



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Abbes Laghrou *Khenchela*
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire

MÉMOIRE

Présenté Pour l'Obtention du Diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Option : Biochimie appliquée

Thème

Le diabète Non-insulinodépendant (Type 2)

Présenté par :

BELAIBA ZAHIRA

MERGHAD AFIFA

Devant le jury :

Président : M. BOUFENNARA Souhil (MCA) Université Abbes Laghrou Khenchela

Promoteur : M. BOUAZZA Lyas (MCB) Université Abbes Laghrou Khenchela

Examineur : M. BENZAADA mostefa (MCB) Université Abbes Laghrou Khenchela

Soutenu le : 25-08-2020

Promotion : 2019-2020

Remerciement

✓ *Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.*

*Mes plus vifs remerciements s'adressent d'abord à mon directeur de mémoire, le Docteur : **BOUAZZA, Lyas** (Université Abbas Laghrour, Khenchela) de m'avoir accordée l'honneur de diriger ce travail, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon plus profond respect.*

*Mes vifs remerciements s'adressent aux membres de jury, les Docteurs **Boufennara Souhil** et **Bensaada Mostefa** pour l'honneur qu'ils m'ont faite en acceptant de participer à mon jury de mémoire.*

Mes remerciements s'adressent à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

...

Dédicace

Tous d'abord merci ALLAH de m'avoir la patience et le courage durant ces longues années d'études.

Je dédie ce travail à mes chers parents et je demande à Dieu de leur accorder la santé et de prolonger leur vie.

A tous mes frères et sœurs, je leur souhaite bonne santé et un bon avenir.

A tous les professeurs qui nous ont supervisées pendant la période des études.

Sans oublier mes collègues de la spécialité biochimie appliquée promotion 2020 sans exception.

ZAHIRA

Dédicace

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien.

A mes chères sœurs Chafika widad et Bouchra pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes chers frères amar, pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

Merci d'être toujours là pour moi.

AFIFA

Liste des Abréviations

AA	Acide aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADA	Association Américaine de Diabète.
AG	Acide gras
AGE	Advanced Glycated End-product (produits terminaux de glycation).
AGL	Acides gras libres
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATP	Adénosine Triphosphate
AVC	Accidents Vasculaires Cérébral
DID	Diabète InsulinoDépendant
DT1	Diabète type 1
DT2	Diabète type 2
DHAP	Dihydroxyacétone phosphate.
GAD	Glutamate Acid Decarboxylase
GABA	Acide gamma aminobutyrique
GLUT	Glucose Transporter
GLP1	Glucagon –like peptide -1
GLP2	Glucagon-like peptide-2
GRPP	Polypeptide lié à la glicentin
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HBA1c	Hémoglobine glyquée
HTA	Hypertension Artérielle
IDF	Fédération Internationale du Diabète
IGF-2	Insulin-like growth factor 2
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP1	Intervenir peptide 1
IP2	Intervenir peptide 2
KM	Constante de Michaelis
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MPGF	fragment pro glucagon majeur

NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
ND	Néphropathie Diabétique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PG	Pro glucagon
PKC	Protéine Kinase C
RD	Rétinopathie Diabétique
SNC	Système nerveux central
SRP	Signal recognition particule

LISTE DES FIGURES

FIGURES	Page
Figure 1: Structures du glucose.....	01
Figure 2: Saccharose.....	02
Figure 3: Homéostasie glucidique.....	03
Figure 4: Glycolyse et néoglucogenèse hépatique.....	04
Figure 5 : Transport du glucose dans les tissus insulinosensibles	07
Figure 6 : Représentation des paramètres intervenant dans l'équilibre glycémique du nouveau-né.....	08
Figure 7 : Structure primaire de l'insuline bovine et porcine	09
Figure 8 : Structure du gène de l'insuline.....	10
Figure 09 : Biosynthèse de l'insuline et transport intracellulaire.....	12
Figure 10 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP.....	13
figure11 : Structure primaire du glucagon.....	13
Figure 12 : Distribution du diabète dans le monde.....	16
Figure 13 : répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète.....	22
Figure 14 : classement des 10 premiers pays en fonction du nombre des diabétiques.....	23
Figure 15 : Les voies de formation des produits de glycation avancés (AGEs).....	29
Figure 16: Contribution de la voie du polyol à la pathogenèse des complications	30
Figure 17 :schéma de mécanismes conduisant au développement du diabète	32
Figure 18 : Les principales complications du diabète.....	33
Figure19 : Physiopathologie de la cétoacidose	34
Figure 20 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de la RD.....	36

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAUX	Page
Tableau1 : Caractéristiques des différents transporteurs du glucose.....	06
Tableau 2 : La comparaison entre l'insuline et le glucagon.....	14
Tableau 3 : Diabète de type MODY et localisation des gènes mutés.....	19
Tableau 4 : Classification étiologique des diabètes sucrés.....	21

SOMMAIRE

	Page
Résumé.....	i
Summary.....	ii
الملخص.....	iii
Introduction	iv
Chapitre I : Régulation du métabolisme du glucose	01
1.Métabolisme du glucose.....	01
1.1 Sources alimentaires	01
1.2 Production systémique de glucose.....	02
1.3. Stockage	02
1.3.1.Le foie	02
1.3.2 Le tissu adipeux	04
1.3.3 Le tissu musculaire.....	05
1.4. Transport du glucose dans les tissus.....	05
1.5 Utilisation du glucose.....	07
1.6. Le pancreas	08
1.6.1 Les cellules β et la sécretion d'insuline	08
1.6.2 Les cellules α secretrices de glucagon.....	09
1.6.3 Les hormones de la régulation glycémique.....	09
1.6.3.1 Insuline	09
1.6.3.2 Le glucagon	13
Chapitre II : Le Diabète	15
1. Le Diabète.....	15
2.Historique.....	15
3. Epidémiologie.....	16
4. Diagnostique.....	17
5. Classification du diabète	18
5.1 Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant.....	18
5.2. Le diabète de non-insulino-dépendant.....	18
5.3. Autres types de diabètes.....	18
5.3.1 Diabètes liés à un dysfonctionnement des cellules β d'origine génétique	18
5.3.1.1 Diabètes de types MODY.....	19
5.3.1.2.Diabète mitochondrial.....	19
5.3.2 Diabète médicamenteux.....	19
5.3.3 Diabètes secondaires.....	19
5.3.4 Diabète gestationnel	19
Chapitre III : Le Diabète non-insulino-dépendant (Type 2)	21
1. Définition Diabète de type 2.....	21
2.Le diabète comme épidémie du 21ème siècle.....	21
2.1 Prévalence de diabète selon l'OMS	23
2.1.1Mondiale.....	23
2.1.2En Algérie.....	24
3. Les critères de diagnostic (ADA , OMS).....	24
4. Physiopathologie.....	25
4.1 Insulino-résistance.....	25
4.2. Insulino-sécrétion.....	26
5. les modifications cellulaires biochimiques.....	26
5.1.Auto-oxydation du glucose.....	26

5.2. Glycation et produits avancés de glycation.....	27
5.3 Activation de la protéine kinase C.....	28
5.4 Voie des polyols.....	28
5.5 Métabolisme des hexosamines.....	29
6. Les facteurs des risques.....	29
6.1. L'hyper tension artérielle (HTA).....	29
6.2. La grossesse.....	29
6.3. L'hérédité.....	29
6.4. l'obésité androïde (augmentation du périmètre abdominal).....	30
6.5. Le stress.....	30
6.6. La sédentarité.....	30
6.7. Le tabagisme.....	30
7. Complications liées au diabète.....	31
7.1. Complications aiguës.....	32
7.1.1 Cétoacidose.....	32
7.1.2 Coma hyperosmolaire.....	33
7.1.3 Accident hypoglycémique.....	33
7.1.4. Acidose lactique.....	33
7.2. Complications chroniques (dégénératives).....	33
7.2.1 Complications de la micro-angiopathie.....	33
7.2.1.1 Rétinopathie.....	33
7.2.1.2. Néphropathie.....	34
7.2.1.3. Neuropathie.....	34
7.2.1.4. Dysfonction sexuelle.....	35
7.2.2. Complications de la macro-angiopathie.....	35
7.2.2.1. Insuffisance coronaire.....	35
7.2.2.2 Accident vasculaire cérébral.....	36
7.2.2.3 Artériopathie des membres inférieurs.....	36
7.3. Autres complications.....	36
Conclusion	38
Références bibliographiques	39

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2), anciennement appelé «diabète non-insulino-dépendant», apparaît le plus souvent chez les sujets de plus de 40 ans (même si on retrouve désormais ce type de diabète chez les enfants), d'où son appellation du «diabète de l'adulte». Il est aussi nommé «diabète gras» car les personnes atteintes sont souvent en surpoids (avec une surcharge notamment abdominale) ou obèses.

Le diabète de type 2 est caractérisé par une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. A l'inverse du DT1, le DT2 est le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion d'un bilan de santé de routine (analyses sanguines qui révèlent une augmentation du taux de sucre dans le sang ou un fond d'œil).

Les symptômes observés peuvent être identiques à ceux décrits pour le DT1 mais sont souvent moins marqués, de ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son déclenchement. Pour ce type de diabète, l'hérédité familiale est retrouvée.

Il représente plus de 80% des diabètes et est subdivisé en deux types : le diabète de type 2A avec insulino-déficience prépondérante et le diabète de type 2B avec insulino-résistance prépondérante.

Le DT2 se caractérise par la découverte d'une hyperglycémie lors d'un bilan systématique chez un sujet de plus de 40 ans obèse ou ayant été obèse ou avec une surcharge pondérale de type androïde. Dans certains cas, il est découvert devant une polyuropolydipsie, perte de poids et asthénie, ou à la suite d'une complication infectieuse ou dégénérative.

Il existe une forme particulière de diabète de type 2, appelé le type MODY (Maturity onset Diabetes of the Young) survient chez des sujets jeunes obèses qui ne présentent pas de cétose et on pense que sa transmission est autosomique dominante.

Mots : Diabète, Métabolisme, glucose, Insuline, Epidémiologie

Summary

Type 2 diabetes (T2DM), formerly called "non-insulin-dependent diabetes", appears most often in people over 40 years old (although this type of diabetes is now found in children), hence its name of "adult diabetes". It is also called "fatty diabetes" because people with the disease are often overweight (with an overload, especially in the abdomen) or obese.

Type 2 diabetes is characterized by the body's improper use of insulin. Unlike T1D, T2D is most often discovered by chance during a routine health check-up (blood tests that reveal an increase in blood sugar or a fundus).

The symptoms observed may be identical to those described for T1D but are often less marked, so the disease can be diagnosed several years after its onset. For this type of diabetes, familial inheritance is found.

It represents more than 80% of diabetes and is subdivided into two types: type 2A diabetes with predominantly insulin deficiency and type 2B diabetes with predominant insulin resistance.

T2D is characterized by the discovery of hyperglycemia during a systematic assessment in a subject over 40 years of age or having been obese or with an overweight of the android type. In some cases, it is discovered after polyuropolydipsia, weight loss and asthenia, or following an infectious or degenerative complication.

There is a special form of type 2 diabetes called the MODY type (Maturity onset Diabetes of the Young) occurs in obese young people who do not have ketosis and it is believed to be inherited autosomal dominantly.

Words: Diabetes, Metabolism, Glucose, Insulin, Epidemiology

المخلص

مرض السكري ((DT2) من النوع الذي كان يُعرف سابقاً باسم "السكري غير المعتمد على الأنسولين" ، يظهر غالباً في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 40 عاماً (على الرغم من أن هذا النوع من السكري موجود الآن عند الأطفال) ، ومن هنا جاء اسمه "سكري البالغين". ويسمى أيضاً "السكري الدهني" لأن الأشخاص المصابين بهذا المرض غالباً ما يعانون من زيادة الوزن (مع زيادة الحمل ، وخاصة في البطن) أو السمنة.

يتميز مرض السكري من النوع 2 بسوء استخدام الجسم للأنسولين. على عكس DT1 ، غالباً ما يتم اكتشاف DT2 عن طريق الصدفة أثناء الفحص الصحي الروتيني (اختبارات الدم التي تكشف عن زيادة في نسبة السكر في الدم أو قاع).

قد تكون الأعراض الملاحظة مماثلة لتلك الموصوفة لـ DT1 ولكنها غالباً ما تكون أقل وضوحاً ، لذلك يمكن تشخيص المرض بعد عدة سنوات من ظهوره. بالنسبة لهذا النوع من مرض السكري ، تم العثور على وراثية عائلية.

يمثل أكثر من 80% من مرض السكري وينقسم إلى نوعين: مرض السكري من النوع A2 مع نقص الأنسولين في الغالب ومرض السكري من النوع B2 مع مقاومة الأنسولين السائدة

يتميز T2D باكتشاف ارتفاع السكر في الدم خلال تقييم منهجي في شخص يزيد عمره عن 40 عاماً يعاني من السمنة أو من يعاني من السمنة أو يعاني من زيادة الوزن من نوع أندرويد في بعض الحالات ، يتم اكتشافه بعد تعدد البوليبوليديج ، فقدان الوزن والوهن ، أو بعد مضاعفات معدية أو تنكسية.

هناك شكل خاص من داء السكري من النوع 2 يسمى نوع MODY (داء السكري عند الشباب عند النضج) يحدث عند الشباب الذين يعانون من السمنة المفرطة والذين لا يعانون من الحالة الكيتونية ويعتقد أنهم موروثون عن طريق صبغي جسدي سائد.

الكلمات: مرض السكري ، التمثيل الغذائي ، الجلوكوز ، الأنسولين ، علم الأوبئة

Introduction

Le diabète est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies, il a longtemps été considéré comme une maladie propre aux pays riches cependant il touche actuellement largement les pays en voie de développement, et même les couches sociales les plus défavorisées (Arbouche et al., 2012 ; Zaoui et al., 2007).

On estime actuellement qu'il touche 371 millions de personnes dans le monde, 34 millions de personnes en Afrique selon la fédération internationale du diabète (IDF). Ainsi, en Algérie, la prévalence de cette maladie est en augmentation dans les populations urbaines et rurales soit 2 millions de diabétiques selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques (Salemi, 2010).

Cette maladie métabolique chronique recouvre différents types de diabètes, mais celui de type 2 est de loin le plus fréquent car il représente environ 90% des cas de diabète (Mouraux et Dorchy, 2005 ; Villar et Zaoui, 2010), sa prévalence est sous-estimée car cette anomalie glycémique peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années, en effet elle augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation à l'alimentation et au développement de l'obésité (Bouhanick et al., 2013).

Le diabète non insulino-dépendant se définit comme une hyperglycémie chronique lié à une insulino-résistance et à une diminution d'insulino-sécrétion qui entraîne à terme des complications nombreuses de type macrovasculaires et microvasculaires (Raccach, 2004 ; Schlienger, 2013).

Chapitre I : Régulation du métabolisme du glucose

1. Métabolisme du glucose

Le glucose est un substrat énergétique essentiel: c'est le "carburant" des cellules. Sa dégradation fournit de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP).

Les deux sources de glucose sont les glucides alimentaires et la production endogène, principalement hépatique.

Grâce à un système de régulation comparable à une balance, la glycémie (concentration du glucose dans le sang) varie peu au cours de la journée même après les repas. On parle d'homéostasie glucidique. L'état d'équilibre est atteint lorsque les apports de glucose dans la circulation sanguine sont contrebalancés par le captage du glucose sanguin par les tissus utilisateurs de ce substrat. En cas de déséquilibre, la glycémie augmente ou diminue. Chez le sujet sain à jeun, la glycémie est comprise entre (0,70 g/L et 1,10 g/L).

1.1. Sources alimentaires

Les glucides sont des molécules organiques composées de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. Ils étaient appelés hydrates de carbone. Leur formule chimique de base est $C_n(H_2O)_n$. Généralement, les glucides sont classés selon leur degré de polymérisation en 4 catégories : Les glucides monosaccharides, les disaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides.

- Les monosaccharides sont les sucres les plus simples. On les subdivise en trioses, tétroses, pentoses, hexoses... selon la longueur de la chaîne carbonée. Le glucose (Figure 1), le galactose et le fructose sont des hexoses de même formule $C_6H_{12}O_6$. Les deux premiers sont des isomères, ils possèdent une fonction aldéhydique. Le dernier possède une fonction cétonique. Le glucose et le fructose sont présents dans les fruits et le miel.

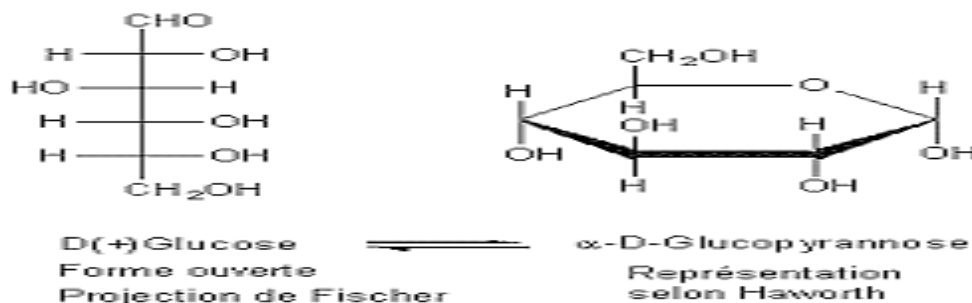


Figure 1: Structures du Glucose

(D'après Voet D ,2005)

- Les disaccharides sont des glucides complexes, formés de deux molécules de monosaccharides identiques ou non. Parmi eux, on retrouve le saccharose (Fig. 2), composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose, le maltose (glucose + glucose) et le lactose (glucose + galactose). Le saccharose est présent dans les sucres de canne et de betterave, le sorgho et l'ananas.

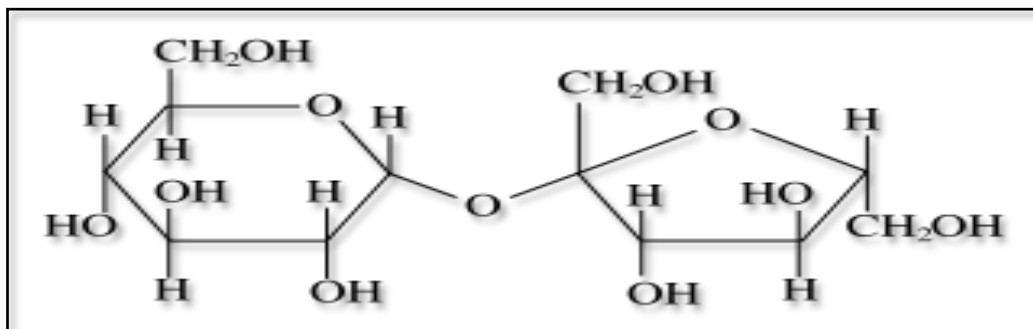


Figure 2: Saccharose

(D'après Voet D, 2005)

- Les oligosaccharides renferment entre 3 et 10 molécules de Monosaccharides
- Les polysaccharides sont composés de plus de 10 molécules de monosaccharides. Parmi eux, on retrouve les amidons, les dextrines et le glycogène. L'amidon est un homopolymère de glucose. Les deux constituants de l'amidon sont l'amylose et l'amylopectine, qui sont formés de 24 à 30 résidus de glucose. Les aliments riches en amidon sont les céréales, les légumes et les pommes de terre. Les dextrines sont produites lors de l'hydrolyse partielle de l'amidon (Murray MD *et al*, 1995).

1.2. Production systémique de glucose

La seconde source de glucose est la production endogène. Elle est primordiale, notamment en période de jeûne: elle permet de maintenir la glycémie dans des valeurs normales.

Seuls le foie, les reins et l'intestin sont capables de produire du glucose. Ils possèdent dans leurs tissus une enzyme spécifique, la glucose-6-phosphatase, qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (forme d'utilisation du glucose par la cellule) en glucose. Le glucose est libéré dans la circulation sanguine et utilisé par d'autres tissus (Grimaldi A *et al*, 2005).

1.3. Stockage

1.3.1 Le foie

C'est l'organe qui contribue de façon majoritaire à la production de glucose. Il possède la particularité de pouvoir stocker le glucose en excès sous forme de glycogène (polymère de glucose) et de l'hydrolyser en cas de besoin. Le foie constitue donc des réserves énergétiques,

disponibles à tout moment. Deux voies métaboliques (Figure 3) participent de façon équivalente à la production hépatique du glucose :

- la glycogénolyse, voie de dégradation du glycogène en glucose ;
- la néoglucogenèse, voie de synthèse du glucose à partir de composés non glucidiques : acides aminés glucoformateurs (asparagine, aspartate, glutamine, proline, arginine, histidine, etc.), glycérol (issu des triglycérides) et lactate (Murray MD *et al*, 1995).

Lors d'un jeûne, la glycogénolyse permet de libérer du glucose stocké sous forme de glycogène. Mais, au fur et à mesure, les réserves en glycogène s'épuisent: la glycogénolyse devient impossible. L'unique voie de production du glucose est alors la néoglucogenèse. C'est la seule capable de fournir à l'organisme du glucose lorsque l'apport alimentaire glucidique est insuffisant (Murray MD *et al*, 1995).

Après une nuit de jeûne, la néoglucogenèse représente 30 à 50% de la production de glucose. Ce pourcentage augmente avec la durée du jeûne.

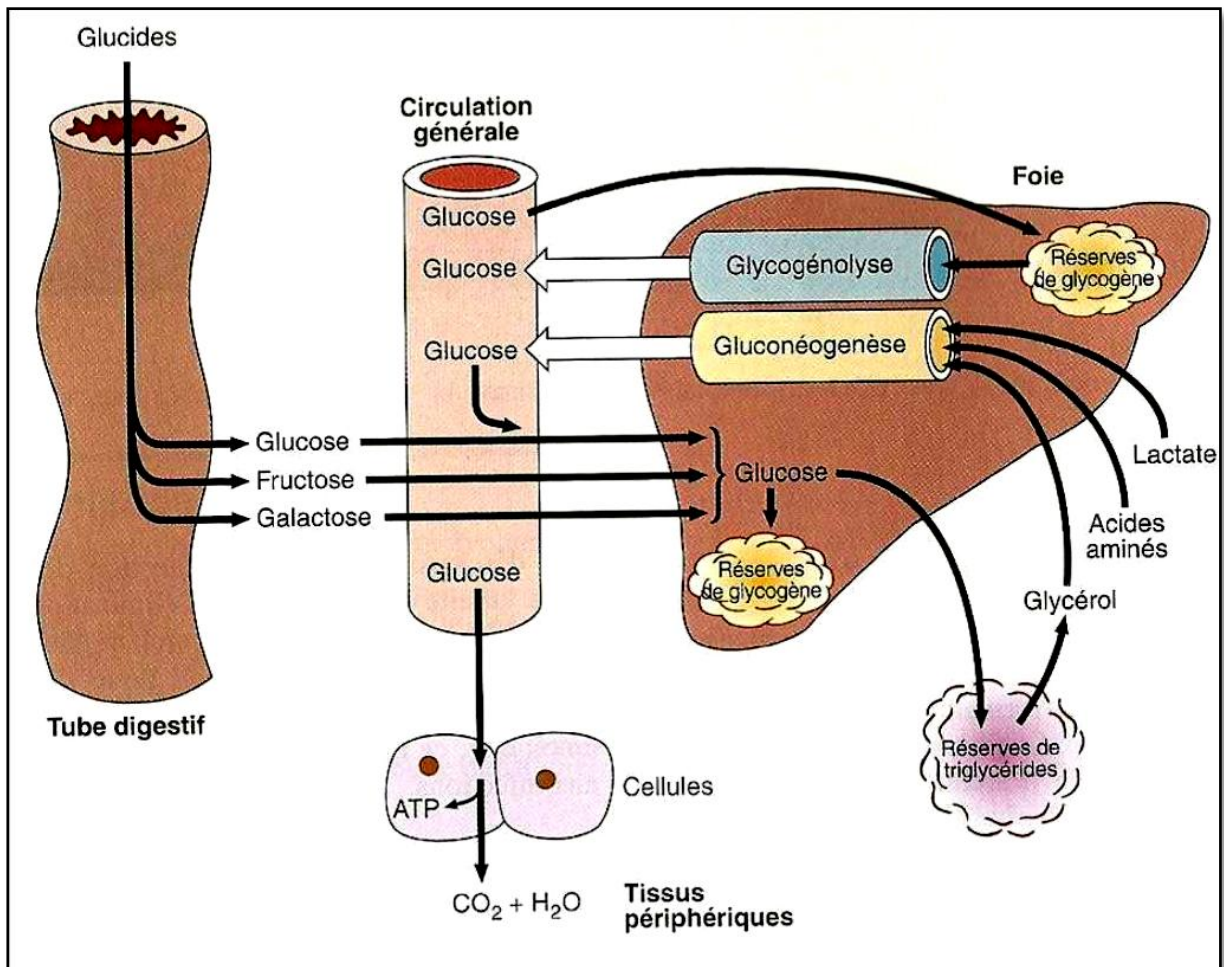


Figure 3: Homéostasie glucidique

(D'après Vaubourdlle M, 2004)

Mais le Tissu adipeux ne se résume pas à cette seule fonction. En plus du stockage des lipides, le Tissu adipeux protège mécaniquement les organes et les os de son entourage et il peut libérer les lipides énergétiques (Grimaldi A .2009).en plus, le Tissu adipeux est un tissu endocrine qui sécrète des substances qui peuvent influencer le métabolisme de certains organes. Il régule notamment l'homeostasie des Acides Gras non esterifiés (Bastard *et al*,2013).

Etant donné que le Tissu adipeux stocke et libère des lipides selon la prise alimentaire et les dépenses énergétiques, la masse de Tissu adipeux blanc révèle l'équilibre énergétique de l'organe.

1.3.3 Le tissu musculaire

Lorsque le tissu musculaire est évoqué, on pense immédiatement à sa fonction principale, celle qui permet à l'organisme de se mouvoir. Cependant, le muscle est aussi capable de capter le glucose et de le stocker sous forme de glycogène et de stocker les AG sous forme de TG. Cette capacité de stockage varie est notamment due au fait que le tissu musculaire peut utiliser des sources énergétiques très variées : le glucose, les AGL et les corps cétoniques (Grimaldi A .2009). le tissu musculaire a donc un rôle très important dans le métabolisme énergétique.

1.4. Transport du glucose dans les tissus

Le transport du glucose de l'extérieur des cellules vers le milieu cytoplasmique s'effectue grâce à des transporteurs du glucose (Tableau 1), appelés GLUT (*Glucose Transporter*). Ce sont des protéines transmembranaires. Leur expression est variable selon les tissus. La quantité de glucose transportée dans une cellule dépend de deux facteurs :

- le nombre de transporteurs présents à la surface de la cellule
- le K_m du transporteur, ou constante de Michaelis, qui définit la manière dont le transport de glucose varie selon la concentration de glucose dans le milieu.

Tableau 1 : Caractéristiques des différents transporteurs du glucose(D'après Seematter G,2009)

Transporteur	Distribution tissulaire	Km mmol/L	Affinité du transporteur au glucose
GLUT-1	Erythrocytes,placenta, Cerveau	1	Elevée
GLUT-2	Foie, rein, intestin, cellules β -pancréatiques	20	Faible
GLUT-3	Cerveau	1,6	Très élevée
GLUT-4	Tissus insulinosensibles : muscle squelettique, tissu adipeux	5	Elevée

Lorsque le Km est faible, l'affinité du transporteur pour le glucose est grande, ce qui signifie que le débit de glucose est indépendant de la concentration extracellulaire de glucose. La quantité de glucose transportée dans la cellule sera toujours identique, quelle que soit la glycémie. En revanche, lorsque le Km est élevé, l'affinité du transporteur pour le glucose est faible. Dans ce cas là, le débit de glucose est dépendant de la valeur de la glycémie extracellulaire. Il augmente proportionnellement au taux de glucose (Seematter G,2009). GLUT-3 et GLUT-1 sont exprimés dans le cerveau, les érythrocytes, les tissus foetaux et le placenta. GLUT-3 possède un Km faible (1,6 mmol/L), donc le débit de glucose est relativement indépendant de la concentration extracellulaire de glucose. Le transport du glucose dans les cellules exprimant GLUT-3 sera donc optimal quelles que soient les valeurs glycémiques.

GLUT-2 est exprimé dans les cellules β du pancréas (responsables de la sécrétion d'insuline), dans certaines cellules hypothalamiques impliquées dans la régulation de la glycémie, dans le foie, la muqueuse de l'intestin grêle et dans les cellules tubulaires rénales. Contrairement à GLUT-3 et GLUT-1, ce transporteur possède un Km élevé (20 mmol/L). L'entrée de glucose dans la cellule est directement proportionnelle à la concentration extracellulaire de glucose (Fig. 4). Lorsque la glycémie s'élève, le débit de glucose augmente. Comme les cellules bêta du pancréas possèdent ce type de transporteur, la sécrétion d'insuline est directement proportionnelle à la glycémie. GLUT-4 est exprimé dans le muscle squelettique, dans le tissu adipeux, et dans certaines cellules du système nerveux central. Le Km est de 5 mmol/L. C'est un transporteur particulier car, dans les cellules au repos, il est

associé à la membrane de vésicules intra-cytoplasmiques: il est donc inactif. En revanche, lorsque les cellules sont stimulées par l'insuline, un phénomène de translocation entraîne la fusion des vésicules intracellulaires avec la membrane plasmique (Figure 5). Le nombre de transporteurs à la surface membranaire augmente: le débit de glucose augmente.

Les cellules du tissu adipeux et des muscles squelettiques possèdent donc un métabolisme du glucose particulier, dépendant de l'insuline. On parle de tissus « insulino sensibles (Seematter G, 2009).

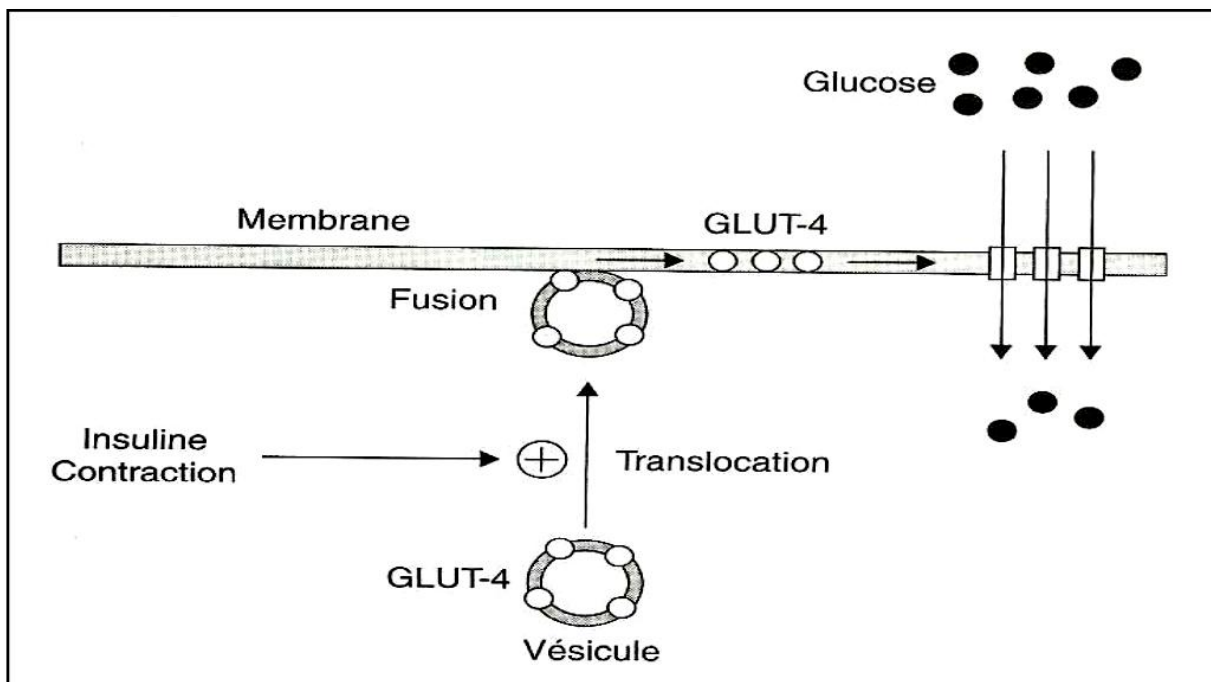


Figure 5 : Transport du glucose dans les tissus insulinosensibles (D'après Grimaldi A ,2009)

1.5 Utilisation du glucose

Selon le type de transporteur, on distingue deux voies différentes d'utilisation du glucose :

- l'utilisation médiée par l'insuline dans les tissus insulinosensibles (10 à 20%) ;
- l'utilisation non médiée par l'insuline dans les tissus insulinoindépendants (80 à 90%).

À jeun, il y a une utilisation constante de glucose par certains organes ou tissus. La plupart sont insulino-indépendants, comme le cerveau.

Par exemple, le matin à jeun:

- 50% du glucose hépatique produit est utilisé par le cerveau ;

- 15% par les muscles squelettiques ;
- 15% par les tissus de la région splanchnique;
- 10% par les reins) ;
- 10% par les érythrocytes.

En revanche, en période post-prandiale, l'utilisation du glucose augmente principalement dans les tissus insulinosensibles (Grimaldi A, 2009).

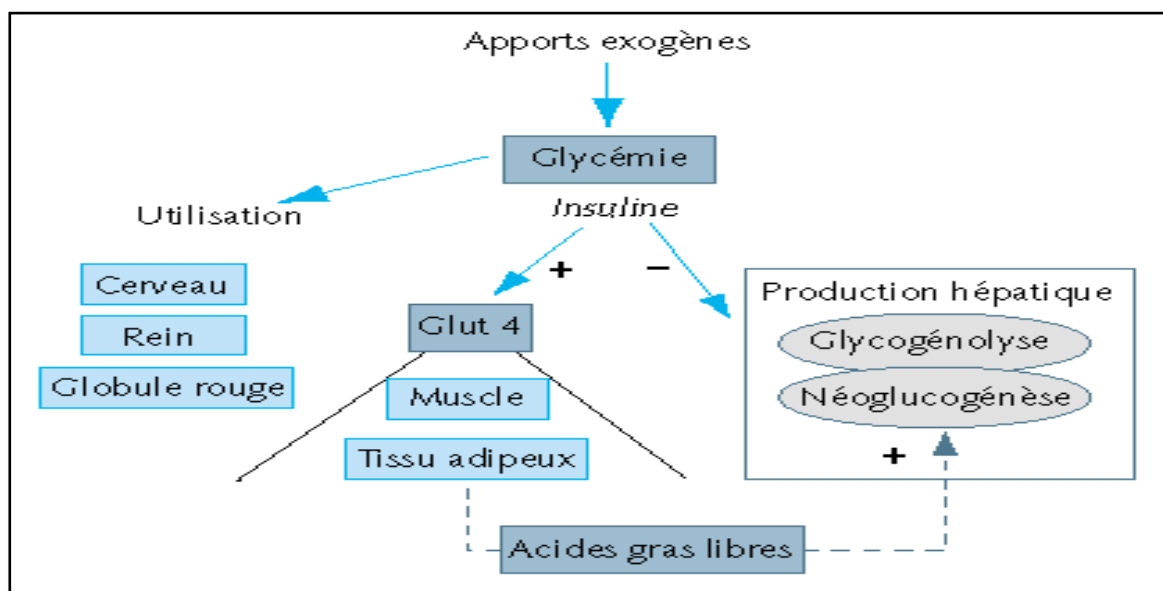


Figure 6 : Représentation des paramètres intervenant dans l'équilibre glycémique du nouveau-né.(D'après Delphine M et al ,2001)

1.6. Le pancreas

Le pancreas est un organe qui sécrète de nombreux facteurs de façon exocrine ou endocrine. Dans le cadre de la régulation du métabolisme énergétique, c'est le pancreas endocrine qui est concerné, soit 2% du pancreas total (Grimaldi A .2009).

Le pancreas endocrine est constitué de cellules regroupées dans des îlots de Langerhans. On y retrouve notamment les cellules β , α , δ et les cellules PP, dont les sécrétions sont libérées vers la circulation sanguine.

1.6.1 Les cellules β et la sécrétion d'insuline

Les cellules β représentent 80% des cellules des îlots de Langerhans. Ce sont des cellules qui sécrètent l'insuline, mais aussi l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC), et l'amyline (IAPP pour islet amyloid polypeptid), précurseur des dépôts amyloïdes.

L'insuline est essentielle dans le métabolisme du glucose puisqu'elle est la seule hormone hypoglycémisante.

1.6.2 Les cellules α sécrétrices de glucagon

Les cellules α représentent 15 à 20% des cellules des îlots de Langerhans. Elles sécrètent le glucagon, le miniglucagon et l'activine A. À l'opposé de l'insuline, le glucagon est une hormone aux propriétés cataboliques et hyperglycémisantes.

1.6.3 Les hormones de la régulation glycémique.

1.6.3.1 Insuline

▪ Structure

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger. L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine et celles, très proches, de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont représentées sur la figure 7 (Brown H, Sanger F, 1955).

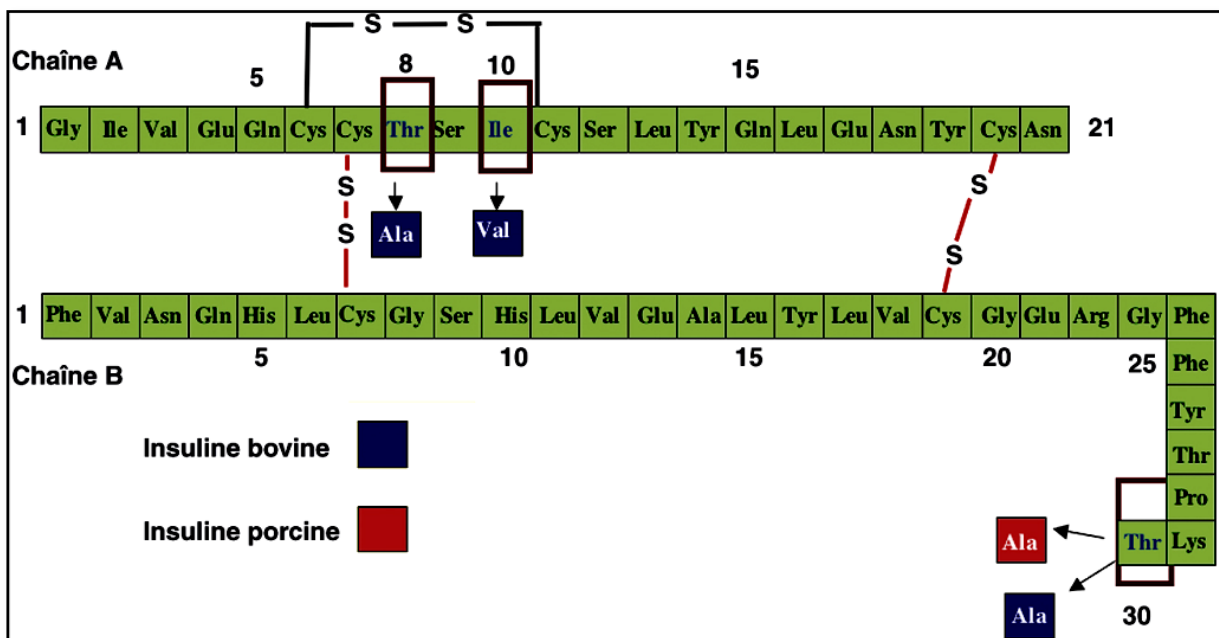


Figure 7 : Structure primaire de l'insuline bovine et porcine

(D'après Magnon C, 2005)

▪ Biosynthèse et sécrétion de l'insuline

✓ Structure du gène de l'insuline

L'expression du gène de l'insuline est, classiquement, l'apanage exclusif de la cellule β du pancréas endocrine, cependant un certain nombre d'études récentes suggèrent que des neurones particuliers, situés dans l'hypothalamus, ont également la capacité d'exprimer le gène et de synthétiser l'hormone (Gerozissis K, 2000). Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11, à proximité du gène de l'*insulin-like growth factor 2* (IGF-2). Ce gène contrôle la synthèse d'un précurseur de haut poids moléculaire, la pré-pro-insuline. Il est long de 1355 paires de bases et sa région codante comporte trois exons séparés de deux introns (régions non transcrites), qui comportent respectivement 179 et 786 paires de bases. Le premier exon, long de 42 paires de bases, contrôle la synthèse du peptide signal. Le deuxième exon (187 paires de bases) code pour la chaîne B de l'insuline et une partie du peptide connecteur, le troisième exon dont la taille est de 220 paires de bases, code pour la chaîne B et le reste du peptide connecteur (Fig. 8). La transcription du gène et le processus d'épissage, qui permettent l'élimination des séquences codées par les introns, aboutissent à un ARNm de 600 nucléotides qui est traduit en une protéine de 11,5 kDa, la pré-pro-insuline (figure 8) (Steiner DF, 1985).

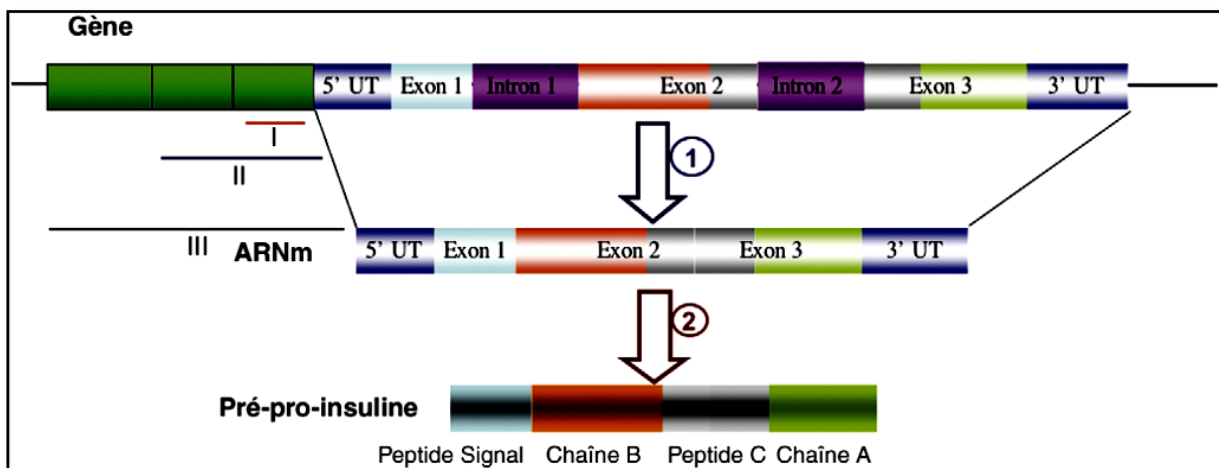


Figure 8 : Structure du gène de l'insuline

(D'après Magnon C, 2005)

La partie N-terminale comporte une séquence de 25 acides aminés, majoritairement hydrophobes, le peptide-signal, qui favorise le passage du peptide en formation dans la lumière du réticulum endoplasmique, au cours des premières étapes de la biosynthèse. Selon le schéma classique de la synthèse protéique, un complexe *signal recognition particle* (SRP) permet l'accolement du ribosome à la membrane du réticulum endoplasmique, qui est équipée

d'un récepteur au SRP, lui-même étroitement lié à une protéine de translocation. Le glucose peut stimuler la traduction des ARNm de la pré-proinsuline et cela dans des délais rapides (quelques minutes) après l'élévation de sa concentration. Le mécanisme d'action de cette stimulation inclut l'activation de l'interaction ARNm-récepteur du SRP et de l'élongation de la chaîne peptidique en formation (Porth B, 2000).

La pré-pro-insuline en cours d'élongation est rapidement déversée (en 1 minute environ) dans la lumière du réticulum endoplasmique où les enzymes protéolytiques clivent la séquence signal, formant ainsi la pro-insuline (peptide de 9 kDa contenant les chaînes A et B de l'insuline connectées entre elles par le peptide C). Cette première étape de maturation dure entre 10 et 20 minutes. Le rôle du peptide C serait de maintenir les ponts disulfures qui réunissent les chaînes A et B dans une position favorable au clivage correct de la molécule, lors des étapes ultérieures de la maturation (Portha B, 2000).

Après son passage dans le réticulum endoplasmique, la pro-insuline est transportée dans des microvésicules intermédiaires (en 20 minutes environ) vers le cis-Golgi (Fig. 9). C'est dans cet organite que s'amorce la conversion de la pro-insuline en insuline. La conversion complète, qui se produit entre 30 et 120 minutes, se poursuit dans les vésicules issues du trans-Golgi, revêtues de clathrine.²⁶ La maturation est catalysée par deux endopeptidases (les prohormones convertases 2 et 3) et la carboxypeptidase H. L'action conjuguée de ces enzymes permet le clivage du peptide C en libérant deux dipeptides et finalement l'insuline bicaténaire (Portha B, 2000).

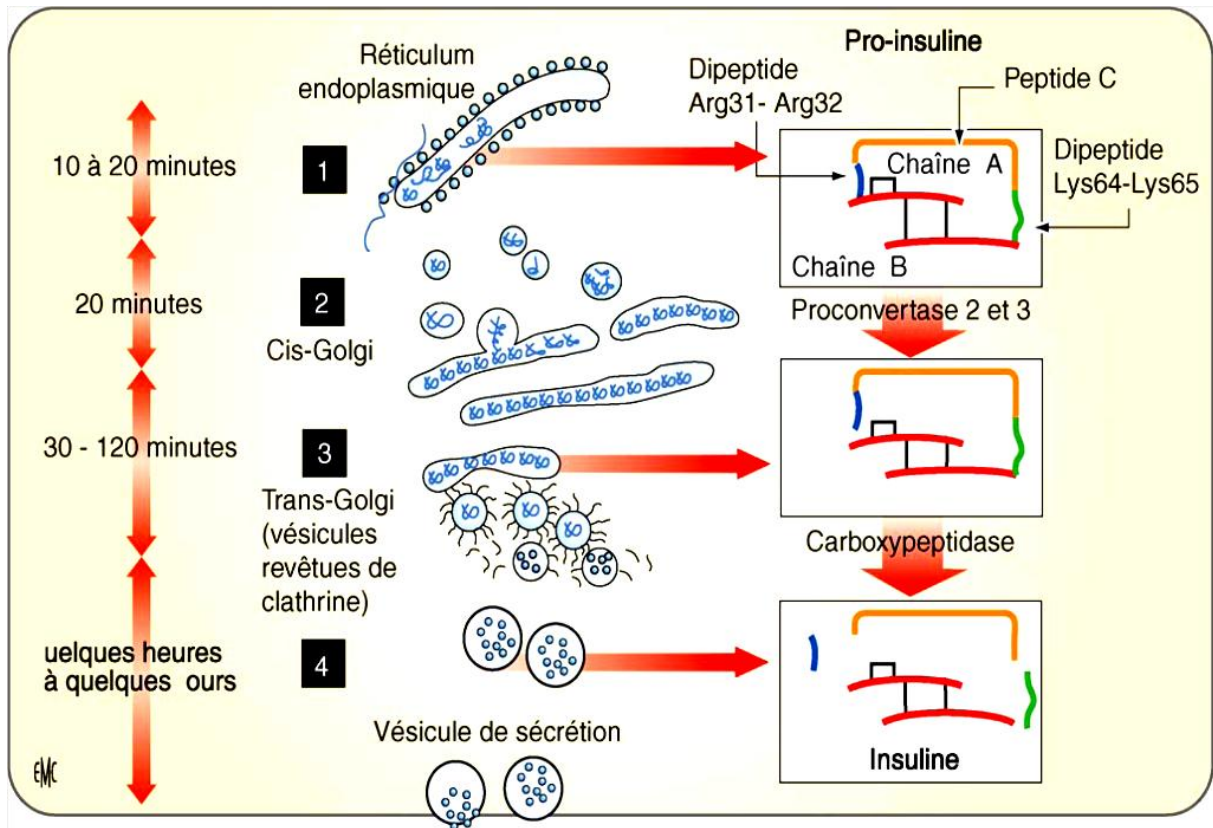


Figure 09 : Biosynthèse de l'insuline et transport intracellulaire

(D'après Magnon C ,2005)

✓ **Sécrétion d'insuline en fonction de la concentration de glucose**

- Le glucose pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (isoforme GLUT-2 chez les rongeurs et GLUT-1 chez l'homme).
- Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase (considérée, par certains auteurs, comme le « détecteur du glucose » ou *glucose sensor*).
- Une fois phosphorylé, le glucose est utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative.
- Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production accrue de protons, d'équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) et surtout d'intermédiaires phosphorylés à haute énergie (ATP).
- La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux K^+ /ATP, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+} .
- Stimulation de l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline par les cellules β (Charollais A,2000)

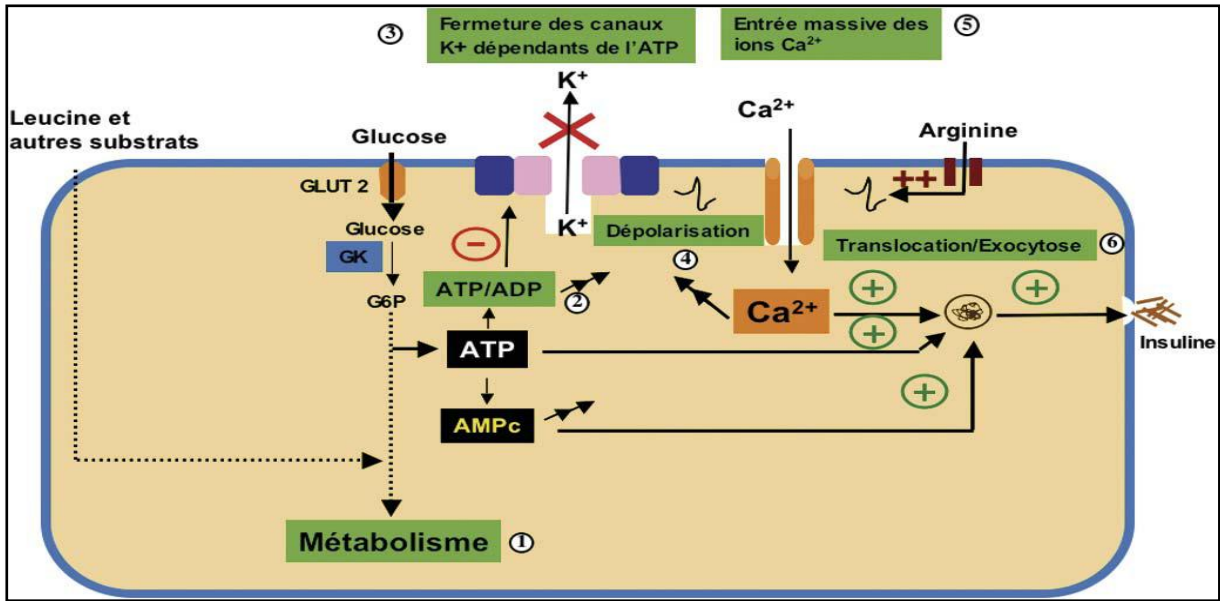


Figure 10 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'ATP (Magnon C ,2005)

1.6.3.2. Le glucagon

- **structure**

Cette hormone est connue depuis 1923 mais considérée comme antagoniste de l'insuline, et donc hyperglycémisante, depuis les années 50.

Le glucagon est un polypeptide de 29 acides aminés sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas appartenant à la famille des sécrétines. Il maintient l'hémostase du glucose dans le sang, une action opposée à celle de l'insuline. Sa séquence est : his-ser-glu-thr-phe-thr-ser-asp-tyr-ser-lys-tyr-leu-asp-ser-arg-ala-glu-asp-glu-asp-phe-val-glu-trp-leu-met-asn-thr (Masseboeuf M, 2010).

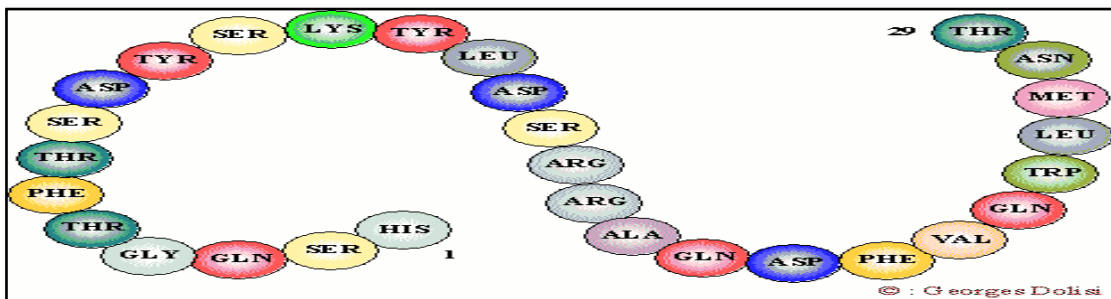


Figure 11 : Structure primaire du glucagon

● **PRINCIPALES ACTIONS DU GLUCAGON SUR LE METABOLISME**

Cette hormone, comme l'insuline, agit au niveau glucidique, lipidique et protéique. Au niveau glucidique, le glucagon:

- augmente la glycogénolyse hépatique (activation de la phosphorylase)
- diminue la glycogénèse (inactivation de la glycogène synthase)
- inhibe la glycolyse (inhibition de la 1 - phosphofructokinase)
- stimule la néoglucogénèse par activation de la fructose 1, 6 diphosphatase

Au niveau lipidique, cette hormone augmente la cétogénèse hépatique grâce à l'activation de la triglycéride lipase. Cette dernière étant également activée dans les adipocytes, le glycérol et les acides gras formés ainsi à partir des triglycérides dans le tissu adipeux sont relâchés dans le sang et peuvent gagner le foie.

Au niveau protéique, le glucagon accroît la capture des acides aminés par les hépatocytes (par augmentation de l'extraction splanchnique) et favorise ainsi la néoglucogénèse à partir des acides aminés.

Tableau 2 : La comparaison entre l'insuline et le glucagon

Hormone	Insuline	Glucagon
Lieu de sécrétion	Cellules bêta îlots de Langerhans pancréas endocrine.	Cellules alpha des îlots de Langerhans pancréas endocrine.
Organes cibles	Muscles, foie, cellules et tissus adipeux, Sauf neurones.	Foie surtout
Action	C'est la seule hormone Hypoglycémiant. Elle permet le passage du glucose du sang vers les cellules (sauf neurones) et freine la production hépatique de glucose.	Hormone Hyperglycémiant, elle stimule la production hépatique de glucose.
Utilisation	Hyperglycémie	Hypoglycémie

Chapitre II : Le Diabète

1. Le Diabète

Le diabète est une maladie métabolique grave menaçant d'une manière croissante, la santé publique dans le monde, très répondeur en ce début de XXI^{ème} siècle. Le diabète est caractérisé par un désordre au niveau de la régulation du métabolisme lipidique, glucidique et protéique (Hennen, 2001; Kebieche, 2009) et aussi par l'élimination excessive d'une substance dans les urines. On distingue 3 type de diabètes : diabète insipide qui se traduit par une émission d'urine très importante, le diabète rénal qui s'explique par une élimination de glucose dans les urines alors que la glycémie est correctement régulée, et enfin le diabète sucré désigne un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultante d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone (Marsaudon, 2004; Popelier, 2006).

2. Historique

Les descriptions les plus anciennes du diabète remontent à l'Égypte des pharaons, sur un papyrus datant de 1500 avant J-C. est rapportée l'histoire de malades buvant de grandes quantités d'eau pour l'éliminer aussitôt dans les urines (Popelier, 2006). Près de mille ans plus tard, les grecs ont donné le nom « dia-baino » qui signifie « passer à travers » (Marsaudon, 2004), par la suite Aretée de Cappadoce, un des plus remarquables médecins au premier siècle, donne la description initiale et la plus précise du diabète (Perlemuter *et al.*, 2000).

D'autres noms ponctuent l'histoire de la compréhension du diabète: Avicenne, le premier qui évoque la présence de sucre dans les urines ; Théophraste Paracelse au XVI, qui fait du diabète une maladie générale ; Thomas Willis en 1674, a fondé le terme de diabète mellitus ; Johann Peter Frank en 1794, a fait une distinction entre le diabète sucré et diabète insipide ; Claude Bernard en 1847, a démontré que le foie forme le glucose à partir du sucres et des protéines et qu'il le secrète dans le sang et que l'hyperglycémie est due au glucose ; Etienne Lancereaux 1877, qui distingue le « diabète maigre » du « diabète gras » ; Oscar Minkowski découvre le rôle du pancréas ; Paul Langerhans en 1869, décrit les premier petits groupements de cellules dans le pancréas qui seront nommés en 1893 « îlots de Langerhans » et décrire leur rôle dans la pathogénie du diabète en 1900 par Gustave Laguesse; James Collip en 1922, a isolé et décrit l'insuline ; American Diabètes Association

ADA) en 1998 adopta une nouvelle classification des diabètes chez l'homme qui a été reconnu par l'OMS en 1999 (Marsaudon, 2004).

3. Epidémiologie

Le diabète émerge rapidement comme l'une des plus grandes catastrophes sanitaires, il représente un coût financier important en raison du taux élevé des complications dégénératives et cardiovasculaires (Arbouche *et al.*, 2012). Les estimations actuelles comptent en 2007, sur une population de 246 millions, 5,9% diabétiques âgés entre 20-79 ans dont plus de 70% vivent dans les pays émergents (Arbouche *et al.*, 2012). Selon l'International Diabetes Federation (IDF) en 2010, 6% de la population mondiale souffre du diabète et en 2012, 371 millions de personnes diabétiques dans le monde (Figure 12). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la prévalence augmenterait de 4,0% de personnes atteintes dans le monde en 1995 à 5,4% en 2025 (Kebieche, 2009).

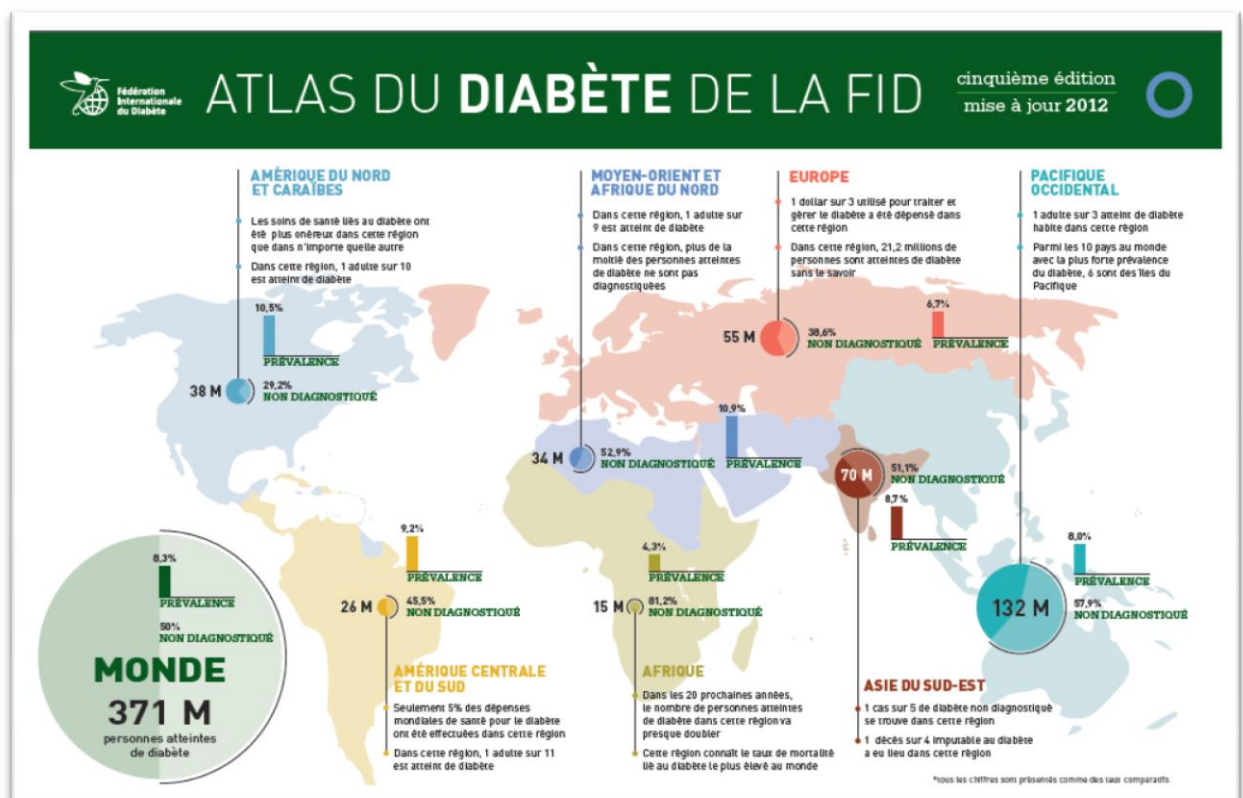


Figure 12 : Distribution du diabète dans le monde (International Diabètes Fédération, 2012)

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale (Arbouche *et al.*, 2012). Chaque minute, de par le monde, six

personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de leur complications. L'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (Kebieche, 2009). On assiste au Maghreb et en Algérie à une véritable transition épidémiologique avec une augmentation croissante des maladies chroniques non transmissibles comme le diabète, les cancers ou les maladies cardiovasculaires.

Le diabète s'est décalé d'une génération et touche maintenant les personnes d'âge actif surtout dans les pays en voie de développement (Arbouche *et al.*, 2012). Selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques, l'Algérie compte 2 millions de diabétiques, de tous types confondus (Salemi, 2010).

4. Diagnostique

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 (Arbouche, *et al.*, 2012). Les critères diagnostiques du diabète ont changé avec le temps, au fur et à mesure que les études montrent une relation entre l'apparition des complications et le taux de glycémie (Louiza, 2008).

Les critères établis par l'OMS sont :

- Deux glycémies à jeun $\geq 1,26$ g/l, soit 7 mmol/l ; le diagnostic de diabète est confirmé, seuil d'apparition de la micro-angiopathie diabétique.
- ou une glycémie à jeun ≥ 2 g/l (11mmol/l), signes cliniques d'hyperglycémie.
- ou une glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose supérieure à 2 g/l. (Arbouche, *et al.*, 2012 ; Perlemuter *et al.*, 2000).

En pratique clinique, en l'absence de symptômes, il convient d'obtenir une confirmation par une deuxième mesure glycémique avant de retenir le diagnostic de diabète (Buysschaert, 2006). La méthode de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) consiste en mesure de la glycémie veineuse 2 heures 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 2 heures après une charge orale en glucose est > 11.1 mmol/L sont considérés comme diabétiques (Arbouche, *et al.*, 2012; Perlemuter *et al.*, 2000). Le souci de simplifier les procédures diagnostic du diabète a amené à envisager le dosage de l'HbA1c pour la détection dès la fin de 1970 ; 30 ans plus tard la preuve de l'intérêt de dosage de l'HbA1c dans cette indication n'a toujours pas été apportés même si l'American Diabète Association (ADA) tente d'introduire leur diagnostic dans la pratique courante (Arbouche, *et al.*, 2012).

5. Classification du diabète

Le diabète sucré est une situation d'hyperglycémie d'étiologies très hétérogènes. Résultant des conclusions d'un comité d'experts réunis en 1997, une classification a ainsi été établie (Hennen, 2001). Cette classification repose sur l'étiopathogénie, d'où on distingue principalement le diabète de type 1, le diabète de type 2 et autres types « spécifiques » ou « secondaires » (Buyschaert, 2006).

5.1. Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant

Dans la nouvelle classification, le terme « diabète insulino-dépendant » est remplacé par « diabète de type 1 » (Perlemuteret *et al.*, 2000). Ce dernier résulte d'une destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans (Buyschaert, 2006) qui sont détruites jusqu'à 90 % de leur quantité normale, c'est une maladie auto-immune, beaucoup plus rarement considérée comme idiopathique (Hennen, 2001).

Cette pathologie est hétérogène sur le plan génétique, les facteurs environnementaux sont aussi importants comme les antigènes viraux (par exemple la Coxsackie B, rétrovirus) (Marshall *et al.*, 2005) et les composés chimiques (alloxan, pyriminil) (Arbouche, *et al.*, 2012). Cette forme de diabète apparaît de manière brutale chez l'enfant et l'adulte jeune moins de 40 ans (10 % de cas) (Kebieche, 2009; Louiza, 2008).

5.2. Le diabète de type 2 ou non-insulino-dépendant

Le diabète type 2, anciennement nommé Diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie hétérogène, non auto-immune (Buyschaert, 2006 ; Perlemuteret *et al.*, 2000). Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline aboutissant à une élévation chronique de la glycémie (hyperglycémie) liée à deux anomalies interdépendantes, l'insulino-résistance et l'insulino-déficience (Bories, 2012; Buyschaert, 2006; Kebieche, 2009). Cette hyperglycémie s'accompagne par différents symptômes ; polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel (Bessire, 2000; Kebieche, 2009). Le DNID est asymptomatique pendant de nombreuses années, près de 50% des cas ne sont pas diagnostiqués. Il débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90 à 95% des diabètes (Arbouche *et al.*, 2012 ; Bessire, 2000). En effet, la prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité (Kebieche, 2009).

5.3. Autres types de diabètes

5.3.1. Diabètes liés à un dysfonctionnement des cellules β d'origine génétique

5.3.1.1. Diabètes de types MODY

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) sont des formes héréditaires de diabète sucré transmises sous le mode autosomique dominant, ces maladies monogéniques sont caractérisées par un diabète de gravité variable se développant chez l'enfant et chez l'adulte jeune (Hennen, 2001).

Ces types de diabètes ressemblent au diabète de type 2 dans leur expression clinique mais surviennent avant l'âge de 30 ans, ils présentent 50% des enfants de couples dont un est atteint (Buyschaert, 2006).

Tableau 3 : Diabète de type MODY et localisation des gènes mutés

Type de diabète	Localisation	Gene muté
MODY 1	Chromosome 20	HNF-4 α
MODY 2	Chromosome 7	Gene de glucokinase
MODY 3	Chromosome 12	HNF-1 α
MODY 4	Chromosome 4	IPFI
MODY 5	Chromosome 17	HNF-1 β

Ce diabète est en relation avec la résistance à l'insuline augmentée et/ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît après l'accouchement (Trivin *et al.*, 2003).

5.3.1.2. Diabète mitochondrial

Le diabète mitochondrial (Maternally Inherited Diabetes and Deafness MIDD) est une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 3243 conduisant à un déficit en ATP provoquant une diminution de l'insulino-sécrétion (Buyschaert, 2006).

5.3.2. Diabète médicamenteux

Certains nombres de médicaments sont capables de provoquer une intolérance au glucose , par exemple les corticoïdes ; oestroprogestatifs combinés ; les diurétiques thiazidique ; diazoxide et propranolol (Perlemuteret *al.*, 2000).

5.3.3. Diabètes secondaires

C'est l'association d'un diabète sucré et d'une autre maladie, en particulier endocrinienne (Perlemuteret *al.*, 2000).

5.3.4. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, il regroupe le diabète préexistant méconnu avant la grossesse et les troubles directement lié à la grossesse. Sa prévalence est comprise entre 3 et 6 % des grossesses (Blumental *et al.*, 2008). Ce diabète est en relation avec la résistance à l'insuline augmentée et/ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît après l'accouchement (Trivin *et al.*, 2003).

Les facteurs de risque de développer un diabète gestationnel sont une anamnèse familiale de diabète, un âge maternel supérieur à 30 ans, une obésité, une hypertension, des antécédents obstétricaux évocateurs de diabète gestationnel, une évolution anormale de la grossesse ou même d'avoir un bébé de poids supérieur à 4kg (Bessire, 2000).

Tableau 4. Classification étiologique des diabètes sucrés

<p>I- Diabète de type 1 : (Destruction des cellules B, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue) A- D'origine immunologique. B- Idiopathique</p> <p>II- Diabète de type 2 : (Spectre variable, d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline.)</p> <p>III- Autres types de diabètes spécifiques : A- Défauts génétiques de la fonction des cellules B. 1- Chromosome 12, HNF-1 (anciennement MODY3) 2- Chromosome 7, glucokinase (anciennement MODY2) 3- Chromosome 20, HNF-4 (anciennement MODY1) 4- Mutation de l'ADN mitochondrial 5- Autres B- Défaut génétique de l'action de l'insuline 1- Insulinorésistance de type A. 2- Lepréchaunisme 3- Syndrome de Rabson-Mendenhall 4- Diabète lipoathrophique 5- Autres. C- Diabètes pancréatiques (exocrines) 1- Pancréatites 2- Traumatisme/pancréatectomie 3- Cancer du pancréas 4- Mucoviscidose 5- Hémochromatose 6- Pancréatite fibrocalculeuse D- Endocrinopathies</p>	<p>1- Acromégalie 2- Syndrome de Cushing 3- Glucagonome 4- Phéochromocytome 5- Hyperthyroïdie 6- Somatostatine 7- Hyperaldostérisme primaire 8- Autres E- Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques 1- Vacor (raticide) 2- Pentamidine 3- Acide nicotinique 4- Glucocorticoïdes 5- Hormones thyroïdiennes 6- Diazoscide 7- Agoniste B- adrénergiques 8- Diurétiques thiazidiques 9- Diphenylhydantoïne 10- Interféron α 11- Autres F- Diabète d'origine infectieuse 1- Rubéole congénitale 2- Cytomégalovirus 3- Autres G- Formes rares d'origine auto-immune 1- Syndrome de l'homme raide 2- Anticorps anti-récepteur de l'insuline 3- Autres H- Autres syndromes d'origines génétiques parfois associés au diabète 1- Trisomie 21. 2- Syndrome de Klinefelter 3- Syndrome de Turner 4- Syndrome de Wolfram 5- Ataxie de Friedreich 6- Chorée de Huntington. 7- Porphyrie 8- Dystrophie myotonique 9- Syndrome de Prader-Willi. 10- Autres IV- Diabète gestationnel</p>
--	--

Chapitre III : Le Diabète non-insulinodépendant (Type 2)

1 . Diabète de type 2

Le diabète de type 2 se déclare généralement après 40 ans chez les personnes présentant un surpoids avec une répartition androïde des graisses. Le diagnostic du diabète de type 2 est positif après l'observation chez un patient d'une glycémie à jeun supérieur à 1,26 g/l à deux reprises. Cette hyperglycémie est le résultat du phénomène d'insulino-résistance. En phase de pré-diabète d'une durée de 10 à 20 ans on observe un hyperinsulinisme pour compenser le phénomène d'insulino-résistance. En phase symptomatique du diabète de type 2, on observe une diminution de la production d'insuline par les cellules _ des îlots de Langherans (MemoBio. 2011)

2. Le diabète comme épidémie du 21ème siècle

Aucun continent n'est épargné par le diabète . La figure ci-dessous montre la distribution du Diabète par continent.

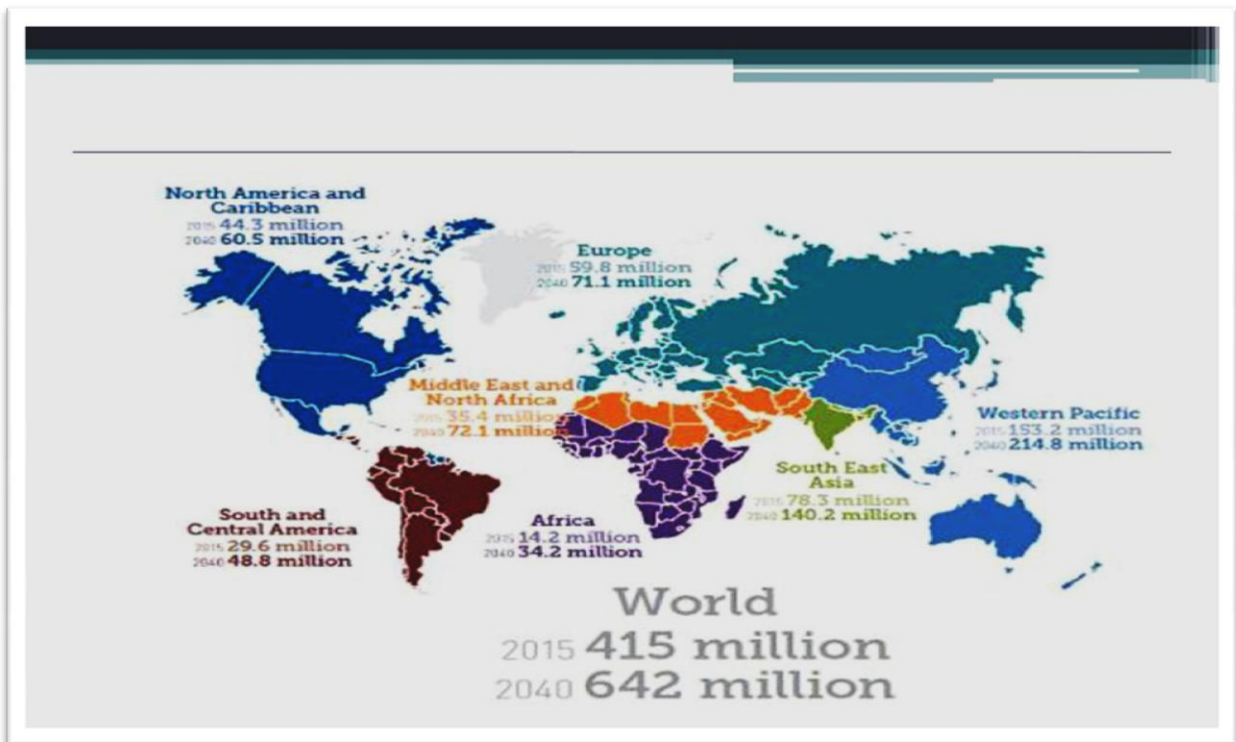


Figure 13 : répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète (Fédération Internationale du Diabète 2015.)

Dans son dernier rapport intitulé Diabetes Atlas 2015 Edition 7, la FID a estimé que

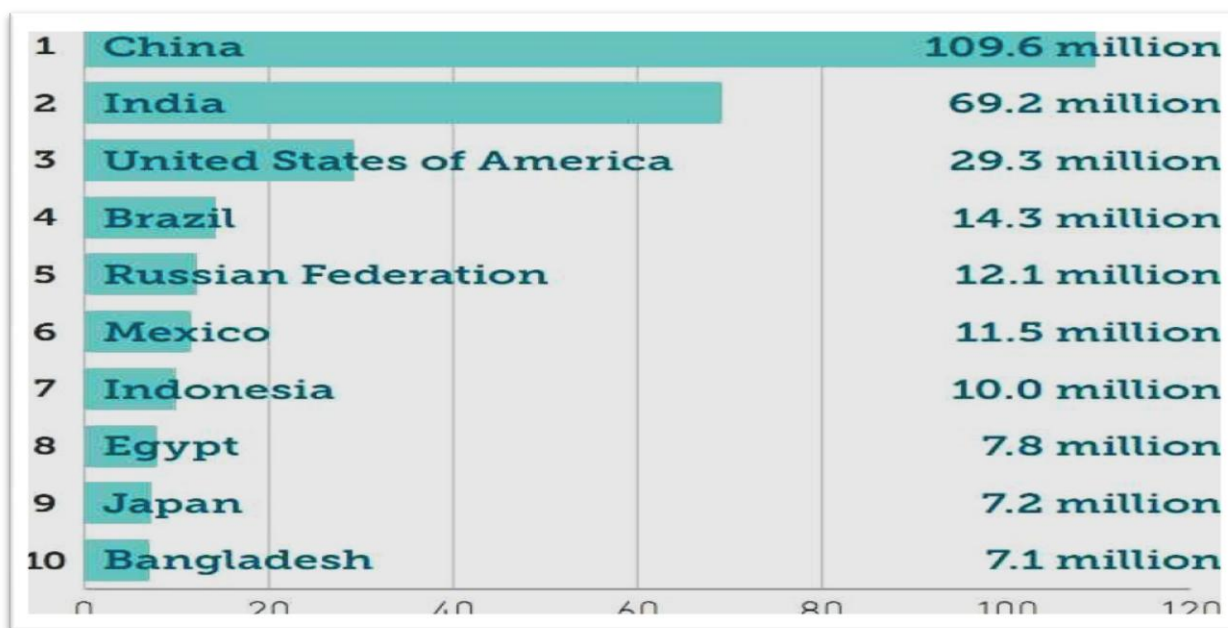


Figure 14 : classement des 10 premiers pays en fonction du nombre des diabétiques (Fédération Internationale du Diabète 2015.)

415 millions d'individus vivent actuellement avec le diabète dans le monde ce qui correspond à 8,8 % de la population adulte âgée de 20 à 79 ans (Fédération Internationale du Diabète 2015).

Selon la même source, ces chiffres atteindraient respectivement 642 millions et 10 % en 2040, soit 227 millions de diabétiques en plus (un saut de 55 % environ). L'Afrique (+141 %), la région MENA (+ 101%), l'Asie Sud-Est (+ 79%), l'Amérique centrale et du Sud (+ 65%), le Pacifique occidental (+ 40%) et l'Amérique du Nord (+ 37%) seront les régions les plus concernées par la hausse en nombre de diabétiques.

Actuellement, Plus de la moitié des diabétiques (67%) habitent seulement 10 pays (figure 18). Mais, les pays à revenus faibles et moyens sont les plus touchés par le diabète car 75 % des diabétiques vivent dans ces pays. Sept des dix premiers pays qui comptent le plus de diabétiques au sein de leur population sont en voie de développement. (Fédération Internationale du Diabète 2015).

En 2009, ils n'étaient que quatre sur dix (Brésil, Pakistan, Indonésie et Mexique). En termes de prévalences les dix pays qui comptent les pourcentages les plus élevés (> 12 %) sont presque tous émergents. (Fédération Internationale du Diabète 2013). A retenir

cependant que 90 % des cas de diabète sont de type 2. L'incidence de ce type de diabète augmente notamment avec l'urbanisation, le vieillissement des populations et

En 2015, 6,7 % de la population adulte (318 millions) présentaient un pré-diabète (intolérance au glucose), ces individus ont un risque élevé de développer un diabète de type 2. La majorité d'entre eux (69,2%) vivent actuellement dans les pays en voie de développement où le mode de vie est en train de se transformer. Il est prévu que 482 millions d'individus, soit 7,8 % de la population mondiale, seraient atteints par l'intolérance au glucose dans les 25 ans à venir. En considérant les différentes classes d'âge, le groupe des 20-39 ans comporte près d'un tiers (29,8%) des personnes manifestant l'intolérance au glucose (**Fédération Internationale du Diabète 2015**).

2.1 Prévalence de diabète selon l'OMS

2.1.1 Mondiale

Le diabète désormais comme pandémie mondiale : le diabète touche plus de 300 millions de personnes dans le monde et autant de pré diabétiques le pronostique ne sont guère rassurants, ce chiffre devrait augmenter à 500 millions en moins de 20 ans si aucune mesure n'est prise pour endiguer les cause de la maladie(**magasine mensuelle de sante 12/2011**).

Principaux faits :(OMS contre des medias avril 2016)

- ✓ Le nombre de personnes atteints de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014.
- ✓ La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4.7% en 1980 à 8.5% en 2014.
- ✓ La prévalence a augmenté plus rapidement dans les pays a revenu faible ou intermédiaire.
- ✓ Le diabète est une cause majeur de cécité ; d'insuffisance rénale ; d'IDM, d'AVC et des amputations des membres inferieurs.
- ✓ En 2012 on a estimé que 1,5 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie.
- ✓ Prés de la moitié des décès sont du à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans.
- ✓ L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7ème cause de décès dans le monde.

- ✓ Un régime alimentaire sain, l'activité physique, les médicaments ; le dépistage régulier et le traitement des complications ; permettent de traiter le diabète est d'éviter ou de retarder les conséquences qu'il peut avoir.

2.1.2.En Algérie

La prévalence du diabète a considérablement augmentée en Algérie pour passe de 8% en 1998 à 16% en 2013, l'étude nationale des indications multiples menée par le ministère de la sante, de la population et reforme hospitalière en collaboration avec l'office national des statistiques et des représentations des nations unies a Alger, classe quand elle, la pathologie du diabète en 2eme position derrière l'hypertension artérielle selon ces données(**magazine mensuelle de sante " sante MAG" décembre 2011**).

Le nombre de personnes atteintes de diabète est en progression elle est passé de 0,3% chez les sujets âgés moins de 35 ans a 41% chez les patients entre 35et 59 ans et à 12,5% chez les plus de 60 ans(**magazine mensuelle de sante " sante MAG" décembre 2011**).

Cette pathologie affecte aussi les milieux défavorisés, révèle l'étude qui indique que le taux d'atteinte est 1% chez les familles démunies et de 3,5% chez les familles aisées. La région du centre du pays vient en tête concernant le nombre de diabétiques avec 2,3% suivie de la région ouest ; (2,1%) pour ce qui est des complications entrainées par cette maladie le ministère a révélé en 2010 que (**magazine mensuelle de sante " sante MAG" décembre 2011= OMS**) .

- 14% des dialysés sont des diabétiques.
- 21,8% des rétinopathies sont d'origine diabétique.
- 33% des neuropathies sont diabétiques.
- 25% des artériopathies oblitérantes des membres inferieures.
- 50% des amputés diabétiques meurent dans les 5 ans qui suivent l'amputation.

3. Les critères de diagnostic (ADA , OMS)

Concentration en glucose	g/L**	(mmol/L)**
Diabète		
- à jeun	≥ 1,26	(7,0)
ou		
- 2 h après charge en glucose ou les deux*	≥ 2,00	(11,1)
Intolérance au glucose (I.T.G.)		
- à jeun (si mesurée)	< 1,26	(7,0)
et		
- 2 h après charge en glucose	≥ 1,40	(7,8)
Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J.)		
- à jeun	≥ 1,10	(6,1)
et	< 1,26	(7,0)
- 2 h après charge en glucose (si mesurée)	< 1,40	(7,8)

- Glycémie a deux heures ≥ 2 g/l après une charge orale de 75 g de glucose au cours d'une HGPO.(**DR.mesmin dehayem**)
- symptômes d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée).

4. Physiopathologie

Le diabète est une maladie chronique d'évolution lente, sa physiopathologie débute plusieurs années avant qu'il soit diagnostiqué. Il existe trois phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2 , ils sont présents à des degrés variables (Besson *et al.*, 2011 ; Bories, 2012).

4.1.Insulino-résistance

L'insulino-résistance siège au niveau du foie et des tissus périphériques d'où se traduit par une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline ; diminution du captage de glucose par les muscles et par une augmentation de la production hépatique du glucose, liées à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité (Guillausseau et Laloi-Michelin,2003).

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme, elle est le seul moyen de prévenir une hyperglycémie prolongée, qui s'avèrerait dangereuse. Cette hormone agit sur ses cibles via un récepteur à activité tyrosine-kinase exprimé de manière quasiment ubiquitaire dans l'organisme, mais à des taux variables. La fixation de l'insuline sur son récepteur à pour effet d'augmenter l'entrée du glucose dans les cellules cibles, de manière à diminuer la glycémie, cette insulino-résistance entraîne une augmentation de la concentration sanguine en glucose soit une hyperglycémie (Boal, 2006).

Il s'agit d'une insulino-résistance essentiellement musculaire portant principalement sur la synthèse du glycogène. Survient sur le plan génétique dont on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants. Toutefois, on ne connaît pas encore les gènes impliqués (Marshall *et al.*,2005).

Sur le plan métabolique, l'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral qui libèrent une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres 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 acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acetylCoA 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 synthase. le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il ya une stimulation de la néoglucogenèse, tout ceci concours à augmenter la glycémie (Arbouche *et al.*, 2012 ; Grimaldi,2000).

4.2. Insulino-sécrétion

Il existe un déficit de l'insulino-sécrétion lié à une atteinte des cellules β de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète. Cette destruction des cellules β serait liée à des phénomènes de gluco-toxicité et de lipo-toxicité. Ainsi, l'hyperglycémie étant toxique pour les cellules β , il existe un cercle vicieux : l'hyperglycémie majore la destruction des cellules β ,ce qui diminue l'insulinémie.

Les anomalies de l'insulino-sécrétion sont multiples ; perte du caractère pulsatile de la sécrétion basale, perte du pic précoce induit par l'administration intraveineuse de glucose, insulino-pénie basale est stimulée par le glucose, sécrétion excessive de pro-hormones, réduction progressive de l'insulino-sécrétion avec le temps. Ces anomalies, dont l'origine génétique est vraisemblable, apparaissent précocement (Guillausseau et Laloi-Michelin,2003).

5. les modifications cellulaires biochimiques

L'hyperglycémie est considérée comme l'élément initiateur des dommages tissulaires diabétiques visant notamment les cellules endothéliales des capillaires de la rétine, les cellules mésangiales des glomérules rénaux, les neurones et les cellules de Schwann des nerfs périphériques. En effet, ces cellules n'étant pas capables de maintenir constantes leurs concentrations en glucose, en condition d'hyperglycémie, il en résulte une augmentation de sa concentration intracellulaire. Le glucose est capable d'interagir avec les molécules qui l'entourent. Les effets délétères de l'hyperglycémie peuvent être expliqués par plusieurs mécanismes biochimiques dont l'autooxydation du glucose, les produits avancés de glycation ou « Advanced Glycation Endproducts » (AGE), l'activation de la protéine kinase C, la voie des polyols et la voie des hexosamines (Nègre-Salvayre *et al.*, 2009).

5.1. Auto-oxydation du glucose

La chaîne respiratoire mitochondriale est composée de quatre complexes protéiques nommés I, II, III et IV. En conditions normales, lorsque le glucose est métabolisé *via* le cycle des acides tricarboxyliques, il génère des donneurs d'électrons. Le principal est le nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH,H⁺), donnant des électrons au complexe I,

et l'autre est le flavine adénine dinucléotide réduit (FADH₂), formé par la succinate déshydrogénase, donnant des électrons au complexe II. Les électrons ainsi récupérés sont transférés au coenzyme Q puis au complexe III, au cytochrome c, au complexe IV et finalement à l'oxygène moléculaire, ainsi réduit en eau. L'énergie de ces électrons est utilisée pour pomper des protons à travers la membrane mitochondriale via les complexes I, III et IV. Ceci génère un potentiel de membrane, utilisé par l'adénosine triphosphate (ATP) synthase pour produire de l'ATP ou par les « uncoupling protein » (UCP) pour générer de la chaleur. Dans des conditions où les concentrations de glucose intracellulaire augmentent, une plus grande quantité de glucose est métabolisée, fournissant plus de donneurs d'électrons. Le potentiel de membrane augmente jusqu'à un seuil critique où le transfert des électrons au complexe III est bloqué (Korshunov *et al.*, 1997).

Ces derniers sont alors données à l'O₂, un à un, par le coenzyme Q conduisant à la formation d'anion superoxyde .

5.2. Glycation et produits avancés de glycation

La glycation des protéines est un processus de condensation non enzymatique du glucose avec des protéines pour former des adduits covalents stables (Fig.15). Il s'ensuit des altérations structurales et fonctionnelles. Dans des conditions physiologiques, le glucose en solution existe sous deux formes en équilibre, cycle pyranose stable ou aldéhyde à chaîne ouverte (Bunn and Higgins, 1981). La réaction découverte par Maillard met en jeu le groupement aldéhyde du glucose (ou de ses dérivés comme le glycoaldéhyde ou le méthylglyoxal) et les groupements amines des protéines (lysines, hydroxylysines, arginines, histidines ou acides aminés N-terminaux), les lipides et les acides nucléiques (Shinohara *et al.*,1998).

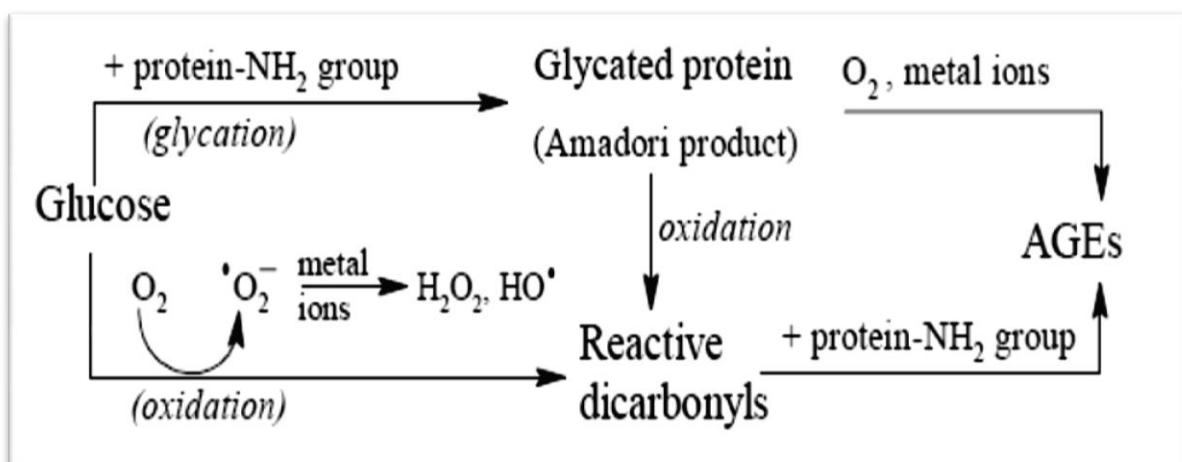


Figure 15 : Les voies de formation des produits de glycation avancés (AGEs).

5.3. Activation de la protéine kinase C

Dans une autre voie, la di hydroxy acétone-phosphate (DHAP) peut être réduite en glycérol-3-phosphate et ainsi augmenter la synthèse *de novo* de diacylglycérol (DAG), qui active différentes isoformes de la PKC (β , δ et α). L'activation de la PKC a des effets sur l'expression de gènes pro-inflammatoires et augmente la production de ROS par la NADPH oxydase (Brownlee, 2005).

5.4. Voie des polyols

Dans des conditions physiologiques normales (normoglycémique), le glucose est métabolisé en glucose-6-phosphate par l'héxokinase puis dirigé soit dans la voie de la glycolyse, soit dans la voie des pentose-phosphates. Le métabolisme du glucose par la voie des polyols représente un faible pourcentage (3%) de l'utilisation totale du glucose en conditions normoglycémique (Bouldjadj, 2009). Dans le diabète, lorsque le taux du glucose augmente, l'héxokinase est alors saturée et le glucose en excès est en partie métabolisé par la voie des polyols dans les tissus insulino-indépendants (à peu près 30% du glucose), comme les reins, le tissu neuronal ou les microvaisseaux rétinien (Gonzalez *et al.*, 1984). Sous l'effet de l'aldose réductase, le glucose est réduit en sorbitol par le NADPH. Le sorbitol est ensuite oxydé en fructose en présence de NAD⁺ par la sorbitol-déshydrogénase (Raccach, 2004). Cette voie va conduire à une déplétion intracellulaire de NADPH puisque le NADPH est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase (Fig.16). Le déficit intracellulaire de NADPH a pour conséquence une faible régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé(Bonnefont-Rousselot*et al.*,2004).

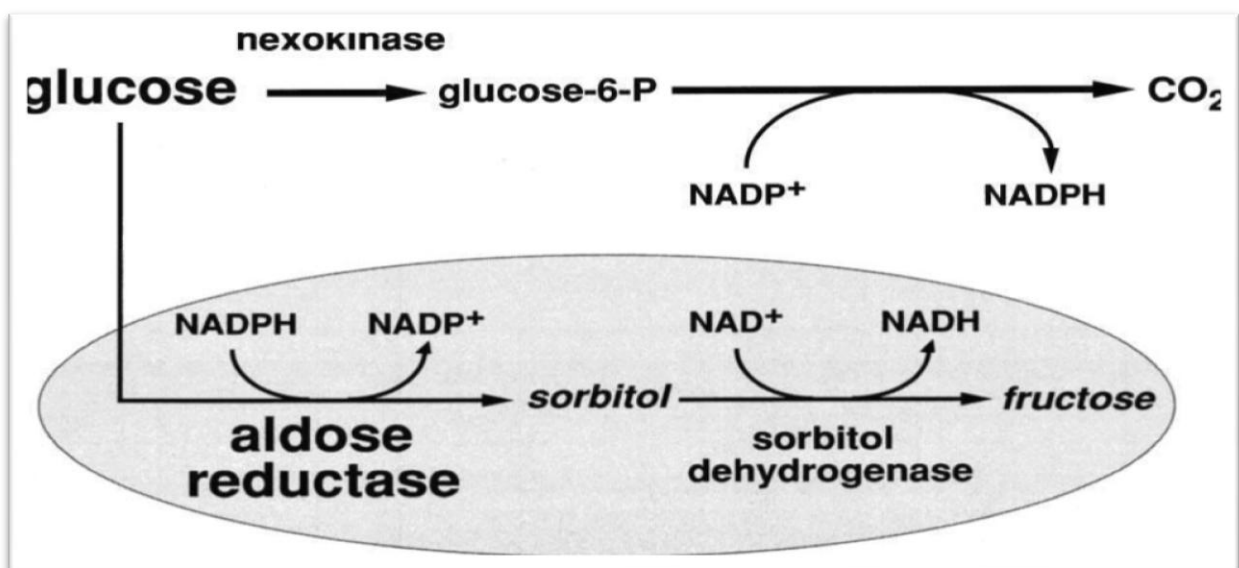


Figure 16 : Contribution de la voie du polyol à la pathogénèse des complications.

5.5. Métabolisme des hexosamines

Lorsque les concentrations de glucose intracellulaire sont élevées, la majorité de ce dernier est métabolisé *via* la glycolyse. Cependant, une partie du fructose-6 phosphate est détourné de cette voie et est converti en glucosamine-6 phosphate par la glutamine fructose- 6 phosphate aminotransférase. Celui-ci est ensuite converti en uridine diphosphate Nacétylglucosamine qui va modifier différents facteurs de transcription conduisant à l'expression de gènes et à la synthèse de protéines tels que « Transforming Growth Factor- α » (TGF- α) et « Plasminogen Activator Inhibitor-I » (PAI-1) (Du *et al.*, 2000).

6. Les facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risques qui sont souvent associés au diabète de type 2 et qui doivent également être pris en charge (Slama, 2000). Parmi ces facteurs

6.1. L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension est au contraire dans l'immense majorité des cas une hypertension artérielle essentielle qui précède même le diabète une fois sur deux. Habituellement, elle complique un syndrome d'insulinorésistance métabolique avec obésité androïde. L'association HTA et diabète est particulièrement délétère pour les tissus cibles de l'hypertension. Les objectifs sont une tension artérielle inférieure à 140/90 mmHg. Il n'y a pas de traitement préférentiel de cette HTA en sachant qu'il faut tenir compte des effets des anti-hypertenseurs chez les diabétiques (Bessire, 2000; Grimaldi, 2000).

6.2. La grossesse

Un diabète gestationnel peut se révéler dès les 24^{èmes} semaines de grossesse, lors d'une glycémie à jeun. Cette affection, touchant 3% des femmes enceintes et disparaît en général après la grossesse (Mouraux & Dorchy, 2005). Cependant, il s'avère être un facteur de risque ultérieur de diabète de type 2. Chez la mère, au même titre que la naissance d'enfant de plus de 4 Kg. De façon plus inquiétante, on constate que des enfants nés de mère ayant souffert de diabète gestationnel ont un risque plus élevés d'obésité et de diabète de type 2 (Grimaldi, 2000)

6.3. L'hérédité

Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu, le diabète de type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminée par l'interaction d'anomalies de plusieurs gènes, aboutissant à une altération de la production et /ou de l'action de l'insuline (Slama, 2000). Cependant, en dehors du cas particulier du MODY, ces gènes ne sont pas encore

identifiés avec exactitude, bien que certains d'entre eux aient fait l'objet de recherche approfondies (Mouraux et Dorchy, 2005).

6.4 l'obésité androïde (augmentation du périmètre abdominal)

Il est connue depuis longtemps comme facteur de risque qui est associée au diabète type 2 (Lezoul, 2007). L'étude ENTRED, estime que la prévalence du diabète croit avec l'indice de masse corporelle (IMC), 20% des diabétiques sont de corpulence normale ($IMC < 25\text{kg/m}^2$), 39% sont en surpoids ($25\text{kg/m}^2 < IMC < 29\text{kg/m}^2$) et 41% sont obèses ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$). L'IMC moyen des personnes diabétiques est de 29.5kg/m^2 (Bories, 2012).

6.5 Le stress

Le stress psychologique libère des « hormones de stress » ; glucagon catécholamines, hormone de croissance et cortisol qui ont pour effet d'augmenter la glycémie. Il s'agit en général d'un diabète qui commence avec des glycémies certes élevées, mais n'entraînant ni les symptômes, ni la découverte de sa présence (Grimaldi, 2000).

6.6 La sédentarité

De nombreuses études s'intéressant sélectivement à l'activité physique et au retentissement des modifications du style de vie sur le risque de survenue du diabète type 2, une étude chinoise de 1997 réalisée par XP Pan et *al* et l'étude finlandaise réalisée par Tuomiletho et *al* montrant que l'activité physique régulière et modérée associée à un régime hypocalorique et pauvre en graisse permet de diminuer le risque de développer un diabète chez des sujets à risque (surcharge pondérale, antécédents familiaux, intolérance aux hydrates de carbone). Chez les patients diabétiques, l'activité physique permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique, et de diminuer la mortalité globale et cardiovasculaire (Sanz *et al.*, 2010 ; Sylvain, 2004).

6.7 Le tabagisme

Les personnes atteintes de diabète, notamment de type 2, sont également exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. La combinaison du diabète et du tabagisme accentue le risque de maladies cardiovasculaires et aggrave les complications du diabète telles que la néphropathie ou la rétinopathie. De plus, au cours des dernières décennies, des données scientifiques ont fait leur apparition suggérant un lien entre le tabagisme et le développement du diabète de type 2 (Ko et Cockram, 2005). C'est l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'éclosion d'un diabète type 2 (Lezoul, 2007).

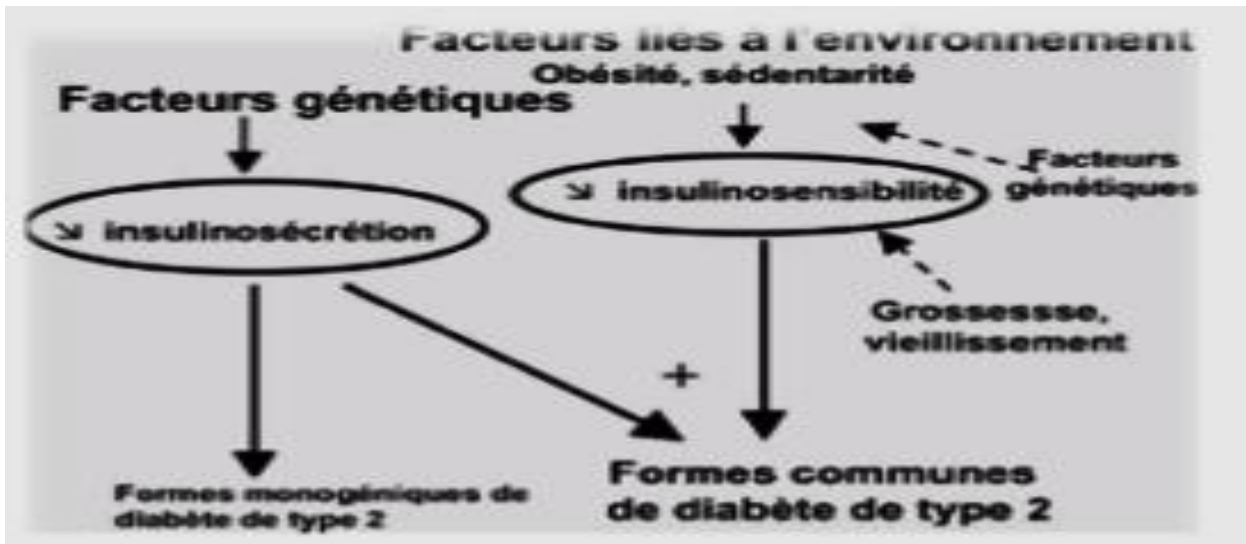


Figure 17 : Schéma de mécanismes conduisant au développement du diabète (Guillausseau et Laloi-Michelin, 2003).

6. Complications liées au diabète

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque de développer divers problèmes de santé invalidants et potentiellement mortels. Une glycémie en permanence élevée peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs. En outre, les personnes atteintes de diabète sont davantage exposées aux infections (Fig. 18) (Nam H.-C,2013).

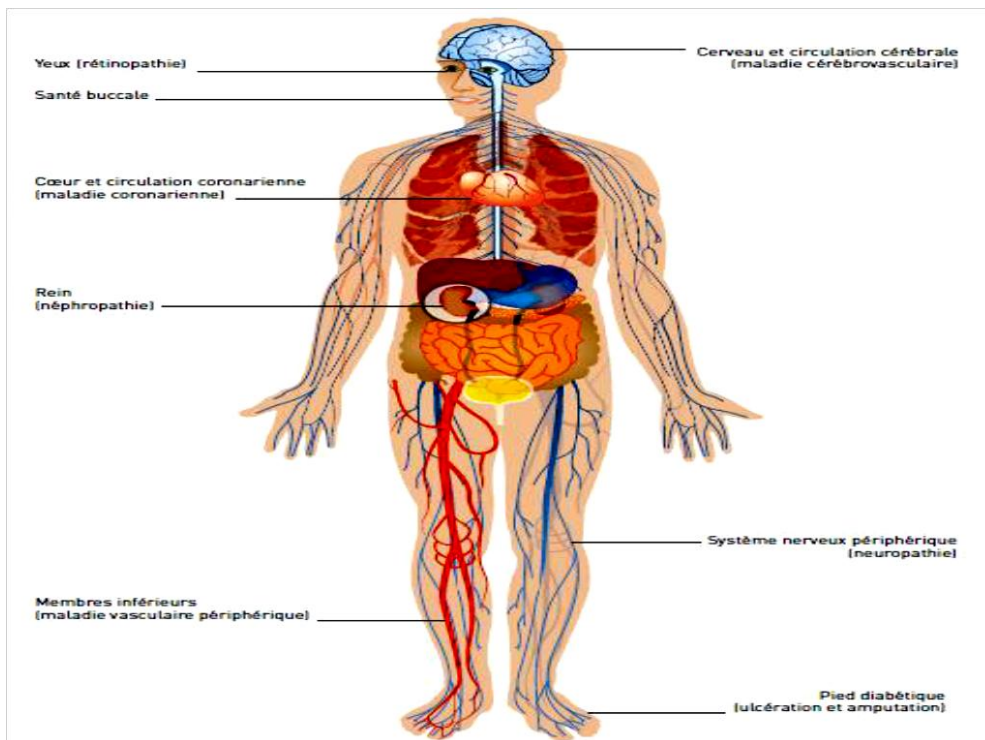


Figure 18: Les principales complications du diabète (Nam H.-C,2013).

7.1. Complications aiguës

Certaines sont directement en rapport avec les maladies :

- Cétoacidosediabétique ;
- Coma hyper-osmolaire.

D'autre liés à son traitement :

- Accident hypoglycémique ;
- Acidose lactique.

7.1.1 Cétoacidose

Cétoacidose est une complication métabolique aiguë qui met en jeu le pronostic vital. Sa fréquence est variable et si l'on assiste à une réduction de cet incident chez les diabétiques connus grâce à des mesures d'éducation, bon nombre de diabètes de type 1 vont se révéler par cette complication (Paulin *Set al.* 2009).

Cétoacidose est un désordre métabolique qui traduit une carence insulinaire (relative ou absolue) empêchant la pénétration cellulaire du glucose, associée à une élévation des hormones de la contre-régulation glycémique (glucagon, catécholamine, cortisol et hormone de croissance). Ces perturbations retentissent sur les métabolismes glucidique et lipidique.

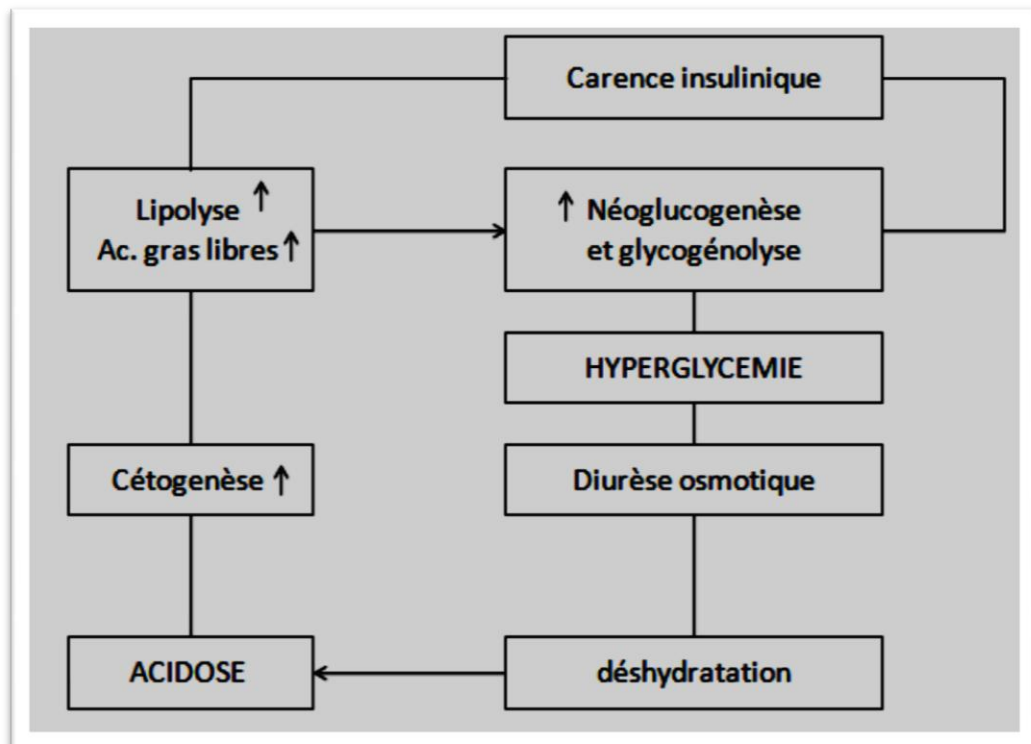


Figure 19 : Physiopathologie de la cétoacidose (Paulin S *et al.*,2009).

7.1.2.Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré. Sa description, caractérisée par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeures avec troubles de la conscience sans cétose, a été isolée sous ce vocable en 1957. Sa définition est celle d'un syndrome clinicobiologique associant :

- Une hyperglycémie supérieure ou égale à 6 g/l (33 mmol/l) ;
- Une osmolalité plasmatique supérieure ou égale à 320-350 mOsm/kg selon les critères retenus par les auteurs ;
- L'absence d'acidose ($\text{pH} \geq 7,30$, $\text{HCO}_3^- \rightarrow 15 \text{ mEq/l}$) et de cétonémie (corps cétoniques $< 5 \text{ mmol/l}$) notables (Borot S., *et al.*, 2009).

7.1.3 Accident hypoglycémique

Chez le diabétique insulinotraité, en particulier de type 1, l'hypoglycémie est souvent considérée comme la rançon obligatoire de l'intensification thérapeutique. Chez le diabétique traité par sulfamides hypoglycémifiants, sa fréquence et ses répercussions sur la qualité de vie ont longtemps été sous-estimées en dehors des cas d'hypoglycémie sévères résultant le plus souvent d'erreurs ou de négligences thérapeutiques (Blickle J.-F, 2010).

7.1.4. Acidose lactique

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L. Le traitement par metformine chez le diabétique de type 2 expose classiquement au risque d'acidose lactique de type B (Orban J.-C *et al.*, 2008).

7.2. Complications chroniques (dégénératives)

7.2.1 Complications de la micro-angiopathie

Une atteinte de la microcirculation ou microangiopathie est chez le sujet diabétique. La microangiopathie est une complication spécifique de l'hyperglycémie qui apparaît à partir d'un seuil qui définit le diabète (glycémie à jeun $\geq 1,26 \text{ g/l}$) (Nam H.-C, 2013).

7.2.1.1 Rétinopathie

La rétinopathie diabétique (RD) reste une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés, elle reste silencieuse pendant de nombreuses années et ne devient symptomatique qu'au stade des complications. Seul un examen régulier et systématique permet de la diagnostiquer précocement et de la traiter (Anonyme, 2013).

La rétinopathie diabétique est une conséquence de l'hyperglycémie chronique. Les premières lésions histologiques de la rétinopathie diabétique sont l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiniens aboutissant à leur obstruction (Anonyme ,2013).

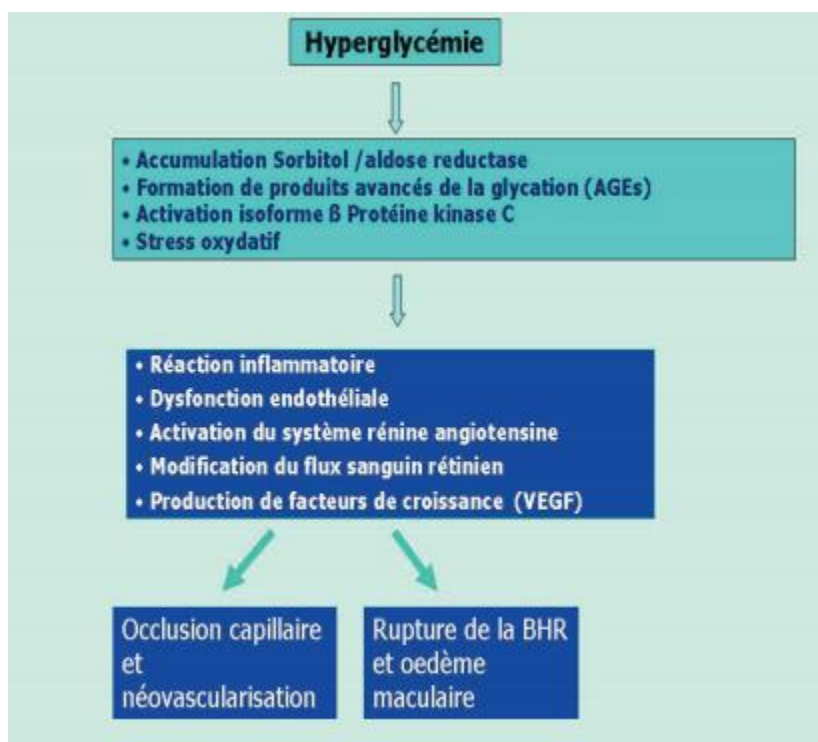


Figure 20 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de la RD (Anonyme ,2013).

7.2.1.2. Néphropathie

La néphropathie diabétique (ND) est définie classiquement, soit par la présence d'une protéinurie permanente (encore appelée macroalbuminurie) caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire (estime par une mesure de la clairance de la créatinine ou calcule par une formule simplifiée MDRD [Modification of the Diet in RenalDisease] ...etc.) et une augmentation de la créatininémie (CanaudB *et al.*, 2014).

7.2.1.3 Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète. Sa prévalence est très différente selon les études, de 8 à 60 %, en relation avec la disparité des critères utilisés. On estime toutefois que 50 % des patients ont une neuropathie après 25 ans de diabète et que 7 % des patients présentent une neuropathie symptomatique au moment de la découverte du diabète. La prévalence de la neuropathie augmente avec l'âge, la durée du

diabète et le déséquilibre glycémique. D'autres facteurs élèvent encore le risque de neuropathie : sexe masculin,taille, tabagisme actif, consommation d'alcool, hypertensionartérielle, obésité, faible niveau socio-économique,néphropathie, dyslipidémie. L'atteinte des petites fibres,principalement des fibres C, apparait dès les stades précoces des anomalies glycémiques et peut se manifester par desdouleurs alors que l'examen clinique est quasi normal demême que l'exploration électrophysiologique usuelle (Valensi P *et al.*, 2014).

4 .2.1.4 Dysfonction sexuelle

Les troubles sexuels sont une préoccupation majeure pour les personnes atteintes de diabète. Une enquête réalisée parmi des hommes atteints de diabète a révélé qu'ils étaient prêts à payer plus cher pour le traitement de leur trouble érectile que pour n'importe quelle autre complication associée au diabète, hormis la cécité et l'insuffisance rénale. La recherche sur la fonction sexuelle et le diabète s'est principalement centrée sur les hommes, le fonctionnement sexuel des femmes ayant fait l'objet de beaucoup moins d'attention (Robertson M, 2006).

7.2.2. Complications de la macro-angiopathie

La macro- angiopathie est à l'origine des complications les plus graves du diabète qui constitue la première cause de mortalité des patients diabétiques classiquement et historiquement, la macro-angiopathie regroupe l'ensemble des complications artérielles des territoires coronaires, cérébraux et périphériques. Cependant des concepts physiologiques plus récents permettent de distinguer deux types d'atteintes artérielles distinctes : l'athéromatose d'une part et la sclérose artérielle non athéromateuse d'autre part. Ces deux types de lésion peuvent se combiner lors d'une évolution prolongée de la maladie diabétique (Fessonnet R. *et al.*,2009).

7.2.2.1. Insuffisance coronaire

Aux Etat-unis, la maladie coronaire est à l'origine du décès d'environ 70% des diabétiques de type 2. Le diabète augmente clairement l'incidence des accidents coronaires, mais l'athérosclérose des diabétiques est plus diffuse et plus sévère(HeryP, 2009).

L'augmentation de la fréquence des lésions coronaires augmente statiquement le risque d'évolution aiguë des plaquettes d'athérosclérose. Le contenu des plaques d'athérosclérose des diabétiques est plus riche en lipides, en macrophages et en thrombi. Les plaquettes d'athérosclérose sont donc plus à risque de la rupture. Il semble également que l'érosion constitue, beaucoup plus chez le diabétique que chez le non diabétique, un mode d'évolution des plaques d'athérosclérose coronaire (HeryP, 2009).

7.2.2.2 Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) peut se définir comme une perte focale de la fonction cérébrale ou oculaire d'installation brutale. Dans la population non diabétique, un AVC est le résultat d'une ischémie dans 80% des cas ou d'une hémorragie dans 20% des cas. Pour les patients diabétiques; la situation est différente car la prévalence des hémorragies intra parenchymateuses et sous –arachnoïdiennes est plus faible. Le diabète est un facteur de risque bien connu de l'infarctus cérébral à la phase aiguë de l'AVC la prévalence du diabète atteint 20% et jusqu'à 28% des patients hospitalisés ont un diabète non diagnostiqué. Toutes ces données proviennent essentiellement d'étude concernant les patients diabétique type 2, ou la pathologie cardiovasculaire représente près de 70% de mortalité totale (Mazighi M *et al.*, 2009).

7. 2.2.3 Artériopathie des membres inférieurs

L'artériopathie des membres inférieurs est considérée comme de mauvaise pronostic chez les diabétiques; car volontiers très distale. Difficilement accessible à une revascularisation par chirurgie ou technique endovasculaire. Les diabétique développent trois types de lésions vasculaires : la micro- angiopathie, l'artériosclérose et l'athérosclérose (FredenrichA *et al.*, 2009).

Il existe une association nette entre diabète et prévalence d'artériopathie des membres inférieurs (AMI). Les patients diabétiques ont 4 à 6 fois plus souvent une AMI que non – diabétiques. La durée d'évolution, la sévérité du diabète et l'âge sont corrélés à l'incidence et à la gravité de l'AMI. On estime que 30 à 70 % des amputations non traumatiques des membres inférieurs concernent les diabétiques (FredenrichA *et al.*, 2009)

7.3. Autres complications

Le pied diabétique regroupe l'ensemble des affections atteignant le pied, directement liées aux répercussions du diabète. Le pied d'un patient diabétique est particulièrement vulnérable, c'est à son niveau que se développent préférentiellement la neuropathie et l'artériopathie, et celui qui est soumis à des forces de contrainte importantes : les forces verticales orthostatiques; dites de charge, et les forces tangentielles s'exerçant lors de la marche, dites de cisaillement (HA van G *et al.*, 2009).

Le pied est le siège de macération fréquente, expliquant le risque d'infection bactérienne et mycosique, d'autant que la structure particulière du pied, avec trois

compartiments, permet une propagation facile et rapide du processus infectieux (HA van G *et al.*, 2009).

Evaluation de la plaie doit préciser :

- sa nature (neuropathique, artériopathique ou mixte) ;
- son stade évolutif, en recourant éventuellement à un système coloriel pour quantifier la part respective de la nécrose (noir), de la « fibrine » (jaune) et du tissu de granulation (rouge) ;
- la présence ou non d'une infection ;
- sa surface, estimée à partir d'un relevé des bords de l'ulcération, et son extension en profondeur, au moyen d'une sonde qui permettra également de rechercher un contact osseux hautement suggestif d'une ostéite. À l'issue de cette évaluation, l'ulcération pourra être classée selon le système de l'Université du Texas afin d'en suivre l'évolution et d'adapter les traitements locaux (Richard J.-L *et al.* , 2014).

Conclusion

Le diabète de type 2, qui représente environ 90 % des cas de diabète dans le monde, est l'un des principaux défis du 21^{ème} siècle en termes de santé et de développement. Il est prévu qu'une personne sur dix sera atteinte de diabète d'ici 2040. Il s'agit d'une maladie métabolique qui se traduit par une hyperglycémie chronique, porteuse à terme de complications micro et macro vasculaires sévères et invalidantes. Chaque année, pas moins de cinq millions de personnes meurent du diabète, et quelque dix millions d'autres souffrent d'handicaps et de complications potentiellement mortelles (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, cécité ou amputation). Le diabète de type 2 a également des conséquences néfastes sur certaines maladies infectieuses, sur d'autres maladies non transmissibles (MNT) et sur la santé mentale.

Lutter contre le diabète de type 2 est un vrai chantier de la vie. C'est une lutte de longue haleine, qui tient beaucoup à l'innovation thérapeutique, à la solidarité et à l'espoir. Le fardeau du diabète de type 2 est considérable, aussi bien sur les malades, les professionnels que sur le système de santé. Les statistiques montrent que les diabétiques recourent davantage que les non diabétiques aux soins hospitaliers, avec des durées de séjour plus longues, qu'ils consultent plus souvent un médecin et sont plus souvent placés dans une institution pour personnes âgées. Cette surconsommation de services de santé occasionne des dépenses qui se chiffrent en centaines de milliards de dollars à l'échelle mondiale. Les coûts qu'il faudra assumer toute la vie par les familles font, de plus en plus, glisser des foyers à bas revenus dans la pauvreté en raison des pertes de revenus provoquées par le diabète et les soins de santé.

La prévention du diabète et de ses complications est possible. Il existe des interventions abordables et à l'efficacité avérée. Pourtant, le diabète continue de tuer et d'invalider. La pathologie requiert donc, un engagement en faveur de solutions à long terme et d'interventions immédiates dans divers secteurs, environnements et cultures. Sachant que beaucoup de diabétiques ou personnes à risques (prédisposées) peuvent être pris en charge convenablement s'ils sont identifiées ou diagnostiquées à temps, le diabète peut être en fait évité ou au moins retardé, en améliorant l'hygiène de vie du citoyen.

Références bibliographiques :

A

Anonyme (2013).Item 245 (item 233) : Rétinopathie diabétique (RD), Collège des Ophthalmologistes Universitaires de France (COUF),P. 3-5.

Arbouche, Belhadj, Berrah, Brouri, Kaddache, Khalfa, Malek, & Semrouni. (2012) *L'essentiel en diabetologie : à l'usage des medecins generalistes* (SANOFI ed.). 9ème congrès de la Federation Maghrebine d'Endocrinologie- Diabetologie.

B

Bastard J.-P., Feve B. *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux*. Springer Science & Business Media, 2013. 431 p. ISBN : 978-2-8178-0332-6.

Bessire, N. (2000). *Acidocétose diabétique et grossesse*.

Besson, V., Garuz, F., & Monin, V. (2011). *La demarche de soin dietétique : De la theorie à la pratique*. Commission Activités therapeutiques.

Blickle J.-F. (2010). Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique), *Diabétologie*, 2ème édition, Elsevier Masson SAS.,P. 292-301.

Blumental, Y., Belghiti, J., & Driessen, M. (2008). *Gynécologie-Obstétrique*. Paris: Estem :diff. De Boeck.

Boal, F. (2006). *La Cysteine-string protein: étude de ses interactions protéiques dans la sécrétion d'insuline*.

Bonnefont-Rousselot, D., Beaudoux, J.L., Thérond, P., Peynet, J., Legrand, A., Delattre, J. (2004). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 62: 147-157.

Bories, T. (2012). *Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure*.

Borot S., Aitouares M., Penfornis A. (2009). Coma hyperosmolaire du diabétique, chapitre 16, *Traité de diabétologie*, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences, P. 540-546.

Bouldjadj, R. (2009). Étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba asso* chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Thèse de magister, Sciences de la Nature et de la Vie. *Constantine*.

Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 54: 1615-1625.

Brown H, Sanger F. The structure of big and sheep insulin's. 1995, p 556. D'après Maggn C, Ktorsa.

Bunn, H. F., and Higgins, P. J. (1981). Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance. *Science*. 213: 222-224.

Buyschaert, M. (2006). *Diabétologie clinique*. De Boeck.

C

Canaud B., Leray-Moraguès H., Renaud S., Chenine L. (2014). Néphropathie diabétique, chapitre 11, *Diabétologie*, 2ème édition, Elsevier Masson SAS., P. 229-250.

Charollais A, Gjinovci A, Huarte J, Bauquis J, Nadal A, Martin F, et al. (2000). Junctional communication of pancreatic beta –cells contributes to the control of insulin secretion and glucose tolerance, p235.

D

Définition, classification, physiopathologie des diabètes, dr. mesmin dehayem).

Du, X. L., Edelstein, D., Rossetti, L., Fantus, I. G., Goldberg, H., Ziyadeh, F., Wu, J., and Brownlee, M. (2000). Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 97: 12222-12226.

Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID. 7e éd. Bruxelles: FID; 2015. <URL>:<http://www.diabetesatlas.org/>. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN: 978-2- 930229-81-2.

Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID. 6e éd. Brussels: FID; 2013. <URL>:<http://www.diabetesatlas.org/>. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN: 2-930229- 80-2.

Fessonnet R., Levy B.-L. (2009). Physiologie de la macro-angiopathie du diabète, chapitre 28, *Traité de diabétologie*, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences, P. 701-712.

Fredenrich A., Bouillanne P.-J. et Batt M. (2009). Artériopathie diabétique des membres inférieurs, chapitre 34, *Traité de diabétologie*, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences, P.771.

G

Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; p25.

González, R.G.P., Barnett, J., Aguayo, H.M., Cheng, L.T., Chylack, J.(1984). Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Diabetes.* 33: 196-199.

Grimaldi, A. (2000). *Diabétologie. Questions d'internat.* Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière.

Grimadli A. traité de diabétologie .2^{ème} édition 2009, p1044.

Grimaldi A, Jacquemin, Heurr, Bosquet. Guide pratique du diabète .3^{ème} édition ,2005, p271.

Guillausseau, P. J., & Laloi-Michelin, M. (2003). *Physiopathologie du diabète de type 2.* La Revue de Médecine Interne, 24(11), 730-737.

H

HA van G., Hartemann-heurtier A., Lejeune M., Jacquemin S.(2009). Le pied diabétique, chapitre 44, Traité de diabétologie, 2^{ème} édition, Flammarion médecine-sciences, P.790-793.

Hennen, G. (2001). *Endocrinologie.* Bruxelles: DeBoeck université.

Hery P. (2009). Coeuret diabète, insuffisance coronaire, chapitre 29, Traité de diabétologie, 2^{ème} édition, Flammarion médecine-sciences, P. 723-728.

K

Kebieche, M. (2009). *Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante Ranunculus repens L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine.* Mentouri Constantine.

Ko, G. T., & Cockram, C. S. (2005). *Causes et effets : le tabac et le diabète.* 50.

Korshunov, S.S., Skulachev, V.P., and Starkov, A.A. (1997). High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS. Lett.* 416: 15-18.

L

Lezoul, Z. A. (2007). *Les effets du traitement substitutif post ménoposique chez la diabétique de type 2 sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique.* Alger.

Louiza, B. (2008). *Effets biologiques de la petite centauree Erythraea centaurium (L.) Pers.* Mentouri de Constantine.

M

Magnon C ,Ktorza A .(2005).production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique.p 243-244.

Magazine mensuelle de sante 12/2011_définition, classification, critère dg.

Magazine mensuelle de sante " sante MAG" décembre 2011.

Magazine mensuelle de sante " sante MAG" décembre 2011_programme.

Magazine mensuelle de sante " sante MAG" décembre 2011= OMS, programme et projet.

Marsaudon, É. (2004). *200 questions-clés sur le diabète : savoir, comprendre pour mieux vivre.* Paris: Ellébore éd.

Marshall, W. J., Bangert, S. K., & Raynaud, É. (2005). *Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic:* Elsevier.

Mazighi M., Amarenco P. (2009). Accident vasculaire cérébral et diabète, chapitre 33,Traité de diabétologie, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences,P. 763-769.

Masseboeuf M .(2010).Role du glucagon like peptide 1 et de la dipeptidase dans le contrôle de la glycémie ,p 124-126.

MemoBio. Site de préparation au concours d'internant de pharmacie. Consulté le 02/08/11.
http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html

Mouraux, T., & Dorchy, H. (2005). *Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ?* Archives de Pédiatrie, 12(12), 1779-1784.

Murray MD,Grannie R ,Mayes ,Rodwell .(1995). Gluconéogenèse et contrôle de la glycémie ,p217_228.

N

Nam H.-C. (2013). Atlas du diabète de la FID, 6ème édition, Fédération internationale du diabète,P. 22-110.

Nègre-Salvayre, A., Salvayre, R., Auge, N., Pamplona, R., and Portero-Otin, M. (2009). Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. Antioxid. Redox. Signal. 11: 3071-3109.

O

OMS contre des medias avril 2016.

Orban J.-C., Lchai C.(2008). Complications métaboliques aiguës du diabète,Réanimation,Vol. 17, P. 761-767.

P

Paulin S., Grandperret Vauthier S., Penfornis A. (2009). Acidocétose diabétique, chapitre 15,Traité de diabétologie, 2ème édition, Flammarion médecine-sciences, P. 531-539.

Perlemuter, L., de L'Hortet, G. C., & Sélam, J.-L. (2000). *Diabète et maladies métaboliques*:Masson.

Popelier, M. (2006). *Le diabète*. Paris: Le Cavalier bleu.

Portha B .(2000).Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline.p37_46.

R

Raccah, D.(2004). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie. 1: 29-42.

Richard J.-L., SchuldinerS. (2014). Pied diabétique : soins locaux,Chapitre 16. Diabétologie, Elsevier Masson SAS., P. 295.

Robertson M. (2006). Les troubles sexuels chez les personnes atteintes de diabète, Diabetesvoice, Vol. 51. P. 22-25.

S

Salemi, O. (2010). *Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie)*. Économie rurale(4), 80-95.

Sanz, C., Gautier, J. F., & Hanaire, H. (2010). *Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes*. Diabetes & Metabolism, 36(5), 346-351.

Seematter G, Chiolero, Tappy.Métabolisme du glucose en situation Physiologique.2009,p175_180.

Slama, G. (2000). *Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant*. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext.

Steiner DF,Chan SJ,Welsh JM ,Kwok SC.Structure et évolution du gene d'insulin.1985,p463.

Sylvain, E. (2004). *Activité physique et Santé :Etude comparative de trois villes européennes*. Faculté mixte de médecine de pharmacie de Rouen.

T

Trivin, F., Chevenne, D., & Hautecouverture, M. (2003). *Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel*. *Revue Française des Laboratoires*, 2003(357), 25-29a

V

Vaubourdille M, Michael J, Murphy, Robert A, Denis St, Michael J. (2004). *Biochimie Clinique*, p169.

Valensi P., Banu I., Chiheb S. (2014). *Neuropathie diabétique*, chapitre 12, *Diabétologie*, 2ème édition, Elsevier Masson SAS., P. 251-264.

Villar, E., Zaoui Ph (2010). *Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie ; Néphrologie & Thérapeutique* 6 (2010) 585–590

Z

Zaoui, S., Biement, C., Meguenni, K. (2007). *Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien)*. *Santé*, 17: 15-21