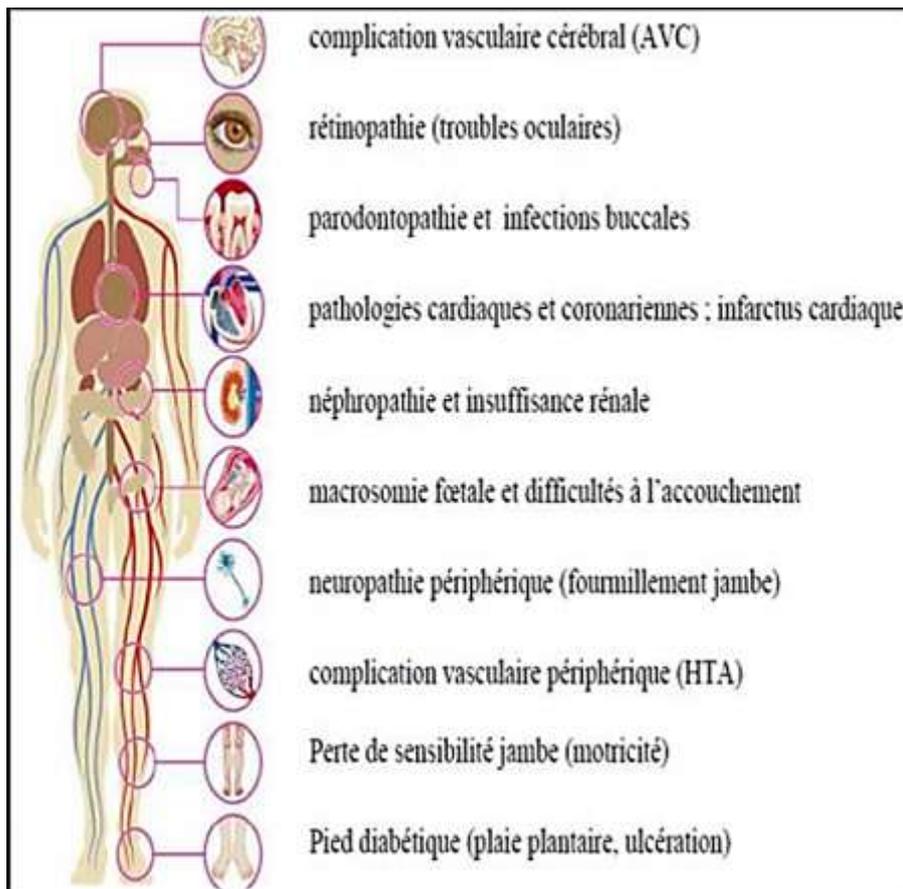
L'hypoglycémie sévère qui se distingue par la nécessité de recours à un tiers pour assurer le resucrage, même en l'absence de valeurs référencées de la glycémie plasmatique, mais dont la récupération d'un état neurologique après resucrage est considérée comme preuve suffisante que la symptomatologie de l'événement a été induite par une hypoglycémie.

- Les hypoglycémies symptomatiques documentées : association d'une symptomatologie typique d'hypoglycémie avec des taux plasmatiques de glucose  $\leq 0,70$  g/l ( $\leq 3,9$  mmol/l).
- Les hypoglycémies asymptomatiques : sans retentissement clinique mais avec des taux plasmatiques de glucose  $\leq 0,70$  g/l ( $\leq 3,9$  mmol/l).
- Les pseudo-hypoglycémies : événements au cours desquels le diabétique présente des symptômes cliniques typiques d'hypoglycémie malgré des taux plasmatiques de glucose  $\geq 0,70$  g/l ( $\geq 3,9$  mmol/l) (Léonore, 2014).

### **3. Complication chronique**

Les complications chroniques comprennent :

- Micro angiopathies (problèmes liés aux capillaires) à l'origine des néphropathies, rétinopathies et neuropathies.
- Macro angiopathies (problèmes liés aux artères et aux veines) coronopathie, artériopathie, accidents vasculo-cérébraux.
- Une augmentation du risque infectieux.



**Figure 12 :** Localisation des différentes complications micro et macro angiopathiques associées au diabète de type 2 (Jolio, 2014).

### 3.1. Macro angiopathie

La macro angiopathie 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 (SFEndocrino ).

#### 3.1.1. Le système cardiovasculaire (SCV)

##### Physiologie

Le système cardiovasculaire est composé d'une double pompe (le coeur), d'un liquide circulant (le sang) et de deux circuits de transport : la circulation systémique qui permet la distribution des nutriments et de l'oxygène vers les différents organes, excepté les poumons, et

la circulation pulmonaire qui permet au sang d'être réoxygéné au contact des alvéoles pulmonaires et débarrassé du dioxyde de carbone ; Ces circulations sont composées de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur ( Dauzat ,2002).

### **Maladies cardiovasculaires**

Les personnes atteintes de diabète présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires. Une glycémie élevée peut entraîner une activité excessive du système de coagulation sanguine, ce qui augmente le risque de caillots sanguins. Le diabète est également associé à une tension artérielle et des taux de cholestérol élevés, lesquels provoquent une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (International Diabètes Fédération, 2016).

#### **3.1.2. Hypertension artérielle (HTA)**

HTA 1.2.1. Définition de l'HTA du diabétique L'OMS recommande de considérer comme hypertendu un diabétique de moins de 60 ans d'âge ayant une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90mmHg. Cependant les risques attribuables à une élévation modérée de la pression artérielle ont conduit le comité national d'Hypertension Artérielle Américain et l'Association Américaine du Diabète à proposer des valeurs plus basses : 130/85mmHg et ce quelle que soit la condition du diabétique. (Bauduceau *et al*, 1996).

#### **Physiopathologie**

Physiopathologie de l'hypertension artérielle La pression sanguine ou tension artérielle représente la pression qu'exerce le sang sur la paroi des artères. Elle dépend du débit cardiaque, du volume sanguin et de la contractilité des petites artères et des artéioles (Coffman, 2011). Elle est régulée par de nombreux facteurs d'ordre hémodynamique, neuroendocrine, cellulaire, moléculaire ou relatifs à la structure vasculaire. Des anomalies dans ces différents facteurs entraînent l'apparition de l'HTA essentielle. D'un point de vue hémodynamique, l'HTA peut résulter d'une augmentation du débit cardiaque ou de résistances périphériques dues à des agents vasoconstricteurs. De plus, l'hyperplasie des cellules du muscle lisse, constituerait l'une des causes principales de la résistance vasculaire caractéristique dans de nombreux cas d'HTA (Hadrava *et al.* ,1992).

**Traitement**

Le traitement médicamenteux de l'HTA doit être administré graduellement et la pression artérielle cible obtenue progressivement. Ce traitement peut être initié par une mono ou une bithérapie (Traore ,2020).

**3.2. Micro angiopathie**

Les micro angiopathies sont des complications spécifiques du diabète qui regroupent les atteintes des petits vaisseaux sanguins de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) et du système nerveux (néphropathie). Elles peuvent causer des troubles de la vision allant jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale, ou encore des lésions nerveuses.

Les micro angiopathies sont précédées par des années d'hyperglycémie chronique qui vont progressivement provoquer une altération des parois des capillaires à l'origine des signes cliniques.( Raccah ,2004).

**3.2.1. La rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique est l'une des complications micro vasculaires du diabète. Elle est considérée, selon la plupart des études, comme appartenant aux cinq premières causes de cécité dans le monde avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le glaucome, la cataracte et la myopie dégénérative. Elle constitue la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés. On peut estimer qu'après 15 ans d'évolution du diabète, environ 2 % des diabétiques sont aveugles et 10 % souffrent de malvoyance. ( Dupas *et al.*,2012).

D'après l'OMS, on peut aller jusqu'à penser que 100 % de la population des diabétiques de type I sera atteinte de rétinopathie diabétique au bout de 10 ans d'évolution de leur diabète et 33 % au bout de 20 ans pour le diabète de type 2. Parmi ceux-ci, un tiers aura une rétinopathie potentiellement cécitante.

Enfin, un tiers des diabétiques ayant des complications cécitantes deviendra définitivement aveugle. (OMS,2015) .

Les études épidémiologiques réalisées dans les pays industrialisés la citent comme une des 4 principales causes de malvoyance dans l'ensemble de la population et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans (Klein *et al.*, 1984 ; Sjolie *et al.* ,1997).

**Physiopathologie**

Le diabète attaque les vaisseaux sanguins et notamment ceux de la rétine, qui est très vascularisée l'hyperglycémie chronique, associée à l'inflammation et au stress oxydatif, engendrent un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens et une apoptose

des péricytes, résultant en une rupture de la barrière hémato-rétinienne et une occlusion des capillaires. Celles-ci se manifestent par la formation de micro anévrysmes à proximité des territoires non perfusés et des hémorragies punctiformes (Calderon *et al.*, 2017).

### Les traitements

La photocoagulation laser et l'intervention chirurgicale, développées respectivement dans les années 1950 et 1960, demeurent les traitements les plus couramment utilisés pour la rétinopathie diabétique (Wilkinson-Berka & Miller, 2008).

Ces traitements ciblent uniquement les stades avancés de la maladie au moment où la prolifération des vaisseaux sanguins a déjà débuté et que la rétine est sérieusement endommagée.

La photocoagulation laser, dans laquelle un laser est appliqué sur la rétine, détruit la néovascularisation et les tissus ischémiques de façon à limiter la stimulation de l'angiogénèse par des facteurs de croissance.

La vitrectomie est également utilisée pour traiter la rétinopathie proliférative et a comme objectif premier d'enlever le sang et les tissus fibreux dans la cavité vitrénne qui causent une traction sur la rétine et qui pourraient mener à son détachement.

La photocoagulation laser et la vitrectomie permettent de réduire significativement les risques d'une perte sévère de la vision, ces procédures sont associées à plusieurs effets adverses (Wilkinson-Berka & Miller, 2008).

### 3.2.2. Néphropathie diabétique

Selon la définition classique, la néphropathie diabétique est une augmentation lente et graduelle de l'albuminurie, suivie à un stade ultérieur de la maladie par une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en deçà de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, qui peut mener ultimement à une insuffisance rénale terminale (IRT) (Warram *et al.*, 1996 ; Mathiesen *et al.*, 1995 ; Lemley *et al.*, 2000).

La destruction des glomérules, l'unité filtrante du rein, entraîne initialement une fuite d'albumine très modérée (microalbuminurie, en mg/24 heures) puis plus importante (macroprotéinurie, en g/24 heures). Il y a secondairement une élévation progressive de l'urée et de la créatinine, aboutissant à l'insuffisance rénale dite terminale, qui nécessite la dialyse ou la transplantation pour assurer la survie (Jean *et al.*, 2005). La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde (Zajjari *et al.*, 2012).

### Diagnostic

Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique. Cependant, la ponction-biopsie rénale est rarement pratiquée car invasive.

En présence d'une rétinopathie ainsi qu'une excrétion urinaire d'albumine augmentée de façon répétée et progressivement croissante, on retiendra le diagnostic de néphropathie diabétique. (Binaut *et al.* , 2004).

**La prise en charge** de la néphropathie diabétique s'appuie sur un bon équilibre du diabète avec

- Le contrôle de la glycémie : HbA1c < 6,5 %.
- Le contrôle de la pression artérielle < 130/80 mmHg.
- L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC (diabétiques de type 1) ou de sartans (diabétiques de type 2) dont l'efficacité est démontrée sur la micro albuminurie.
- La prévention des risques cardiovasculaires tels que le tabac, le surpoids et la sédentarité.
- Un régime alimentaire sans sel pour lutter contre l'hypertension artérielle ainsi qu'un apport limité en protéines (un excès de protéines augmente le travail du rein) (Gueutin *et al.* , 2014) .

Les principaux facteurs de risque de la néphropathie diabétique sont l'ancienneté du diabète, le mauvais équilibre glycémique et tensionnel chronique. D'autres facteurs sont évoqués : le tabagisme, la dyslipidémie, la protéinurie, l'hyperfiltration glomérulaire ainsi que l'alimentation (Gariani *et al.* , 2012).

### **Classification de la néphropathie diabétique**

On classe l'atteinte glomérulaire en cinq stades :

- Stade 1 : la néphropathie fonctionnelle, est caractérisée par une simple anomalie de la filtration rénale.
- Stade 2 : la néphropathie latente, est caractérisée par l'apparition des premières lésions anatomiques du rein.
- Stade 3 : la néphropathie lésionnelle, est caractérisée par l'apparition de la micro- albuminurie.
- Stade 4 : la néphropathie avérée, est caractérisée par une protéinurie persistante et l'apparition d'une hypertension artérielle.
- Stade 5 : l'insuffisance rénale terminale, est caractérisée par la destruction fonctionnelle du rein qui ne peut plus assurer ses fonctions, le patient devra donc être dialysé. (Marsaudon,2011 ; Grimaldi ,Hartemann-Heurtier,2009; Has ;2012).

Tableau 5 : stades de la néphropathie diabétique (Medscape ; 2012).

### 3.3. Neuropathie

	désignation	Caractéristiques	Débit de filtration glomérulaire minimum	Albuminurie	Pression artérielle	Chronologie
Stade 1	Hyperfonctionnement et hypertrophie	Hyper filtration glomérulaire	Elevée dans type 1 et 2	Peut avoir augmenté	Type 1 normale Type 2 normale ou hypertension	Présent au moment du diagnostic
Stade 2	Stade silencieux		Normal	Type1 normal type2 peut être <30-300mg/j	Type 1 normale Type 2 normale ou hypertension	5 premières années
Stade 3	Néphropathie décelable	Micro albuminurie	DGF commence à diminuer	< 30-300mg/j	Type 1 s'élève Type 2 normale ou hypertension	6-15 ans
Stade 4	Néphropathie diabétique avérée	Micro albuminurie	DGF < N	>380mg/j	Hypertension	15-25 ans
Stade 5	Urémie	Insuffisance rénale terminale	0-10	Regression	Hypertension	25-30 ans

#### 3.3.1. Le pied diabétique

Le pied diabétique est une complication grave du diabète. Il se définit comme une Infection, une ulcération ou une destruction des tissus profonds du pied associée à une neuropathie et/ou une artériopathie périphérique des membres inférieurs chez le diabétique. Sa prévalence varie entre 1,8 % à 7,4 % (Ha Van et al . , 2011).

Les amputations sont 10 à 20 fois plus fréquentes chez les patients diabétiques (IDF,2019).

#### Les facteurs de risque

Les facteurs de risque liés au développement d'un pied diabétique sont la neuropathie périphérique et l'artériopathie. Les patients diabétiques sans antécédent d'ulcère, mais présentant une neuropathie périphérique isoleront un risque de 7 % par an de développer une première plaie (Monnier ,2019). En effet, 90% des patients ayant une plaie chronique ont une neuropathie (Ha Van ,2008).

#### Physiopathologie

Ce risque élevé est la conséquence de plusieurs mécanismes physiopathologiques qu'il est essentiel de connaître afin d'en prévenir l'apparition et d'en assurer une prise en charge précoce. La prévention et la prise en charge précoce et adaptée sont les seuls moyens d'éviter le risque d'amputation qui est multiplié par 14 comparé à la population non diabétique (MC Crabe &Stevenson,1998).

Les principaux mécanismes à l'origine des lésions tiennent à deux complications du diabète, la neuropathie périphérique et l'artériopathie et qui peuvent être associées à des degrés divers. L'infection, qui peut survenir sur ce terrain en présence d'une plaie, est un facteur majeur de gravité. D'autres mécanismes contributifs sont impliqués : le pied en tant qu'organe cible et le terrain notamment sur le plan psychosocial.

### 3.3.2. L'AVC

#### Définition de l'AVC

L'AVC désigne l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau transportant le sang dans le cerveau, dont il résulte une privation d'oxygène. C'est un processus dynamique qui implique une atteinte organique ou fonctionnelle du parenchyme cérébral consécutif à une lésion vasculaire.

L'Organisation Mondiale de la Santé définit un AVC comme « le développement rapide de signes cliniques localisés (ou globaux comme dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes) de dysfonction cérébrale durant plus de 24 heures ou conduisant à la mort, sans cause apparente autre qu'une origine vasculaire » (Aho *et al.*, 1980).

Le terme AVC regroupe selon leur nature (Bamford *et al.*, 1981) :

- Les AVC ischémiques constitués ou infarctus cérébraux.
- Les AVC hémorragiques subdivisés en hémorragies intracérébrales (10%) et hémorragies méningées ou subarachnoïdiennes (5%).
- Les accidents ischémiques transitoires (AIT).

Le diabète est reconnu comme facteur de risque pour l'AVC ischémique, la probabilité de survenue d'un AVC est multipliée par deux chez les patients diabétiques (RR = 2) (Thomas *et al.*, 2004) Les AVC représentent approximativement 20% des causes de décès chez les patients diabétiques.

#### Symptômes

La symptomatologie seule ne permet pas de distinguer de manière fiable une hémorragie intraparenchymateuse d'un infarctus cérébral qu'il soit constitué ou transitoire. En réalité les signes cliniques sont plus fonction du territoire artériel touché et de la sévérité de l'atteinte que de la nature elle-même de l'AVC. Ainsi, qu'importe la catégorie d'AVC il est possible d'observer les signes cliniques suivants (Inserm, 2017).

- Troubles de la vision :

- cécité monoculaire (perte de vision d'un œil).
- cécité corticale (perte de vision dans les deux hémichamps visuels).
- hémianopsie latérale homonyme (perte de vision dans un hémichamp visuel).
- diplopie (vue double).

Plusieurs types d'AVC ischémiques existent. L'AVC thrombotique survient lorsqu'une plaque d'athérome crée un blocage dans une ou plusieurs artères au niveau du cerveau. L'AVC embolique apparaît lorsque le blocage est dû à un caillot sanguin qui généralement provient du cœur. La principale cause de cet événement est la fibrillation auriculaire. L'AVC cryptogénique ou d'étiologie inconnue survient dans 30 % des cas (Bousser & Mas, 2009; Gillen, 2011; Mohr *et al.*, 2011).

L'AVC de type hémorragique se définit par une rupture d'un vaisseau sanguin irriguant le cerveau qui provoque un épanchement de sang. Lorsque l'hémorragie survient à l'intérieur du cerveau, il s'agit alors d'un AVC avec hémorragie intracérébrale.

Lorsque l'hémorragie se situe dans l'espace sous-arachnoïdien, il s'agit d'une hémorragie sous arachnoïdienne.

Souvent accompagné d'un pronostic sombre, ce type d'AVC est souvent responsable d'une mort subite dans 50 % des cas (Bousser & Mas, 2009).

## Traitement

### Traitements de l'AVC ischémique

Lors d'un AVC ischémique, la priorité est la désobstruction de l'artère pour rétablir le flux sanguin. Le traitement d'urgence est la thrombolyse mais il existe également d'autres mesures thérapeutiques telles que les anti thrombotiques ou la chirurgie.

Le traitement principal de l'AVC hémorragique est une intervention neurochirurgicale. Dans le cas de l'hémorragie cérébrale, cette intervention consiste en un drainage de l'hémorragie cérébrale selon différentes techniques, celle aboutissant à un meilleur pronostic serait la craniotomie (Barer *et al.*, 2005).

### 3.3.3. Dysfonction érectile

La dysfonction érectile (DE) se définit comme l'incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant (Giuliano & Droupy, 2013).

Sa prévalence varie avec l'âge ; sa fréquence est de 32% chez les patients DT1 et 46% chez les DT2. Les facteurs de risque de DE sont le diabète, les maladies cardiovasculaires, la dyslipidémie, le tabagisme, le déficit hormonal et les troubles psychiques (Phé *et al.*.,2009).

**Traitement**

Sa prise en charge repose sur un régime hygiéno-diététique, l'équilibre glycémique, le traitement des facteurs de risque et un traitement spécifique. Ce traitement spécifique repose sur les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (Sildénafil, Tadalafil, Vardénafil), les traitements locaux (injections intra caverneuses, gels intra-urétraux de prostaglandines) et les implants pénis (Giuliano& Droupy.2013).

# **Conclusion**

Le diabète est donc dû à une insuffisance d'insuline ou au mauvais fonctionnement de cette hormone. Nous avons tout au long de ce mémoire parlé de la glycémie, et des deux types de diabète les plus courants ainsi qu'on a abordé autres types de diabètes qui sont cependant plus spécifiques.

Le diabète de type 1 appelé diabète non insulino dépendant ou diabète de l'âge mure qui survient chez les sujets âgés plus que 40 ans présentant une surcharge pondérale ou obésité contrairement au type 2 la production d'insuline par le pancréas est normale mais les cellules deviennent insensibles à l'insuline. L'évolution de cette pathologie a été marquée de complications aiguës (à type de hyperglycémie et d'hypoglycémie) avec ou sans coma et des complications chroniques par des dommages aux vaisseaux sanguins au niveau de l'œil, des reins, des nerfs.

La recherche pour le DT1 est pleine d'espoir avec l'éventualité de nouvelles greffes des îlots de Langerhans ayant une durée de vie plus longue qui permettrait aux patients de ne plus prendre d'insuline pendant une période plus longue qu'actuellement. Il y a aussi des recherches sur l'isolement de cellules souches chez l'adulte afin de les transformer en cellules bêta. Il y a également des essais cliniques qui sont en cours sur l'administration de l'insuline par voie orale.

Malgré l'évolution de la recherche médicale qui avance tous les jours, le diabète reste une maladie qui se soigne très bien mais qui ne se guérit pas. Il faut donc, toute sa vie, se surveiller, garder de bonnes habitudes alimentaires, pratiquer une activité physique et prendre régulièrement son traitement. Un diabétique peut donc être un malade en bonne santé.

# **Références bibliographiques**

A

- **Agostini S**, Garçon S, Durieux O, et al. Aspects du pancréas normal. Variantes et malformations. *J Radiol*2005;86:719-732.
- **Aho K**, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58:113-130.
- **Altman J-J**, Ducloux R, Lévy-Dutel L, *Le grand livre du diabète*, Éditions Eyrolles, Paris, France, 2012, 362 p.
- **American Diabetes Association** . Diagnosis and classification of diabetesmellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1):S81-90.
- **Anne-Sophie le guen (leopold)**2014 prise en charge des patients diabétiques insulino-traités viva en institution (EHPAD ou foyer logemennt)identification des difficultés et proposition de mesures correctives.thèse de doctorat d'état en médecine université d'angers faculté de médecine.19 p.
- **Anne-Sophie le guen (leopold)**2014 prise en charge des patients diabétiques insulino-traités viva en institution (EHPAD ou foyer logemennt)identification des difficultés et proposition de mesures correctives.thèse de doctorat d'état en médecine université d'angers faculté de médecine.20 p.
- **Anne-Sophie le guen (leopold)**2014 prise en charge des patients diabétiques insulino-traités viva en institution (EHPAD ou foyer logemennt)identification des difficultés et proposition de mesures correctives.thèse de doctorat d'état en médecine université d'angers faculté de médecine .32p.
- **ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Résumé des caractéristiques du produits «GLUCOPHAGE », 31 janvier 2011 Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187344.htm> (Page consultée le 14/07/15).
- **A. Sola**, E. Larger, J. M'Bemba, F. Elgrably, G. Slama. (2006)Les nouvelles insulines : intérêts et inconvénients *Réanimation* 15 (2006) 454–460].
- **Arbouche .LZ** ; 2007. Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ d'Alger, Algérie.16-23.

- **Assal J-P.H**, Régulation de la glycémie : insuline .pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques,2ème édition , chap33,p :485-492 • 2008.
- **Association** canadienne du diabète. (2008). Définition, classification et diagnostic du diabète et d'autres catégories de dysglycémies. Dans A. C. d. Diabète (Éd.), Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada (Vol. 32 (suppl. 2), pp. 225 pages). Toronto.
- **Atlas** du diabète de la FID - 8ème Édition,<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.

### B

- **Bamford j** and others, 'A Prospective Study of Acute Cerebrovascular Disease in the Community: The Oxfordshire Community Stroke Project-1981-86', 7.
- **Barer DH.**, Fernandes HM., Gregson BA., Hope DT., Karimi A., Mendelow AD., Murray GD., Teasdale GM., Shaw MD. (2005). « Early surgery versus initialconservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. », Lancet 365, 387-97.
- **Battu** Caroline. La prise en charge nutritionnelle d'un adulte atteint de diabète de type 2. Actualités pharmaceutiques 2014, vol 53 : 57-60.
- **Bauduceau B**, Chatelier G, Cordonier D, Marre M, Mimran M, Monnier L, Sauvanet J-P, Valensi P, Balarac N HTA et Diabète : Etat de la question. Diabète et métabolisme 1996 ; 22 : 64-76.
- **Bonvarlet F** ; 2017 ,thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; université de lille 2 ; P26 .
- **Băcanu EV**, Lixandru D, Serafinceanu C. The Association Between Adipokines insulin resistance markers and microalbuminuria in obese Type 2 diabetic patients.ActaEndocrinol 2014;X(2):228-237.
- **BD Medical** - Unité Diabète [Internet]. BD. [cité 16 avr 2017]. Disponible sur:<https://www.bd.com/fr/diabetes/>.
- **Beltrand J**, Robert J-J.(2013) L'insulinothérapie en pédiatrie. Archives de Pédiatrie 2013; 20: S131-5].

- **Binaut R.**, Maisonneuve N., Vanhille P. Néphropathies glomérulaires. Orientation diagnostique et évolution, EMC - Médecine, Elsevier Masson, Volume 1, Issue 2, 2004, Pages 110-120. [DOI : 10.1016/j.emcmed.2003.07.001].
- **BOITARD C**, In : INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Dossier d'information : diabète de type 1, avril 2014.Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did> (Page consultée le 30/07/2014).
- **(Bonvarlet florence 2017** ;thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie ; université de lille 2,21p.).
- **Bonvarlet florence 2017** ;thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie ; université de lille 2,92p.
- **Boucher, J., A. Kleinridders and C. R. Kahn (2014).** "Insulin receptor signaling in normal and insulinresistant states." *Cold SpringHarbPerspectBiol* 6(1).
- **Boullu Sandrine, BATTEUX Frederic, BRIET Marie et al.** Pancréas endocrine et régulation de la glycémie. *Physiologie humaine*. Ruel-Malmaison : Editions Pradel, 2009, p.575-584.
- **Boullu Sandrine, BATTEUX Frederic, BRIET Marie et al.** Physiologie pancréatique.*Physiologie humaine*. Ruel-Malmaison : Editions Pradel, 2009, p. 348-351).
- **Bousser, M.-G., & Mas, J.-L. (2009).** Accidents vasculaires cérébraux. (R.-M. Dion Éd.). France.
- **Brange J, Ribel U, Hansen JF, etal.** Monomericinsulins obtained by proteinengineering and their medical implications. *Nature* 1988 ; 333 : 679-82
- **Buffet, C. Vatieer, C (2010).** Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson).
- **Buyschaert M**, Diabétologie clinique, 4ème édition, Éditions De Boeck, Bruxelles, Belgique, 2012, 199 p.
- **Buyschaert M**, Diabétologie clinique, 4ème édition, Éditions De Boeck, Bruxelles, Belgique, 2012, 199 p.

C

- **Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, Punzo SM, De la Cruz ZD.** Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye*. Août 2017;31(8):1122-30.

- **Capeau, J.** (2003). "[Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance]." *Med Sci (Paris)* 19(8-9): 834-839.
- **Campebell P. N et Smith A.D** (2007). *Biochimie illustrée*. Maloine (ed). P. 281
- **Cecile, Maroselli.** (2002). *Le pied diabétique : physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et place du pharmacien d'officine*. Sciences pharmaceutiques. Dumas-01383453.
- **Chevenne D ; Fonfrède M ;** 2007. *Actualités en diabétologie*. Rev, Immuno-analyse et biologie spécialisée n°22 ; Masson ; éd .97 .
- **Chevenne D., FONFREDE M.** (2001). *Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète*. *Immunoanal. Biol. Spec.* 16: 215-229.
- **Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie(CDU-HGE).** Foie-Voiesbiliaires. In: *Beaugerie L, Sokol H (editors). Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Paris, France: Elsevier-Masson; 2014. ISBN:9782294731181.
- **Coffman TM.** (2011). Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 17 (11): 1402–1409.
- **Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, Campbell PD, Kay TW, Atkinson MA, et al.** Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *J Exp Med* 2012; vol 209:51–60.
- **Craig M.E, Hattersleyb A. etDonaghuec K.C.**2009. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, n°10, p.3-12

## D

- **Dali-Sahi M, Benmansour D, Aouar A et Karam N**(2012). Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien.
- **Danilo Verge** 2004 Danilo Verge. *Insulinothérapie Nouvelles molécules et voies d'administration M/S n° 11, vol. 20, novembre 2004.*
- **Danilo Verge.** *Insulinothérapie Nouvelles molécules et voies d'administration M/S n° 11, vol. 20, novembre 2004.*
- **Danilo Verge.** *Insulinothérapie Nouvelles molécules et voies d'administration M/S n° 11, vol. 20, novembre 2004.*
- **Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al.**(2014) Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (20): 115–34.].

- **Dauzat M.** (2002). Manuel de physiologie cardiovasculaire intégrée. Suramps medical, France.
- **Dehayem M** ; 2011. Définition, classification et physiopathologie des diabètes
- **Dekkar O**(2012). L'éducation thérapeutique du patient diabétique (pratiques et messages éducatifs) (a propos de 100 cas). Thèse de Doctorat en Médecine « Université Sidi Mohammed Ben Abdellah », 188p. Diabète québécois (association canadienne du diabète) mars 2000.
- **Delpéch, R** 2015 État des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution , Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie , université toulouse III ; P25.
- **Dias JP, Joseph JJ, Kluwe B, et al.** The longitudinal association of changes in diurnal cortisol features with fasting glucose: MESA. *Psychoneuroendocrinology*. Published online July 13, 2020. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104698.
- **Dorchy H.**(2006) Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1 chez les enfants et adolescents : expérience personnelle. *Archives de pédiatrie* 2006; 13 :1275–82.
- **Doumenc B.** Hypoglycémie. EMC. Elsevier Masson; 2008.
- **Drescheld J.,** *Br Med J* 1886 ; 2 : 358-63. *Lebanese Science Journal*, 13 :17-26.
- **Drouin P., Blickle J., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P. et al.** (1999) Rapport des experts de l'ALFEDIAM diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism Paris*. France. 25, 72-83.
- **Dupas B, Massin P, Gaudric A, Paques M.** Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. juill 2012;9(3):1-9.

### E

- **Emea.** Rapport européen public d'évaluation (EPAR) : EXubera. European Medicine Agency. 2006.

### F

- **Fagot-Campagna A., Romon I, Fosse S., Roudier C.,** 2010. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France-Synthèse épidémiologique. *Institut de veillesanitaire. Maladies chroniques et traumatismes*. 01-11p.

- **Faure S.** (2012) Insulines, Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 51, Issue 512, 2012, Pages 49-54. [DOI : ACTPHA-01-2012-51-512-0515-3700-101019-2011077 39].
- **Flechtner I.** Diabète néonatal : une maladie aux multiples mécanismes. Arch Ped.2007, Vol.
- **Fontaine P, Vambergue A.** (2005). Diabète gestationnel. In: Grimaldi A, éd. Traité de diabétologie: Flammarion Médecine-Sciences: 784-90.
- **Fontbonne A.** Epidémiologies des états diabétiques. In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elvesier Masson; 2014. ISBN:9782294739545.
- **Fontbonne A, J-J ROBERT,** Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. Du
- Diabète juvénile aux diabètes de l'enfant. Journée mondiale du diabète, 13 Nov 2007 44-45.
- **Friedman S, Villa G, Christine M.** (1996). Diabète insulino-dépendant, stress et trouble psychiatrique. Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrique. 37-665 : A 10.

G

- **Ganong et al., 2005 Ganong W., Jobin M.** (2005). Physiologie Médical 2eme édition Paris : De Bock Université: 322, 325- 327, 441 (850).
- **Ganong W., Jobin M.** (2005). Physiologie Médical 2eme édition Paris : De Bock Université : 322, 325- 327, 441 (8504 (11), pp. 135665.
- **Gariani K., DE Seigneux A., Pechère-Bertschi A., Philippe J., Martin P.-Y.** (2012). Néphropathie diabétique. Revue Médicale Suisse. 8 : 473-9.
- **Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA.** Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. Diabetes. 2017 ;66(4):815-22.
- **Giuliano F., Droupy S.** (2013). Dysfonction érectile. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), progrès en urologie (2013) 23,629-637.<http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.01.010>.
- **Golden MP, Ingersoll GM, Brack CJ, Et Al.** Longitudinal Relationship Of Asymptomatic hypoglycemia To Cognitive Function In IDDM. Diabetes Care 1989; 12:89-93.

- **Gourdi P**, Hanaire H, Mathis A, Martini J, (2008). Le diabète et ces complications, diabétologie. Module 14. Decm. 3. Faculté de médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. [www.médecine.ups-tlse.fr.Mars.2010](http://www.médecine.ups-tlse.fr/Mars.2010).
- **Grimaldi A**, HARTEMANN-HEURTIER A, Guide pratique du diabète, Éditions Elsevier Masson, France, 2009, 286 p.
- **Grimaldi A**, HARTEMANN-HEURTIER A, Guide pratique du diabète, Éditions Elsevier Masson, France, 2009, 286 p.
- **Grimaldi A**. (2000). Diabétologie Questions d'internat. Université Pierre et Marie Curie Paris. France. p. 10-11.
- **Grimaldi A**. (2000). Question d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre MarieCurie Paris. France. P : 15-19.
- **Grimaldi A**. (2009). Traité de diabétologie. 2eme éd. Médecine-Science.
- **Grimaldi A**. Traité de diabétologie. 2e éd. Paris, France: Médecine Sciences Llamation;2009. ISBN 13: 9782257000286.
- **Grimaldi A.**, 2000.Diabétologie. Questions d'internat. Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière.Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. Université PARIS-VI Pierre et MarieCurie. 19p.
- **Grimaldi,A**.(2000).Diabètologie.From <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/index.html>.
- **Grimaldi, A**. Dir. (2009). « Traité de diabétologie. » 2e ed. Médecine-sciences.
- **Groop LC**,Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 1989 ;84(1):205-13.
- **Gueutin V.**, Gauthier M., Cazenave M., Izzedine H. Néphropathie diabétique : traitements émergents, Néphrologie & Thérapeutique, Elsevier Masson, Volume 10, Issue 4, 2014, Pages 210-215. [DOI : 10.1016/j.nephro.2014.02.004].
- **Guillausseau PJ**, Laloï-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2 Pathogenesisof type 2 diabetesmellitus. Rev Med interne 2003;24:730–737.
- **Gunawardana SC**. Benefits of healthy adipose tissue in the treatment of diabetes. WorldJ Diabetes 2014;5(4): 420-430.

- **Guo PY**, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 2006;19:80—3.

H

- **Hagen JW**, Barclay CR, Anderson BJ et Al. Intellectual Functioning And Strategy Use In Children With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Child Dev* 1990; 61(6):1714-1727.
- **Hamliche A.**, 2012. Essai d'évaluation des coûts de prise en charge du diabète sucré en Algérie : Cas du pied diabétique au C.H.U de Sétif. Mémoire de magister en sciences économiques. Faculté des Sciences Économiques, Commerciales et des Sciences de Gestion. Université Abderrahmane Mira de BÉJAÏA. 02p.
- **Hamliche. A** : Essai d'évaluation des couts de prise en charge du diabète Sucré en Algérie, mémoire de magister en science économie, Université de Bejaia, 2012, P8.
- **Hanaire H.**(2015) Diabète de type 1 : les leçons du DCCT et d'EDIC (20 ans après).*Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète* 2015; 74 :1-6.].
- **Hartemann A.**, Grimaldi A.(2019)Guide pratique du diabète (6e édition), MediGuides, Elsevier Masson, 2019, Pages 58. [ISBN : 9782294764219].
- **HAS** (Haute Autorité de Santé) « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique d diabète de type 2 » - Recommandations pour la pratique clinique, janvier 2013.
- **Hasslett C.**, Edwin R., Boon N., Colledj N.R., Hunter J.A.A. (2005): Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19e édition anglaise..Edition Maloine. ISBN.2-224-02789-3. p : 578-682.
- **HAS** (Haute Autorité de Santé). Guide du parcours de soin – Maladie rénale chronique, février 2012. Disponible sur [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012.04/guide\\_parcours\\_d\\_e\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012.04/guide_parcours_d_e_soins_mrc_web.pdf) (Page consultée le 23.02.15).
- **HAS.** guide parcours de soins diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. 2014 [cité 9 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014\\_04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014_04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf).
- **HAS.** Programme d'éducation thérapeutique du patient. Grille d'aide à l'évaluation de la demande d'autorisation par l'ARS. [Consulté le 10 juillet 2018] Disponible: [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010/etp\\_grille\\_aide\\_evaluation\\_autorisation\\_programme\\_ars\\_web.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010/etp_grille_aide_evaluation_autorisation_programme_ars_web.pdf).

- **Haute** Autorité de Santé française. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Saint-Denis La Plaine HAS; 2014.
- **HaVan** G. (2008). Le pied diabétique. Issy les Moulineaux Cedex : Elsevier Masson.
- **HaVan** G., Hartemann-Heurtier A., Gautier F., Haddad J., Bensimon Y., Ponseau W., Baillet J., Fourniols E., Koskas F., Grimaldi A. Pied diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-L-20, 2011.
- **Heinemann** L, Pfützner A, Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Design* 2001; 7: 1327-51.
- **Henri** M. Obésité et insulino-résistance :Etude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose. Thèse doctorat. Université de Grenoble.2011.
- **http : //www.isimedical.fr**, Isis Diabète ;Avantage de la pompe, consulté en juillet 2015. disponible sur <http://www.isimedical.fr/diabete-presentation.php>.
- **http://hepatoweb.com/Pancreas\_fonction.php**.
- **http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.9.html**
- **Hua** Q (2010) Insulin: a small protein with a long journey. *Protein Cell* 1: 537-551.
- **HumaPen** Luxura HD. [The 120 site] consulté en juillet 2015. disponible sur [http://the120site.com/html/products/para\\_HUMAPEN%C2%AE\\_LUXURA%C2%A0HD.htm](http://the120site.com/html/products/para_HUMAPEN%C2%AE_LUXURA%C2%A0HD.htm).

I

- **IDF**. (2019). L'atlas du diabète de la FID (9eme édition)
- **Inserm** - Définition 'AVC' <<https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral>> [accessed 23 August 2017].
- **International DiabetesFederation**. Diabetes and Cardiovascular Disease. Brussels, Belgium: International DiabetesFederation, 2016. Available at: [www.idf.org/cvd](http://www.idf.org/cvd)
- **Inzucchi** SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-149.

J

- **Jaspard, E.** Rôle de GLUT4, de l'insuline et du glucagon dans la régulation de la glycolyse. [Faculté de médecine d'Anger] 2013. disponible sur <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/6ModuleS5BG2/ZsuiteTDS5BG2/3RoleInsulinGlucagon/1RoleInsulinGlucagon.htm>.
- **Jean-Michel petit, Jean-Jacques Altman, Jean-Paul Belon ;** endocrinologie diabétologie, Page 60-68, 2005.
- **JL Selam ,**Complications métaboliques aiguës du diabète sucré. La Rev du prat 2000,50 : 444-450.
- **Jolio N,** (2017).complications et effets of diabetes [Internet]. Lukula: Salutemo (R.D.Congo); c2014 [updated 09 Sépt 2014] <URL>: <http://salutemo.com/diabete.html>.

K

- **Kalbermatten B, Jaafar J, Jornayvaz FR, et al.** Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ?. Rev Med Suisse 2014;10:1235-1240.
- **Kaufman FR, Epport K, Engilman R, et Al.** Neurocognitive Functioning In Children Diagnosed With Diabetes Before Age 10 Years. J Diabetes Complications 1999; 13(1):31-38.
- **Kebièche M., Lakroun Z., Mraïhi Z. et Soulimani R.** (2011). Effet anti diabéto-gène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens L* .et de la quercétine sur un modèle expérimentale de diabète aloxanique. Phytothérapie 9: 274-282.
- **Kitabachi A.E., Nyenwe E.A.** Hyperglycemic crises in diabetes mellitus : DKA and hyperglycemic hyperosmolar state *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 ; 35 :725-51.
- **Klein.M ;** 2009. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloidose chez le .Thèse d'état en vitrine .Univ de Toulouse, France.17-88.
- **Klein.R , B.E.K. Klein, and S.E. Moss."** Visual impairment in diabetes".Ophthalmology, PP. 1-9, 1984. Schade D.S., Eaton R.P.Pathogenesis of diabetic ketoacidosis: a reappraisal *Diabetes Care* 1979 ; 2 : 296-306.
- **Kury-Paulin S., Cachot V., Penfornis A.** Cétoacidose diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-10, 2007.

L

- **Lafitte Marie, MOREAU-GAUDRY François (dir.)** Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. 220 p. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux : Bordeaux 2 : 2012.
- **Lafontan, M. and D. Langin (2009).** "Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue." *Prog Lipid Res* 48(5): 275-297.
- **Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al.** The British Diabetic Association Cohort Study. I: All-Cause Mortality in Patients With Insulin-Treated Diabetes Mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:459-65.
- **Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B, et al.** Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med* 1987;13.
- **Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, et al.** Gene-Lifestyle Interaction and Type 2 Diabetes: The EPIC InterAct Case-Cohort Study. *PLOS Med* 2014;11(5):14p.
- **Large, V., O. Peroni, D. Letexier, H. Ray and M. Beylot (2004).** "Metabolism of lipids in human white adipocyte." *Diabetes Metab* 30(4): 294-309.
- **L. Dufaitre (27 Avril 2017),** Prise en charge glycémique du diabète : hier, aujourd'hui, demain ..., tiré de Evolution technologique dans le suivi du diabétique, Hôpital St Joseph à Marseille, consulté le 27/04/2017.
- **Lauritzen T, Faber OK, Binder L.** Variation in insulin absorption and blood glucose concentrations. *Diabetologia* 1979 ; 17 : 291-5.
- **Lawrence S.E., Cummings E.A., Gaboury I., Daneman D.** Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr.* 2005 ; 146 : 688-692.
- **Levbre J,** Révision accélérée en maladies métaboliques de l'adulte, Edition maloine, Paris(1988) : 5-13,22-29,50-99.
- **Lefèvre P.** Le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète. *Med Mal Metab* 2011;5(2):139-137.
- **Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, et al.** Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2000;58:1228-1237.
- **Léonore zagdoun.** thèse . Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en médecine incidence et prise en charge des hypoglycémies severes ayant motive un appel au centre 15 université de nice sophia antipolis .faculté de medicine Année 2014.18p

- **Les systèmes** d'administration d'insuline. [ANSM] consulté en juillet 2015. disponible sur <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diabete/Les-systemes-d-administration-d-insuline/%28offset%29/3>.
- **Lissau I, Burniat W, Poskitt EME, Cole T.** Prevention. In: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt E. Child and adolescent obesity-Causes and consequences, prevention and management. Cambridge. Cambridge University Press, 2002:243-69.
- :383—7.

M

- **Maahs D.N., Nadeau K., Snell-Bergeon J.K.** (2011). Association of insulin sensitivity to lipids across the life span in people with type 1 diabetes. *Diabetic medicine* 28: 148-155.
- **Magnan C.**, (2006). Lipotoxicité et insulino-résistance. *Nutrition clinique et métabolisme*. 20( 2): 108-113
- **MacFarlane AJ,**(2009) Strom A, Scott FW. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome*. 2009 Sep-Oct;20(9-10):624-32) .
- **Macisaac R.J., Lee L.Y., McNeil K.J., Tsalamandris C., Jerums G.** Influence of age on
- **Maitrejean M, Deom A.** Glucose et hémoglobine glyquée (HbA1c): mesure et référence. Fiche technique 21. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008
- **Marsaudon E,** Le diabète, connaître, comprendre, prévenir, Éditions Ellébore, Paris, France, 2011, 219 p.
- **Martinerie C, Marchal PO, Antoine B, et al.** NOV/CCN3 : une nouvelle adipokine impliquée dans l'insulino-résistance associée à l'obésité. *Ann Endocrinol* 2014; 75(5-6):280
- **Masseboeuf N, Jocelyne Bertoglio JB.** Nutrition & Diététique Diabète de Référentiel de bonnes pratiques. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2014;8:1 75.
- **Massol J, Penfornis A, Gerson M.** Décision en endocrinologie diabétologie et nutrition. Paris : ESKA 1997 :432 P
- **Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, et al.** The natural course of microalbuminuria in insulin independent diabetes: A 10-year prospective study. *Diabet Med*. 1995;12:482-487.
- **Matz R.** Hyperosmolar non-acidotic diabetes (HNAD). In : Porte D., Sherwin R.S. eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: theory and practice*, 5 éd. Stamford, CT:Appleton and Lange 1997 : 845-60.

- **MC Crabe** CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabetic Med* 1998; 15: 80 – 84.
- **Mcphee** SJ, Ganong WF (2006) . Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine. 5e éd. New York: LANGE Medical Books; 2006. ISBN:0-07 110523-9.
- **Mohr**, J. P., Grotta, J. C., Mayberg, M. R., Moskowitz, M., von Kummer, R., & Wolf, P. A. (2011). *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Fifth Edition)* (pp. xxi). Saint Louis: W.B. Saunders
- **Monnier** L (2019). *Diabétologie* (3e éd). Issy-les-Moulineaux cedex, France : Elsevier Masson
- **Monnier** L (2019). *Diabétologie* (3e éd). Issy-les-Moulineaux cedex, France : Elsevier Masson
- **Monnier** L, *Diabétologie*, Éditions Elsevier Masson, France, 2010, 408 p.
- **Monnier** L. *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010
- **Monnier**.L ; COLETTE.C ; 2010. *Le diabète* .Livre. Masson ;éd .France.37-45
- **Mouhamadou** Diop. Formulation, développement et validation de systèmes particuliers d'insuline en vue de leur administration par voie orale. *Pharmacie galénique*. Université de Strasbourg, 2015.p31
- **Mouraux** T, Dorchy H. Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher? *ArchPediatr* 2005;12:1779-84.
- **Muniyappa** R, Chen H, R. Muzumdar, Einstein FH, Yan X, Yue LQ, Barzilai N, Quon NJ. Comparison between Surrogate Indexes of Insulin Sensitivity/Resistance and Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Estimates in Rats. *American Journal of Physiology and Endocrinology and Metabolism*. 2009; 297: E1023–E1029
- **the Med J**; presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. 2002 *Intern* 32(8) : 379-85.

O

- **Observatoire** Régional de la santé Réunion. *Le diabète*. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015.
- **OMS** : Organisation Mondiale De Sante. (2013). Thème de santé : le diabète ; aide-mémoire n° 312 ; octobre 2013.
- **OMS**. 2016. *Rapport mondial sur le diabète. Résumé d'orientation*. Rapport numéro :WHO/NMH/NVI/16.3.

- OMS,2015Organisation Mondiale de la Santé. Maladies oculaires prioritaires. Rétinopathie diabétique.. [Internet]. WHO. Disponible sur : <http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index6.html> [consulté le 24 nov 2015].

.P

- **Patricia FISCHER-GHANASSIA**, Edouard GHANASSIA. Endocrinologie Nutrition. 6e édition. VG; 2012. (Médecine KB).
- Permuter L, Jean LT. Affections métaboliques, soins infirmiers. Paris: Masson 2006: 172p.
- **Peters N**, Jay N, Barraud D and al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. Crit Care Lond Engl. 2008 : 149.
- Phé V., Rouprêt M., Ferhi K., Traxer O., Haab F., Beley S. (2009). Étiologie et prise en charge de la dysfonction érectile chez le patient diabétique.EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Progrès en urologie (2009)19, 364—371.
- **Pocock Gillian**, D.RICHARDS Christopher. Fonction exocrine du pancréas. Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Paris : Masson, 2004, p. 422-426.
- **Procopiou M**. [HbA1c: review and recent developments]. Rev Médicale Suisse 2006;2: 1473—4, 1476—9.).
- **Professeur Serge HALIMI**( Avril 2003). Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b).

R

- **Raccah D**. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré, Endocrinologie, Elsevier Masson, Volume 1, Issue 1, 2004, Pages 29-42. [DOI :10.1016/j.emcend.2003.10.003
- **Ralph H**,et al ; (2005) Ralph H, Hruban MD, Robb E, et al. The Pancreas. Chapter 19. In: Kuinar V, Collins T, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 7e éd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 939- 954. ISBN 0-8089-2302-1.
- **Rapport mondial sur le diabète 2011**, disponible sur: [www.who.int/diabète/global-report](http://www.who.int/diabète/global-report) WHO/NMH/NVI 16,3. Janvier 2019, [en ligne].
- **Rodier M**. (2001). Définition et classification du diabète. Imagerie fonctionnelle métabolique. Médecine nucléaire. Vol.25 No 2:91-93.

- **Rodier, M.**, 2001. M . Rodier Définition et classification du diabète . Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire - Imag. Fonct. métabolique 25, 91–93.
- **Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D.** Intellectual Characteristics Of Diabetic Children At Diagnosis And One Year Later. *J PediatrPsychol* 1990; 15:775–788.
- **Rovet JF, Ehrlich RM, Hoppe M.** Specific Intellectual Deficits In Children With Early Onset Diabetes Mellitus. *Child Dev* 1988; 59(1):226–234.
- **Rovet JF, Ehrlich RM.** The Effect Of Hypoglycemic Seizures On Cognitive Function In Children With Diabetes: A 7-Year Prospective Study. *J Pediatr* 1999; 134(4):503–506.
- **Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, et Al.** Cognitive Dysfunction In Adults With Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus Of Long Duration: Effects Of Recurrent Hypoglycaemia And Other Chronic Complications. *Diabetologia* 1993; 36:329–334.

S

- **Saltiel** and Kahn 2001 Saltiel, A. R. and C. R. Kahn (2001). "Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism." *Nature* 414(6865): 799-806
- **Saltiel** and Kahn 2001, Boucher, Kleinridders et al. 2014Saltiel, A. R. and C. R. Kahn (2001). "Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism." *Nature* 414(6865): 799-806.
- **Saltiel, A. R. and C. R. Kahn** (2001). "Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism." *Nature* 414(6865): 799-806.
- **Sanofi.** Monographie de « LANTUS », 07 janvier 2015 Disponible sur : <http://products.sanofi.ca/fr/lantus.pdf> (Page consultée le 29/07/15)
- **Scheen AJ.** Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharm* 1996;30:359—71.
- **Scott A.** Hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabet Med* 2006 ; 23 : 22-4.
- **Sebbagh N., Chabane Sari D., Ataleb S., Ouali F., Agnan C. et Ktorza A.** (2007). Evaluation du profil du stress oxydatif chez les rats wistar rendus diabétiques et ayant reçu un régime à base de l'huile de coloquinte à pouvoir hypoglycémiant. *Diabetes&metabolism* 3 (3): p153
- **Selam JL** Complications métaboliques aiguës du diabète sucré. *Rev Prat* 2000; 50 :443-449
- **SFEndocrino** (Société Française d'endocrinologie) item 233-C –Complications dégénératives et métaboliques du diabète.

- **Sjolie**, A J. Stephenson, S. Aldington, E. Kohner, H. Janka, L. Stevens, J. Fuller, "and the EURODIAB Complications Study Group. Retinopathy and vision loss in insulin-independent diabetes in Europe. *Ophthalmology*, 104 : PP. 252- 260, 1997.
- **Sigal R**, Malcolm J, Arnaout A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clinical Evidence*. 2006; 15: 623-645
- **Sigrist**, S. Brändle, M. (2015). Urgences hyperglycémiques chez l'adulte. *EMH M*
- **Sigrist**, S. Brändle, M. (2015). *Urgences hyperglycémiques chez l'adulte. EMH Media.15(33) : 723-728*edia. 15(33) : 723-728.
- **Sirtori CR**, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G, et al. Disposition of metformin (N.N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:683—93.
- **Slama G** ,2012.Histoire de l'insulinothérapie.Médecine des maladies Métaboliques 2012 ; 6(4) : 552-57
- **Slama G.**, 2000. Prise en charge du diabète de type 2 non insulinodépendant. Montrouge,France. Edition John LibbeyEurotext. 104p
- **Société Francophone du Diabète**. Diabète de type 2 de l'adulte : Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. Elsevier Masson. 2014;8(Hors-série).
- **Société Francophone** du Diabète. Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Version en langue française réalisée par la SFD. *Med mal Metabol*2012;6(Hors série 2):28p.
- **Sola A,Larger E**, M'Bemba J, Elgrably F, Slama G.(2006)Les nouvelles insulines : intérêts et inconvénients. *Réanimation* 2006 ; 15 :454—60
- **Soltész G**, Acsadi G. Association Between Diabetes, Severe Hypoglycaemia, And Electroencephalographic Abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64:992R 996
- **Spinas G.A** ; Lehmann R ; 2001. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. *Rev ; Forum Med* ; No 20.520p

T

- **Tamion F.**, Bonmarchand G. Collège National Des Enseignants De Réanimation Médical.Elsevier Masson, 2009, 1447-9.
- Thomas Almdal et al, 'The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death: A Population-Based Study of 13 000 Men and

Women With 20 Years of Follow-Up', Archives of Internal Medicine, 164.13 (2004), 1422–26 <<https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1422>>.

- **Thomas DE**, Elliot EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; 3:CD002968
- **Timsit J**,( 1996). ; Ethiopathologie de diabète de type 1 .la revue de praticien. Paris ; 46 :560-564.)
- **Tourniaire J**, André J, Bachlot I, Bertheréne F, et al. (1964). Endocrinologie diabète nutrition pour le praticien ; SIMEP SA. PARIS: 362-366.
- **Traore L**,2020, thèse sur le contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus diabétiques dans le service de cardiologie du CHU GArbirel Touré, université des sciences techniques des technologies de BAMAKO,P20-21
- **Tripathi, B.**, Srivastava, A., 2006. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med SciMonit 12, 130–47.

## U

**Umpierrez G.E.**, Casals M.M., Gebhart S.P., Mixon P.S., Clark W.S., Phillips L.S. Diabetic ketoacidosis in obese african-americans Diabetes 1995 ; 44 : 790-795

## V

- **Van Beest P**, Brander L and al. Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. Ann Intensive Care.2013 : 7-1
- **Vérier-Mine O**. Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de la littérature. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2010;39:299-321.
- **Vialettes B**, Atlan C, Conte D, Raccach D, Simonin G. (2006). Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille. P : 1-45.
- **VitalAir** consulté en juillet 2015. Insulinothérapie par pompe disponible sur <http://www.vitalaire.fr/fr/les-services-vitalaire/les-traitements/perfusion-1.html>.

## W

- **Wa Severine**, Aprahamian Marc (dir.). Etude de modalités multi thérapeutiques et diagnostiques appliquées au cancer du pancréas. 197 p. Thèse de doctorat : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Strasbourg : Strasbourg 1 : 2005.

- **Walker**, R.J., Garacci, E., Campbell, J.A. et al. The influence of daily stress on glycemic control and mortality in adults with diabetes. *J Behav Med* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00109-1>.
- **Wémeau** JL, Vialettes B, Schlienger JL. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Paris, France: Masson; 2014. ISBN:9782294715846.
- **Wens J.**, Sunaert P., Nobels F., Feyen L. et al. (2007). *Diabète sucré de type 2 Recommandations de Bonne Pratique*. Société Scientifique de Médecine Générale. P. 8. 72.
- **Wang** L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care* 2012; vol 35:465–70.
- **Warram** JH, Gearin G, Laffel L, et al. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:930-937.
- **Whiting**, D., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J., 2011. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pr*. 94, 311–21.
- **Wilkinson-Berka** JL, Miller AG. (2008) Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Scientific World Journal* 8: 98-120.

Y.

- **Young** J, Collège des Enseignants d'Endocrinologie D et MM. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. Paris: Elsevier Masson; 2007.
- **Youssef** .D ; 2007. *Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G»*. Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48.

Z

- **Zendjabil** M. (2015). L'hémoglobine glyquée : indication, interprétation et limites, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Vol. 73, Issu. 5, P. 336-339.
- **Zajjari** Y ;Benyahia M ; Montasser Ibrahim D ; Kassouati J ;Maoujoud O ;El Guendouz F et Oualim Z ; 2012 . La néphropathie non diabétique chez les patients diabétiques de type 2 à l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat (Maroc). *Rev ; La Santé de la Méditerranée orientale* ;N° 6 ;Vol 18 .621 p.

# Résumés

## Résumé

Le diabète sucré est une maladie qui empêche le corps d'utiliser correctement l'énergie fournie par les aliments ingérés, représenté par deux principaux types qui sont des pathologies différentes mais caractérisées par un excès de sucre dans le sang et doivent être prises au sérieux et traitées efficacement. Il est caractérisé par une résistance à l'insuline associée à une insulino sécrétion relativement diminuée.

Sa gravité relève de ses complications aiguës et chroniques graves.

Le but du traitement insulinique chez le patient diabétique est d'obtenir la normalisation du profil glycémique tout au long de la journée.

Le but du traitement dans les deux cas est de normaliser la glycémie : les hyperglycémies répétées et prolongées entraînent à long terme une altération des nerfs et des vaisseaux sanguins présents dans tout le corps.

Ces complications du diabète peuvent se traduire par une cécité, des atteintes des pieds pouvant conduire à des amputations, des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux, des troubles de l'érection ou une insuffisance rénale.

**Mots clés :** diabète sucré, insuline, complications chronique et aiguë, hyperglycémie.

## **Abstract**

Diabetes mellitus is a disease that prevents the body from properly using the energy provided by ingested food, represented by two main types that are different pathologies but characterized by an excess of sugar in the blood and must be taken seriously and treated effectively.

An insulin resistance associated with a relatively decreased insulin secretion characterizes it.

Its seriousness lies in its acute and chronic complications.

The goal of insulin treatment in the diabetic patient is to obtain normalization of the glycemic profile throughout the day.

The goal of treatment in both cases is to normalize blood glucose levels: repeated and prolonged hyperglycemia leads to long-term damage to nerves and blood vessels throughout the body.

These complications of diabetes can result in blindness, foot damage leading to amputations, heart attacks and strokes, erectile dysfunction and kidney failure.

**Keywords:** Diabetes mellitus, acute and chronic complications, insulin, hyperglycemia.

## ملخص

مرض السكري هو مرض يمنع الجسم من الاستخدام الصحيح للطاقة التي يوفرها الطعام الذي يتم تناوله، ويتمثل في نوعان رئيسيان مختلفان لكن يتسمان بنفس الأعراض: زيادة نسبة السكر في الدم ويجب التعامل معها بجدية وفعالية.

مرض السكري يعمل على مقاومة الانسولين اي يعمل على خفض نسبة افراز الجسم للانسولين.

تزيد خطورة داء السكري بزيادة مضاعفاته الحادة والمزمنة.

العلاج بالانسولين عند مريض السكري هو تعديل نسبة السكر في الدم على مدار اليوم.

الهدف من العلاج في كلتا الحالتين هو تعديل مستويات السكر في الدم.

يؤدي الارتفاع المتكرر والمطول للسكر في الدم إلى تلف طويل الأمد للأعصاب والأوعية الدموية في جميع أنحاء الجسم. كما يمكن أن يؤدي إلى العمى وتلف الاطراف الذي يصل في بعض الاحيان الى البتر، النوبات القلبية والسكتات الدماغية وضعف الانتصاب والفشل الكلوي.

الكلمات الدالّة: مرض السكري، المضاعفات الحادة والمزمنة، الانسولين، زيادة نسبة السكر في الدم.

Année universitaire : 2020-2021	Rédiger par : Benguessoum Rayen Khaled Selma Doubali Bouchra
<b>Les caractéristiques physiologiques et pathologiques du diabète type 1 et type 2</b>	
<p align="center"><b>Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master</b> <b>Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie</b></p>	
<p><b>Résumé</b></p> <p>Le diabète sucré est une maladie qui empêche le corps d'utiliser correctement l'énergie fournie par les aliments ingérés, représenter par deux principaux types qui sont des pathologies différentes mais caractérisées par un excès de sucre dans le sang et doivent être prises au sérieux et traitées efficacement, Il est caractérisé par une résistance à l'insuline associée à une insulino sécrétion relativement diminuée.</p> <p>Sa gravité relève de ses complications aiguës et chroniques graves.</p> <p>Le but du traitement insulinique chez le patient diabétique est d'obtenir la normalisation du profil glycémique tout au long de la journée.</p> <p>Le but du traitement dans les deux cas est de normaliser la glycémie : les hyperglycémies répétées et prolongées entraînent à long terme une altération des nerfs et des vaisseaux sanguins présents dans tout le corps.</p> <p>Ces complications du diabète peuvent se traduire par une cécité, des atteintes des pieds pouvant conduire à des amputations, des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux, des troubles de l'érection ou une insuffisance rénale.</p>	
<p><b>Mots clés:</b> diabète sucré, insuline, complications chronique et aigue, hyperglycémie.</p>	
<p align="center"><b>Département: Biologie Animale..قسم: بيولوجيا الحيوان</b></p>	
<b>Président de jury :</b>	<b>Prof. Menad Ahmed</b> UFM-Constantine1.
<b>Rapporteur :</b>	<b>Dr. Benrebai Mouad</b> UFM-Constantine1.
<b>Examineurs:</b>	<b>Dr. Boulkandoul Ramzi</b> UFM-Constantine1.
	<b>Dr . Bahri Laid</b> UFM-Constantine1.