

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Mentouri Constantine

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

N° d'ordre :

N° de série :

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :

Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire

**ETUDE DES COMPLICATIONS
CARDIOVASCULAIRES ET RENALES DANS LE**

Présenté par : MESSAOUDI SABER

Membres de jury :

Présidente : SATTA D. Professeur Université Mentouri Constantine.

Encadreur : BENDJEDDOU D. Professeur Université 08 Mai 1945 Guelma.

Examinateur : LALAOUI K. Maître de conférences Université Mentouri Constantine.

Examinatrice : ZAAMA D. Maître de conférences Université Mentouri Constantine.

Année universitaire: 2010/2011

Remerciements

A mon encadreur Madame Bendjeddou Dalila, Professeur au département des sciences de la nature et de la vie à l'université de Guelma;

Mes remerciements les plus respectueux de m'avoir encadré dans ce travail. Le regard critique, juste et avisé que vous aviez porté sur mes travaux ne peut que m'encourager à être plus perspicace et engagée dans mes recherches.

A Monsieur LEZAAR AL KASSEM; médecin chef de service d'endocrinologie au (CHUC) ;

Je vous exprime toute ma reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.

Recevez, Monsieur LEZAAR, mes plus sincères remerciements pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire.

A Dr Ben Mohammed Karima; maître assistant (CHUC);

Je vous remercie infiniment et soyez assuré de toute mon estime et de mon profond respect.

A Madame Satta Dalila, professeur au département des sciences de la nature et de la vie;

Je vous adresse mes remerciements pour votre attention, générosité scientifique et compréhension.

Je suis très sensible à votre présence dans ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous exprime toute ma reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.

A Monsieur LALAOUI KORRICHI, maître de conférences;

Je vous adresse mes remerciements pour votre participation au jury et d'avoir accepté d'examiner ce travail.

A Madame ZAAMA DJAMILA, maître de conférences,

Mes sincères remerciements pour votre collaboration, aide constante, gentillesse et disponibilité.

Dédicaces

A Maman, papa...

A mes frères, Samir, Mestafa, Fouaz, Fateh et mes sœurs; Zahra et Soumia.

Merci pour tout...pour votre amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée...

J'espère que tout simplement ...vous êtes fiers de moi et je vous dédie ce travail.

A toute ma promotion du magistère

Je vous remercie pour la bonne ambiance qui a joué un grand rôle dans l'aboutissement de ce mémoire. Merci beaucoup pour votre aide précieuse, gentillesse, bonne humeur et la chaleur familiale avec laquelle vous m'aviez entouré.

Je vous remercie pour votre sympathie et convivialité.

A mes amis : Fethi, Reyadh, Haoues, Youcef, Fateh, Nabil, Kamel, Ismail, Nadjib, Sami et Sofiane,

A mes sœurs : Assia, Sara, Mouna, Amina, Imène, Loubna, Messaouda et Nassima Je vous remercie infiniment pour toute votre amitié, sympathie, soutien et joie de vivre.

A ma troisième sœur Chahinez;

Je me rappellerai toujours de tous les bons moments que nous avons partagés ensemble et qui resteront gravés dans ma mémoire.

A ...Imène;

Vous m'aviez toujours encouragé et soutenu dans mes choix, grâce à vous j'ai pu tracer mon chemin et aboutir à mes objectifs

A tous ceux que j'aime, sans lesquels tout ceci n'aurait aucun sens...

Sommaire

Introduction	13
--------------------	----

Chapitre I : le diabète de type 2

1. Diabète (définition, génétique,...).....	15
2. Epidémiologie	18
3. Dépistage précoce du diabète de type 2	19
4. distinction entre les diabètes de type 1 et de type 2	22
5- Physiopathologie du diabète de type 2	23
6- Stress oxydatif et diabète de type 2 humain.....	30

Chapitre II : Les complications du diabète de type 2

2. Les complications du diabète	32
2.1 Complications métaboliques.....	33
2.1.1 Coma hyperglycémique hyperosmolaire.....	33
2.1.2 Hypoglycémie	23
2.1.3 Coma acidocétosique	33
2.1.4 Coma par acidose lactique	34
2.2 Complications dégénératives	34
2.2.1 Macroangiopathie (complications cardio-vasculaires)	35
2.2.1.1 Rôle des facteurs de risque et de l'hyperglycémie	35
2.2.1.2 Physiopathologie de l'atteinte vasculaire	39
2.2.2 Athérosclérose diabétique	39
2.2.2.1 Définition et description	39
2.2.2.2 Pathogénie	40
2.2.2.2 Causes potentielles	41

2.2.3	Artériopathies des membres inférieurs	42
2.2.3.1	Définition	42
2.2.3.1	Épidémiologie des amputations des membres inférieurs chez le diabétique	44
2.3	Micro-angiopathies	44
2.3.1	La Néphropathie diabétique (complications rénales)	44
2.3.1.1	Epidémiologie	45
2.3.1.1	Dépistage de la microalbuminurie	45
2.3.1.2	De la physiopathologie à la thérapeutique	47
2.3.1.3	Stress Oxydatif Comme Médiateur Commun	49
2.3.1.4	Facteurs de risque pour la ND	50
2.3.1.5	Histoire naturelle de la néphropathie diabétique	51
2.3.2	La rétinopathie diabétique	54
2.3.2.1	Physiopathologie	54
2.3.2.2	Diagnostic.....	56
2.3.2.3	Evolution	56
2.3.3	La neuropathie diabétique	57
2.3.3.1	Facteurs favorisants	57
2.3.3.2	Dépistage	58

Chapitre III : la partie pratique

1.	Patients	61
1.1	Critères d'inclusion	61
1.2	Critères d'exclusion	61
2.	Méthodologie	61
2.1	Questionnaire et enregistrements	61

2.2 Données quantitatives	61
2.3 Méthodes de dosage des paramètres biologiques	62
A. La glycémie	62
B. Hémoglobine glyquée	63
C. Cholestérol total	63
D. Triglycérides	65
E. L'urée	66
F. Créatinine	67
3. Analyse statistique	69

Résultats et discussions

Aspects Epidémiologiques.....	71
Répartition de la population selon le sexe.....	71
Répartition selon l'âge	71
Répartition selon l'IMC	73
2. Aspects Cliniques.....	73
Répartition selon l'âge de découverte de la maladie.....	73
3. Aspects Evolutifs	74
Répartition des patients selon le type de complication aiguë	74
Répartition des patients selon les complications chroniques	75
Répartition des patients selon les complications microangiopathiques	75
Répartition des patients selon les complications macroangiopathiques	76
Evaluation du tabagisme comme facteur de risque cardiovasculaire	77
3.1. Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2.....	78
L'hyper tension artérielle.....	78
L'infarctus du myocarde.....	79
3. 2. Les complications rénales du diabète de type 2.....	80
4. Marqueurs biologiques.....	81
La glycémie.....	81
HbA1c	81

Le cholestérol.....	82
Triglycérides (TG).....	83
L'urée.....	84
La créatinine.....	85
Conclusion et perspectives	88
Références bibliographiques	91
Annexes	
Résumés	

Listes des figures et des tableaux

1. Liste des figures

Fig. 1: prévalence du diabète en Algérie.

Fig. 2: prévision de la prévalence future du diabète rapport de l'OMS 1997.

Fig. 3: Distinction diabète de type 1/diabète de type 2.

Fig. 4: Histoire naturelle du diabète de type 2 .

Fig. 5: le déclin de la fonction des cellules β s'aggrave si le diabète est mal contrôlé.

Fig. 6: L'insulinorésistance du diabète de type 2.

Fig. 7: Facteurs de risques cardiovasculaires du DT2.

Fig.8: Evolution de l'athérosclérose.

Fig.9 : l'Artériopathie des membres inférieurs.

Fig. 10: Schéma de suivi pour la microalbuminurie.

Fig.11 : Evolution de la glomérulosclérose.

Fig.12 : Evolution de la néphropathie diabétique chez l'Homme.

Fig.13 : Formes réactives de l'oxygène (ROS) agissant comme médiateur commun des effets physiopathologiques de l'hyperglycémie.

Fig.14: Rétinopathie minime et rétinopathie modérée.

Fig.15: Répartition selon le sexe.

Fig.16 : Répartition selon l'âge.

Fig.17: Répartition selon l'IMC.

Fig.18: Répartition selon l'âge de découverte du DT2.

Fig.19: Répartition des patients selon le type de complication aiguë.

Fig.20 : Répartition des patients selon le type de complication chronique.

Fig.21: Répartition des hypertendus selon le sexe

Fig.22: Répartition des malades présentant un IDM selon le sexe.

Fig.23 : Répartition de la néphropathie selon le sexe.

Fig.24 : Répartition des patients selon le pourcentage d'HbA1c.

2. Liste des tableaux

Tableau 1: critères diagnostiques pour le diabète de type 2.

Tableau 2: Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2.

Tableau 3: Classification de la néphropathie diabétique.

Tableau 04: Moyenne, écartype de taille, de poids, et de tour de taille.

Tableau05: Répartition des patients selon le type de complication aiguë.

Tableau06: Répartition des patients selon les complications microangiopathiques.

Tableau 07: Répartition des patients selon les complications macroangiopathiques.

Tableau 08 : Répartition des fumeurs selon le sexe.

Tableau 09: Moyenne, écartype d' HbA1c des patients.

Tableau 10: Moyennes de cholestérol selon le sexe.

Tableau 11: Moyennes des triglycérides selon le sexe.

Tableau 12: Moyennes de l'urée selon le sexe

Tableau 13: Moyennes de la créatinine selon le sexe

Abréviations

ADO : Antidiabétiques oraux.

AGE: Augmentation de la production de produits terminaux de glycation avancée.

AMI: Artériopathie des membres inférieurs.

ANG: L'angiotensine.

ATCD: Antécédent.

CLHP: Chromatographie liquide à haute pression.

CO: L'oxyde de carbone.

DID: Diabète insulino-dépendant.

DNID: Diabète non insulino-dépendant.

DT2: Diabète de type 2.

ECA: L'enzyme de conversion de l'angiotensine.

EMG: Electromyographie.

FDR: Facteur de risque.

GLUT: Glucose transporter.

HD: high density lipoproteins

HGPO: L'hyperglycémie provoquée orale.

HTA: Hyper tension artérielle.

IC: Insuffisance coronarienne.

IDF: International Diabetes Federation.

IDM: Infarctus du myocarde.

IMC: Indice de masse corporelle.

IR: Insuffisance rénale.

IRCT: l'insuffisance rénale chronique terminale.

MAI : Maladies auto-immunes.

MBG: Membrane basale glomérulaire.

MCV: Maladie cardiovasculaire.

ND: Néphropathie diabétique.

PKC: protéine kinase C.

ROS: Formes réactives de l'oxygène.

LDL: low density lipoproteins.

TA: Tension artérielle.

TG: Triglycérides.

TGF: transforming growth factor.

TNF: tumor necrosis factor.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

VLDL: very low density lipoproteins.

Chapitre I: Etude bibliographique

Introduction

Introduction

Le diabète de type 2 est un important problème de santé dont la fréquence augmente. Il aboutit à des complications sévères aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie et acétoacidose) ou chroniques (problèmes ophtalmiques, néphropathie, neuropathie et problèmes de pieds).

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

Les coûts directs et indirects, liés à la prévention et au traitement des complications du diabète sont très importants tant pour la société que pour le patient (1). Des études à grande échelle et des essais menés au sein de groupes cibles spécifiques démontrent de manière irréfutable qu'un suivi et un traitement stricts du diabète de type 2 peuvent significativement réduire les complications (2 ; 3).

Les principaux facteurs déclenchant la maladie sont l'obésité viscérale et l'absence d'activités physiques. Le risque de développer la maladie augmente avec l'âge. Elle apparaît généralement entre l'âge moyen et un âge avancé, d'où le nom antérieur de diabète de vieillesse. Le diagnostic est parfois posé suite à l'apparition de symptômes d'hyperglycémie, mais ceux-ci n'apparaissent qu'à un stade aggravé de la maladie. La plupart du temps, le diabète de type 2 est découvert suite à des examens préventifs menés chez des patients à risque ou chez un patient qui consulte en raison de troubles dus à des complications micro- ou macrovasculaires.

La prise en charge du diabète de type 2 implique donc plus qu'un simple contrôle des valeurs de glycémie. Pour chaque patient diabétique, un abord cardio-vasculaire ou rénal au sens large s'impose (4). Les complications cardiovasculaires sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les patients diabétiques comparés à la population générale. Environ 80% des patients diabétiques meurent de complications cardiovasculaires. La complication la plus fréquemment en cause est la maladie coronarienne, mais les AVC, l'insuffisance cardiaque et encore d'autres atteintes périphériques vasculaires constituent le quart de ces complications létales (5)

L'atteinte rénale, chez le diabétique s'intègre dans le cadre des complications microangiopathiques et elle correspond à une atteinte glomérulaire. Sa prévalence a augmenté avec l'augmentation de la prévalence du diabète. Il s'agit de la première cause de mise en dialyse dans les pays développés et sa proportion progresse (25 à 50%) par augmentation de la prévalence du diabète de type 2 (6)

Le diabète de type 2 et les complications associées représentent un problème public croissant à travers le monde. Le traitement du diabète de type 2 ne restaure que rarement un équilibre glycémique parfait. Mais la perturbation du métabolisme cellulaire au cours du DT2 touche non seulement le métabolisme des glucides mais également celui des lipides (cholestérol, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL, triglycérides).

A cet effet nous nous sommes assignés comme objectifs de :

- ✓ Déterminer la prévalence des complications cardiovasculaires et rénales du DT2 en évaluant les paramètres biologiques suivants: la glycémie, l' Hb1AC, les lipides (cholestérol, triglycérides), l'urée et la créatinine.
- ✓ Rechercher la relation entre facteurs de risque (l'HTA, l'obésité, le tabac et les antécédents familiaux) et la survenue des complications dégénératives du DT2 telles que les néphropathies et les atteintes cardiovasculaires.

1. Diabète

1.1 Définition

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie en rapport avec un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline.

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme d'ordre cardiovasculaire, rénal, oculaire et neurologique en rapport avec l'équilibre glycémique et la durée du diabète.

L'insuline est l'un des agents anaboliques les plus importants de l'organisme humain puisqu'elle favorise l'entrée du glucose sanguin dans les tissus cibles (muscle squelettique, foie et adipocytes) (Saltiel & Kahn 2001) en augmentant la concentration des transporteurs GLUT4 à la surface des membranes cellulaires (Furtado *et al.* 2002).

Le terme diabète recouvre en fait deux maladies différentes: le diabète insulino-dépendant (type 1), qui survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans, représente 5 à 10% des cas de diabète dans le monde. Il est caractérisé par la destruction spécifique des cellules β du pancréas menant à une suppression de la sécrétion d'insuline (World Health Organization Diabetes Unit). Le diabète non insulino-dépendant (type 2) qui représente plus de 90% des cas de diabète dans le monde (OMS), avait la réputation de toucher des sujets âgés de 50 ans et plus.

À l'heure actuelle, il touche un nombre croissant d'enfants et d'adolescents (Silverstein *et al.* 2004). C'est le diabète non insulino-dépendant qui pose un problème de santé publique. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés.

Cette maladie n'épargne pourtant pas les pays sous-développés où le diabète non insulino-dépendant atteint parfois une prévalence de 20 à 30 %, en raison d'une prédisposition génétique couplée à une modification rapide du mode de vie, urbanisation brutale, sédentarisation et alcoolisation des populations (Caroli *et al.* 2003).

1.2 Diabète de type 2

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux au premier rang desquelles on note la consommation excessive de graisses saturées, de sucres simples et de sédentarité (Leahy 2005).

L'insulinodéficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans, d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques (Kahn 2003).

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète non insulino-dépendant est l'insulinorésistance. Cette dernière est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral.

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres, le flux portal de ces derniers favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé. Les premiers sont oxydés en priorité entraînant une production accrue d'acétyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour le glycogène synthétase.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse et tout ceci concourt à augmenter la glycémie (Lewis *et al.* 2002).

1.3 Génétique du diabète de type 2

L'étude des jumeaux monozygotes a montré l'importance des facteurs héréditaires. En effet, dans une paire de jumeaux monozygotes si l'un est diabétique de type 2, le second l'est aussi dans 90% des cas ou le viendra.

L'étude de la transmission de la maladie dans les grandes lignées, a objectivé que le diabète de type 2 est une maladie polygénique (Vionnet & Froguel 1998). Cela signifie qu'il faut une mutation de plusieurs gènes pour que les anomalies de la sécrétion de l'insuline ou de son action apparaissent et aboutissent dans des situations favorisant l'éclosion du diabète.

Le diabète de type MODY (ou diabète de la maturité survenant chez le jeune) est une forme particulière de diabète de type 2, génétiquement hétérogène et ne touche que 5% de l'ensemble des diabétiques de type 2. Il pourrait être lié au locus du chromosome 20 dans quelques familles (Graham *et al.* 1987).

Enfin l'évolution de la recherche en matière de génétique et particulièrement pour les gènes candidats d'un trouble de l'insulinosécrétion ou l'insulinorésistance (gène de l'insuline, gène du récepteur de l'insuline, les gènes des transporteurs de glucose, le gène de

l'amyline, le gène de glycogène synthétase, le gène d'enzymes du métabolisme du glucose...), ouvre de larges perspectives et pourra arriver un jour à une médecine préventive.

1.4 Facteurs de l'environnement

Plusieurs facteurs délétères sont incriminés dans la facilitation de l'éclosion du diabète de type 2 : obésité, sédentarité et qualité de l'alimentation.

Une alimentation riche en acides gras saturés induit une insulino-résistance. Au cours de la vie fœtale une dénutrition protéino-calorique aurait pour certains auteurs un effet diabétogène (Cocaul 1996) : la glucokinase serait pour cet auteur un gène de l'hypertrophie fœtale.

La sédentarité constitue un facteur de risque, puisque des études récentes montrent que l'exercice continu entraîne l'amélioration de l'équilibre glycémique.

L'obésité est incriminée depuis longtemps comme facteur de risque pour le diabète de type 2, surtout sa répartition androïde des graisses (obésité centrale, prédominant sur la partie supérieure du corps et dans l'abdomen) déjà décrite en 1956 par le professeur Jean Vague qu'il a constaté pour la première fois que les hommes avec une obésité abdominale sont plus à risque de développer des complications cardiovasculaires et métaboliques telles que la maladie coronarienne, l'hypertension artérielle ou le diabète. Depuis, de multiples grandes études ont confirmé que l'accumulation de la graisse au niveau abdominal est un facteur de risque indépendant pour ces maladies dont la prévalence ne cesse pas d'augmenter (Zoltan et al. 2009).

Enfin plusieurs auteurs ont montré que le rapport tour de taille sur tour de hanches est un facteur prédictif des maladies cardiovasculaires plus que le degré de l'obésité.

1.5 Place de l'HGPO

L'hyperglycémie provoquée oralement (après absorption de 75 g de glucose) doit devenir exceptionnelle. Elle est inutile chaque fois que la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l, puisqu'il s'agit d'un authentique diabète. Elle est inutile chez les personnes de plus de 70 ans car l'attitude thérapeutique ne dépendra pas des résultats. Elle ne présente pas d'intérêt devant une hyperglycémie à jeun non diabétique comprise entre 1,10 et 1,26 g/l associée à l'un des éléments du syndrome d'insulino-résistance métabolique (obésité, répartition androïde des graisses, hérédité diabétique, HTA, hyperlipidémie).

Le traitement hygiénodététique (activité physique, équilibre alimentaire) doit être prescrit d'emblée compte tenu des facteurs de risque vasculaire.

L'HGPO garde finalement une place très limitée dans les situations difficiles à interpréter :

- élévation de la glycémie au dessus de la normale tout en restant inférieure à 1,26 g/l en l'absence de contexte d'insulino-résistance métabolique.

- glycémie à jeun normale mais glycémie post prandiale, c'est-à-dire 90 minutes à 2 heures après le début du repas, élevée comprise entre 1,40 et 2 g/l.
- l'HGPO permet alors de poser le diagnostic de diabète : glycémie à la 2ème heure supérieure ou égale à 2 g/l. (Grimaldi 2000)

2. Epidémiologie

Le diabète représente un coût financier important en raison du taux élevé des complications dégénératives.

Du fait, que 50 à 75 % des diabétiques dialysés sont des diabétiques non insulino-dépendants, le diabète reste la première cause médicale de cécité avant 50 ans dans les pays développés. 5 à 10 % des diabétiques subiront un jour une amputation d'orteil, de pied ou de jambe, 4/5 d'entre eux sont des diabétiques non insulino-dépendants.

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation. En 2001, l'IDF évaluait à 177 millions le nombre de patients diabétiques (Amos *et al.* 1997). Pour 2010, on s'attend à ce que 6% de la population mondiale souffre du diabète. De son côté, l'OMS prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030 (Wild *et al.* 2004).

Comme notre société compte de plus en plus d'enfants obèses ayant de mauvaises habitudes alimentaires et pratiquant peu d'exercices physiques, le diabète de type 2 survient désormais plus fréquemment chez les jeunes (Wens *et al.* 2005).

En Algérie la dernière étude nationale, basée sur l'approche de l'OMS (OMS STEPwise) situe la prévalence du diabète de type 2 à 7,3 % (sa prévalence à Constantine est de 7,71%) (Abadi *et al.* 2003). L'étude a été réalisée sous l'égide du ministère de la Santé, de la direction de la prévention et du comité national du diabète, et vise à évaluer et combattre les principaux facteurs de risque du diabète de type 2 (Boudiba & Mimouni-Zerguini 2008) (Fig. 1 et 2).

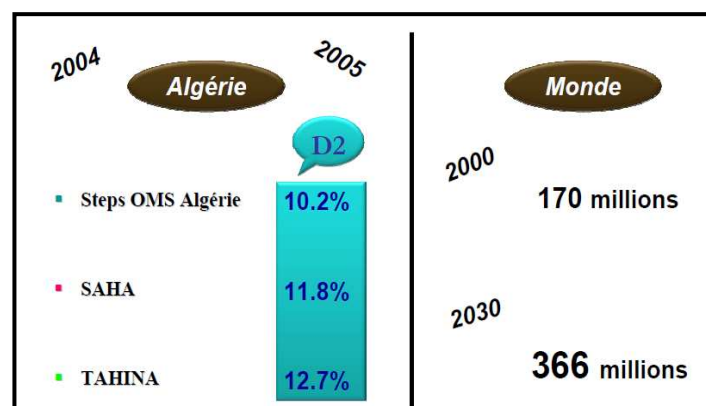


Fig. 1: prévalence du diabète en Algérie (Hossain *et al.* 2007)

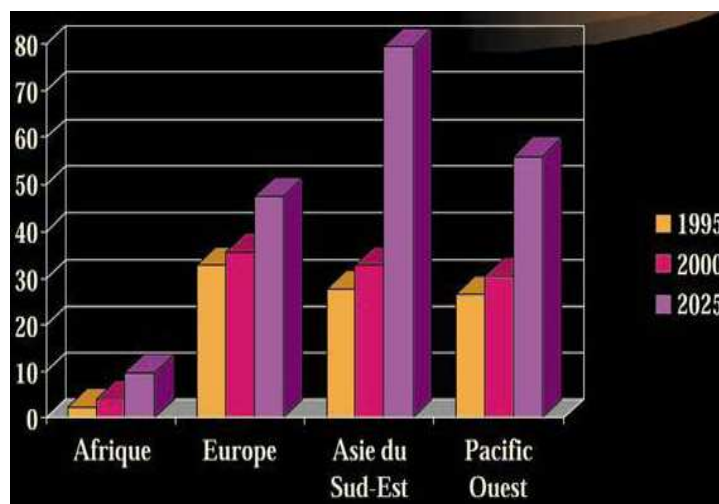


Fig. 2: prévision de la prévalence future du diabète rapport de l'OMS 1997.
(Knut 2001)

3. Dépistage précoce du diabète de type 2

3.1 Justification

Divers arguments plaident en faveur d'un diagnostic aussi rapide que possible du diabète de type 2 :

- Le diabète est une affection grave et très fréquente.
- Il y a une longue période asymptomatique. Les données de dépistage indiquent qu'un tiers à la moitié des personnes diabétiques ne sont pas connues comme telles (Hortolanus-Beck *et al.* 1990).
- Si au moment du diagnostic, une rétinopathie diabétique (une pathologie spécifique au diabète) est présente, on peut en déduire que la maladie diabétique est présente depuis déjà plus de 10 ans (Harris *et al.* 1990). Le syndrome de résistance à l'insuline, qui est souvent à la base du diabète de type 2 et augmente très fortement le risque cardio-vasculaire, est souvent présent depuis beaucoup plus longtemps.
- La prévalence du diabète de type 2 se déplace vers les personnes plus jeunes. Des cas de diabète de type 2 sont même signalés chez des enfants présentant une obésité morbide.
- Le diabète non détecté n'est pas une situation bénigne : au moment du diagnostic, des complications chroniques sont généralement déjà présentes sous une forme plus ou moins avancée.

- Le diagnostic peut être établi à l'aide d'un test sanguin simple et peu coûteux.
- On dispose de traitements dont l'efficacité sur le ralentissement des complications ultérieures est prouvée.

On peut présumer que détecter la maladie à un stade précoce permettra d'améliorer le pronostic, mais cela n'est pas formellement prouvé (Mooy *et al.* 1995).

3.2 Diagnostic du diabète sucré

3.2.1 À jeun

Un résultat < 100 mg/dl (5,5 mmol/l) est normal (voir tableau 1). Un résultat entre 100 et 125 mg/dl (5,5 et 6,9 mmol/l) est défini comme une «glycémie à jeun anormale » (impaired fasting glucose ou IFG, celle-ci augmente le risque de développer un diabète.

Une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) peut déjà être une indication de diabète. Vu l'impact du diagnostic, une glycémie à jeun anormale doit être confirmée. Deux mesures à des jours différents sont nécessaires pour pouvoir poser un diagnostic définitif. En cas de répétition d'une valeur ≥ 126 mg/dl, le diagnostic de diabète est confirmé.

3.2.2 Postprandial

Lorsque l'on utilise une glycémie non à jeun, une valeur ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) doit être vérifiée par une prise de sang à jeun. Une valeur non à jeun ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) révèle directement la présence d'un diabète. Un stress médical (infection, traumatisme, chirurgie, médication, etc.) peut faire monter temporairement la glycémie. La glycémie doit, le cas échéant, être remesurée en dehors de la période aiguë.

Les patients présentant une « hyperglycémie de stress » temporaire doivent être suivis ultérieurement, car ils présentent un risque important de développer un diabète (Wens *et al.* 2005) (Tableau.1)

Tableau 1 : critères diagnostiques pour le diabète de type 2 (Wens *et al.* 2005)

À jeûn	< 100 mg/dl (5.5 mmol/l)	Normal
	≥100 mg/dl et < 126 mg/dl (5,5 mmol/l et 7,0 mmol/l)	glycémie à jeun anormale
	126 mg/dl (7,0 mmol/l) ≥	glycémie à jeûn anormale
Postprandial	≥126 mg/dl et < 200 mg/dl (7,0 mmol/l et 11.1 mmol/l)	répéter à jeun
	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	diabète sucré
2 heures après la prise à 75 g de glucose (TOTG)	≥140 mg/dl et < 200 mg/dl (7,8 mmol/l et 11.1 mmol/l)	Intolérance au glucose (IGT)
	≥200 mg/dl	diabète sucré

Le diagnostic de tous les types de diabète est simple, il repose essentiellement sur la mesure de la glycémie sanguine à jeun et sur l'hyperglycémie provoquée. Les nouveaux critères diagnostiques du diabète selon l'OMS sont basés sur l'abaissement des valeurs de la glycémie de 7,8 mmol/L à 7 mmol/L, et par la création d'une nouvelle catégorie intermédiaire nommée l'hyperglycémie non diabétique à jeun, qui est définie par une glycémie à jeun entre 6,1mmol/L et 6,9 mmol/L. La méthode de l'hyperglycémie provoquée (HGPO) consiste en mesure de la glycémie veineuse 2 h après l'ingestion de 75g de glucose dissout dans 250 ml d'eau, à absorber en moins de 5 minutes.

Les sujets dont la glycémie 2h après une charge orale en glucose est > 11.1 mmol/L sont considérés comme diabétiques. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO ou HGPO) est aujourd'hui, la méthode de référence pour les études épidémiologiques où des campagnes de dépistage pilotent chez les sujets totalement asymptomatiques.

La méthode de l'Hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1c) est le résultat de la réaction non enzymatique entre l'hémoglobine et le glucose dans le sang; elle reflète l'équilibre glycémique moyen de chaque individu durant les 8 à 12 semaines précédentes.

La simplicité de la technique par rapport à l'HPO, l'absence de modification du mode alimentaire des jours précédents contrairement, à la glycémie à jeun sont des atouts sérieux en faveur de cette méthode. Les seuils de glycémie à jeun sont définis par l'OMS et l'American

Diabetes Association comme suit: le seuil proposé de diabète est $\geq 6,9$ mmol/L, le seuil d'intolérance au glucose $\geq 5,8$ mmol/l et le seuil de normalité est $< 5,8$ mmol/L (Glah D, 2008)

4. Distinction entre les diabètes de type 1 et de type 2

Pour distinguer le diabète de type 1 du diabète de type 2, nous recourons à une série de paramètres cliniques, résumés dans le schéma suivant (Fig.3).

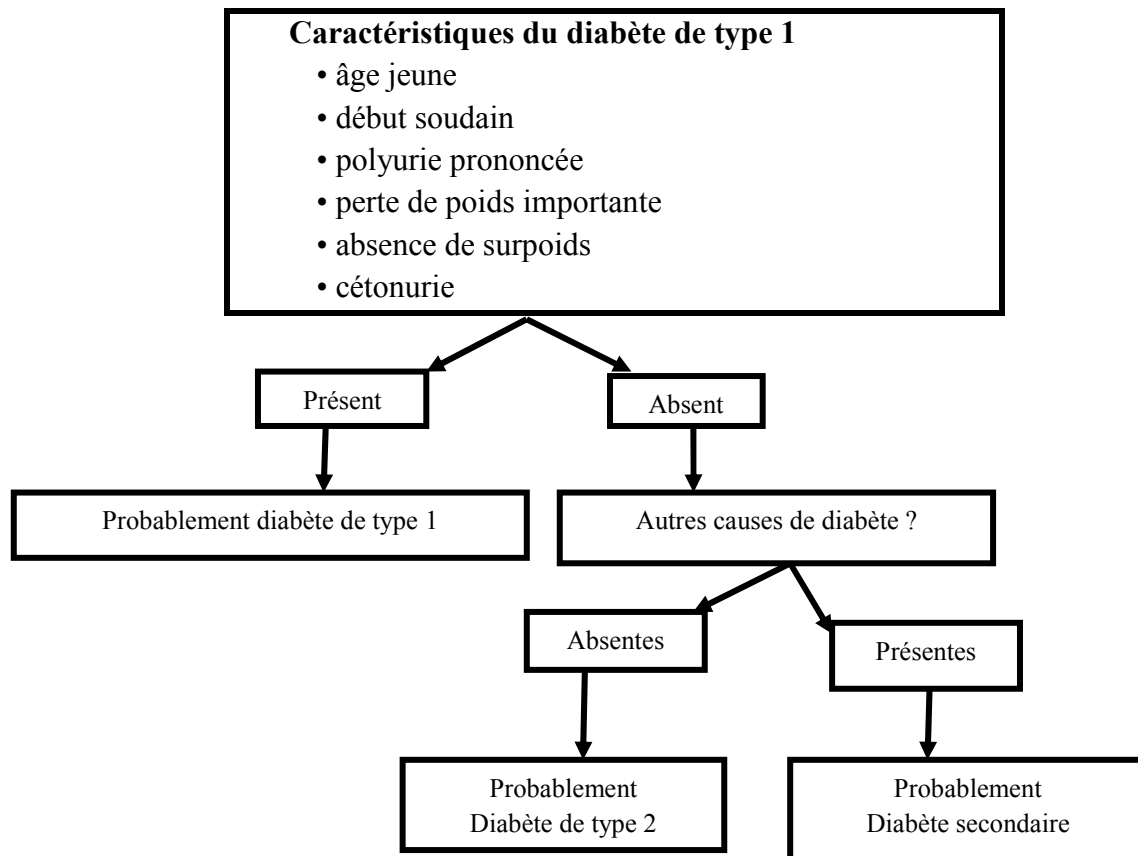


Fig. 3: Distinction diabète de type 1/diabète de type 2 (Wens *et al.* 2005)

Il n'est cependant pas toujours simple de distinguer le diabète de type 1, diabète de type 2 et diabète sucré secondaire sur la base de l'âge, des symptômes et des valeurs de glycémie. Plus le patient est jeune, maigre et présente des glycémies élevées, plus le risque est grand qu'il souffre du diabète sucré de type 1.

Dans le diabète de type 1, des symptômes spécifiques se manifestent souvent comme une polyurie marquée, une polydipsie, un amaigrissement et une cétonurie.

Le diabète de type 2 peut rester longtemps asymptomatique. Les symptômes sont souvent aspécifiques : fatigue, infections récidivantes et plaies cicatrisant mal. Il n'est pas rare que le diagnostic soit posé lors de la découverte d'une complication liée au diabète sucré (par exemple rétinopathie ou neuropathie) (Tidjane 2008).

- Ces 2 types de diabète ont de nombreuses caractéristiques cliniques et biologiques qui les distinguent (Tableau 2).

- MAI : maladies auto-immunes
- ADO : antidiabétiques oraux.

Tableau 2 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2 (Wens *et al.* 2005)

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	avant 30 ans	après 40 ans
Mode de début	brutal	progressif
Surpoids	absent	présent
Symptômes	+++	-
Insulinosécrétion	néant	persistante
Cétose	fréquente	absente
MAI associées	oui	Non
Auto-anticorps	présents	Absents
Groupe HLA	oui	non
Traitement	insuline	régime, exercice, ADO

5. Physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 se caractérise par une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques (diminution de la sécrétion d'insuline, augmentation de la sécrétion de glucagon) et une insulino-résistance se traduisant par une diminution du captage de glucose par les muscles et par une augmentation de la production hépatique du glucose. Ces défauts sont amplifiés chez les diabétiques obèses.

Le défaut de la sécrétion d'insuline est lié à une mauvaise reconnaissance du signal que représente le glucose par le "détecteur de glucose" des cellules β . Il s'expliquerait par une glucotoxicité (effets délétères de l'hyperglycémie) et une lipotoxicité chez le patient obèse. L'hyperglucagonémie résulterait de la glucotoxicité. La physiopathologie du diabète de type 2 se caractérise par deux anomalies majeures:

- ✓ une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques, une diminution quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline, une augmentation de la sécrétion de glucagon ;

✓ une diminution de la réponse à l'un des effets physiologiques de l'insuline, principalement sur le métabolisme du glucose ou des lipides : l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance se traduit par une diminution du captage de glucose par les muscles et par une augmentation de la production hépatique du glucose. Ces anomalies sont liées à des défauts multiples de la "signalisation postrécepteur" de l'insuline, et dans des étapes régulatrices du métabolisme du glucose (Tappy & Acheson 1998; Girard 1997). Ces défauts sont amplifiés chez les diabétiques obèses par une concentration augmentée d'acides gras libres.

L'augmentation de la production hépatique du glucose est due à une stimulation de la néoglucogenèse secondaire à l'augmentation de la sécrétion du glucagon et à la présence d'une concentration élevée d'acides gras libres chez les diabétiques obèses (apport de cofacteurs obligatoires comme l'acétyl-CoA) (Girard 1999) (Fig. 4).

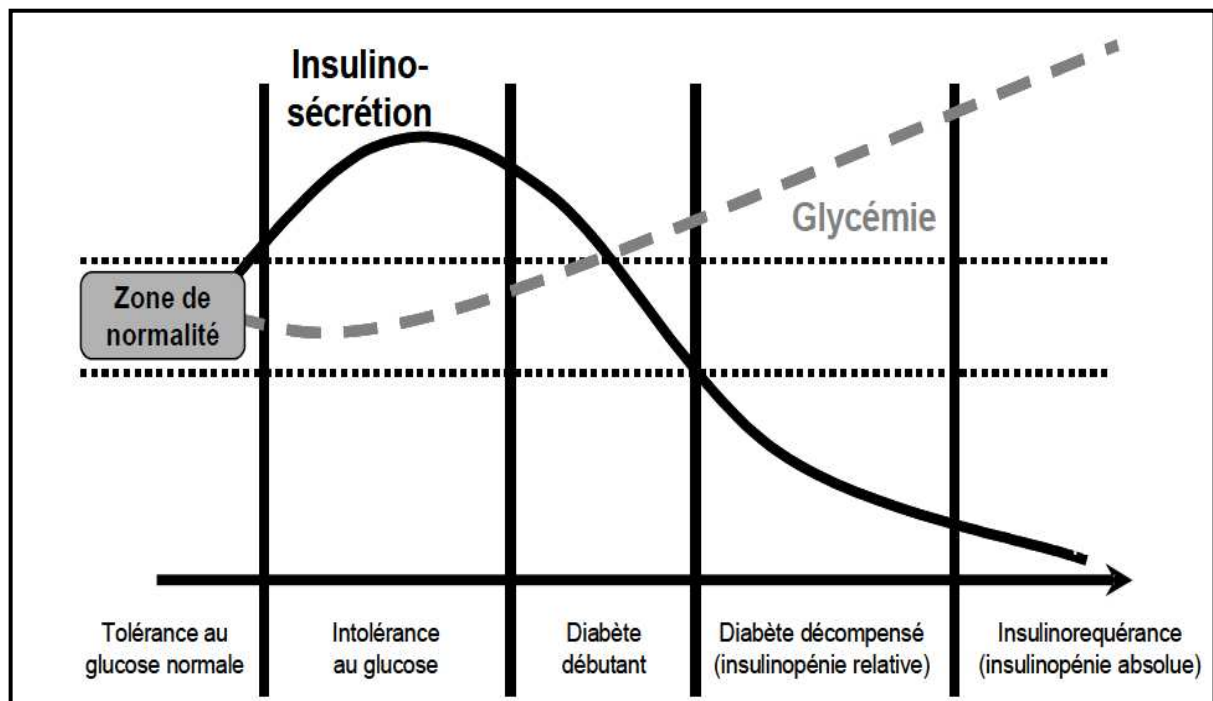


Fig. 4: Histoire naturelle du diabète de type 2 (Blicklé 1999)

5.1 Anomalies de l'insulinosécrétion pancréatique

5.1.1 Défaut de reconnaissance du glucose par les cellules β

Le défaut de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2 est lié à une mauvaise reconnaissance du signal que représente le glucose par le "détecteur de glucose" des cellules β . Il n'a pas été établi si ce défaut fonctionnel est d'origine génétique - défaut portant notamment sur un des facteurs régulant le flux entrant du glucose, ou portant sur la glucokinase ou s'il est acquis.

5.1.2 Glucotoxicité

La glucotoxicité est l'hypothèse qui prévaut pour expliquer le défaut acquis de l'insulinosécrétion. L'hyperglycémie chronique aurait, des effets délétères sur l'insulinosécrétion. Il a été montré que si la phase précoce de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose disparaît quand la glycémie dépasse 6,7 mmol/l, elle est restaurée quand la glycémie est normalisée (Yki-Jarvinen 1992). Les mécanismes de cette toxicité restent hypothétiques (Leahy 1996).

En particulier, une diminution de 90 % du nombre de protéines GLUT2 a été observée chez des diabétiques de type 2, mais cette constatation ne rend sans doute pas compte du défaut d'insulinosécrétion car le transport du glucose dans la cellule β n'influence le métabolisme que s'il est diminué de 99 % (Mc Lain & Crook. 1996; Portha & Ktorza 1996).

5.1.3 Lipotoxicité

L'hypothèse d'une lipotoxicité chez le patient obèse a été avancée. L'augmentation chronique des concentrations des acides gras et des triglycérides dans le sang conduit à une accumulation lipidique dans les cellules β du pancréas. Il en résulterait la formation de monoxyde d'azote provoquant l'apoptose des cellules β (Unger 1997). Il y aurait ainsi un déficit de l'insulinosécrétion en réponse au glucose.

Dans ce cas l'insulinopénie s'aggrave avec le temps et le diabète de type 2 devient insulinorequérant dans la majorité des cas. Cette insulinopénie s'aggrave selon l'équilibre glycémique (glucotoxicité et lipotoxicité) (Unger 1995) (Fig. 5).

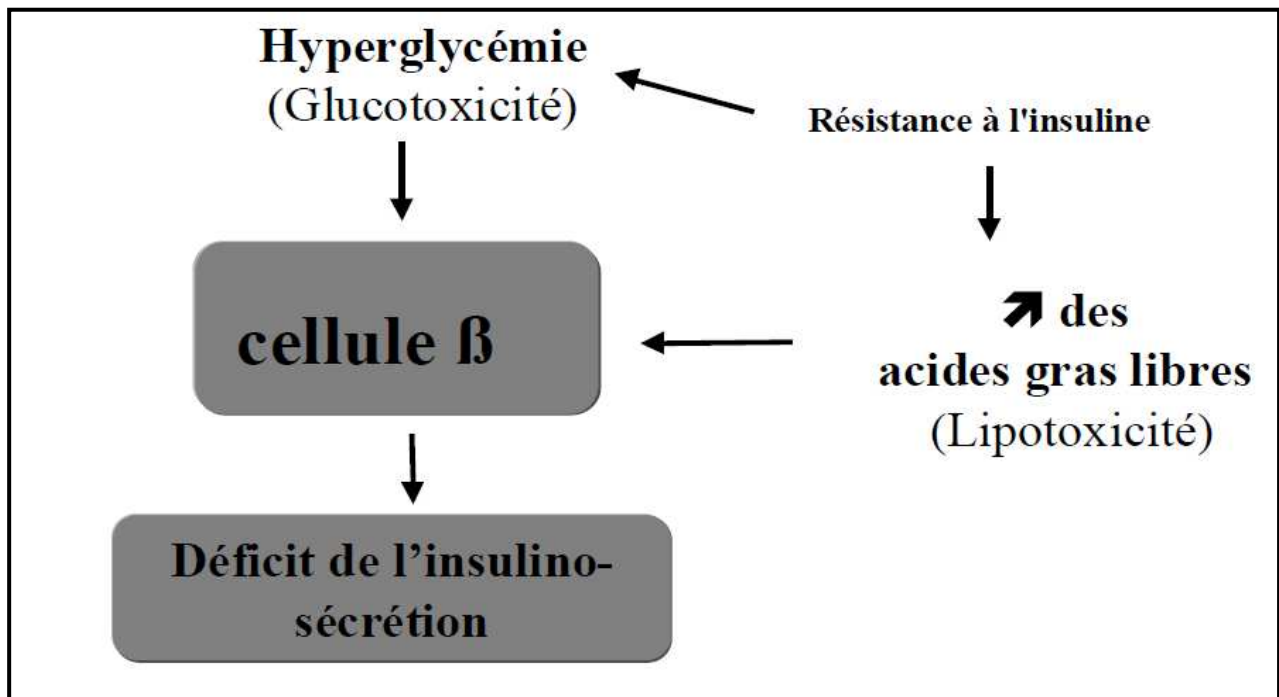


Fig. 5: le déclin de la fonction des cellules β s'aggrave si le diabète est mal contrôlé [1]

5.2 Anomalies de la sécrétion du glucagon

La sécrétion du glucagon est anormale chez le sujet diabétique, ce qui reflète un mauvais fonctionnement des cellules du pancréas (Girard 1997 ; Girard 1999).

L'inhibition de la sécrétion du glucagon en réponse à l'hyperglycémie est inférieure à la normale, aussi bien chez le sujet prédiabétique intolérant au glucose, que chez le sujet diabétique. L'altération de la sécrétion de glucagon serait donc liée à une lésion précoce du pancréas endocrine, prélude à l'apparition d'un diabète de type 2.

Le mauvais fonctionnement des cellules serait lié au non reconnaissance du glucose en cas d'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) et il en résulte une hyperglucagonémie.

5.2.1 Insoulinorésistance

Chez le diabétique de type 2, la réponse à l'insuline est perturbée par rapport au sujet normal :

- ✓ la production hépatique de glucose est moins freinée,
- ✓ l'utilisation périphérique du glucose est moins stimulée.

Les études réalisées *in vivo* ont permis d'identifier les tissus (foie et muscle) et les voies métaboliques (néoglucogénèse, synthèse de glycogène,...) responsables de l'insoulinorésistance chez le sujet diabétique (De Fronzo 1997).

A. Mécanisme de l'insoulinorésistance

Il s'agit d'une insoulinorésistance essentiellement musculaire portant, principalement sur la synthèse du glycogène. Elle survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants, on ne connaît pas encore les gènes impliqués.

Sur le plan métabolique, l'insoulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogénèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie (Kruszynska & Olefsky 1996) (Fig.6).


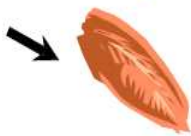
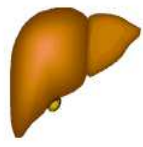
Type insulino-résistance	Lieu	Conséquences
↘ Insulino-résistance périphérique		- ↗ lipolyse - ↘ captage et utilisation du glucose
		- ↘ clairance des TG - ↘ captage et utilisation du glucose
↘ Insulino-résistance hépatique		- ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL

Fig. 6 : L'insoulinorésistance du diabète de type 2 ; insoulinorésistance hépatique et insoulinorésistance périphérique (musculaire et adipocytaire) [2].

B. Facteurs cliniques d'insoulinorésistance

Les principaux facteurs cliniques d'insoulinorésistance sont :

- ✓ La répartition abdominale, sous-cutanée et plus encore viscérale des graisses.
- ✓ La sédentarité, multiplie le risque de diabète par 2.

- ✓ Un facteur génétique : l'insulinorésistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente.
- ✓ L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance.
- ✓ L'hypertension artérielle essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol, apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2 qui réprime en retour le glycogène synthétase (Grimaldi 2000).

5.2.2 Récepteurs de l'insuline

Dans le diabète de type 2, le nombre de récepteurs de l'insuline est globalement inchangé au niveau des cellules cibles, ou légèrement diminué sur la membrane des adipocytes (De Fronzo 1997; Kruszynska & Olefsky 1996). Il a été montré, de plus, que la diminution de la liaison de l'insuline à son récepteur ne pouvait expliquer la résistance à l'insuline.

C'est donc une étape post-récepteur (ou plusieurs) qui serait concernée pour expliquer l'insulinorésistance en cas de diabète de type 2 (Goldstein *et al.* 1998; Häring *et al.* 1994).

L'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline est diminuée chez le diabétique mince de type 2, dans les cellules cibles, par diminution de la population des récepteurs aptes à être phosphorylés (Kruszynska & Olefsky 1996). Il semble que ce défaut ne soit pas héréditaire mais acquis.

Par ailleurs, il existerait des molécules naturelles qui pourraient diminuer cette activité tyrosine kinase, une glycoprotéine membranaire appelée PC-1 surexprimée chez le diabétique de type 2, ainsi que le TNF α et la leptine qui sont surexprimés chez l'obèse (Garvey *et al.* 1998).

5.2.3 Myocyte

Chez le diabétique, il y a diminution de la synthèse du glycogène et de l'oxydation du glucose dans le muscle.

A. Transport du glucose

Des études sur des biopsies musculaires ont montré que la stimulation du transport de glucose par l'insuline est diminuée de 50 % chez le diabétique de type 2. De plus, cette diminution est corrélée à l'intensité du diabète. Cette anomalie pourrait être en partie d'origine génétique. La quantité de protéine GLUT4 n'apparaît pas diminuée, mais une telle éventualité ne peut être exclue.

B. Métabolisme du glucose

Le métabolisme du glucose est perturbé.

- La phosphorylation du glucose (en G-6-P) par l'hexokinase est diminuée de 60 % *in vivo* dans le muscle des diabétiques de type 2 (Girard 1997 ; Girard 1999).

- L'activation de la glycogénèse est également diminuée, en raison d'un défaut d'activation du glycogène synthétase, peut-être en raison d'un défaut de phosphorylation de la protéine phosphatase (Groop & Orho 1998).

- L'oxydation du glucose, associée à une baisse de l'activation du pyruvate déshydrogénase (PDH), est diminuée (Girard 1997 ; Girard 1999).

C. Lipolyse

L'augmentation de la masse grasse s'accompagne d'un accroissement de la lipolyse qui conduit à une élévation des acides gras libres plasmatiques.

Le cycle de Randle rend compte alors de la compétition entre ces acides gras et le glucose, avec une diminution de l'oxydation de ce dernier.

Chez le diabétique de type 2 obèse, la lipolyse est moins sensible à l'action de l'insuline et le taux sanguin ainsi que l'oxydation des acides gras libres sont toujours élevés, maintenant une oxydation du glucose réduite (Goodpaster & Kelley 1998).

5.3 Adipocyte

Le tissu adipeux ne contribue que de façon quantitativement mineure à l'utilisation globale du glucose. L'action de l'insuline sur le transport du glucose est, comme au niveau musculaire, diminuée (d'environ 80 %) dans les adipocytes isolés des diabétiques de type 2.

Contrairement au myocyte, le nombre de transporteurs GLUT4 dans l'adipocyte, est diminué de 50 %, et leur activité fonctionnelle serait également modifiée.

5.4 Hépatocyte

La production de glucose hépatique est augmentée en période postprandiale chez le diabétique de type 2 par augmentation de la néoglucogénèse et non de la glycogénolyse (Dinneen *et al.* 1992).

Deux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation de la néoglucogénèse :

- une hyperglucagonémie chronique qui augmente la synthèse des enzymes responsables de la néoglucogénèse,

- des concentrations élevées d'acides gras dont l'oxydation fournit les cofacteurs (ATP, acétyl CoA, NADH...) nécessaires à la néoglucogénèse.

5.5 Insulinodéficience

L'insoulinorésistance décrite précédemment, entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1.20 g/l. Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l. A ce stade, la carence insulinique et l'excès de la sécrétion du glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose avec augmentation de la néoglucogénèse hépatique responsable de l'hyperglycémie à jeun (Grimaldi 2000).

6. Stress oxydatif et diabète de type 2 humain

De nombreuses études montrent une augmentation des marqueurs de stress oxydatif dans le diabète de type 2 (Nourooz *et al.* 1995), ainsi qu'une diminution des mécanismes de défense vis-à-vis des radicaux libres (Oparaec *et al.* 1999), associée à une diminution du taux d'acide urique et d'acide ascorbique circulant (Maxwell *et al.* 1997).

On observe également une diminution du superoxyde dismutase et de la catalase chez des patients ne présentant qu'une intolérance au glucose, chez qui une diminution de l'acide ascorbique et du glutathion réduit est également déjà présente.

Paolisso *et al.* (Paolisso *et al.* 1994) ont observé qu'il existait une corrélation positive entre les radicaux libres plasmatiques et l'insulinémie à jeun, et une corrélation négative avec l'utilisation du glucose, en particulier son utilisation non oxydative, dont la diminution est un élément essentiel de la physiopathologie du diabète de type 2. Il est possible que cette anomalie du statut oxydatif dans le diabète de type 2 soit secondaire à l'hyperglycémie (bien que comme on l'a vu, elle est déjà observée en cas de simple intolérance au glucose) : on trouve une corrélation négative entre le taux d'hémoglobine glyquée et l'activité de "scavenger" du plasma vis-à-vis des radicaux libres. Le taux d'acide urique (Maxwell *et al.* 1997), et un traitement intensif du diabète améliorent les taux circulants d'eau oxygénée et de malonyldialdéhyde (Wierusz *et al.* 1995).

À court terme, une simple hyperglycémie provoquée par voie orale diminue les défenses antioxydantes de l'organisme chez des sujets sains ou diabétiques non insulinodépendants (Ceriello *et al.* 1998). Par ailleurs, plusieurs publications démontrent qu'un traitement antioxydant améliore la sensibilité des tissus à l'insuline dans le diabète de type 2: (Paolisso *et al.* 1993) ont observé qu'un traitement par la vitamine E augmente l'utilisation globale du glucose, et en particulier son utilisation non oxydative. Le même groupe a montré les

mêmes effets avec la vitamine C sur la sensibilité à l'insuline, observant de plus une amélioration des lipides circulants (Paolisso *et al.* 1994) ; sous l'effet du traitement, les radicaux libres circulants étaient diminués.

Un effet d'un traitement par la silymarine, un agent antioxydant, a été observé chez des patients diabétiques cirrhotiques traités par l'insuline, entraînant une diminution des besoins en insuline exogène (Volpe *et al.* 1995). Les patients diabétiques de type 2 ont un taux de glutathion réduit dans les érythrocytes diminué, et la perfusion de glutathion réduit augmente l'utilisation du glucose au cours d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique (Velussi *et al.* 1997).

Curieusement, face d'une part à ces études montrant un effet sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline d'un traitement par les antioxydants, et d'autre part aux nombreuses évidences, mentionnées plus haut, impliquant les radicaux libres dans la destruction des îlots dans le diabète de type 1, il n'y a à notre connaissance aucune étude clinique montrant un effet d'un traitement par les antioxydants sur l'amélioration de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2 (De Mattia *et al.* 1998).

2. Les complications du diabète

Le diabète sucré provoque des lésions au niveau des capillaires de la rétine qui entraînent un effondrement de l'acuité visuelle au bout de quelques années d'évolution. Des études cliniques conduisent à penser qu'après un diabète de 15 ans, environ 2 % des malades perdent la vue et environ 10 % sont affectés d'un grave handicap visuel. Un dépistage précoce et une régulation métabolique adéquate permettent de retarder l'apparition et l'évolution de la rétinopathie diabétique. L'insuffisance rénale est également liée à la gravité et à la longévité du diabète.

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique s'établit à 11 % chez les patients atteints du diabète de type 2 et à 50 % chez ceux atteints du diabète de type 1. Une étude récente a montré un rôle possible du niveau d'expression de l'alpha-actinin-4 dans la progression de la glomérulopathie et de la protéinurie dans la néphropathie diabétique chez l'homme (Kimura *et al.* 2008). L'atteinte rénale peut être ralentie par une lutte continue contre l'hyperglycémie et l'hypertension et un traitement médical précoce avec une surveillance rapprochée du mode nutritionnel.

Les cardiopathies sont responsables d'environ 50 % des décès chez les diabétiques dans les pays industrialisés surtout en présence de facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité. Ces pathologies peuvent être retardées par un dépistage et une prise en charge précoce afin de prévenir leur survenue chez les diabétiques.

Les neuropathies diabétiques atteignent environ 50 % des diabétiques à des degrés divers, liées à la durée et à la gravité de l'hyperglycémie responsable de symptômes allant de la perte de la sensibilité à des lésions des membres amenant à des amputations chirurgicales. Elles sont également une cause importante d'impuissance chez les hommes (Trief 2005).

Les complications du diabète de type 2 peuvent être :

- **d'ordre métabolique** : coma acidocétosique avec déshydratation extracellulaire, coma par acidose lactique, coma hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique qui peut révéler un diabète de type 2 méconnu et hypoglycémie.

- **d'ordre dégénérative** : microangiopathie (néphropathie, rétinopathie le plus souvent non proliférative, neuropathie périphérique touchant le plus souvent les membres inférieurs) et macroangiopathie (maladie coronaire, artériopathies des membres inférieurs) (Tidjane 2008)

2.1 Complications métaboliques

2.1.1 Coma hyperglycémique hyperosmolaire

Le coma hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique peut révéler un diabète de type 2 méconnu. Il représente 5 à 10 % des comas métaboliques des diabétiques. C'est l'aboutissement d'un processus auto-entretenu, caractérisé par une hyperglycémie, une déshydratation massive et un plasma hyperosmolaire conduisant à des troubles de la conscience, accompagnés parfois de convulsions.

L'insulinémie serait à un taux suffisant pour inhiber la lipolyse et donc la production de corps cétoniques à partir des acides gras libres, d'où l'absence de cétose, mais insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose.

Le coma hyperosmolaire apparaît le plus souvent chez le sujet de plus de 60 ans, sans cétose mais avec une forte hyperglycémie (> 33 mmol/l), expliquant la présence d'une importante hyperosmolarité. Le rein élimine alors fortement le glucose, mais aussi l'eau (polyurie osmotique).

En l'absence d'apports hydriques suffisants, l'hypovolémie qui en résulte a pour conséquences une souffrance cérébrale par déshydratation extracellulaire et une insuffisance rénale fonctionnelle. Cette dernière a pour effet une hypernatrémie et une élévation importante du seuil rénal du glucose, ce qui augmente encore la glycémie.

De plus, l'insulinosécrétion est diminuée par la libération de catécholamines secondaire à l'hypovolémie. Une acidose métabolique peut apparaître par rétention de sulfates et de phosphates, et augmentation des lactates (Fredenrich *et al.*, 2004).

2.1.2 Hypoglycémie

Fréquente avec l'insulinothérapie, l'hypoglycémie peut apparaître aussi avec tous les sulfamides hypoglycémiantes (ceux à demi-vie longue surtout) en cas d'insuffisance rénale ou lors d'une interaction médicamenteuse.

Pâleur, sueur et tachycardie sont des signes d'hyperadrénergisme souvent plus évocateurs que les signes de neuroglucopénie (fatigabilité, troubles de l'humeur...).

En l'absence d'administration de sucre, une agitation psychomotrice, des convulsions et un coma peuvent apparaître, témoignant d'une souffrance cérébrale pouvant évoluer vers le décès.

2.1.4 Coma acidocétosique

2.1.3.1 Étiologie

Le coma acidocétosique concerne surtout le diabète de type 1 et dans une moindre mesure le diabète de type 2.

Chez les patients présentant un diabète de type 1, les causes de ce coma sont l'arrêt de l'insulinothérapie (10 %), un stress {infection (35 %), accident cardiovasculaire (15 %), chirurgie (5 %) ou grossesse (5 %).

Si les patients souffrant d'un diabète de type 2 présentent rarement une acidocétose, ils peuvent présenter des corps cétoniques et une acidose (habituellement légère), à cause d'une réduction de l'apport alimentaire et d'une réduction notable de la sécrétion d'insuline due à une hyperglycémie sévère et persistante (toxicité du glucose).

2.1.3.2 Mécanisme

Une diminution du taux sanguin de l'insuline ou l'augmentation de l'insulinorésistance périphérique conduit à l'incapacité des cellules musculaires à utiliser le glucose circulant. La conséquence en est une hyperglycémie croissante et l'activation de l'autre source d'énergie (Acétyl-coa/NADP) que représente la voie des acides gras (lipolyse) avec production finale de corps cétoniques et acides, voie freinée en temps normal par l'insuline.

Les corps cétoniques et acides entraînent lors de leur élimination une perte urinaire de sodium et surtout de potassium (1/3 du stock).

2.1.3.3 Symptomatologie

L'hyperosmolarité extracellulaire due à l'hyperglycémie entraîne une diurèse osmotique et en final une déshydratation extracellulaire (par fuite urinaire de glucose et d'eau).

Les autres conséquences sont l'hyperurémie par augmentation du catabolisme azoté et la sécrétion de glucagon et de catécholamines. (Grimaldi 2001)

2.1.4 Coma par acidose lactique

Le coma par acidose lactique est un syndrome douloureux avec crampes, troubles digestifs et douleurs abdominales. La mortalité avoisine 40 %, par choc hyperkaliémique (l'insuline favorisant au contraire l'accumulation intracellulaire de potassium) et anoxie tissulaire.

L'accumulation d'acide lactique a 2 causes possibles :

- augmentation de sa production par catabolisme anaérobie excessif du glucose par la cellule périphérique, en cas de mauvaise oxygénation cellulaire (états de choc, intoxication au CO...),

- diminution de son élimination par insuffisance hépatique (le foie recyclant le lactate comme substrat de la néoglucogenèse) ou insuffisance rénale (Grimaldi 2000).

2.2 Complications dégénératives

2.2.1 Macroangiopathie (complications cardio-vasculaires)

Les complications cardiovasculaires consistent en une atteinte coronarienne, une artériopathie des membres inférieurs et des accidents vasculaires cérébraux (Stratton 2000). Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm.

2.2.1.1 Rôle des facteurs de risque et de l'hyperglycémie (fig.7)

A. L'hyperglycémie

L'hyperglycémie chronique est un facteur important du risque vasculaire du diabétique. Biologiquement, l'hyperglycémie est responsable de plusieurs phénomènes physiopathologiques qui concourent à son rôle pathogène : diminution de la synthèse d'oxyde nitrique, activation de la protéine kinase C, glycation des Low Density Lipoproteins (LDL) petites et denses, altération de la fonction endothéliale, prolifération des cellules musculaires lisses et hyperagrégabilité plaquettaire (De Fronzo 1997). Il faut citer également les produits de glycation avancés d'un certain nombre de phénomènes biochimiques athérogènes (Leahy 1996).

B. Hypertension artérielle

Il est bien connu que des hypertendus diabétiques ont une masse cardiaque plus élevée et une fibrose myocardique plus prononcée que les sujets non diabétiques ayant un degré comparable d'hypertension artérielle, ce qui suggère que le diabète comme l'urémie, contribuent à la cardiomyopathie, peut-être comme une conséquence de l'atteinte microvasculaire (Stratton 2000). À l'heure actuelle, des études visant à contrôler la glycémie de façon intense n'ont pas permis de montrer un bénéfice quelconque en terme de devenir cardiovasculaire si on les compare au traitement conventionnel, bien que la réduction prouvée des complications

microvasculaires rend le contrôle métabolique strict du diabète hautement désirable (Tappy & Acheson 1998).

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu dans la population générale, mais elle est plus fréquente et plus grave chez les diabétiques. Sa prévalence chez le diabétique est élevée : en 1998, Amman (Amann & Ritz 1997) retrouvait une HTA chez 60 % des diabétiques connus, 40 % des diabétiques nouvellement diagnostiqués, et chez 30 % de sujets non diabétiques. Dans l'étude MRFIT, 23,6 % des décès chez les diabétiques sont dus à l'HTA, versus 14,6 % chez les non-diabétiques (Levin *et al.* 1999). Par ailleurs, à pression artérielle égale, le risque absolu de maladie coronarienne à 10 ans est supérieur de 5 % chez le diabétique par rapport au patient non diabétique

C. Dyslipidémies

Dans la genèse des complications cardiovasculaires du diabétique, les dyslipidémies jouent un rôle important. On parle en fait plus volontiers de dyslipoprotéïnémies que d'hyperlipoprotéïnémies, car il existe non seulement des modifications quantitatives des lipoprotéines mais également des anomalies qualitatives. Dans le diabète de type 2, on trouve les deux types d'anomalies, alors que dans le diabète de type 1, il s'agit plutôt d'anomalies qualitatives (Ho *et al.* 1993).

L'UKPDS a montré que l'effet du diabète sur les lipides plasmatiques est plus marqué chez la femme que chez l'homme, contribuant peut-être ainsi à l'excès de risque cardiovasculaire des femmes diabétiques par rapport aux hommes (Foley *et al.* 2000). Le profil lipidique le plus fréquemment retrouvé dans le diabète de type 2 associe une élévation du taux plasmatique des triglycérides (TG) et des Very Low Density lipoprotéines [VLDL]) et une diminution de celui des High Density Lipoproteins (HDL) (Amann & Ritz 2000). En revanche, si le taux de LDL est plus rarement augmenté, ce sont ses perturbations qualitatives qui sont les plus importantes (prépondérance de LDL de type petites et denses, oxydation du LDL) (Mall *et al.* 1990).

D. Microalbuminurie

Il s'agit de l'élimination urinaire d'albumine à un taux anormalement élevé, compris entre 30 et 300 mg/24 h. Ce taux marque le début de l'atteinte rénale du diabète, ou néphropathie diabétique (Parfrey *et al.* 1996). Son apparition n'a pas la même signification selon le type du diabète. En effet, au cours du diabète de type 1, elle survient en général après une dizaine d'années d'évolution, et traduit l'atteinte microangiopathique du rein. Son apparition dans le diabète de type 2 a une signification plus large et en particulier, témoigne d'un risque cardiovasculaire augmenté. Un certain nombre d'auteurs la considère en effet comme le témoin d'une pathologie plus diffuse, la dysfonction endothéliale.

D'autre part, elle dépend également en grande partie de l'existence d'une HTA. Une étude récente (Mall *et al.* 1990) a montré que la présence d'une microalbuminurie était associée à un risque relatif d'évènements cardiovasculaires majeurs doublé chez le patient diabétique, et que par ailleurs, pour chaque augmentation du rapport albumine/créatinine urinaire de 0,4 mg/mmol, ce risque augmentait de 5,9 %.

E. Tabagisme

Le rôle aggravant du tabac, classique dans l'installation et la progression de l'athérosclérose, prend toute son importance pour l'artériopathie des membres inférieurs. Dans la cohorte de l'UKPDS, il y avait 55 % de fumeurs parmi les patients diabétiques classés comme artériopathies à l'inclusion dans l'étude (n = 58), contre 31 % chez les patients indemnes d'artériopathie (n = 4929). Après 6 ans de suivi, parmi les diabétiques ayant développé un artériopathie, 53 % étaient fumeurs actifs, 26 % anciens fumeurs, et 21 % n'avaient jamais fumé, tandis que parmi les diabétiques n'ayant pas développé d'artériopathie, les pourcentages étaient respectivement de 29, 36 et 35 % (Philippe 2004).

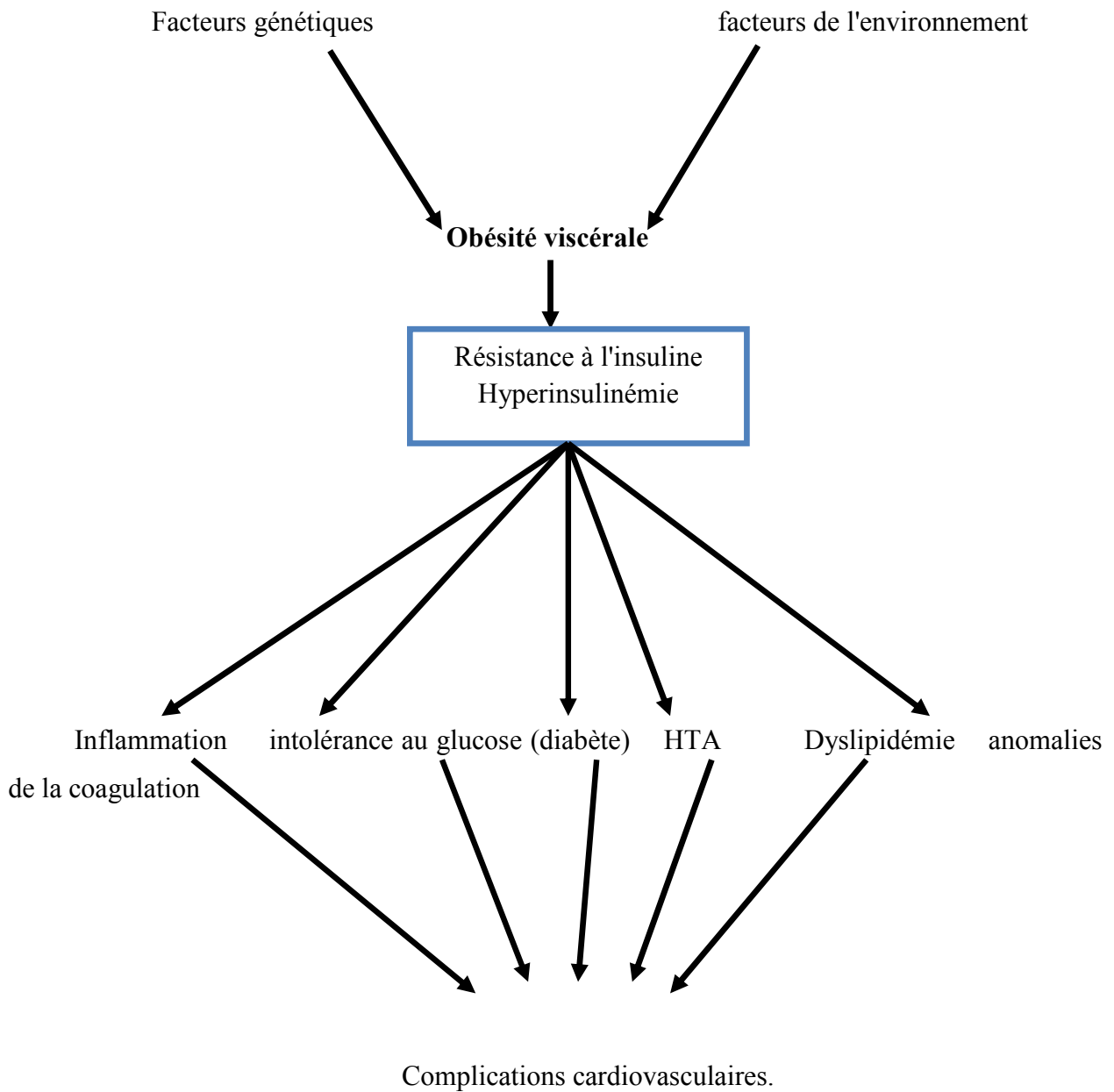


Fig. 7: Facteurs de risques cardiovasculaires du DT2. (Philippe 2004)

2.2.1.2 Physiopathologie de l'atteinte vasculaire

A. Atteinte microcirculatoire

Elle est une complication vasculaire quasi spécifique du diabétique. Elle a pour facteur causal unique l'hyperglycémie. Elle est responsable d'une atteinte capillaire globale (rétine, rein, cœur, muscle, peau). Dans cette atteinte il n'y a pas de lésions occlusives, mais au contraire un élargissement du diamètre des capillaires artériels (Katz *et al.* 1989) et un épaissement de la membrane basale (Siperstein *et al.* 1968) et, bien qu'il ne s'agisse pas de pathologie occlusive, l'épaississement de la membrane basale des capillaires peut altérer les échanges nutritionnels avec le tissu interstitiel. L'atteinte du système nerveux autonome est toujours associée à la microangiopathie (Vayssairat 2002) entraînant des perturbations circulatoires par ouverture des shunts artérioveineux avec comme conséquence un pied chaud, avec dilatation veineuse et une diminution du flux capillaire vers le tissu interstitiel.

B. Atteinte macrocirculatoire

Les sténoses et les occlusions artérielles observées chez les diabétiques sont comparables à celles observées chez les non-diabétiques.

L'artériopathie diabétique ne présente pas de spécificité histologique et elle reconnaît les mêmes facteurs de risque : tabac, HTA, anomalies lipidiques, sédentarité. (Ricordeau *et al.* 2000)

2.2.2 Athérosclérose diabétique

2.2.2.1 Définition et description

L'athérosclérose a une définition anatomique : association d'une sclérose et d'un dépôt lipidique riche en cholestérol (athérome) en foyers (plaques) dans l'intima (couche interne) des artères de gros et moyen calibres. En volume, la sclérose prédomine toujours largement sur l'athérome, dans une proportion d'au moins 3 parts pour une.

Les cellules qui peuplent les plaques appartiennent à 2 familles : cellules musculaires lisses artérielles originaires de la média (couche moyenne), et leucocytes originaires du sang (monocytes-macrophages et lymphocytes T) (Jonasson *et al.* 1986). Une forte proportion de ces cellules est en état stimulé, avec notamment une activité mitotique substantielle (Rekhter & Gordon 1995). Les cellules spumeuses sont des cellules musculaires et des macrophages dont le cytoplasme est truffé de vacuoles lipidiques (Gown *et al.* 1986).

Contrairement à l'end artère normale qui est dépourvue de vaisseaux, l'end artère athéroscléreuse est richement vascularisé par des néovaisseaux développés à partir des vasorum de l'adventice (couche externe) ou directement à partir de la lumière de l'artère (Brien *et al.* 1994).

Elles commencent à se développer très tôt et leur banalité est extrême : le type II existe communément dans l'aorte fatale (Napoli *et al.* 1997) ; la seule bifurcation coronaire gauche (soit quelque 3 centimètres d'artère) présente une lésion athéroscléreuse chez 95 p. 100 des individus âgés de 35 à 40 ans, de nature précoce (types I et II) dans 29 p. 100 des cas, et avancée (types III à VI de Stary) dans 66 p. 100 (Stary *et al.* 1995). L'athérosclérose maladie est heureusement beaucoup moins commune. Elle survient quand la lésion obstrue la lumière artérielle au point de provoquer une ischémie dont l'expression est chronique quand la sténose est lentement progressive, ou aiguë quand l'obstruction est subite. Cette dernière situation est généralement consécutive à une rupture de la plaque qui déclenche toujours la formation d'un thrombus, et parfois celle d'un hématome mural et la survenue d'un spasme. L'incorporation de la matière sanguine (thrombus, hématome) dans les plaques est leur mode habituel de cicatrisation après une rupture qui a ou non entraîné des manifestations ischémiques. Dénommé incrustation, ce phénomène contribue à la progression des plaques.

2.2.3.2 Pathogénie

Les mécanismes de l'athérosclérose sont incomplètement connus. Les hypothèses pathogéniques tendent à se fédérer autour de la théorie inflammatoire. Conçue dans les années 1860 par Rudolf Virchow (Capron 1996) et relancée depuis les années 1970 sous l'impulsion principale de Russell Ross (Ross 1999), l'hypothèse tire son plus solide argument du fait que les plaques présentent les 4 attributs classiques de l'inflammation chronique : sclérose conjonctive, infiltrat monolymphocytaire, prolifération cellulaire, prolifération vasculaire (Capron 1993). L'inflammation est la réaction d'un tissu à une agression. Son objectif est la réparation. Quand l'agression se répète ou se perpétue, l'inflammation devient chronique et peut alors dépasser son but pour devenir source de lésion. Les travaux pathogéniques actuels se consacrent essentiellement aux multiples interactions cellulaires et moléculaires (cytokines et facteurs de croissance, éicosanoïdes, formes activées de l'oxygène, etc.) Qui alimentent le foyer athéroscléreux (Ross 1999). Un exemple souvent mis en avant est l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) qui contribue à la transformation spumeuse des cellules de la plaque. (Fig.8)

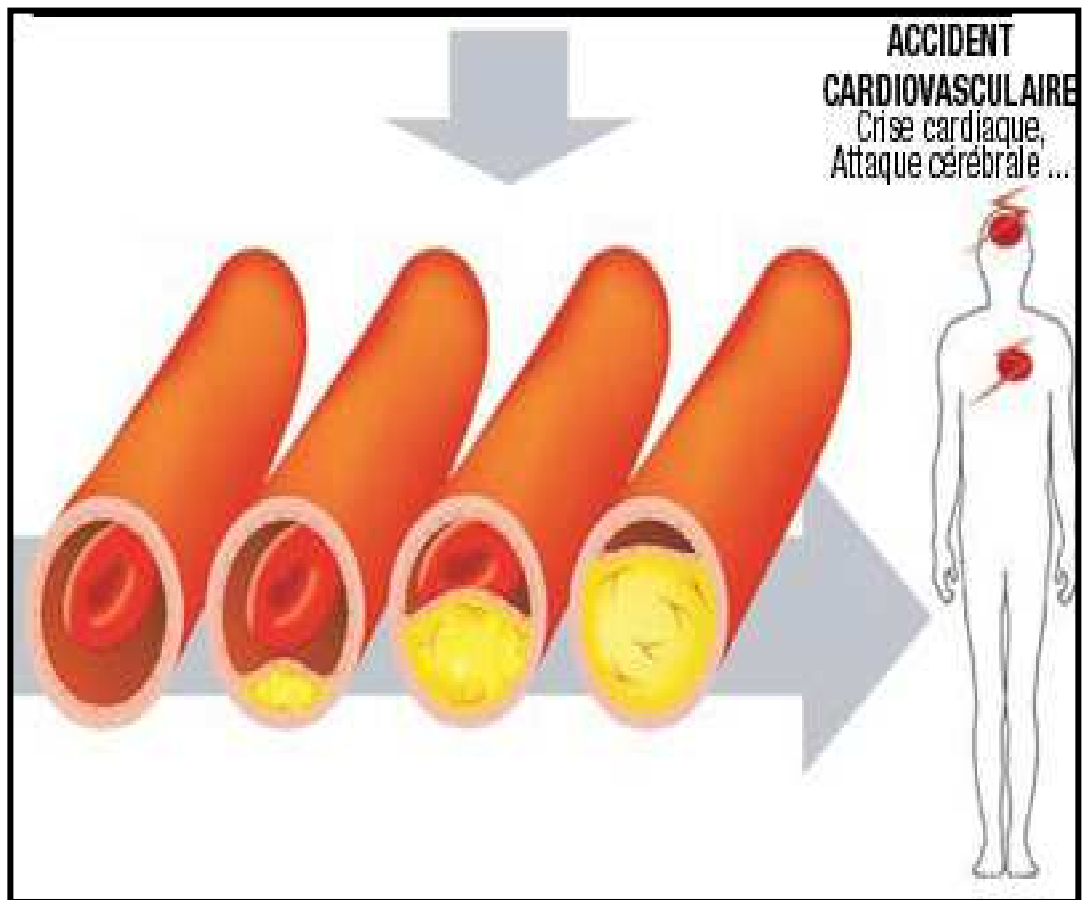


Fig.8: Evolution de l'athérosclérose. [3]

Marqueurs et facteurs de risque

L'épidémiologie identifie des associations entre, d'une part, l'incidence des complications ischémiques de l'athérosclérose (comme, essentiellement, la maladie coronaire) et, d'autre part, l'existence d'états physiologiques (comme l'âge, le sexe masculin ou l'hérédité), d'états pathologiques (comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle ou le diabète) et d'habitudes de vie (comme la consommation de tabac ou la sédentarité). Tous ces marqueurs de risque accèdent au rang de facteurs de risque s'ils sont modifiables et si leur correction diminue l'incidence des complications athéroscléreuses. Le facteur de risque le mieux établi à ce jour est l'hypercholestérolémie. Aucun des facteurs de risque connus ne peut cependant être considéré comme une cause authentique, car aucun n'est nécessaire (au sens de sine qua non) au développement de la maladie (Capron 1999).

2.2.3.3 Causes potentielles

En regroupant des agressions métaboliques (cholestérol), endocrines (hormones sexuelles, diabète), mécaniques (hypertension), toxiques (tabac), dégénératives (vieillesse) et génétiques (hérédité), les marqueurs de risque consomment une bonne part des ressources étiologiques connues pour les maladies humaines, ne laissant que 3 possibilités : la transformation cellulaire, l'altération de l'immunité et l'infection.

Les cellules musculaires des plaques sont groupées en foyers où elles ont toutes la même composition génomique. Partant de ce monotypisme, l'hypothèse monoclonale propose que l'athérosclérose soit liée à une prolifération tumorale autonome de type léiomyomateux, consécutive à une transformation (mutation) cellulaire (Schwartz & Murry 1998). L'intervention de réactions auto-immunes dirigées contre des composants des plaques (LDL oxydées, protéines altérées de matrice extracellulaire, protéines de choc thermique) (Wick *et al.* 1997) est étayée par certaines observations (Scebat *et al.* 1985; Stemme *et al.* 1991) et caricaturée par la maladie coronaire allo-immune des greffons cardiaques (Weis & Von 1997). L'infection suscite actuellement un particulier intérêt dans l'athérosclérose. Si excentriques qu'elles puissent paraître par rapport à l'utile connaissance que nous ont donnée les facteurs de risque, ces voies de recherche méritent toute notre attention. Un enthousiasme naïf n'est certainement pas de mise car les preuves solides manquent encore, mais nous sommes ici au plein creux de l'énigme athéroscléreuse, là où se trouvent les réponses qui viendront tôt ou tard révolutionner notre conception de la maladie, et probablement mettre fin à ses ravages. (Boulton *et al.* 2005)

2.2.4 Artériopathies des membres inférieurs

2.2.3.2 Définition

Le pied diabétique est un problème majeur dans tous les pays tant sur le plan médical que social et économique (Bakker & Riley 2005), au point que la Fédération internationale du diabète en a fait le thème de sa journée annuelle en 2005 (International Diabetes Federation 2010). L'allure « épidémique » que prend l'extension du diabète dans le monde entier avec une augmentation de 200 millions de cas en 2003 à plus de 300 millions en 2025 (Reiber & Master 2008) fait que ce problème ne fera que s'amplifier si des mesures préventives énergiques ne sont pas prises.



Fig.9 : l'Artériopathie des membres inférieurs.(Fredenrich *et al.* 2004)

Il existe une association nette entre diabète et prévalence accrue d'artériopathie des membres inférieurs (AMI).

Les patients diabétiques ont quatre à six fois plus souvent une AMI que les non diabétiques. (Sonnville *et al.* 1997) Dans une étude rétrospective portant sur 1000 patients hospitalisés pour une AMI, (Williams & Airey 2000) 17 % des patients étaient diabétiques. Dans l'étude CODIAB (Reiber & McFarland 2006) incluant 427 patients diabétiques de type 2 19,4 % des patients présentaient une AMI, dont 6,3 % une forme sévère (claudication intermittente ou stades plus sévères). La durée d'évolution, la sévérité du diabète et l'âge sont corrélés à l'incidence et à la gravité de l'ami. Dans l'étude CODIAB, la prévalence de l'ami chez des diabétiques âgés de moins de 54 ans mais avec une durée d'évolution du diabète de plus de 15 ans, était similaire à celle des diabétiques de plus de 54 ans dont le diabète datait de 5 ans au plus.

Environ 5 % des diabétiques présentent une lésion chronique du pied. (Van & Lavery 1997) On estime que 30 à 70 % des amputations non traumatiques des membres inférieurs concernent les diabétiques. (Fosse *et al.* 2006)

Le coût des lésions du pied diabétique est difficile à évaluer précisément. (Bakker & Riley 2005) Le coût moyen annuel des hospitalisations pour des lésions ne conduisant pas à une

amputation était estimé (il y a déjà 10 ans) à 1200 millions de francs, 1500 en tenant compte des suites. Le coût des amputations était évalué lui à 500 millions de francs, 800 en incluant les suites (rééducation surtout).

Une équipe a calculé qu'éviter neuf amputations de jambe permettait de rémunérer pendant 1 an trois médecins, cinq infirmières, une diététicienne, une secrétaire et trois aides-soignantes. (International Working Group on the Diabetic Foot 2007) Enfin, les hommes payent un lourd tribut à l'ami : elle touche deux hommes pour une femme chez les diabétiques, alors que ce ratio est de dix hommes pour une femme non diabétique. (Tescic *et al.* 2006)

2.2.3.3 Épidémiologie des amputations des membres inférieurs chez le diabétique

Les chiffres sont ici particulièrement variables selon les publications, non seulement en raison des facteurs cités précédemment mais également du manque d'homogénéité de l'expression des résultats. Ainsi une augmentation apparente de l'incidence des amputations rapportée à la population globale peut-elle masquer une véritable diminution en la rapportant à la population diabétique, l'augmentation de cette dernière étant proportionnellement plus importante que la croissance démographique (Calle *et al.* 1997). Cependant, même exprimées sous la même forme avec des méthodologies d'enquête voisine, force est de constater les immenses variations rapportées dans la littérature : ainsi, l'incidence la plus faible est-elle observée dans un district médical de Madrid (The Global Lower Extremity Amputation Study Group 2000) et au Japon (Valway *et al.* 1993) et la plus forte chez certaines tribus indiennes d'Amérique (Richard & Schuldiner 2010).

2.3 Micro-angiopathies

2.3.1 La Néphropathie diabétique (complications rénales)

Vingt à 30% environ des patients diabétiques de type 2 développent une microalbuminurie. Vingt à 40 % de ceux-ci évoluent vers une maladie rénale avérée assortie d'une macroalbuminurie. Et parmi ces derniers, 20% évolueront vers l'insuffisance rénale. Ce pourcentage est relativement limité car la majorité des patients décèdent de problèmes cardio-vasculaires avant la survenue de l'insuffisance rénale. [4]

2.3.1.2 Epidémiologie

La néphropathie diabétique (ND) se développe classiquement chez 30 % des patients diabétiques de type 1, après 10 à 25 ans d'évolution. En l'absence de prise en charge, le délai entre la survenue d'une néphropathie incipiens (microalbuminurie) et la survenue de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est de 10 à 15 ans. On note une diminution nette puis une stabilisation de l'incidence de la ND chez les diabétiques de type 1 sur les dernières décennies.

Contrairement à la rétinopathie diabétique qui concerne 100% des diabétiques de type 1 après 30 ans d'évolution d'un diabète déséquilibré, la ND concerne 30% d'entre eux. Cela s'expliquerait par des facteurs de susceptibilité ou de protection génétique. (Wens *et al.* 2005)

2.3.1.3 Dépistage de la microalbuminurie

Le premier signe indicatif d'une néphropathie est l'apparition de quantités faibles mais anormales d'albumine dans les urines (microalbuminurie). Chaque année, cette microalbuminurie doit être contrôlée. La mesure peut se faire de différentes manières mais, en général, on conseille de faire effectuer en laboratoire une mesure de la microalbuminurie et de la créatinine sur un échantillon d'urine du matin (première miction après le lever) . On parle de microalbuminurie lorsque l'excrétion d'albumine est > 30 mg/g de créatinine. Ce test est remboursé pour les patients diabétiques. (Marie 2008). (Fig.10)

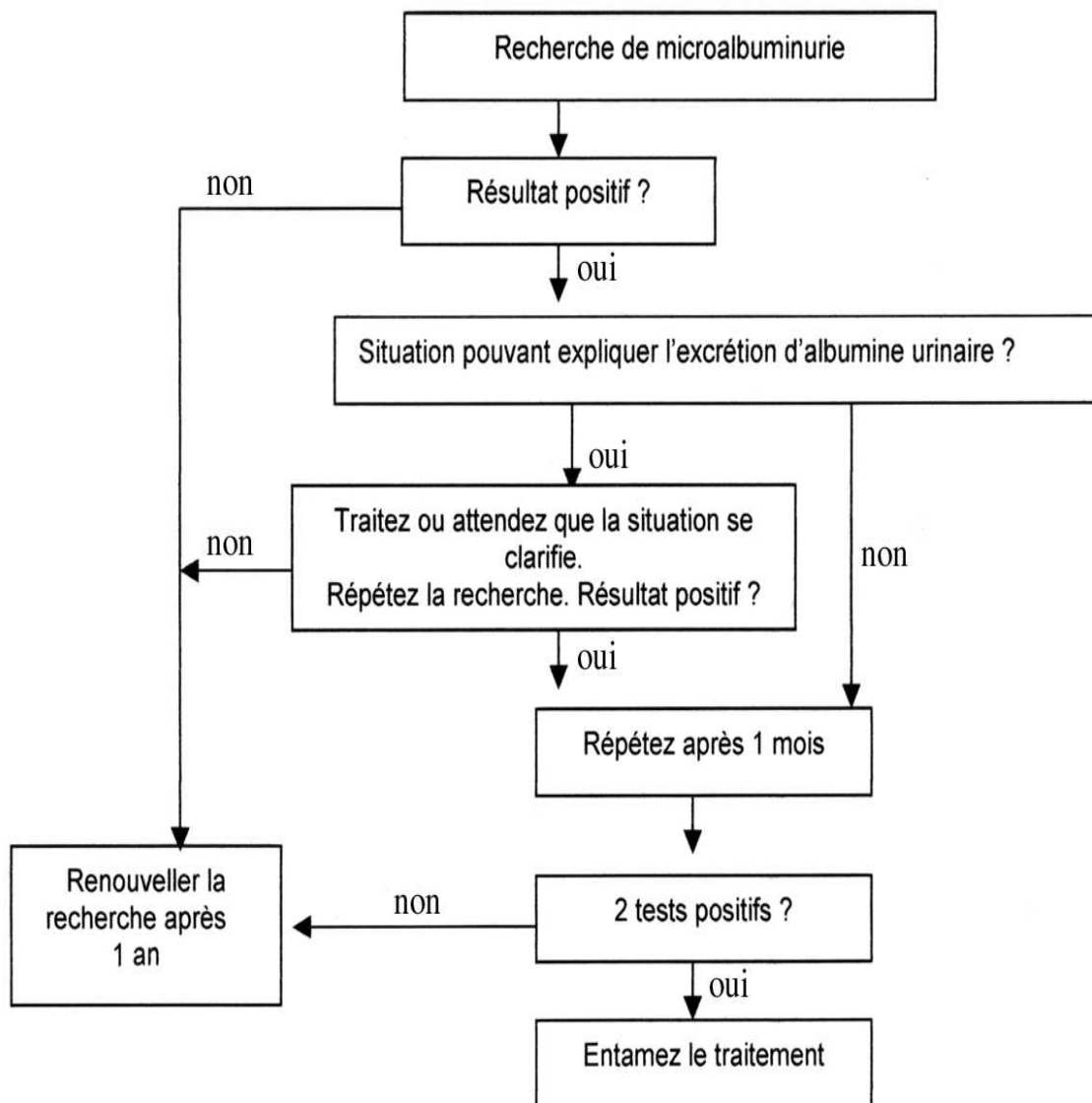


Fig. 10: Schéma de suivi pour la microalbuminurie. (Marie 2008)

En raison des concentrations variables d'albumine dans les urines, ce test doit être répété et trouvé positif une seconde fois pour pouvoir poser le diagnostic de microalbuminurie persistante.

Une série de facteurs (infection des voies urinaires, effort physique, fièvre et décompensation cardiaque) peuvent générer un faux résultat positif.

Chez tout patient diabétique de type 2 traité pharmacologiquement, il faudra contrôler annuellement le taux de créatinine plasmatique. En fonction de la détérioration de la fonction rénale on pourra alors adapter en temps utile le traitement médical.

2.3.1.4 De la physiopathologie à la thérapeutique

La néphropathie diabétique (ND) représente une des complications à long terme les plus graves du diabète. La néphropathie associée au diabète de type II est actuellement la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale en Europe, mais aussi celle dont l'incidence augmente le plus (Adler *et al.* 2003). En effet, la multiplication des cas d'obésité liée au mode de vie occidental, ainsi que le vieillissement de la population dans ces même pays, s'accompagnent d'une augmentation majeure de l'incidence du diabète de type II. De plus, l'allongement de la survie - notamment cardiovasculaire – permet à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement. Aux Etats-Unis, les diabétiques représentent plus de la moitié des nouveaux dialysés, et parmi eux, plus de la moitié sont des diabétiques de type II. En Europe, la tendance est similaire avec une ou deux décennies de retard (Singh *et al.* 2005). On estime à 2 millions le nombre de personnes diabétiques en France, dont 85 % sont des diabétiques de type II. Cette pathologie constitue donc un problème majeur de santé publique (par exemple le coût annuel des dépenses de santé liées à la ND aux Etats-Unis est estimé à 20 milliards de dollars ce qui justifie d'y consacrer un effort de recherche important. (Johan *et al.* 2005).

L'atteinte rénale du diabète, qu'il s'agisse de la forme insulino-dépendante (DID) ou non insulino-dépendante (DNID), est caractérisée par des altérations fonctionnelles et morphologiques qui évoluent en deux phases.

L'étape initiale, réversible, est caractérisée par une hypertrophie des reins et des glomérules associée à une hyperfiltration glomérulaire et une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine. Plus tard, se développe une sclérose glomérulaire caractérisée par un épaississement des membranes basales et une expansion mésangiale avec accumulation de protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I et IV) (Fig.11).

Cette glomérulosclérose est accompagnée d'une fibrose interstitielle. Ces lésions, associées à une protéinurie abondante, s'accompagnent d'un déclin de la fonction de filtration glomérulaire évoluant vers une insuffisance rénale progressive et irréversible.

On note un élargissement des aires mésangiales et un épaississement des membranes basales glomérulaires par des dépôts amorphes, positifs au trichrome (A), au PAS (B) et surtout à la coloration rouge Congo (C), qui confirme le diagnostic d'amyloïdose. Les dépôts le long des membranes basales sont endo-membraneux ; dans d'autres cas, ils peuvent se situer sur le versant externe et prendre un aspect «peigné».(Marie 2008) (Fig.12)

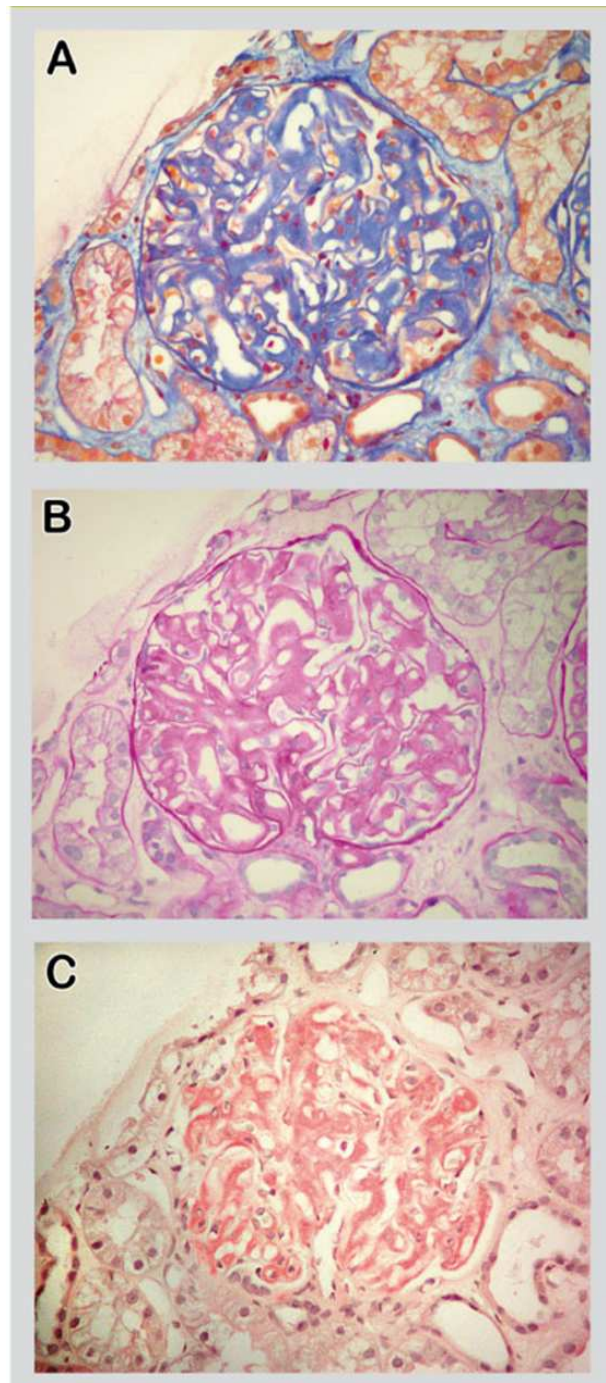
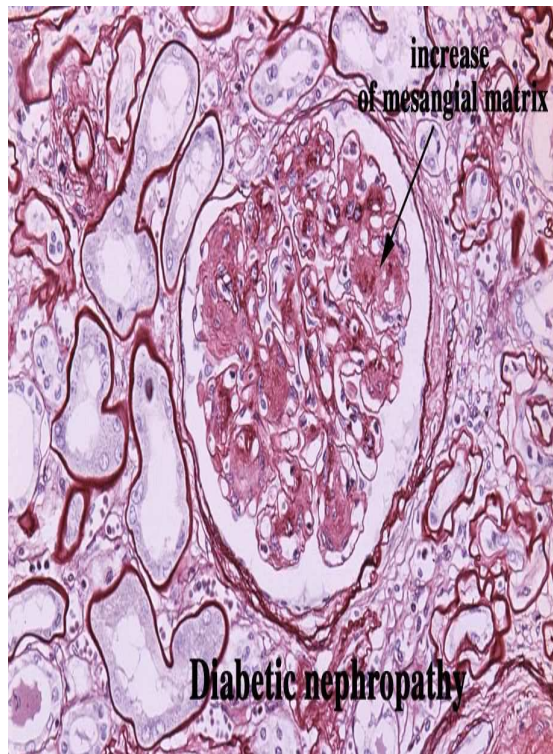


Fig.11 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique (coloration à l'acide périodique de Schiff, PAS, Grossissement x400). (Malvaux 2008 ; Anne-P 2010)

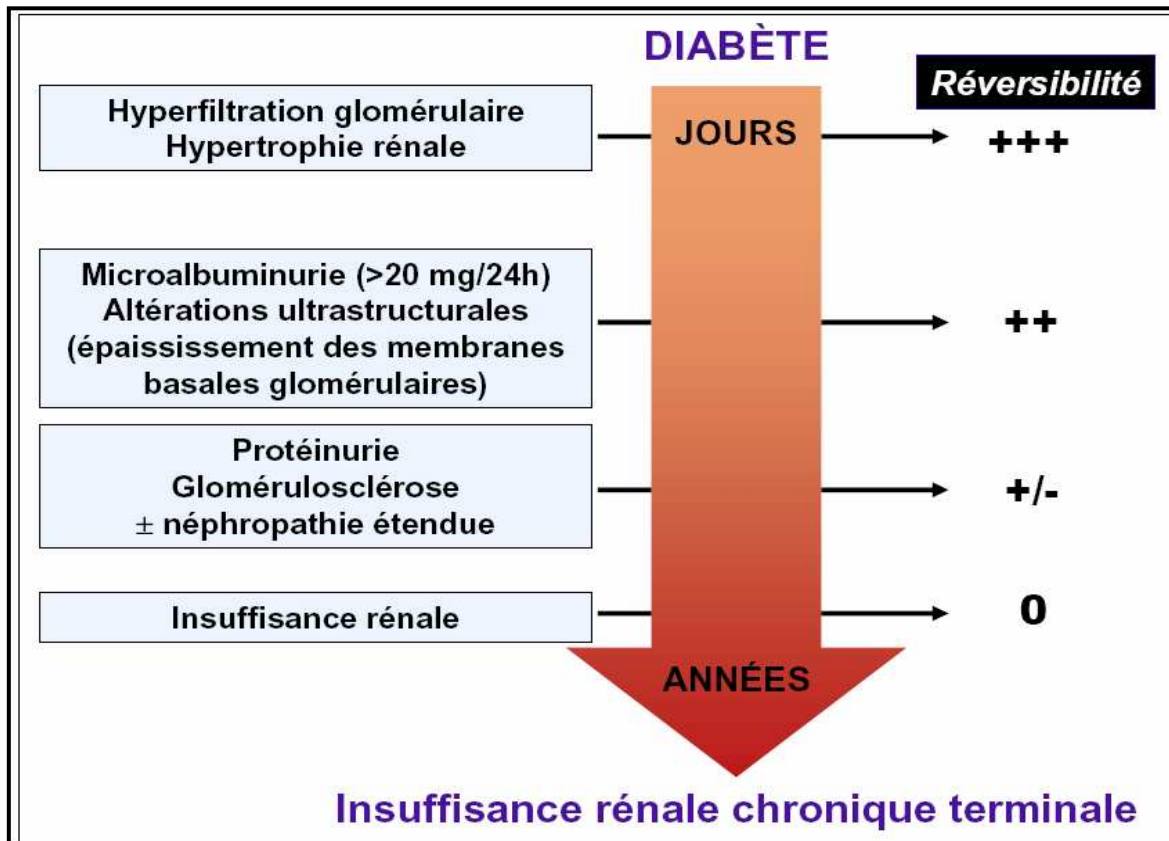


Fig.12 : Evolution de la néphropathie diabétique chez l'Homme. (Marie 2008)

2.3.1.4 Stress Oxydatif Comme Médiateur Commun

Au moins cinq grands mécanismes moléculaires sont impliqués dans les lésions vasculaires et rénales activées par l'hyperglycémie :

- l'augmentation du flux de la voie des polyols ;
- l'augmentation du flux de la voie des hexosamines ;
- l'activation du facteur de transcription NF-B ;
- l'augmentation de la production de produits terminaux de glycation avancée (AGE) ;
- la stimulation de la synthèse de l'Ang II et ;
- l'activation de la voie de la protéine kinase C (PKC) (Fig.13).

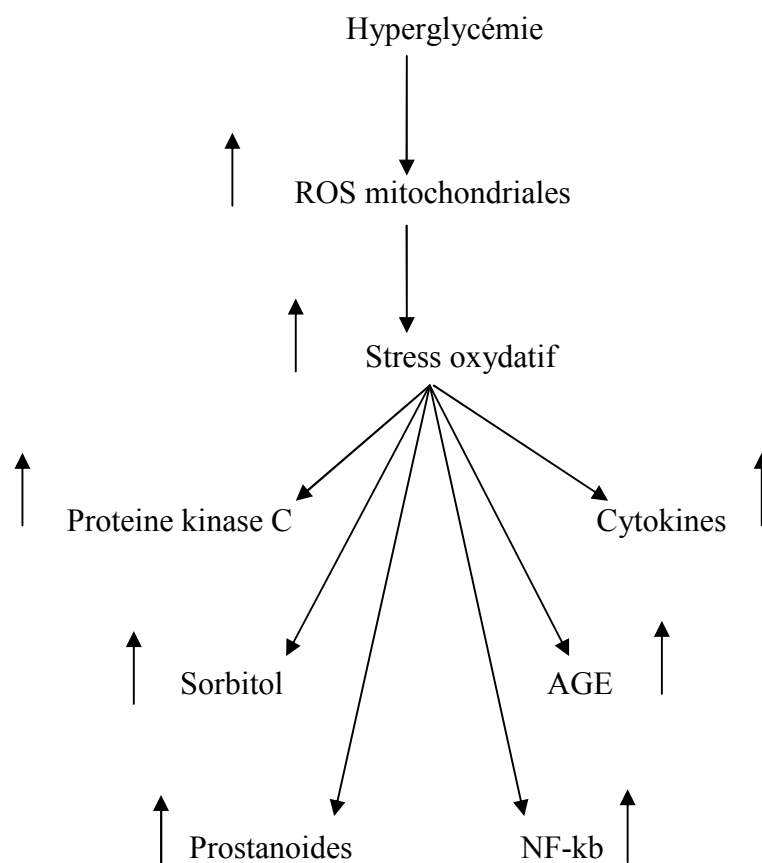


Fig.13 : Formes réactives de l’oxygène (ROS) agissant comme médiateur commun des effets physiopathologiques de l’hyperglycémie.

(L’augmentation de la capture du glucose dans les cellules stimule la production mitochondriale de ROS). (Philippe 2004)

2.3.1.5 Facteurs de risque pour la ND

➤ L’hyperglycémie

Le mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du risque de ND. Chez le diabétique de type 1, l’étude du DCCT (1993) a montré que le risque de développer une microalbuminurie était réduit de 43% dans le groupe traité intensivement par rapport au groupe traité conventionnellement (hba1c inférieure de 2 points en moyenne dans le groupe intensifié, sur une période de 6,5 ans). Le risque de survenue d’une protéinurie était quant à lui réduit de 56 % par le traitement intensif.

Sur le plan physiopathologique, l'hyperglycémie chronique conduit, par le biais du stress oxydatif, à une vasodilatation de l'artériole afférente et la sécrétion de facteurs de croissance, qui entraînent une hypertrophie glomérulaire.

➤ **Les facteurs génétiques**

Un mauvais contrôle glycémique est un facteur nécessaire, mais non suffisant pour le développement d'une pathologie rénale. Selon les études, quelque soit le type de diabète 50 à 80 % des patients diabétiques ne développeront jamais de néphropathie diabétique. De plus, la prévalence de la ND est plus élevée (40%) dans les populations hispaniques et asiatiques.

Ceci permet de penser que les altérations rénales surviennent sur un terrain favorisant particulier. Ce terrain fait intervenir une prédisposition familiale ou ethnique qui a motivé la recherche de gènes candidats principalement chez le diabétique de type 1.

Au total, il existe des données génétiques préliminaires permettant d'espérer, avec le développement de la biologie moléculaire, l'amorce d'un dépistage génétique des sujets à haut risque pour cette complication fréquente et redoutable qu'est la ND.

➤ **Le tabac**

Il a été montré que le tabac constituait un facteur de risque indépendant de développement d'une albuminurie chez les adolescents diabétiques de type 1 normotendus. Une étude récente a étendu ces résultats aux patients néphropathiques, hypertendus, bien contrôlés et bénéficiant d'une insulinothérapie optimisée. Elle a retrouvé, après une année de suivi, une aggravation de la néphropathie chez 53% des patients fumeurs contre seulement 11 % des non fumeurs. Le tabac semble donc représenter un facteur de risque important de déclenchement ou d'aggravation d'une ND. Il est donc fondamental, outre le contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, de limiter la consommation tabagique chez les patients diabétiques.

2.3.1.6 Histoire naturelle de la néphropathie diabétique

Le Stade 1 correspond à une phase d'hypertrophie rénale et d'hyperfiltration. Il est caractérisé par une hyperfiltration glomérulaire présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins.

Le Stade 2 correspond, dans la majorité des cas, à une phase latente ou silencieuse. Il débute après quelques années d'évolution du diabète et peut persister plusieurs décennies. Il est caractérisé par l'apparition de lésions histologiques rénales minimales, sans traduction clinique.

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

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

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

Une manière simplifiée de schématiser l'évolution consiste à distinguer seulement deux phases successives :

Une phase préclinique (stades 1 et 2) caractérisée par l'absence d'albuminurie. Le DFG est élevé ou normal.

Une phase clinique (stades 3 à 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie Le DFG est d'abord normale, puis tend à diminuer progressivement. [5]

Tableau 3: Classification de la néphropathie diabétique. (Marie 2008)

	Clinique	Albuminurie	TA	F.G ml/mn
Stade 1	Hypertrophie Hyperfonction Gros reins	Normale	Normale	A environ 160 ↑ de 20 à 50%
Stade 2	Stade silencieux Gros reins	Normale ↑ à l'effort et au stress	Normale	Elevée au retour à la normale
Stade 3	ND incipiens ou débutante ou microalbuminurie	20 → 70 µg/mn 70 → 200 µg/mn	Modérée A effort	Tôt à environ Tard à environ
Stade 4	N.D clinique : Protéinurie permanente	>200 µg/mn	HTA souvent constante	variable
Stade 5	Urémique : IRC évoluée	diminuée	HTA contrôlée	

2.3.2 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique demeure encore et toujours la cause la plus fréquente de cécité acquise dans le groupe d'âge des 25 à 75 ans. Une régulation stricte de la glycémie et de la tension artérielle permet de prévenir la rétinopathie ou d'en freiner la progression. [6]

Au moment du diagnostic de diabète de type 2, 20 % des patients présentent déjà des lésions imputables à la rétinopathie car souvent, à ce stade, le diabète est déjà présent depuis des années.

La rétinopathie diabétique est caractérisée par des microanévrismes, hémorragies, exsudats, modifications veineuses, néovascularisation et épaissement de la rétine. Ces éléments peuvent endommager tant la rétine périphérique que la macula, voire les deux. Suivant la gravité, on distingue la rétinopathie non proliférative (légère, modérée à grave) et la rétinopathie proliférative. Lorsque la macula (la zone de la vision centrale) est touchée, on parle de Maculopathie.

En dehors des stades de rétinopathie non proliférative légère à modérée, les autres cas nécessitent une attention et une prise en charge urgentes.

La rétinopathie est favorisée par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale.

Son traitement précoce (au laser) peut en freiner ou en stabiliser l'évolution dans plus de la moitié des cas (Evans *et al.* 1996).

2.3.2.1 Physiopathologie

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. Elle fait partie des complications microangiopathique du diabète. Sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. La rétinopathie menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée. Inversement, plusieurs articles ont prouvé qu'un excellent contrôle glycémique prévient ou retarde la rétinopathie. Il est donc prouvé que maintenir à long terme un taux correct d'hba1c (inférieure à 150 % de la normale) met à l'abri des complications microvasculaires dont fait partie la rétinopathie.

Quel que soit le taux initial d'HbA1c, obtenir un abaissement de 2 % diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique de 60 %.

L'hyperglycémie chronique est en effet responsable de perturbations précoces de la microcirculation avec sur le plan fonctionnel :

- une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaires.
- une perte de l'autorégulation hémodynamique avec vasoplégie artériolaire d'amont. Cette vasodilatation pourrait être secondaire, au niveau de la rétine, à une situation métabolique de pseudo-hypoxie tissulaire avec production de radicaux libres de l'oxygène.
- une tendance thrombogène avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales et une augmentation de la viscosité sanguine.

L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique. Inversement, le glaucome primitif et la myopie sévère sont des facteurs protecteurs reconnus de la rétinopathie diabétique sévère. (UKPDS 2004) (Fig.14)



Rétinopathie minime



Rétinopathie modérée

Fig.14: Rétinopathie minime et rétinopathie modérée. [6]

2.3.2.2 Diagnostic

La rétinopathie diabétique se développe à bas bruit sans que le malade ne perçoive pendant longtemps aucun symptôme. La baisse de l'acuité visuelle témoigne donc de lésions très avancées qu'il ne saurait être question d'attendre. Il est donc essentiel que tout patient diabétique reçoive une éducation sur la nécessité d'effectuer un dépistage des lésions rétinienne par un examen systématique annuel du fond d'œil.

Dans le cas du diabète non insulino-dépendant, le diagnostic étant fréquemment fait avec plusieurs années de retard, l'examen du fond d'œil permet de découvrir dans environ 20 % des cas, des lésions préexistantes justifiant une angiographie rétinienne.

Dans le cas du diabète insulino-dépendant de début brutal, on peut se contenter pendant les premières années d'un contrôle annuel du fond d'œil, la première angiographie rétinienne étant réalisée après 5 ans d'évolution de la maladie.

Lorsque le fond d'œil est normal, l'angiographie rétinienne n'est plus répétée systématiquement.

2.3.2.3 Evolution

Le fond d'œil annuel complété si nécessaire par l'angiographie rétinienne permet le dépistage et la classification de la rétinopathie. Celle-ci se développe sur deux modes évolutifs, fréquemment associés : d'une part, l'ischémie, d'autre part, l'œdème.

➤ L'ischémie

Elle se traduit par la présence d'hémorragies intra-rétiniennes, de territoires non perfusés vus à l'angiographie, de nodules cotonneux témoignant d'une obstruction artériolaire, d'anomalies du calibre veineux, de néovaisseaux intrarétiniens puis prérétiniens, et notamment prépapillaires, responsables d'hémorragies intravitréennes provoquant le développement d'une fibrose tirant sur la rétine et finissant par la décoller.

➤ L'œdème

Il peut être responsable d'exsudats durs prédominants au pôle postérieur. La Maculopathie œdémateuse est une des causes de perte de l'acuité visuelle du diabétique. Son développement est corrélé à l'équilibre glycémique jugé sur hba1c et à la pression artérielle diastolique. (Grimaldi 2000)

2.3.3 La neuropathie diabétique

La moitié environ des patients diabétiques présentent après 25 ans une neuropathie directement liée au niveau de contrôle métabolique, susceptible de causer une morbidité grave.

La forme la plus fréquente est une atteinte de l'innervation sensible distale avec paresthésies, douleur et, au bout du compte, une sensibilité diminuée, généralement symétrique dans les jambes. De leur côté, les nerfs moteurs (parésie) et le système nerveux autonome (impuissance, gastroparésie, hypotension orthostatique, rétention urinaire etc.) Peuvent également être touchés.

Une neuropathie sensitive dans les membres inférieurs provoque une forte augmentation du risque de lésions diabétiques du pied. Comme, souvent, les patients ne se rendent pas compte de la diminution de la sensibilité dans les pieds, un dépistage s'impose. En outre, une neuropathie avancée est irréversible. (Wens *et al.* 2005)

2.3.3.1 Facteurs favorisants

Les facteurs déterminant la survenue de la neuropathie diabétique sont d'abord l'équilibre glycémique et la durée du diabète, comme pour la rétinopathie et la glomérulopathie. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on parle de triopathie diabétique pour définir l'atteinte « œil pied - rein ».

Mais il existe assez fréquemment des neuropathies diabétiques isolées sans rétinopathie ni glomérulopathie, compliquant le plus souvent un diabète apparemment pas trop mal équilibré ou des neuropathies révélant un diabète méconnu ou même un diabète d'apparition récente. Force est alors de penser qu'il existe des facteurs de susceptibilité aujourd'hui imparfaitement connus. On retient toutefois :

- l'âge, la majorité des neuropathies diabétiques survenant après l'âge de 50 ans. Il est possible que le vieillissement « physiologique » axonal crée une susceptibilité à l'hyperglycémie.
- le sexe masculin
- la grande taille (peut être en raison de la longueur des fibres nerveuses)
- un alcoolisme associé (parfois d'ailleurs responsable d'une pancréatite chronique calcifiante et de troubles nutritionnels).
- des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutrition)

- une ischémie par artérite des membres inférieurs pouvant expliquer l'asymétrie de l'exploration fonctionnelle neurophysiologique d'une polyneuropathie diabétique

- enfin des variations rapides de l'équilibre glycémique, en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peut être l'occasion d'une « décompensation » d'une neuropathie. (Grimaldi 2000)

2.3.3.2 Dépistage

Le dépistage doit principalement être axé sur :

- Une anamnèse ciblée des nerfs sensitifs (paresthésies, douleurs, absence de sensibilité, plaies des pieds), des nerfs moteurs (parésie) et des nerfs autonomes (impuissance, gastroparésie, hypotension orthostatique, rétention urinaire) ;

- L'examen clinique des pieds : examen visuel minutieux et test de la sensibilité à l'aide d'un monofilament.

Une électromyographie (EMG) ne se justifie pas en tant qu'examen de dépistage de la neuropathie périphérique.

L'EMG peut être parfaitement normale en présence d'une neuropathie sensitive douloureuse et fournit des informations insuffisantes sur le risque de lésions diabétiques du pied. (Wens *et al.* 2005)

Chapitre II: Etude pratique

Patients et méthodes

2. Patients

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive incluant tous les diabétiques de type 2 en consultation ou hospitalisés entre janvier et octobre 2010 dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC).

2.1 Critères d'inclusion

Cette étude a été réalisée sur un échantillon de personnes diabétiques de type 2. Il s'agit d'une population inclus une seule fois dans une telle étude. L'échantillonnage a visé les deux sexes des sujets âgés de 20 à 85 ans.

1.1 Critères d'exclusion

Tous les sujets présentant un diabète de type 1 et ceux dont aucune date de découverte du diabète n'est mentionnée.

2. Méthodologie

2.1 Questionnaire et enregistrements

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné, en étudiant les dossiers médicaux des patients (Annexe 1). Cela a permis d'une part, de rassembler les informations concernant les sujets (nom, prénom, âge, sexe, profession, résidence, vie sociale) et la date de découverte du diabète et d'autre part, de faire ressortir la notion d'hérédité diabétique, les antécédents personnels et familiaux du malade, les traitements déjà reçus et d'autres symptômes en rapport avec le diabète (les complications)

2.2 Données quantitatives

Nous avons récupéré les données quantitatives des caractéristiques sociodémographiques des patients de type : poids, taille, tour de taille (IMC) et les dosages de la glycémie à jeun, Hb1AC, l'urée, les triglycérides et le cholestérol total de chaque patient.

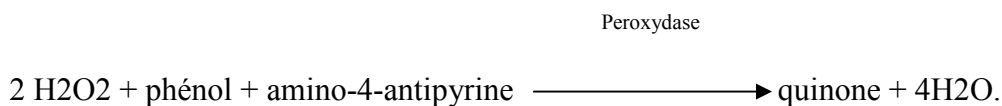
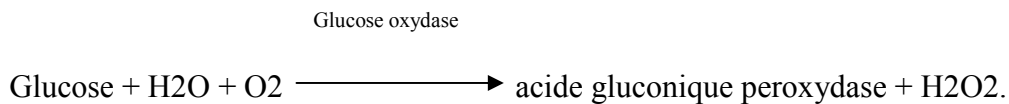
Toutes les données sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom associés à la numérotation 1, 2, 3, 4,.... Sur chaque questionnaire, sont mentionnés le numéro de dossier et la date de prélèvement.

2.3 Méthodes de dosage des paramètres biologiques

L'analyse de tous les paramètres biologiques ont été effectués au laboratoire d'analyses biochimiques au niveau du CHU en utilisant les automates : **Roche Hitachi 912**, **Technicon RA-500**, ionogramme **Easy lyte Plus** et spectrophotomètre **BioSystems**.

A. La glycémie

❖ **Principe** : la glycémie a été déterminée par la technique enzymatique colorimétrique au glucose oxydase et peroxydase (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) qui se base sur les réactions suivantes :



Cette méthode est plus sensible et plus spécifique que la technique à l'orthotoluidine.

❖ **Mode opératoire** : Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum ou le plasma humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux du patient doit être faite à jeun. Le sang est prélevé sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

Les réactifs utilisés sont commercialisés sous forme prêts à l'emploi dont il faut suivre le protocole fixé par le fabricant. Les coffrets contiennent les réactifs suivants :

- ✓ Réactif 1: Tampon phosphate pH 7,4 100 mmol/l + Phénol 10 mmol/l.
- ✓ Réactif 2: Glucose oxydase > 10 000 U/l + Peroxydase > 600U/l. + Amino4 antipyrine 0,27 mmol/l.
- ✓ Etalon : n = 1g/l = (5/56 mmol/l).

Dissoudre le réactif 2 dans le réactif 1 pour obtenir la solution de travail qu'il faut ajouter à l'échantillon et lire les densités optiques (DO) des spécimens après 10 minutes d'incubation à 37°C ou 20 minutes à la température ambiante ;

Calcul : Glucose (g/l) = DO échantillon x n / DO étalon .dont n = Concentration de l'étalon glucose en g/l,

La glycémie varie en fonction de l'activité de l'individu, de l'apport alimentaire, lors du jeun, et pendant la grossesse. Les valeurs de référence sont de 0,7-1,05 g/L, 3,89 - 5,84 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement.

B. Hémoglobine glyquée

❖ *Principe* : La durée de vie des globules rouges est de 120 jours, et se renouvellent régulièrement. Au moment de leur production, l'hémoglobine glyquée est proportionnelle à la concentration de glucose. L'hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1c) traduit donc une moyenne de la glycémie dans les 2-3 mois qui précède l'examen.

Cet examen est donc important pour estimer l'efficacité des traitements antidiabétiques sur 2-3 mois.

❖ *Mode opératoire* : le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse en général au pli du coude. L'HbA1c a été dosée par une technique de chromatographie liquide à haute pression (CLHP) à l'aide de l'analyseur Diastat (BioRad, France), avec les réactifs et selon les recommandations du fabricant.

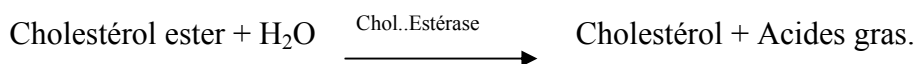
L'hémoglobine glyquée représente de 2,5 à 6% de l'hémoglobine totale. Sa valeur augmente chez les diabétiques non ou mal équilibrés. En cas d'insuffisance rénale, le taux d'HbA1C peut être légèrement augmenté. Cette valeur diminue dans les hypoglycémies répétées et les anémies régénératives

C. Cholestérol total

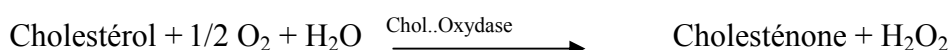
❖ *Principe* : Le cholestérol est stéroïde-dépendant pour le renouvellement et la synthèse des membranes de toutes les cellules de l'organisme. Le foie joue un rôle essentiel dans sa fabrication. Le cholestérol entre dans la synthèse de plusieurs hormones stéroïdes et vitamines. Il est largement répandu dans les cellules animales mais il est absent des graisses végétales.

Le cholestérol total est dosé par la méthode enzymatique colorimétrique au cholestérol oxydase et peroxydase (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) selon les réactions suivantes :

Les esters de cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par le cholestérol estérase qui les décompose en cholestérol et en acides gras libres.



Le cholestérol est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase pour former du cholesténone et peroxyde d'hydrogène.



Le peroxyde d'hydrogène se combine avec l'acide hydroxybenzoïque (phénol) et 4-Aminoantipyrine pour former Quinoneimine rose (un chromophore mesuré à 500 nm par spectrophotométrie). Cette méthode est linéaire jusqu'à 6 g/L et la couleur est stable au moins deux heures.

❖ **Mode opératoire :** Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite chez le sujet à jeun depuis au moins douze heures. Le sang est prélevé sur héparinate de lithium qui peuvent être congelés à moins 20°C pendant 3 mois. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation. Il faut séparer le plus rapidement possible le sérum ou le plasma du culot globulaire (dans les 2 heures qui suivent le prélèvement). Il faut signaler toute prise de médicament hypolipidémiant

Il faut s'assurer avant emploi que les réactifs et les échantillons sont à la température ambiante pendant 10 à 20 minutes.

La méthode est linéaire jusqu'à 5g/l. si la concentration en cholestérol est supérieure à cette valeur, il faut recommencer le dosage sur un échantillon dosé au 1/2 avec une solution de Na cl à 9g/l, en n'oubliant pas de tenir compte de cette dilution avant de rendre le résultat qui sera multiplié par 2.

Blanc	Réactif	Etalon	Echantillon
Echantillon	----	----	10µl
Etalon	----	10µl	---
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

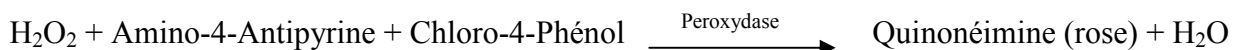
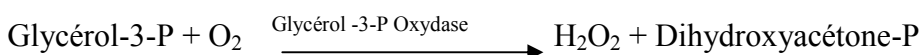
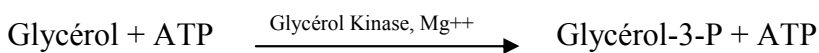
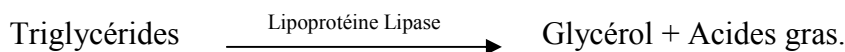
Mélanger et lire les densités optiques des spécimens après incubation de 5 minutes à 37°C à 500nm et le calcul du cholestérol (g/l) = (DO échantillon / DO étalon) * n.

n= concentration de l'étalon cholestérol en g/l.

Les valeurs de référence sont de 1,4 – 2,2 g/L pour l'adulte, 1 – 1.5 g/L pour le nourrisson. Ces valeurs varient légèrement avec l'âge et le sexe et augmentent chez la femme pendant la grossesse et après un apport trop riche en matière grasse. Elles peuvent diminuer en cas d'insuffisance hépatique, hyperthyroïdie, malnutrition et maladie métabolique congénitale

D. Triglycérides

❖ **Principe :** Les triglycérides sont hydrolysés rapidement et complètement en glycérol et acides gras à une lipoprotéine- Lipase de microorganisme. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone- phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4-antipyrine et le chloro-4-phénol avec formation d'un dérivé coloré rose. L'intensité de la coloration du complexe (Quinonéimine) mesurée à 500 nm, est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans l'échantillon.



❖ **Mode opératoire :** les triglycérides sont dosés chez un sujet à Jeun depuis 12 heures environ. Le prélèvement se fait sur le sérum ou le plasma recueilli sur héparinate de lithium qui peuvent être congelés à moins 20°C pendant 3 mois. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation. Il faut séparer le plus rapidement possible le sérum ou le plasma du culot globulaire (dans les 2 heures qui suivent le prélèvement). Il faut signaler la prise de tout médicament hypolipidémiant.

Les réactifs utilisés sont commercialisés sous une forme prête à l'emploi dont il faut suivre le protocole fixé par le fabricant. Les coffrets contiennent les réactifs suivants :

- ✓ Réactif 1 : Tampon pH 7/2 50 mmol/l + Chloro-4-phénol 2 mmol/l.
- ✓ Réactif 2: Lipoprotéine lipase > 150 000 U/l + Glycérokinase > 800 U/l + Glycérol-3-phosphate oxydase > 4000 U/l + Peroxydase >440UI/l +Amino4 antipyrine 0.70 mmol/l +ATP 0.30 mmol/l.
- ✓ Etalon : n = 2g/l = (2,28 mmol/l).

Dissoudre le réactif 2 dans le réactif 1 pour obtenir la solution de travail dont la stabilité est de 1 semaine à 20-25°C et de 1 mois à +4°C. Ajouter le Blanc R, ou l'échantillon (10µl) à 1ml solution de travail.

Mélanger et lire les densités optiques (DO) des spécimens après 5 minutes d'incubation à 37°C. Le calcul des Triglycérides (g/l) = (DO échantillon / DO étalon)* n.

n = Concentration de l'étalon triglycéride en g/l

La méthode est linéaire jusqu'à 10g/l. Si la concentration en triglycérides est supérieure à cette valeur, il faut recommencer le dosage sur l'échantillon dilué au 1/10 avec une solution de NaCl à 9g/l; en n'oubliant pas de tenir compte de cette dilution avant de rendre le résultat qui sera multiplié par 10.

Les valeurs de références sont pour les hommes : 0,6-1,65 g/L, 0,68-1,88 mmol/L et pour les femmes : 0,40-1,40 g/L, 0,46-1,60 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement. La concentration du plasma ou sérum en triglycérides varie avec l'âge et le sexe. Elle augmente chez la femme pendant la grossesse, à la ménopause et lors d'un régime riche en sucre.

E. L'urée

❖ **Principe** : l'urée CO(NH₂)₂ provient du catabolisme des protéines et des acides aminés par transamination ou par désamination. Elle est formée dans le foie à partir de l'ammoniac. Elle passe dans la circulation sanguine. Elle est éliminée essentiellement par le rein. Le taux d'urée dépend à la fois de la fonction rénale, de la production hépatique, des apports azotés alimentaires, du catabolisme protidique et de l'état d'hydratation.

Le dosage chimique de l'urée se fait par condensation avec la diacétyl-monoxime (DAM) en milieu acide à chaud en présence de chlorure ferrique et de corbazide. On obtient une coloration rose stable proportionnelle à la teneur d'urée dans l'échantillon.



❖ **Mode opératoire :** L'urée sanguine est réalisée chez un sujet à jeun depuis 10 heures environ. Le dosage de l'urée se fait sur le sérum qui peut être congelé à moins 20°C pendant 3 mois. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation.

Les réactifs utilisés sont commercialisés sous une forme prête à l'emploi dont il faut suivre le protocole fixé par le fabricant. Les coffrets contiennent les réactifs suivants :

- ✓ Réactif 1 : Solution aqueuse de diacétyl-monoxime à 1%.
- ✓ Réactif 2: Solution aqueuse de Thiosemicarbazide 0,18%.
- ✓ Réactif 3 : Réactif sulfophosphoferrique + Alun de fer ammoniacal 6g + Acide sulfurique 500ml. + Acide phosphorique 500ml +Eau distillée 500ml
- ✓ Réactif 4 = Réactif1 :2 v + Réactif2 : 0,5 v+ Réactif3 : 2 v.

- ✓ Etalon : n = 0,5 g/l = (8,325mmol/l).
- ✓ Blanc réactif = 100µl solution NaCl 0.9%

Ajouter le Blanc R, ou l'échantillon (100µl) à 2.5 ml solution de travail (Réactif 4). Les tubes sont portés au bain marie bouillant pendant 8 minutes et refroidis sous un courant d'eau de robinet. Mélanger et lire les densités optiques (DO) des spécimens à 520nm.

Calcul : Urée (g/l) = DO échantillon x n/ DO étalon

n = Concentration de l'étalon Urée en g/l.

Cette méthode est linéaire jusqu'à 4 g/L et les valeurs de référence sont pour l'enfant de plus de 7 ans et adulte 0,15 – 0,40g/L et 2,5-7,5 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement.

La concentration de l'urée dans le sang augmente avec l'âge, ainsi après 50 ans une urémie à 8 mmol/L n'est pas considéré comme pathologique. Chez la femme l'urémie est inférieure de 25 % à celle de l'homme, elle est abaissée au cours de la grossesse.

F. Créatinine

La créatine est formée dans le foie à partir de l'arginine, de la glycine et de la méthionine. Elle est véhiculée par le sang vers le muscle qui la transforme en créatine phosphate grâce à une enzyme la créatine phosphokinase pour constituer une réserve d'énergie. Au cours de son utilisation par le muscle, la créatine va se déshydrater spontanément en créatinine qui passe dans

le plasma puis sera éliminée par le rein. La créatininémie dépend à la fois de la production de créatinine par le muscle et de la capacité de son élimination par le rein où elle subit une filtration glomérulaire. Elle n'est par la suite ni réabsorbée ni sécrétée au niveau du tubule rénal et donc sa clairance permet de mesurer le volume de filtration glomérulaire formé par minute.

❖ **Principe** : est basé sur la mesure de la formation d'un complexe coloré entre la créatinine et le picrate alcalin. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon. Cette technique a l'avantage d'être automatisable. Par ailleurs, au cours de la méthode cinétique, les effets des substances interférentes sont réduits ce qui rend cette méthode plus sensible et plus précise que la technique en point final.

❖ **Mode opératoire** : Le dosage de la créatinine sanguine est réalisé chez un sujet à jeun depuis 10 heures environ. Le dosage se fait sur le sérum ou le plasma de 24 heures qui peuvent être congelés à moins 20°C pendant 3 mois. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation. Le plasma est recueilli sur héparinate de lithium. Il faut séparer le plus rapidement possible le sérum ou le plasma du culot globulaire. Les urines de 24 heures sont conservées à +4°C pour éviter la pullulation microbienne, il faut les diluer au 1 /100 dans de l'eau distillée avant le dosage. Le sérum ou le plasma et les urines peuvent être conservés pendant 24 heures à +4°C.

Les réactifs utilisés sont commercialisés sous une forme prête à l'emploi dont il faut suivre le protocole fixé par le fabricant. Les coffrets contiennent les réactifs suivants :

- ✓ Réactif 1 : Acide picrique 8,7mmol/l.
- ✓ Réactif 2:Hydroxyde de sodium 300 mmol/l + Phosphate di sodique 25 mmol/l.
- ✓ Etalon : n = 20 mg/l.

Pour obtenir la solution de travail, il faut mélanger le réactif 1 et le réactif 2 à volume égal. Cette solution reste stable un mois à 20-25°C.

Mélanger et lire les densités optiques (D01) des spécimens 20 secondes après l'addition de l'échantillon ou de l'étalon. Lire une seconde fois la densité optique (D02) des spécimens exactement 60 secondes après la première lecture. La longueur d'onde est de 492 nm (490 à 510 nm).

Calcul : Créatinine (mg/l) (D02 - D01) échantillon x n/(D02 - D01) étalon

n = Concentration de l'étalon Créatinine en mg/l.

Cette méthode est linéaire jusqu'à 150 mg/L, et les valeurs de référence sont pour les hommes : 9-13 mg/L, 80-115 µmol/L et pour les femmes: 6-11 mg/L, 53-97 µmol/ dans le sérum et le plasma respectivement.

3. Analyse statistique

Le calcul de l'IMC se fait en fonction du poids et de la taille suivant la formule de l'Index de Quételet :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (en kg)}}{(\text{Taille en m})^2}$$

- IMC Inférieur à 18,5 = sujets maigres
- IMC entre 18,5 et 24,9 = poids normal
- IMC entre 25 et 29,9 = sujets en surpoids
- IMC entre 30 et 40 = sujets obèses
- IMC Supérieur à 40 = obésité sévère (OMS).

L'analyse statistique est effectuée par :

-Calcul de la moyenne : $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

-Calcul de l'écart type : $\sigma = \sqrt{\sum_{i=1}^n p_i \cdot (x_i - \bar{x})^2} = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^n p_i \cdot x_i^2 \right) - \bar{x}^2}$

-Utilisation du logiciel Excel 2007.

Résultats et discussions

1. Aspects Epidémiologiques

Cette étude regroupe 66 patients diabétiques de type 2. L'enquête a été effectuée au laboratoire d'endocrinologie au niveau du service diabétologie CHU Constantine où le diabète de type 2 est le plus connu.

A. Répartition de la population selon le sexe

La population étudiée comporte 36 femmes (55%) et 30 hommes (45%) avec un sexe ratio de 0,83 (1/1,2) Fig.15. Il semblait d'après ces résultats que le diabète est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes.

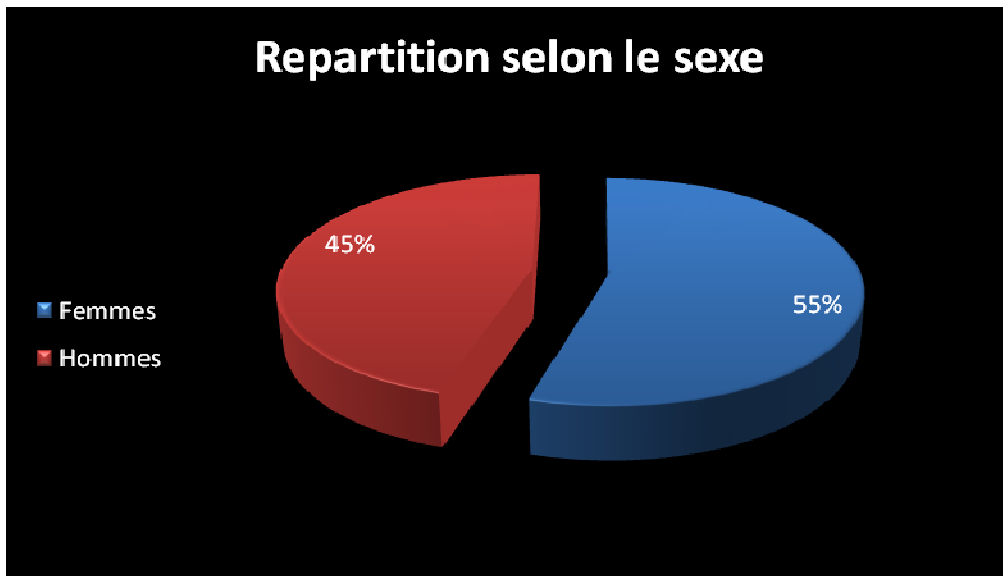


Fig.15: Répartition selon le sexe.

B. Répartition selon l'âge

Notre population d'étude est constituée des deux sexes et leur âge s'échelonne de 30 à 80 ans. Un seul cas dépassait les 80 ans. La plus part des sujets appartenait à la tranche d'âge 60 – 70 ans (Fig. 16).

La population est répartie de la façon suivante:

- 3 personnes avaient entre 30 et 40 ans; (4,5%).
- 12 personnes avaient entre 40 et 50 ans; (18,2%).
- 17 personnes avaient entre 50 et 60 ans; (25,7 %).
- 27 personnes avaient entre 60 et 70 ans; (40%).

- 6 personnes avaient entre 70 et 80 ans; (9,1%).
- 1 seule personnes avait plus de 80 ans; (1,5%).

L'âge moyen de la population ciblée au moment de l'étude était de 57.8 ans. La médiane était de 58 ans (tableau 04, annexe 2). Ce qui concorde avec des nombreuses études qui montraient que le DT2 s'observe dans la plupart des cas après l'âge de 50 ans (Halimi 2005).

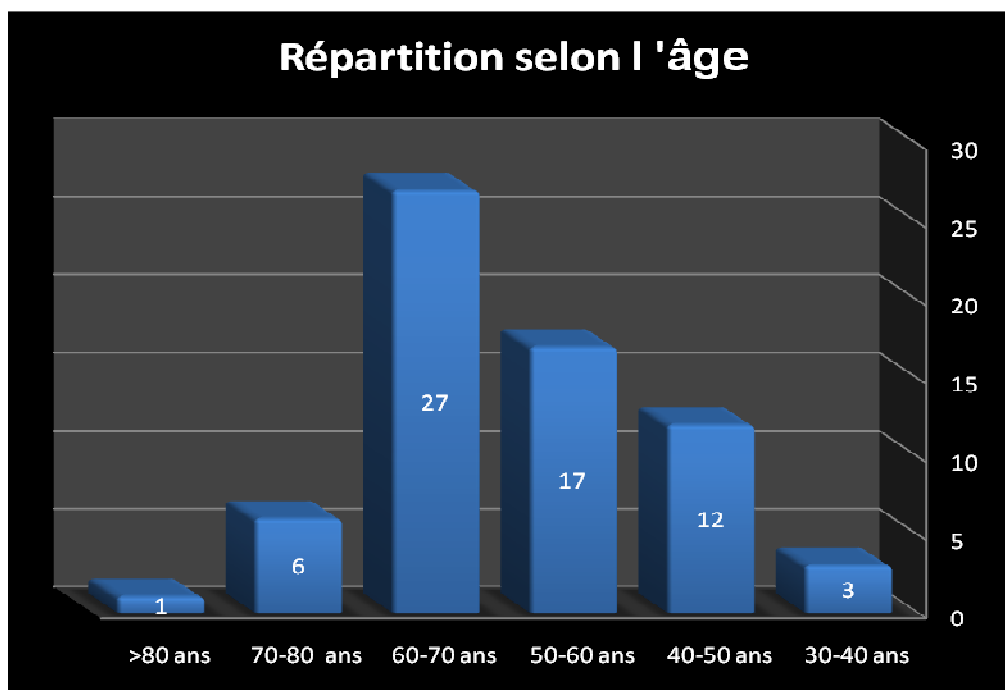


Fig.16 : Répartition selon l'âge

Tableau 04: Moyenne, écartype d'âge, de taille, de poids, de l'IMC et de tour de taille.

	Âge (ans)	Taille (cm)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)
Femmes	56 ± 10.11	161 ± 6.99	73.97 ± 10.95	36 ± 4.99	107.05 ± 9.72
Hommes	59 ± 11.00	171.48 ± 4.29	75.03 ± 11.75	28 ± 4.37	99.27 ± 11.27

C. Répartition selon l'IMC

L'IMC moyen de la population étudiée est de 31 kg/m² (écartype de 4,358) et concerne tout l'échantillon de population (66 patients) (tableau 04, annexe 2).

Chez les femmes l'indice de masse corporelle moyen est 36,38 de kg/m² (écartype de 4,99); alors que l'IMC moyen chez les hommes est de 28,41kg/m² (écartype de 4,37) (tableau 4, annexe 2). L'indice de masse corporelle et le tour de taille sont augmentés chez la population diabétique.

Parmi les 66 personnes diabétiques, on a obtenu 1,85% (sujets maigres) et seulement 27,7 % qui ont un poids normal, alors que les 71% restant se répartissent entre surpoids et obésité avec 35,1% eu surpoids, 33,2% présentent une obésité modérée et 1,85% avec une obésité sévère (Fig.17).

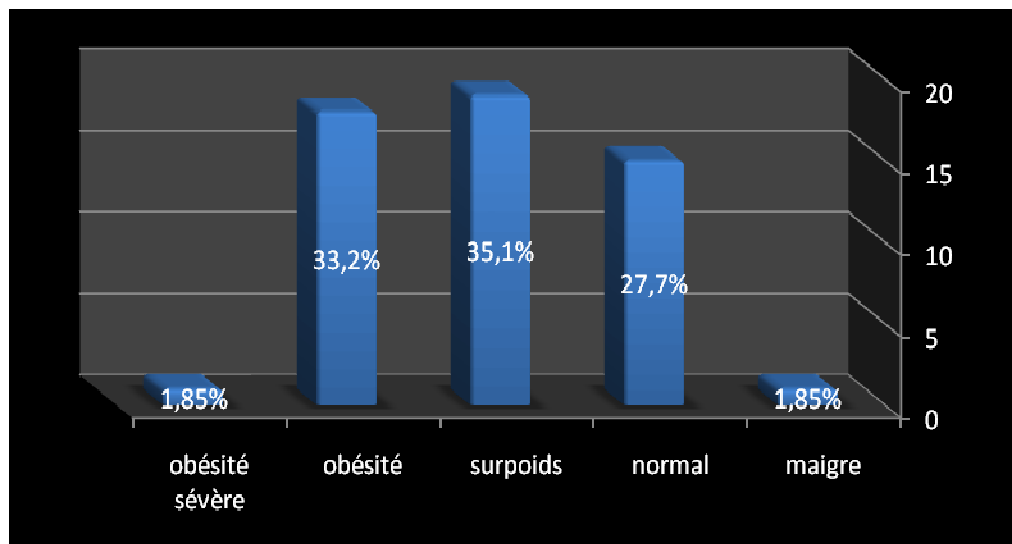


Fig.17: Répartition selon l'IMC.

2. Aspects Cliniques

A. Répartition selon l'âge de découverte de la maladie

L'âge de découverte du diabète de type 2 est très variable. Dans la population étudiée, sa valeur minimale est de 30 ans, sa valeur maximale est de 75 ans et la médiane est de 50 ans (écartype 10, 246).

Le diabète de type 2 est diagnostiqué à 65% entre 30 et 55 ans. La figure 18 montre que l'apparition du DT2, augmente avec l'âge, et c'est ce qui est démontré par de nombreuses études (Delahanty *et al.* 2002 ; Abadi *et al.* 2003).

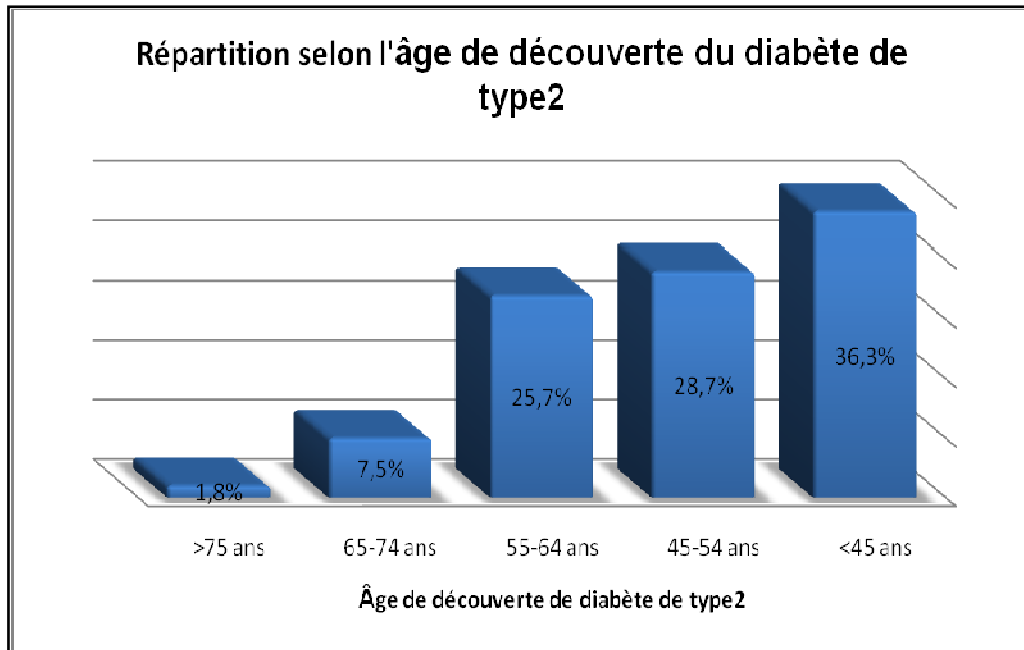


Fig.18: Répartition selon l'âge de découverte du DT2.

3. Aspects Evolutifs

Dans notre population nous avons réalisé une analyse statistique en fonction des différents types de complications.

A. Répartition des patients selon le type de complication aiguë

Les complications aiguës observées au terme de notre étude ont été évaluées à 33,3%. Le coma acidocétosique vient en tête avec 13,6% des cas suivi de 12,1% de coma hypoglycémique et 7,6% de coma hyperosmolaire (Tableau 05 ; Fig.19).

Tableau 05: Répartition des patients selon le type de complication aiguë

Complications	Nombre	Pourcentage
Coma hypoglycémique	8	12,1 %
Coma acidocétosique	9	13,6 %
Coma hyperosmolaire	5	7,6 %

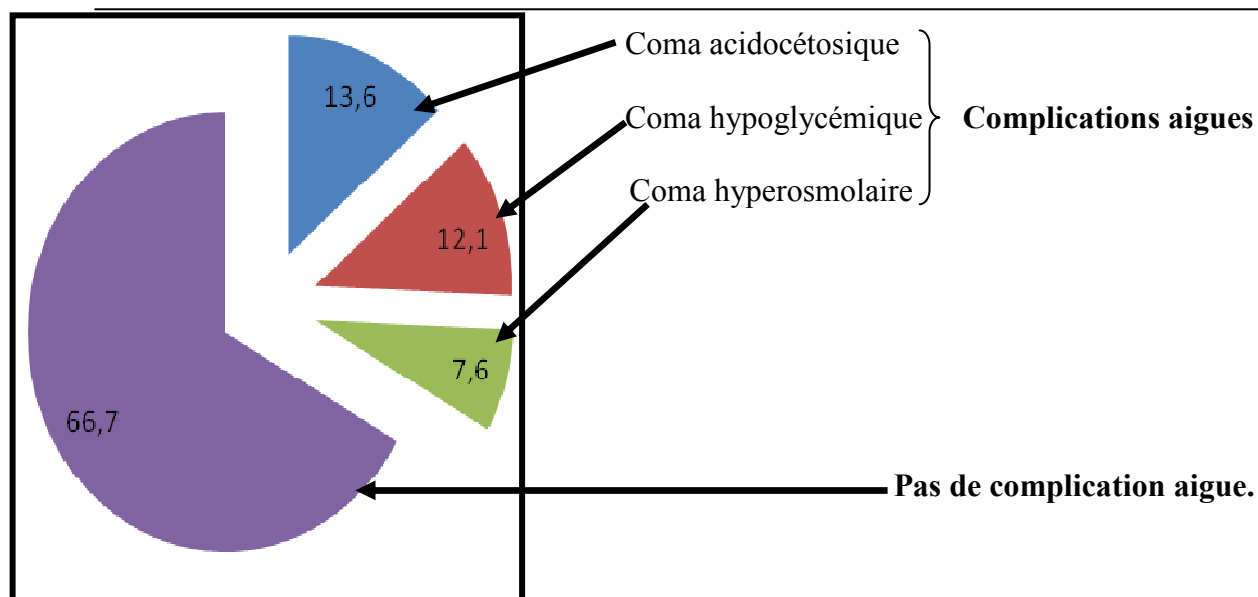


Fig.19: Répartition des patients selon le type de complication aiguë.

B. Répartition des patients selon les complications chroniques

Les complications chroniques observées au terme de notre étude ont été évaluées à 93,6%.

➤ ***Répartition des patients selon les complications microangiopathiques***

31,6% des patients étudiées présentaient des complications microangiopathiques dont 16,6% souffrent de néphropathie diabétique, alors que les cas de néphropathie et neuropathie ne dépassent pas les 7,5% (Tableau 06, Fig. 20).

Tableau 06: Répartition des patients selon les complications microangiopathiques

Micro angiopathie	Nombre	Pourcentage
Rétinopathie	5	7,5%
Néphropathie	11	16,6%
Neuropathie	5	7,5%
Total	21	31.6%

➤ *Répartition des patients selon les complications macroangiopathiques*

Les complications macroangiopathiques observées ont été évaluées à 62 %. L'HTA vient en tête avec 45,5% des cas. Aucun cas d'atteinte coronaire n'a été enregistré (Tableau 07 ; Fig. 20).

Tableau 07: Répartition des patients selon les complications macroangiopathiques.

Macro angiopathie	Nombre	Pourcentage
HTA	30	45.5 %
Insuffisance du myocarde	6	9.0 %
Atteinte coronaire	0	0.0 %
Artériopathie des membres inférieurs	5	7.5 %
Total	41	62.0%

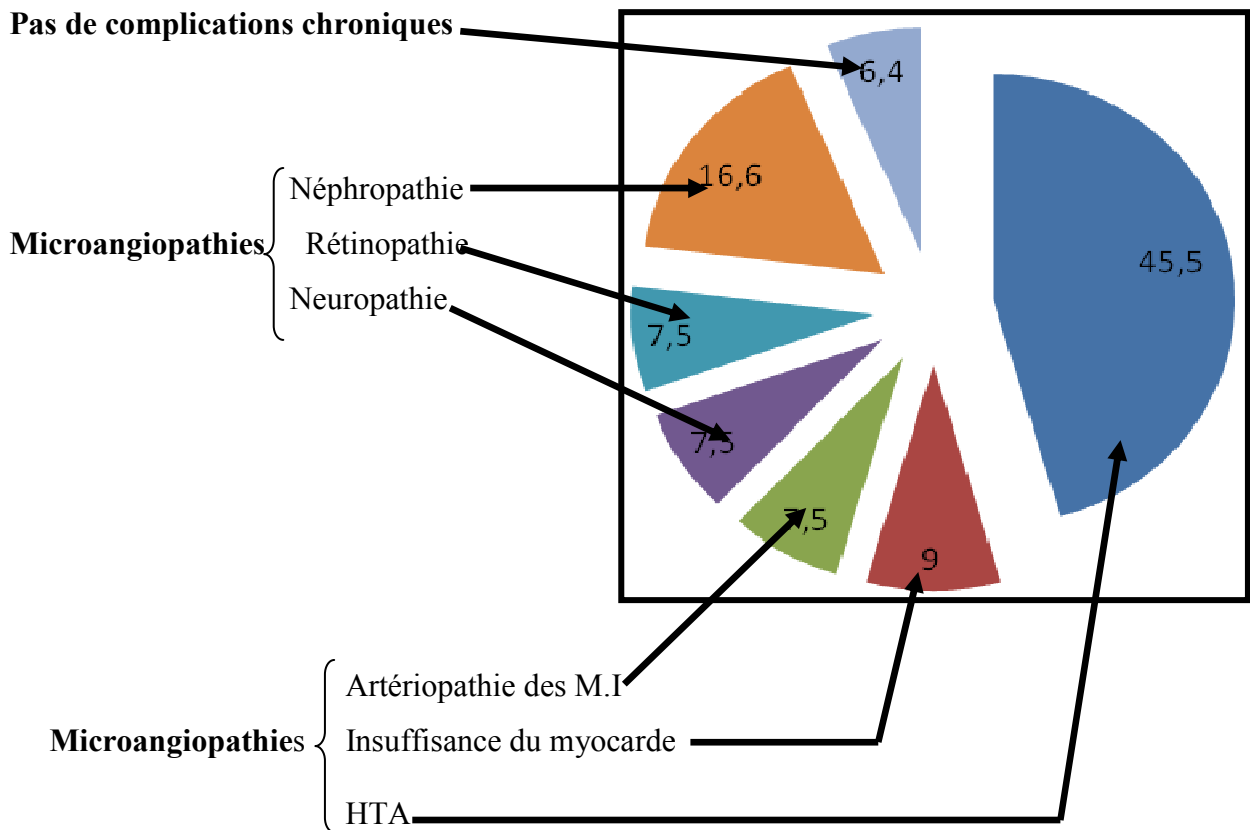


Fig. 20 : Répartition des patients selon le type de complication chronique.

➤ *Evaluation du tabagisme comme facteur de risque cardiovasculaire*

Les patients fumeurs sont de nombre de 4 soit 6,06%. On note que les malades fumeurs sont exclusivement de sexe masculin (tableau 08).

La taille de notre échantillon ne permet pas de mettre en évidence une relation avec le tabac comme facteur de risque, contrairement à ce qui a été trouvée dans l'étude de (Abadi *et al.* 2003) qui ont trouvé une prévalence de 52,1% de fumeurs.

Le tabagisme représente un facteur de risque très important pour les patients de sexe masculin. Le tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3ans prédispose particulièrement au risque de maladie coronarienne.

Il a été démontré que la suppression du tabac permet de diminuer de 50% la mortalité d'origine vasculaire, alors que la poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie aggrave fortement le pronostic : dans le cas de la maladie coronarienne le risque de décès ou la nécessité d'une réintervention sont multipliés par un facteur de 1,5 à 2,5 (Semmame 2008).

Tableau 08 : Répartition des fumeurs selon le sexe

	Fumeurs		Non fumeurs	
	N	%	N	%
Femmes	0	0	36	100
Hommes	4	13,33	26	86,66
Total	4	6,06	62	93,94

3.1 Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2

Nous sommes intéressés dans notre présente étude aux complications cardiovasculaires les plus fréquents et les plus quantifiables: l'hypertension artérielle et l'insuffisance du myocarde.

A. L'hypertension artérielle

Parmi les 66 patients, nous avons trouvé 30 sujets hypertendus soit 45,5% répartis entre 20 femmes soit 30,30% et 10 hommes (15,20%) de la population (Fig. 21).

Dans notre étude l'HTA est un facteur de risque, cependant ce risque est 2 fois plus élevé pour les femmes que pour les hommes avec 66,66% contre 33,33% respectivement. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans la population algérienne, la femme est sédentaire.

L'HTA est un facteur de risque pour des maladies cardiovasculaires et qui peut doubler ou tripler le risque de ces dernières. Les résultats de neuf études d'observation prospectives démontrent que le risque relatif de myocardopathie chez des patients présentant une TA diastolique de 90 mm Hg est à peu près de quatre fois plus élevé que dans le cas d'une pression diastolique de 80 mm Hg (Stevens *et al.* 2001).

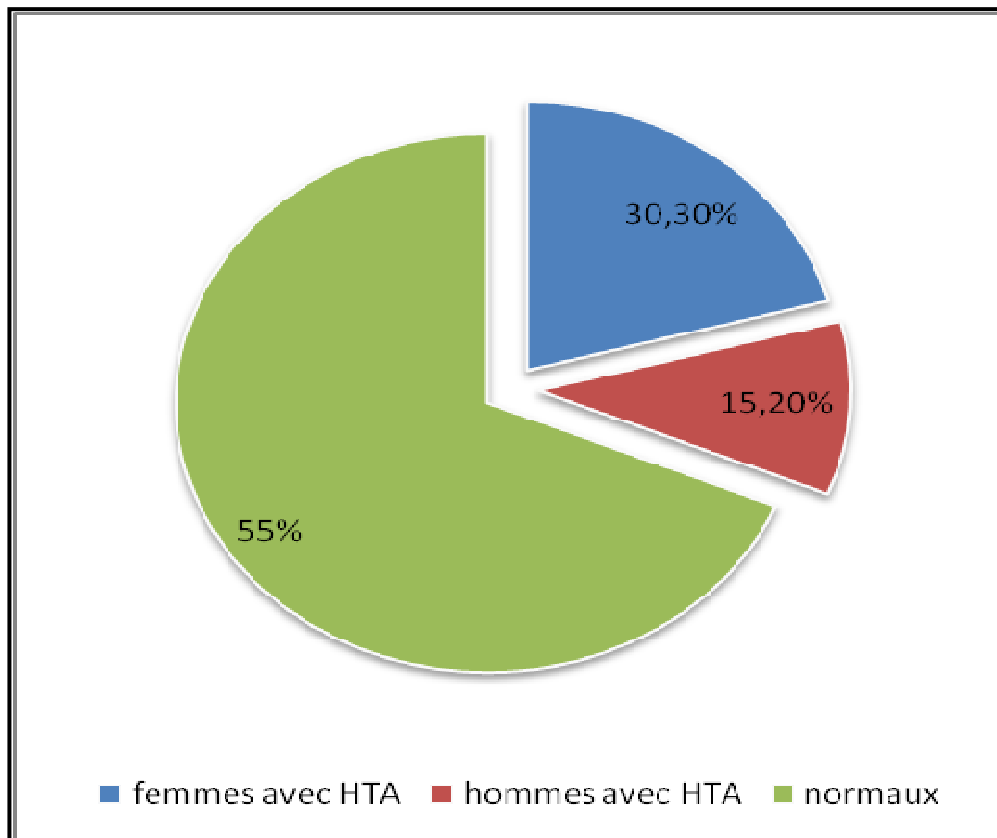


Fig. 21: Répartition des hypertendus selon le sexe.

B. L'infarctus du myocarde

Dans notre échantillon, 6 sujets présentaient un IDM soit 9% répartis entre 4 femmes et 2 hommes (Fig.22).

Le diabète de type 2 est un facteur de risque coronarien. on le retrouve dans notre étude avec un risque 2 fois plus élevé chez les femmes (6%) contre 3% pour les hommes.

D'autres études ont trouvé une liaison entre les cardiopathies et le diabète (Stamler *et al.* 1993). En présence d'un diabète de type 2, le risque relatif de maladie coronarienne est de 2 à 4 fois plus élevée que dans la population générale indépendamment des autres facteurs de risque classiques (Haffner *et al.* 1998). En plus il a été remarqué, que la mortalité coronarienne est plus élevée chez un sujet avec DT2 et n'ayant pas fait d'infarctus, que chez un non diabétique ayant déjà fait un infarctus (Bonneau 2001). Le DT2 donc pèse aussi lourd qu'un antécédent d'infarctus du myocarde.

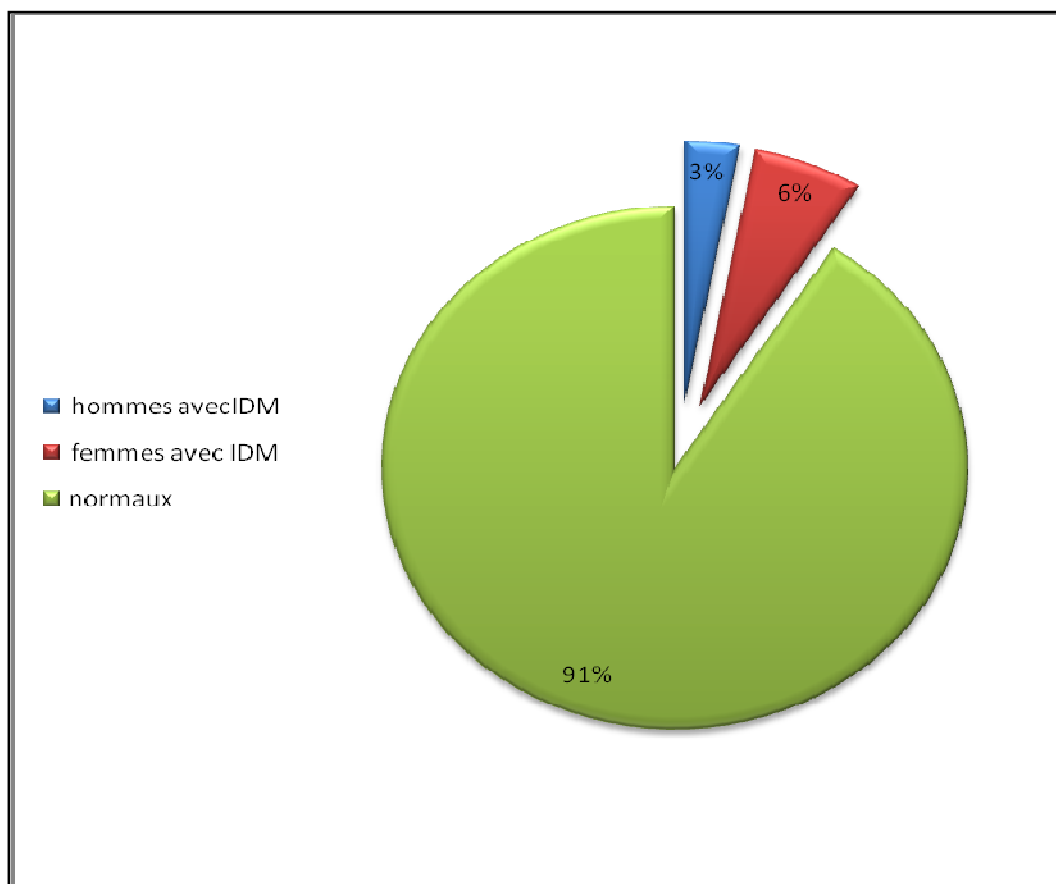


Fig. 22: Répartition des malades présentant un IDM selon le sexe.

3.2. Les complications rénales du diabète de type 2

Dans notre étude, on s'est intéressé à la néphropathie diabétique. Parmi les 66 sujets d'étude, 6 personnes soit 9 % présentaient une néphropathie dans des stades primaires. Ils étaient répartis entre 4 femmes et 2 hommes (Fig. 23).

Bien que la microalbuminurie sert de marqueur précoce de néphropathie débutante dans le diabète de type 1 et de marqueur de risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2, la protéinurie semble être la plus fréquente des anomalies urinaires, voire le seul signe d'une atteinte rénale. C'est un marqueur prédictif de l'apparition de certaines néphropathies, notamment chez le diabétique et particulièrement en cas d'hypertension (Haffner *et al.* 1998).

Cependant dans notre étude, la taille de l'échantillon n'est pas assez importante pour en tirer une conclusion. Par ailleurs les néphropathies diabétiques sont prises en charge dans un autre service hospitalier (Clinique Rénale de Daksi, Constantine).

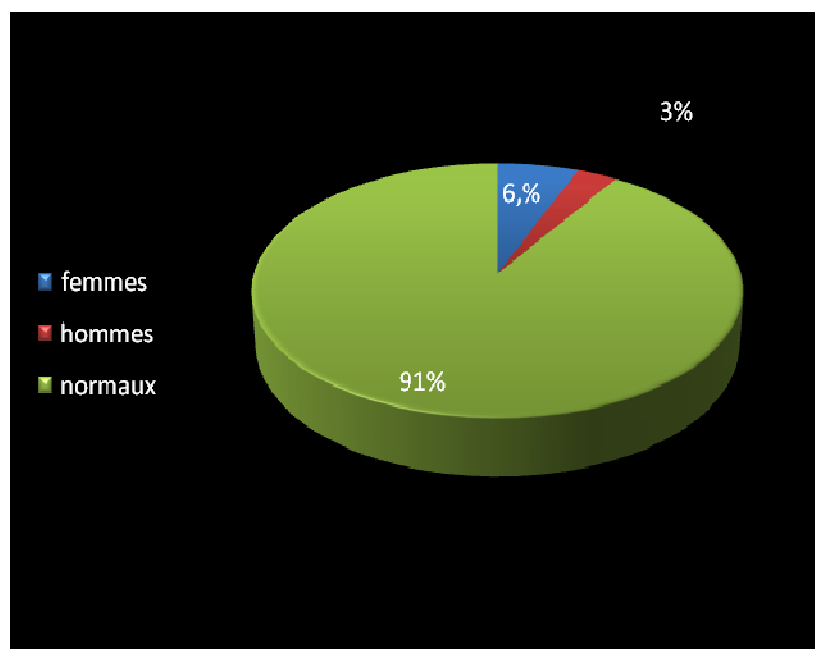


Fig.23 : Répartition de la néphropathie selon le sexe.

4. Marqueurs biologiques

A. La glycémie

Tous nos patients présentaient une glycémie supérieure aux normes lors du dosage à chaque prélèvement sanguin bien qu'ils soient sous traitement.

Cette élévation est due à un manque ou à l'inactivité de l'insuline, sachant que cette dernière stimule la synthèse de la glucokinase qui favorise le stockage du glucose et sa transformation en glycogène (annexe 3).

B. HbA1c

Les hémoglobines (Hb) glyquées et plus spécifiquement l'HbA1c sont utilisées pour l'évaluation rétrospective de l'équilibre glycémique au long cours. Nos patients présentaient des valeurs d' HbA1c $\geq 9\%$ alors que les normes sont de 6%.

Tableau 09: Moyenne, écartype d' HbA1c des patients.

HbA1c	Femmes	Hommes
Moyenne \pmécartype	12,50 \pm 1,6431	10,57 \pm 3,1014

Valeurs idéales HbA1c $\leq 6\%$.

Chez les diabétiques de type 2 les valeurs de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sont significativement plus élevées. Un pourcentage d'HbA1c supérieur à 9 % est

retrouvé chez 85 % des sujets diabétiques indiquant ainsi que la population diabétique étudiée était mal équilibrée (annexe 3).

Cette moyenne d'HbA1c dans notre population est supérieure à celle trouvée par Jiazhong *et al.* 2004. Une HbA1c autour de 7% reste raisonnable pour le début et il est nécessaire d'équilibrer l'HbA1c autour de 6% pour prévenir les accidents cardiovasculaires et réduire la mortalité des patients diabétiques de type 2.

En effet, plus le niveau de l'HbA1c n'est élevé, plus le risque de développer des complications deviennent important. L'objectif optimal est donc d'obtenir un taux d ' HbA1c inférieur à 6,5%.

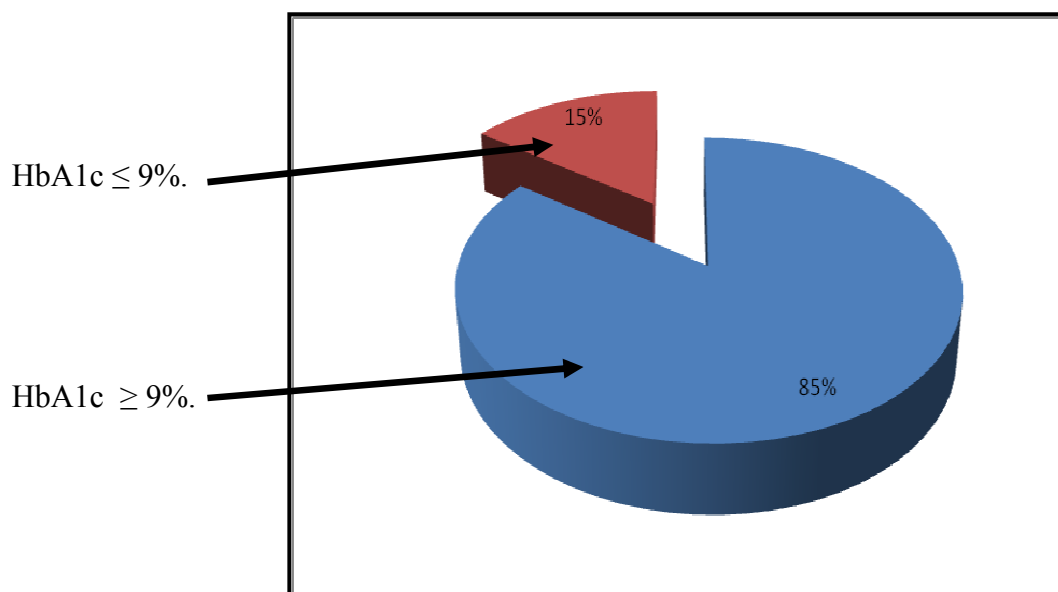


Fig.24 : Répartition des patients selon le pourcentage d'HbA1c.

C. Le cholestérol

D'après les résultats obtenus de notre étude (annexe 3), on constate qu'il existe une différence entre les deux sexes, avec une cholestérolémie plus élevée chez les hommes (1,73 en moyenne) que chez la population féminine (1,65 en moyenne) Tableau 10. La moyenne de la population est proche de celle trouvée par (Abadi *et al.* 2003) à Constantine (1.78 en moyenne).

Un taux de cholestérol élevé peut avoir des origines génétiques puisque, en fonction de leur alimentation triée, de leur hygiène de vie et de leur activité physique, les pratiquants de sports d'endurances, hormis les héritages génétiques défavorables, se montrent peu exposés à l'hyper- cholestérolémie (Ben & Reed 1990).

Tableau 10: Moyenne, écartype de cholestérol selon le sexe

Cholestérol	Femmes	Hommes
Moyenne ±écartype	1,65 ±1	1,73±0.91

Valeurs idéales (1-2,30 g/l)

On constate qu'il existe une différence entre les deux sexes, avec une cholestérolémie plus élevée chez les hommes (1,73 en moyenne) que chez la population féminine (1,65 en moyenne). La moyenne de la population est proche de celle trouvée par (Abadi *et al.* 2003) à Constantine (1.78 en moyenne).

Un taux de cholestérol élevé peut avoir des origines génétiques puisque, en fonction de leur alimentation triée, de leur hygiène de vie et de leur activité physique, les pratiquants de sports d'endurances, hormis les héritages génétiques défavorables, se montrent peu exposés à l'hyper-cholestérolémie. (Ben & Reed 1990)

Le manque de glucose dans la cellule, oblige cette dernière à utiliser les graisses comme source d'énergie, donc, il y'a une libération des acides gras libres qui seront oxydés au niveau du foie en acétylcoenzyme A (Grimaldi 2000). La baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase, épuratrice des lipides est observée dans l'état de manque d'insuline ce qui provoque l'hyperlipidémie (Bringer *et al.* 2003)

Toutes les études effectuées montraient que les femmes présentaient un profil lipidique beaucoup plus favorable, grâce à une protection hormonale, par rapport aux hommes. En absence de toute pathologie, les hommes âgés de plus de 45 ans, et les femmes après la ménopause, sont exposés à un risque d'hypercholestérolémie (Benchechor *et al.* 2001).

Une étude menée en Algérie a démontré que des concentrations élevées du cholestérol sont associées à un risque élevé d'IDM. Cette même étude a trouvé que les valeurs des lipides en Algérie sont plus basses que celles dans deux autres études similaires, l'une menée en France et l'autre en Irlande (Tanne *et al.* 2001).

D. Triglycérides (TG)

Les sujets de notre étude étaient sous traitement au moment de la réalisation des dosages. Les résultats des triglycérides ont montré qu'il a une différence entre les populations, avec des valeurs plus élevées pour les hommes (2,04 de moyenne) que pour les femmes (1,48 de moyenne) (Annexe 3).

Cette hypertriglycéridémie est expliquée, d'une part, par l'augmentation de la production hépatique des VLDL et, d'autre part, par la réduction du catabolisme des VLDL sous l'effet de la diminution de l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase.

Une étude effectuée à Constantine (Abadi *et al.* 2003) a montré une différence moins importante chez les sujets masculins que chez les femmes.

Les différentes études épidémiologiques associent l'hypertriglycéridémie à l'augmentation du risque coronarien (Jardillier *et al.* 1985). Notre étude concorde avec ces différentes études. La relation entre les TG et le risque cardiovasculaire est largement dépendante de l'effet d'autres facteurs de risques (Bourquelot *et al.* 2000).

Tableau 11: Moyenne, écartype des triglycérides selon le sexe.

Triglycérides	Femmes	Hommes
Moyenne ±écartype	1,48 ±1.47	2,04±1.97
<i>Valeurs idéales (<1,50 g/l)</i>		

E. L'urée

Les résultats obtenus de notre étude (annexe 3), ont montré que les valeurs d'urée sont normales chez les sujets diabétiques (Tableau 12). On a pas noté de différences entre les deux sexes et les deux moyennes sont presque égales (0,34 pour les femmes contre 0,35 pour les hommes), mais ces résultats ne concordent pas avec les résultats relevés par [7].

L'urémie est, par convention, la période comprise entre le moment où la filtration glomérulaire devient égale ou inférieure à 30 ml/mn, et le moment où le patient meurt ou commence un traitement de suppléance.

L'insuffisance rénale majore le risque cardiovasculaire au point que beaucoup de diabétiques surtout de type 2, porteurs de néphropathie, meurent avant de parvenir au stade de la dialyse. Parmi ceux qui survivent, beaucoup souffrent d'un accident coronarien ou cérébro-vasculaire qui va compromettre souvent définitivement toute possibilité de transplantation et raccourcir sévèrement leur espoir de survie.

Aussi, est-il raisonnable de considérer que tout diabétique de type 2 urémique est un sujet qui doit être exploré à la recherche d'une coronaropathie, même s'il n'est pas envisagé de l'inscrire sur une liste de transplantation (Segura *et al.* 2004).

La phase de microalbuminurie se développe généralement sur une période de 10-15 ans. Ce trouble est favorisé principalement par des facteurs tels que des taux élevés de glycémie, de pression artérielle et le tabagisme.

Après la transition vers les stades de microalbuminurie ou de néphropathie clinique, la vitesse de progression de la néphropathie est influencée par un certain nombre de facteurs, parmi lesquels le taux de pression artérielle, l'hyperglycémie, le degré de protéinurie ou d'albuminurie, la présence de dégâts oculaires, le tabagisme et enfin l'anémie (Johan *et al.* 2005).

Tableau 12: Moyenne, écartype de l'urée selon le sexe.

L'urée	Femmes	Hommes
Moyenne ±écartype	0,34±0.60	0,35±0.42
<i>Valeurs idéales (0,19-0,45 g/l)</i>		

F. La créatinine

L'intérêt de calculer la créatinine est de découvrir une insuffisance rénale, connaître son profil évolutif et déclencher le suivi néphrologique (Rosolowsky *et al.* 2008). Les résultats enregistrés dans notre étude (annexe 3) ont montré que les valeurs de la créatinine sont stables avec une élévation pour les femmes (10,83 en moyenne) par rapport aux hommes (9,1 en moyenne) Tableau 13.

Chez tout patient diabétique de type 2 traité pharmacologiquement, il faudra contrôler annuellement le taux de créatinine plasmatique. En fonction de la détérioration de la fonction rénale on pourra alors adapter en temps utile le traitement médical (Rosolowsky *et al.* 2008).

Une étude de la fonction rénale chez 2686 hypertendus a montré que près d'un 1/4 avait une créatinine abaissée (Segura *et al.* 2004).

Près de la moitié des patients diabétiques souffrent de néphropathie chronique, ce qui leur confère un risque très élevé de maladies cardiovasculaires. L'état d'un certain nombre d'entre eux évoluera même vers une insuffisance rénale terminale. Les études ont montré une bonne corrélation entre le rapport albumine/créatinine urinaire et l'albuminurie sur collecte urinaire de 24 heures (Jodoin 2010).

Selon plusieurs études, une régulation serrée de la glycémie aide à prévenir les risques de complications microvasculaires et le maintien d'une normo glycémie réduit le risque de néphropathie ou en retarde l'évolution.

À long terme, cela renverse en partie l'hyperfiltration, stabilise ou diminue l'excrétion d'albumine urinaire et réduit l'incidence de l'hypertension, mais parfois au prix d'hypoglycémies plus fréquentes (Nathan *et al.* 2003).

En effet, la créatinine sérique chez un sujet à capital néphrotique normal ne s'élève que lorsque 50 à 75 % des néphrons sont lésés. Pour cette raison, les patients ayant une atteinte rénale préexistante, comme les diabétiques par exemple, sont de bons candidats à la détection de l'insuffisance rénale par l'élévation de la créatininémie, mais ce n'est pas le seul paramètre prédictif.

Tableau 13: Moyenne, écartype de la créatinine selon le sexe.

La créatinine	Femmes	Hommes
Moyenne ±écartype	10,83 ± 15.17	9,1±10.9

Valeurs idéales (7-13 mg/l)

Conclusion

Conclusion et perspectives

C'était une étude descriptive prospective, ayant porté sur 66 diabétiques de type 2 polycomplicés. Au regard de nos résultats, nous pouvons conclure que :

L'âge moyen était de 57,8 ans et le sexe féminin était majoritaire avec 55% des patients. Comme facteurs de risque, l'obésité avait été retrouvée chez 33,2%, et le surpoids chez 35,1% des patients. Cette étude a confirmé l'impact péjoratif du diabète aux maladies rénales ou cardiovasculaires chroniques, et que L'HTA représente un facteur de risque indépendant de la progression des ces complications.

Notre étude a porté aussi sur l'analyse de six paramètres biologiques; la glycémie, cholestérolémie, triglycéridémie, l'uricémie, la créatinine et l'Hb1AC. Les résultats ont montré que les lipides semblent constituer un facteur de risque majeur des maladies coronariennes et l'hyperglycémie chronique contribue beaucoup plus à la morbidité et à la mortalité du diabète de type 2 que l'hypoglycémie aiguë. Il paraît clair que les interventions sur le contrôle glycémique, sur les lipides, la tension artérielle et sur les paramètres hémostatiques conduisent toutes à une réduction importante de ces complications. Le contrôle de l'HTA représente une priorité dans la prise en charge thérapeutique de tout diabétique.

D'autre part, la présent étude nous laisse suggérer que les facteurs de risque de la néphropathie diabétique peuvent être classés en : facteurs non modifiables : hérédité, âge, durée de diabète, altération de la fonction rénale ; facteurs modifiables : glycémie, HTA, dyslipidémie et le tabagisme.

Cela nécessite que tous les patients diabétiques de type 2 doivent être préservés au maximum des problèmes cardio-vasculaires. Cette mesure inclut : conseil en matière d'arrêt du tabagisme, contrôle de la tension artérielle et surtout en cas de constat de microalbuminurie.

Cette étude, nous a permis d'avoir une idée globale sur les taux d'hospitalisation des personnes diabétiques atteintes de diabète de type 2 à Constantine d'une part, et de confirmer la réalité que le DT2 continue à poser un grave problème de santé public à conséquences socio-économiques très lourdes.

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

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Abadi N et al (2003):** Diabète Metab in Moufida BL,
- **Abadi N** Contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et les maladies cardio-vasculaires (thèse).
- **Adler AI, Stevens RJ & Manley SE (2003):** Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes **In** The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*; 63: 225-32.
- **Amann K & Ritz E (1997):** Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther*; 4: 212-224.
- **Amann K & Ritz E (2000):** Microvascular disease – the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplan*; 15: 1493-1503.
- **Amos AF, McCarty DJ & Zimmet P (1997):** The rising global burden of diabetes and its complications. *Diabet Med*; 14: 1-85.
- **André Cocaul M (1996) :** L'hypertension chez la femme **In** *Reproduction humaine des hormones*; 9 (5-6) : 371-378.
- **Anne-Pascale G., Sarah D & Patrick S. (2010) :** Paraprotéines et atteintes rénales. *Revue Medicale de la Suisse* ; 6:460-466.
- **Bakker K & Riley P (2005):** The year of the diabetic foot. *Diabetes Voice*; 50:11-14.
- **Ben Fante R & Reed D (1990):** Is elevated serum cholesterol levels a risk factor for coronary heart disease in the elderly *JAMA*: 393-396.
- **Blicklé JF (1999) :** Traitements oraux du diabète. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition* ; 14 : 10366 - 20.
- **Bonneau C (2001):** Valeurs sémiologiques de paramètres biochimiques urinaires, *Ann Bio Clin*; 59 (1): 13-25.

- **Boudiba A & Mimouni-Zerguini S (2008)** : Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. *Diabetes Voice*; 53 : 2.

- **Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G & Apelqvist J (2005)**: The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*; 366: 1719-24.
- **Bourquelot P et al (2000)**: Prise en charge des diabétiques urémiques. *Diabetes & Metabolism (Paris)* ; 26 : 81-87.

- **Brien ER, Garvin MR, Dev R & (1994)**: Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*; 145: 883-894.

- **Bringer J, Raingeard I & Renard E (2003)** : Déceler et traiter l'insulinorésistance et ses conséquences.

- **Calle-Pascual AL, Redondo MJ & Ballesteros M (1997)**: Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid. Spain. *Diabetes Metab*; 23:519-23.
- **Capron L (1996)**: évolution des théories sur l'athérosclérose. 46 : 533-537.
- **Capron L (1999)** : L'étiologie de l'athérosclérose. *Rev Prat* ; 40 : 2100-2103.
- **Capron L (1993)** : Mécanismes inflammatoires de l'athérosclérose : inférences pathogéniques et étiologiques. *Arch Mal C.ur* ; 86 : 19-30.
- **Caroli G, Paganelli A & Fattori G (2003)**: Prevention of diabetes mellitus complications and improvement of early diagnosis at a population level, 99: 2003.
- **Ceriello A, Bortolotti N & Crescentini A (1998)**: Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and noninsulin- dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*; 28: 329-333.

- **De Fronzo RA (1997)**: Pathogenesis of type II diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes*; 5: 177-269.

- **De Fronzo RA, Ferrannini E & Simonsen DC (1989)**: Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*; 38: 387-395.

- **De Mattia G, Bravi MC & Laurenti O (1998)**: Influence of reduced glutathione infusion on glucose metabolism in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Metabolism*; 47: 993-997.

- **Delahanty L M et al (2002):** For the DPP Research Group, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intercession of metformine, N Engl J Med; 346-403.

- **Dinneen S, Gerich JE & Rizza RA (1992):** Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Med; 327: 707-13.

- **Evans J, Rooney C & Ashwood F (1996):** Blindness and partial sight in England and Wales: April 1990-March 1991. Health Trends; 28: 5-12.

- **Foley RN, Parfrey PS & Kent GM (2000):** Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol; 11: 912-916.

- **Fosse S, Jacqueminet SA & Duplan H (2006):** Incidence et caractéristiques des amputations de membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine, 2003. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 10:71-3.

- **Fredenrich A, Bouillanne & Batt M (2004) :** Artériopathie diabétique des membres inférieurs Lower limb arteriopathy in diabetic patients EMC-Endocrinologie ; 1 : 117–132.

- **Furtado LM, Somwar R, Sweeney G, Niu W & Klip A (2002):** Activation of the glucose transporter GLUT4 by insulin. Biochem Cell Biol; 80: 569-578.

- **Garvey WT, Malanu L, Zhu JH, Breckel-Hook G, Wallace P & Baron AD (1998):** Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. J Clin Invest; 101: 2377-86.

- **Girard J (1999) :** Fondements physiopathologiques du diabète de type 2. Prat ; 49 : 22-7.

- **Girard J (1997):** Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant. Med thérapeutique ; 3 : 33-47.

- **Glah D (2008):** American Diabetes Association-68th Scientific Sessions. Preclinical and early clinical data with promising agents. Drugs 11: 553-555.

- **Goldstein B, Li P, Ding W, Ahmad F & Zhang W (1998):** Regulation of insulin action by protein tyrosine phosphatases. *Vitam Horm*; 54: 67-96.
- **Goodpaster BH & Kelley DE (1998):** Role of muscle in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipid*; 9: 231-6.
- **Gown AM, Tsukada T & Ross R (1986):** Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*; 125: 191-207.
- **Graham A & Colditz (1987):** Menopause and the risk of coronary heart disease in woman. *The New England Journal of Medicine*; 316 (18).
- **Grimaldi A (2001) :** Traitement du diabète de type 2 : place des nouveaux antidiabétiques oraux. *Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament*; 22 : 4.
- **Grimaldi A.** Université Pierre et Marie Curie. Diabétologie Questions d'internat 1999 – 2000 Mise à jour : 16 février 2000.
- **Groop L & Orho M (1998):** Metabolic aspects of glycogen synthase activation. Its role in the pathogenesis of insulin resistance and hypoglycaemia. *Front Diabetes*; 14: 47-55.
- **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K & Laasko M (1998):** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*; 335 :765-774.
- **Häring HU, Kellerer M & Mosthaf L (1994):** Modulation of insulin signalling in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Significance of altered receptor isoform patterns and mechanism of glucose-induced receptor modulation. *Horm Res*; 41 (2): 87-92.
- **Harris MI, Klein R, Welborn TA & Knudman MW (1990):** Onset of NIDDM occurs at least 4-7 year before clinical diagnosis. *Diabetes Care*; 15: 815-9.
- **Ho KK, Pinsky JL & Kannel WB (1993):** The epidemiology of heart failure : the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*; 22: 6-13.
- **Hortolanus-Beck D, Lefebvre PJ & Jeanjean MF (1990):** Le diabète dans la province belge du Luxembourg : fréquence, importance de l'épreuve de surcharge glucosée orale et d'une glycémie à jeun discrètement accrue. *Diab Metabot*; 16 : 311-7.

- **Hossain P et al (2007):** N Engl J Med; 356(3):213-215.
- **IDF (2005):** Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation.
- **International Working Group on the Diabetic Foot (2007):** International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Noordwijkerhout.
- **Jardillier JC, Rerol A, Siest G, Stahl A, Metais P, Agneray J, Ferard G & Furchat JG (1985):** Biochimie clinique ; 2 :225.
- **Jiazhong S et al (2004):** Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 patients ; Diabetes Research and Clinical Practice; 64: 185-190.
- **Jodoin V (2010):** La néphropathie diabétique ; une sucrée de complication !. Le Médecin du Québec, 45 (9).
- **Johan Wens, Patricia Sunaert, Frank Nobels & Luc Feyen (2005):** Diabète sucré de type 2.
- **Jonasson L, Holm J & Skalli O (1986):** Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis; 6: 131-138.
- **Kahn SE (2003):** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia: 46, 3-19.
- **Katz MA, McCuskey P, Beggs JL, Johnson PC & Gaines JA (1989):** Relationships between micro vascular function and capillary structure in diabetic and non diabetic human skin. Diabetes; 38: 1245–1250.
- **Kimura M, Toyoda M, Kato M & Kobayashi K (2008):** Expression of alpha-actinin-4 in human diabetic nephropathy. Intern Med; 47: 1099-1106.
- **Knut BJ (2001):** Dépistage du diabète de type 2 : le pour et le contre. Diabetes Voice ; 46.
- **Kruszynska YT & Olefsky JM (1996):** Cellular and molecular mechanisms of non insulin dependent diabetes mellitus. J Invest Med; 44: 413-28.

- **Leahy JL (1996):** Impaired β -cell function with chronic hyperglycemia: “overworked β -cell” hypothesis. *Diabetes*; 4:298-319.

- **Leahy JL (2005):** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*: 36, 197-209.
- **Levin A, Thompson CR & Ethier J (1999):** Left ventricular mass index increases in early renal disease. Impact of decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis*; 34: 125-134.

- **Lewis GF, Carpentier A, Adeli K & Giacca A (2002):** Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr*; 23; 201-229.

- **Mall G, Huther W & Schneider J (1990):** Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*; 5: 39-44.

- **Malvaux S (2008):** Microangiopathie Diabétique.

- **Maxwell SR, Thomason H & Sandler D (1997):** Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 27: 484-490.

- **Maxwell SR, Thomason H & Sandler D (1997):** Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem*; 34: 638-644.

- **Mc Lain DA & Crook ED (1996):** Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes*; 45: 1003-9.

- **Mediene-Benchekor S, Brousseau T, Richard F, Benhammouche S & the ECTIM study group (2001):** Blood lipid concentrations and risk of myocardial infarction. *The Lancet*; 385:1064-1065.

- **Mooy JM, Grootenhuis PA, Vries H & Valkenburg HA (1995):** Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch Caucasian population, The Hoorn Study. *Diabetes Care*; 18: 1270-3.

- **Napoli C, Armiento FP & Mancini FP (1997):** Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*; 100 : 2680-2690.

- **Nathan D & Genuth S (2003):** Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*; 290 (16): 2159-67.

- **Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J & Mccarthy S (1995):** Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*; 44: 1054-1058.

- **Oparaec Abdel-Rahman E & Soliman S (1999):** Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism*; 48: 1414-1417.

- **Organisation Mondiale de la Santé.** Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l’OMS. Alger, 2005.

- **Paolisso G, D’amore A & Balbi V (1994):** Plasma vitamin C affects glucose homeostasis in healthy subjects and in non-insulin-dependent diabetics. *Am J Physiol*.

- **Paolisso G, D’amore A & Giugliano D (1993):** Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulindependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*; 57: 650-656.

- **Paolisso G, D’amore A & Volpe C (1994):** Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Metabolism*; 43: 1426-1429.

- **Parfrey PS, Foley RN & Harnett. JD (1996):** Outcomes and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*; 11: 1277-1285.

- **Philippe J (2004):** Risques vasculaires dans le diabète. *Kardiovaskuläre Medizin*;7:367-372.

- **Marie B.** Physiologie rénale du récepteur B2 de la bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique, soutenue Le 24 avril 2008. l'Université Toulouse.

- **Portha B & Ktorza A (1996):** Glucotoxicité et sécrétion d’insuline. In “Journées de diabétologie de l’Hôtel-Dieu (Paris) : Flammarion ; 121-31.

- **Rapaport R, Silverstein JH, Garzarella L & Rosenbloom AL (2004):** Type 1 and type 2 diabetes mellitus in childhood in the United States: practice patterns by pediatric endocrinologists. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 17: 871-877.

- **Reiber GE & LeMaster JW (2008):** Epidemiology and economic impact of foot ulcers and amputations in people with diabetes. In: Bowker JH, Pfeifer M, Ed. Levin and O'Neals *The Diabetic Foot* (7th Ed.). Philadelphia: Mosby Elsevier: 3-22.

- **Reiber GE & McFarland LV (2006):** Epidemiology and health care costs for diabetic foot problem. In: Veves A, Giurini GM, LoGerfo FW. *The Diabetic Foot* (2nd Ed.). Totowa: Humana Press: 39-50.

- **Rekhter MD & Gordon D (1995):** Active proliferation of different cell types, including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*; 147: 668-677.

- **Richard JL & Schuldiner S.** Épidémiologie du pied diabétique. *La revue de médecine interne*; 29 : 222–230.

- **Ricordeau P, Weill A, Bourrel R, Fender P & Allemand H (2000):** L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes. Métab*; 26 (16):11–24.

- **Rosolowsky ET, Niewczas MA & Ficociello LH (2008):** Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*; 82 (1) : 46-53.

- **Ross R (1999):** Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* ; 340 : 115-126.

- **Saile R et al (2006):** Dyslipédimies et athérosclérose : aspect clinique et physiopathologique.

- **Saltiel AR. & Kahn CR (2001):** Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*; 414: 799-806.

- **Scebat L, Groult N & Renais J (1985):** Possible intervention de mécanismes immuns dans la genèse et l'évolution de l'athérosclérose humaine. *Pathol Biol* ; 33 : 163-168.

- **Schwartz SM & Murry CE (1998):** Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions. *Annu Rev Med*; 49: 437-460.

- **Segura J et al (2004):** J.Clin:hypertension; 4:322-6.

- **Semmame O (2008):** Etude des marqueurs biologiques et génétiques dans l'infarctus du myocarde. Université Mentouri Constantine.

- **Singh N, Armstrong DG & Lipsky BA (2005):** Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA; 293: 217-28.

- **Siperstein MD, Unger RH & Madison LL (1968):** Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. J Clin Invest; 47: 1973–1999.

- **Sonnville JJ, Colly LP, Wijkel D & Heines RJ (1997):** The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract; 35:149-56.

- **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993):** Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial .Diabetes Care; 16 :434-44.

- **Staryhc, Chandler AB & Dinsmore RE (1995):** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation; 92: 1355-1374.

- **Stemme S, Rymo L & Hansson GK (1991):** Polyclonal origin of lymphocytes-T in human atherosclerotic plaques. Lab Invest; 65: 654-660.

- **Stevens R, Kothari V, Adler AI, Stratton IM & Holman RR (2001):** The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. Clin Sci; 101 :671-79.

- **Stratton IM (2000):** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observationnal study. Br Med J; 321: 405-12.

- **Sunaert P & Feyen L (2004):** L'étude Steno-2 : prise en charge multifactorielle du diabète de type 2 Minerva F ; 3 : 29-32.

- **Tanne D, Morag K, Graff E & Goldbourt U (2001):** Blood lipids and First Ever Ischemic Stroke /Transient Ischemic Attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. High Triglycérides Constitue an Indépendance Risk Factor. *Circulation*; 104: 2892-2897.
- **Tappy L & Acheson K (1998):** Role of substrate competition in the pathogenesis of insulin resistance in man. *Eur J Endocrinol* ; 138 : 10-5.
- **Tesic DS, Pantelinac P & Avramov S (2006):** Changing incidence of major amputation for diabetes in Novi Sad, Serbia and Montenegro, between 1994 and 2004. *Diabetes Care*; 29:741-2.
- **The Global Lower Extremity Amputation Study Group (2000)** Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *Br J Surg*; 87:328-37.
- **Tidjane N (2008):** Le récepteur B1 des kinines: cible thérapeutique pour le choc septique dans le diabète.
- **Trief PM (2005):** Diabetes and your marriage. Making things work. *Diabetes Self Manag*; 22: 52-4.
- **UKPDS group. (2004):** Risk of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 69). *Arch Ophthalmol*; 122 : 1631-40.
- **Unger RH (1997):** How onesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Trends Endocrinol Metab*; 8: 276-82.
- **Unger RH (1995):** Lipotoxicity in the pathogenesis of obesitydependent NIDDM: Genetic and clinical implications. *Diabetes*; 44: 863-70.
- **Valway SE, Linkins RW & Gohdes DM (1993):** Epidemiology of lowerextremity amputations in the Indian Health Service, 1982-1987. *Diabetes Care*; 16:349-53.
- **Van Houtum WH & Lavery LA (1997):** Methodological issues affect variability in reported incidence of lower extremity amputation due to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 38:177-83.
- **Vayssairat M (2002) :** Explorations microcirculatoires. *J Mal Vasc*; 27:280.

- **Velussi M, Cernigoi AM & De Monte A (1997):** Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* ; 26 : 871-879.

- **Vionnet N & Froguel P (1998):** Risque génétique du DNID; Journée annuelle de diabétologie. Paris.

- **Volpe C et al.** Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr*; 14: 387-392. 1995.

- **Weis M & Von. Scheidt W (1997):** Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation*; 96: 2069-2077.

- **Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Crombruggen PV, Bastiaens. H & Royen. PV (2005):** Diabète sucré de type 2.

- **Wens J. Intensieve Behandeling Van (1999):** Diabetes type 2. (*Minerva*); 28: 125-6.

- **Wick G, Romen M & Amberger A.** Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J* ; 11 : 1199-1207 ; 1997.

- **Wierusz-Wysocka B, Wysocki H & Byks H (1995):** Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 27: 193-197.

- **Wild S, Roglic G & Green A (2004):** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27: 1047-53. **Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Crombruggen. P.V, Hilde Bastiaens, Royen. P.V (2005) :** Diabète sucré de type 2.

- **Williams R & Airey M (2000):** The size of problem: epidemiological and economic aspects of foot problems in diabetes. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, Ed. *The Foot in Diabetes* (3 rd Ed.). Chichester: John Wiley & Sons: 3-17.

- **Williams R, Gaal V & Lucioni C (2002):** Assessing the impact of the costs of type II diabetes, *Diabétologia*; 45: 13-7.

- **Yki-Jarvinen H (1992):** Glucose toxicity. *Endocrine*; 13 :415-31.

- **Zoltan Pataky & Elisabetta Bobbioni-Harsch (2009):** Périmètre abdominal augmenté et facteurs de risque cardiovasculaire. Rev Med Suisse; 5:671-675.

Webographie :

[1]- **Anonyme (2010):** Cours – Diabète sucré de type 2 de l'enfant et de l'adulte- Diabète et maladies métaboliques.

www.endocrino.net. . (Consulté le: 28/10/2010).

[2]- **TAN MH. (2000):** International journal Clin Prac. 113: 54

www.endocrino.net (consulté le: 28 octobre 2011).

[3]- **Anonyme (2010):** Cours - physiopathologie- évolution de l'athérosclérose

www.brebeuf.qc.ca (Consulté le:12/03/2011). (Consulté le:28/10/2010).

[4]- **Anonyme (2010):** Cours - Diabétologie – Néphropathie diabétique.

www.google / Néphropathie diabétique.fr (Consulté le:03/11/2011).

[5]- **Wolf G. (2010):** mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique.

www.google./mécanisme moléculaire de l'atteinte rénale.fr (consulté le: 02 Novembre 2010).

[6]- **Remache A. (2010):** rétinopathie diabétique.

www.google /images/rétinopathie diabétique.fr (consulté le: 27 Mai 2011).

[7]- **Anonyme (2010):** Cours- Les néphropathies - le diagnostic par le sang et par l'urine

www.laboklin.com. (Consulté le: 19/12/2011).

Résumés

ETUDE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES ET RENALES DANS LE DIABETE DE TYPE2

Résumé

Une étude prospective a été réalisée au service de Diabétologie et au Laboratoire d'Endocrinologie du CHU Ben Badis, sur 66 patients diabétiques de type 2 polycomplicés dont 55% sont des femmes et 45% sont des hommes. L'âge moyen des patients est de 58 ans.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des complications cardiovasculaires et rénales du DT2 en évaluant les paramètres biologiques suivants: la glycémie, l' Hb1AC, les lipides (cholestérol, triglycérides), l'urée et la créatinine.

On a trouvé comme facteurs de risque, que l'obésité est signalée chez 33,2% et le surpoids chez 35,1% des patients, la prévalence des fumeurs est 6,06% et la prévalence de la néphropathie est de 9 %. Ces derniers sont répartis entre 4 femmes soit 6% et 2 hommes soit (3%) de la population. En outre, 6 patients ont présenté un IDM répartis entre 4 femmes et 2 hommes, l'équivalent de 6% et 3% de la population respectivement.

Parmi les 66 sujets, 30 patients étaient hypertendus soit 45,5% de la population d'étude, répartis entre 20 femmes et 10 hommes. L'HTA est donc un facteur de risque des complications cardiovasculaires

Sous le traitement, une augmentation importante de triglycéridémie a été enregistrée chez les hommes plus que chez les femmes (1,48 contre 2,04 de moyenne). Cependant les moyennes de la cholestérolémie sont presque identiques (1,65 pour le sexe féminin et 1,73 pour les hommes) alors que les valeurs de la créatinine sont stables avec une légère hausse remarquée chez les femmes (10,83 de moyenne) par rapport aux hommes (9,1 de moyenne).

Avoir une glycémie supérieure aux normes, et une HbA1c supérieure à 6% chez nos patients bien qu'ils soient hospitalisés et sous traitement, confirment le manque d'éducation thérapeutique.

Mots clés : Diabète, physiologie, complications macroangiopathiques, facteurs de risque.

Abstract

A prospective study was conducted at Division of Diabetes and Endocrinology Laboratory CHU Ben Badis, on 66 patients with type 2 diabetes poly-complicated, which 55% of them are women and 45% are men. The average patient age was 58 years.

The objective of this study was to determine the prevalence of cardiovascular and renal complications of DT2 by evaluating biological parameters: blood glucose, the Hb1AC, lipids (cholesterol, triglycerides), urea and creatinine.

It has been found as risk factors, the obesity which is reported in 33.2% and 35.1% of overweight patients, the prevalence of smokers is 6.06% and the prevalence of nephropathy is 9%. These are distributed between 4 (6%) women and 2 men (3%) of the population. In addition, 6 patients had an MI divided between 4 women and 2 men, equivalent of 6% and 3% of the population respectively.

Among the 66 subjects, 30 patients or 45.5% of the study population were hypertensive, divided among 20 women and 10 men. So, Hypertension is a risk factor for cardiovascular complications.

Under treatment, a significant increase in triglyceride levels was recorded among men than among women (1.48 against 2.04 on average). However, the average cholesterol are almost identical (1.65 for females and 1.73 for men) while the values of creatinine are stable with slight increases noted in women (10.83 average) compared to men (9.1 average).

Having a blood sugar greater than standard, and an HbA1c greater than 6% although they are hospitalized and undergoing treatment, that confirm the lacking in therapeutical education of our patients.

Keywords: Diabetes, physiology, macroangiopathical complications, risk factors.

الخلاصة

لقد قمنا بدراسة استطلاعية في مخبر الغدد الصماء و السكري على مستوى المستشفى الجامعي بقسنطينة على 66 مريض بالسكري من النوع 2 متعدد المضاعفات حيث شملت العينة على 55٪ من النساء و 45٪ من الرجال. وكان متوسط عمر المرضى 58 عاماً.

وتمثل الهدف من إجراء هذه الدراسة في تحديد مدى انتشار المضاعفات الوعائية القلبية والكلى و ذلك بتقييم المعايير البيولوجية التالية : نسبة السكر في الدم، الهيموغلوبين المسكر Hb1AC ، الدهون (الكوليسترول، الدهون الثلاثية) اليوريا والكرياتينين.

ومن عوامل الخطر، لوحظ أن 33.2٪ و 35.1٪ من المرضى يعانون من السمنة و زيادة الوزن على الترتيب، كما أن 6.06٪ من المرضى هم من المدخنين و 9٪ منهم مصابين بالداء الكلى و هم منقسمون بين 4 نساء ما يعادل 6٪ و 2 من الرجال أي 3٪ من العينة. كما وجد 6 مرضى يعانون من احتشاء عضلة القلب موزعة بين 4 نساء و 2 من الرجال. ومن بين 66 مريضاً قيد الدراسة ، 30 منهم أي مايعادل نسبة 45,5٪ يعانون من ارتفاع ضغط الدم مقسمون بين 20 امرأة و 10 رجال.

بالرغم من خضوع العينة قيد الدراسة إلى العلاج ، لوحظت زيادة كبيرة في مستويات الدهون الثلاثية وكانت هذه الزيادة أكبر عند الرجال منه عند النساء (1.48 مقابل 2,04 في المتوسط، رغم أن متوسط نسبة الكوليسترول كانت متطابقة تقريباً (1.65 للإناث و 1.73 للرجال).

بالنسبة لقيمة الكرياتينين كانت مستقرة مع ارتفاع بسيط عند النساء (10.83 متوسط) مقارنة بالرجال (9,1 المتوسط). وجود نسبة السكر في الدم أكبر من الطبيعية ، وقيمة HbA1c أكبر من 6٪ على الرغم من تواجد المرضى في المستشفيات خاضعين للعلاج ، هذا يؤكد عدم وجود ثقافة علاجية لديهم.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري، علم وظائف الأعضاء، مضاعفات الوعائية وعوامل الخطر.

Nom : MESSAOUDI
Prénom : SABER

Encadreur : BENDJEDDOU.D

Titre : ETUDE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES ET RENALES DANS LE DIABETE DE TYPE2

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Magister en biologie et physiopathologie cellulaire**

Résumé :

Une étude prospective a été réalisée au service de Diabétologie et au Laboratoire d'Endocrinologie du CHU Ben Badis, sur 66 patients diabétiques de type 2 polycomplicqués dont 55% sont des femmes et 45% sont des hommes. L'âge moyen des patients est de 58 ans.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des complications cardiovasculaires et rénales du DT2 en évaluant les paramètres biologiques suivants: la glycémie, l' Hb1AC, les lipides (cholestérol, triglycérides), l'urée et la créatinine.

On a trouvé comme facteurs de risque, que l'obésité est signalée chez 33,2% et le surpoids chez 35,1% des patients, la prévalence des fumeurs est 6,06% et la prévalence de la néphropathie est de 9 %. Ces derniers sont répartis entre 4 femmes soit 6% et 2 hommes soit (3%) de la population. En outre, 6 patients ont présenté un IDM répartis entre 4 femmes et 2 hommes, l'équivalent de 6% et 3% de la population respectivement.

Parmi les 66 sujets, 30 patients étaient hypertendus soit 45,5% de la population d'étude, répartis entre 20 femmes et 10 hommes. L'HTA est donc un facteur de risque des complications cardiovasculaires

Sous le traitement, une augmentation importante de triglycéridémie a été enregistrée chez les hommes plus que chez les femmes (1,48 contre 2,04 de moyenne). Cependant les moyennes de la cholestérolémie sont presque identiques (1,65 pour le sexe féminin et 1,73 pour les hommes) alors que les valeurs de la créatinine sont stables avec une légère hausse remarquée chez les femmes (10,83 de moyenne) par rapport aux hommes (9,1 de moyenne).

Avoir une glycémie supérieure aux normes, et une HbA1c supérieure à 6% chez nos patients bien qu'ils soient hospitalisés et sous traitement, confirment le manque d'éducation thérapeutique.

Mots clés : Diabète, physiologie, complications macroangiopathiques, facteurs de risque.

Laboratoire de recherche : Laboratoire Endocrinologie, C.H.U Constantine.