

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département Biochimie-Microbiologie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème

***Synthèse bibliographique sur le diabète et sa
physiopathologie***

Présenté par :

- Mlle BOUBERKA Sarah
- Mlle BOUGUENA Célia

Soutenu devant les membres de jury :

Président : Mr LEFSIH K.

MCA à l'UMMTO

Promotrice : Mme LAKABI L.

MCA à l'UMMTO

Examinatrice : Mme BOUAZIZ H.

MCA à l'UMMTO

Année universitaire : 2020-2021.

REMERCIEMENTS

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

Nos profonds remerciements s'adressent à notre chère promotrice Mme LAKABI. L, grade MCA, UMMTO pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, ses recommandations, sa confiance, sa patience...etc. tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour cela, nous tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Nos remerciements s'adressent également à Mr LEFSIH. K grade MCA, UMMTO qui a bien voulu présider le jury de notre soutenance.

Nos remerciements les plus sincères à Mme BOUAZIZ. H grade MCA, UMMTO qui a accepté d'examiner notre travail.

Nous tenons à remercier sincèrement tous ceux qui ont participé de près et de loin à la réalisation de ce travail.

Nous remercions profondément également nos chers parents qui nous ont soutenus, aidé pour pouvoir élaborer ce travail dans les meilleures conditions.

Dédicaces

Je dédie ce modeste mémoire à :

Mes parents qui ont toujours cru en moi et qui ont toujours respecté mes choix.

A tous mes frères et en particulier ma très chère sœur, tu trouveras ici mes sincères reconnaissances de tous les efforts que tu fournis toujours pour moi en m'encourageant dans tous ce que je fais comme choix, et de m'avoir toujours donné la volonté pour aller de l'avant sans craintes.

Une dédicace très spéciale à notre promotrice Mme Lakabi L, d'avoir accepté de prendre en charge notre travail dans des conditions difficiles, on vous sera toujours reconnaissantes.

Une dédicace à mon petit Ange Eline à qui je souhaite la bienvenue au monde. Un monde plein d'amour, bonheur, paix et prospérité. Je lui souhaite un parcours brillant, une vie pleine de rêves et de réalisations.

Célia

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Ma chère mère qui a œuvré à ma réussite, par son amour, son soutien, tous ses sacrifices consentis et ses précieux conseils, toutes ses prières pour ma réussite, toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon cher père qui trouvera ici le fruit de longues années de sacrifices et de privations pour m'offrir les conditions les plus souhaitables pour ma réussite à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A ma sœur et mon frère qui n'ont cessé d'être là pour moi avec leur soutien, encouragements, amour et tendresse.

SARAH

Figure 1 : Anatomie du pancréas

Figure 2 : Histologie du pancréas avec es acini exocrines), des canaux excréteurs et des ilots de Langerhans (endocrines)

Figure 3 : Structure de l'insuline.

Figure 4 : Synthèse de l'insuline par les cellules beta.

Figure 5 : Sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

Figure 6 : Structure du récepteur à l'insuline.

Figure 7 : Schéma représentant le rôle du récepteur à l'insuline dans une cellule musculaire ou une cellule adipeuse.

Figure 8 : Schéma présentant l'effet de liaison de l'insuline sur son récepteur.

Figure 9 : Régulation de la glycémie.

Figure 10 : Morbidité du diabète dans le monde dans la période 2000-2019. Estimation du nombre d'adultes vivant avec le diabète (en millions) (tirées des Editions 1 à 9 de l'Atlas du diabète de la FID).

Figure 11 : Physiopathologie du diabète de type 1.

Figure 12 : Rôle de l'infection virale dans la réaction auto-immune dans le diabète de type 1.

Figure 13 : Physiopathologie du diabète de type 2.

Figure 14 : Mécanisme intracellulaire de l'insulinorésistance.

Figure 15 : Athérosclérose et réduction du flux sanguin.

Tableau 16 : Les différents types d'insuline et leur durée d'action.

ADA : American Diabetes Association.

AMPc : adénosine monophosphate-cyclase.

ATP : Adénosine triphosphate.

CCK : cholécystokinine.

CETP : cholestéryl ester transfer protein plasma.

CREB : AMPc response element binding protein.

DAG : diacylglycérol.

DID : diabète insulino-dépendant.

DNID : diabète non insulino-dépendant.

Eef2 : eukaryotic elongation factor 2 kinase.

ERK 1 : extracellular signal-regulated kinase 1.

ERK 2 : extracellular signal-regulated kinase 2.

F-1,6-P2 : fructose-1,6-diphosphate.

F6P : fructose-6-phosphate.

FA-CoA : Fatty-acyl-CoA synthase.

FID : Fédération Internationale du Diabète.

G6P : glucose-6-phosphate.

G-6-Pase : glucose-6-phosphatase.

GABA : acide γ -amino-butyrique.

GLUT-2 : glucose transporte 2.

GLUT-4 : glucose transporter 4.

Grb2 : growth factor receptor-bound protein-2.

GSK3 : glycogen synthase kinase 3.

HbA1c : hémoglobine glyquée.

Liste des abréviations

HLA : human leukocyte antigen.

IGF-2 : insulin growth factor 2.

IL-6 : interleukine-6.

IRS : insulin receptor substrate.

MAP : mitogen activated-proteins.

MEK : mitogen-activated protein kinase kinase.

mTOR : mechanistic target of rapamycin.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P6K : protéine 6 kinase.

PDK 1 : phosphatidylinositol-dependant kinase 1.

PEP : phosphoénol-pyruvate.

PI-3 : phosphoinositide-3.

PIP3 : phosphatidylinositol 3, 4, 5 triphosphate.

PKA : protéine kinase A.

PKB : protéine kinase B.

PKC γ : protéine kinase C.

RBP4 : binding protein-4.

RE : réticulum endoplasmique.

Shc :Src homology 2/ α collagen-related.

SOS : son of sevenless.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α .

Liste des abréviations

Sommaire

Liste des figures et tableaux

Abréviations

Introduction..... 01

Chapitre 1 : Généralités

1. Anatomo-histologie du pancréas.....	02
1.1. Anatomie.....	02
1.2. Histologie fonctionnelle.....	02
1.2.1. Pancréas exocrine.....	03
1.2.2. Pancréas endocrine.....	03
1.2.3. Fonctions du pancréas endocrine.....	04
1.2.3.1. Insuline.....	04
1.2.3.1.1. Structure.....	04
1.2.3.1.2. Synthèse.....	05
1.2.3.1.3. Sécrétion.....	06
1.2.3.1.4. Mode d'action.....	07
1.2.3.1.5. Effets métaboliques.....	11
1.2.3.1.5.3. Effets sur les myocytes.....	12
1.2.3.2. Glucagon.....	12
1.2.3.2.1. Structure.....	12
1.2.3.2.2. Mode d'action.....	12
1.2.3.2.3. Effets métaboliques... ..	13
1.2.3.3. Autres substances sécrétées.....	13

Chapitre 2 : Diabète et physiopathologie

1. Diabète et classification.....	14
1.1. Epidémiologie.....	14
1.2. Diagnostic.....	15
1.3. Classification.....	16
1.4. Physiopathologie.....	16
1.4.1. Physiopathologie du diabète de type 1 ou insulino- dépendant.....	16
1.4.1.1. Prédisposition génétique.....	17

Sommaire

1.4.1.2. Facteurs déclenchants.....	18
1.4.1.2.1. Alimentation.....	18
1.4.1.2.2. Virus.....	19
1.4.1.3. Déroulement de la réponse immune.....	19
1.4.2. Physiopathologie du diabète 2 ou non insulino-dépendant.....	20
1.4.2.1. Insulinorésistance.....	21
1.4.2.1.1. Au niveau du tissu adipeux.....	22
1.4.2.1.2. Au niveau hépatique.....	23
1.4.2.1.3. Au niveau musculaire.....	23
1.4.2.1.4. Gluotoxicité.....	24
1.4.2.2. Anomalies de l'insulinosécrétion.....	25
1.4.2.2.1. Anomalies fonctionnelles.....	25
1.4.2.2.2. Perte de la masse beta.....	27
1.4.2.3. Facteurs de risque.....	28
1.4.2.3.1. Facteurs génétiques.....	28
1.4.2.3.2. Obésité.....	28
1.4.2.3.3. Age.....	28
1.4.2.3.4. Sédentarité.....	29
1.4.2.3.5. Alimentation.....	29
1.4.2.3.6. Sexe.....	29
1.4.2.3.7. Tabagisme.....	29
1.4.2.3.8. Stress.....	30
1.4.3. Diabète gestationnel	30

Chapitre 3 : Complications et traitement

1. Complications.....	31
1.1. Complications aiguës.....	31
1.1.1. Accidents hyperosmolaires.....	31
1.1.2. Acidocétose diabétique.....	32
1.1.3. Hypoglycémie.....	32

Sommaire

1.1.4. Acidose lactique.....	33
1.2. Complications chroniques.....	33
1.2.1. Complications micro-angiopathiques.....	33
1.2.1.1. Rétinopathie.....	34
1.2.1.2. Néphropathie.....	34
1.2.1.3. Neuropathie.....	34
1.2.2. Complications macro-angiopathiques.....	35
1.2.2.1. Athérosclérose.....	35
1.2.2.2. Arthériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	35
1.2.2.3. Pied diabétique.....	36
1.2.2.4. Ischémie coronarienne.....	36
1.2.2.5. Accidents vasculaires cérébraux.....	36
1.2.3. Autres complications dégénératives.....	37
2. Traitement.....	37
2.1. Antidiabétiques oraux.....	37
2.1.1. Biguanides.....	38
2.1.2. Glitazones.....	38
2.1.3. Sulfamides.....	38
2.1.4. Glinides.....	39
2.1.5. Inhibiteurs de l'α-glucosidase.....	39
2.1.6. Incrélines.....	39
2.2. Insulinothérapie.....	39
3. Prévention.....	40
3.1. Alimentation équilibrée.....	40
3.2. Activité sportive.....	41
Conclusion.....	42
Références bibliographiques.....	43

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique chronique, liée aux changements de mode de vie et d'habitudes alimentaires de ces 30 dernières années ce qui est dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire, cette pathologie voit en effet son incidence croître de manière exponentielle et touche désormais plus de 450 millions de personnes à travers le monde, l'OMS estime que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2045, on parle en effet d'épidémie mondiale, qui touche les deux sexes et tous les âges.

Le Diabète est défini par « l'American Diabetes Association » (ADA) (2014) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un: « Groupe des maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées». Il s'agit donc d'une pathologie chronique liée à des troubles de la régulation de l'équilibre glycémique.

Cette hyperglycémie chronique est associée à des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. Selon l'étiologie et le mécanisme physiopathologique, le Diabète sucré est classé en plusieurs entités et classé en diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant, diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et diabète gestationnel Selon l'ADA, l'OMS et l'IDF.

La mortalité du diabète est principalement due aux complications vasculaires de cette pathologie amenant à des événements cardiovasculaires graves tels l'infarctus du myocarde (IM) ou encore des accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Idelman et Verdeti, 2000).

Le diabète est donc actuellement un réel problème de santé publique et une pathologie lourde, évoluant à bas bruit. Ainsi, l'auto-surveillance et le suivi par différents professionnels de santé sont indispensables pour gérer au mieux l'évolution de cette maladie et conserver une bonne qualité de vie chez les patients (Grimaldi, 2009).

Notre travail se présente en trois chapitres qui traitera dans le premier chapitre l'anatomo-histologie fonctionnelle du pancréas et dans le deuxième nous présentons le diabète et sa physiopathologie et enfin nous abordons dans le troisième chapitre les complications et le traitement du diabète, ce document sera clôturé avec une conclusion

Chapitre I

Généralités

Le pancréas est un organe qui assure deux grandes fonctions : la digestion et le métabolisme glucidique, qui sont deux fonctions essentielles au bon fonctionnement du corps humain.

1. Anatomo-histologie fonctionnels du pancréas

1.1. Anatomie

Le pancréas est un organe plat situé profondément dans la cavité abdominale qui se positionne entre l'estomac et la colonne vertébrale. Plus précisément, l'une des extrémités du pancréas est entourée du duodénum (partie supérieure de l'intestin grêle) et l'autre extrémité s'étend vers la rate. C'est une glande volumineuse jaunâtre d'environ 15 cm de longueur, 5 cm de largeur et 2 à 3 cm d'épaisseur. Il a une forme grossièrement triangulaire comportant trois parties anatomiques : la tête située sous le foie et est étroitement reliée au duodénum, le corps qui s'étend obliquement vers le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et enfin la queue qui se prolonge vers la gauche en direction de la rate (Figure 1) (David, 2012).

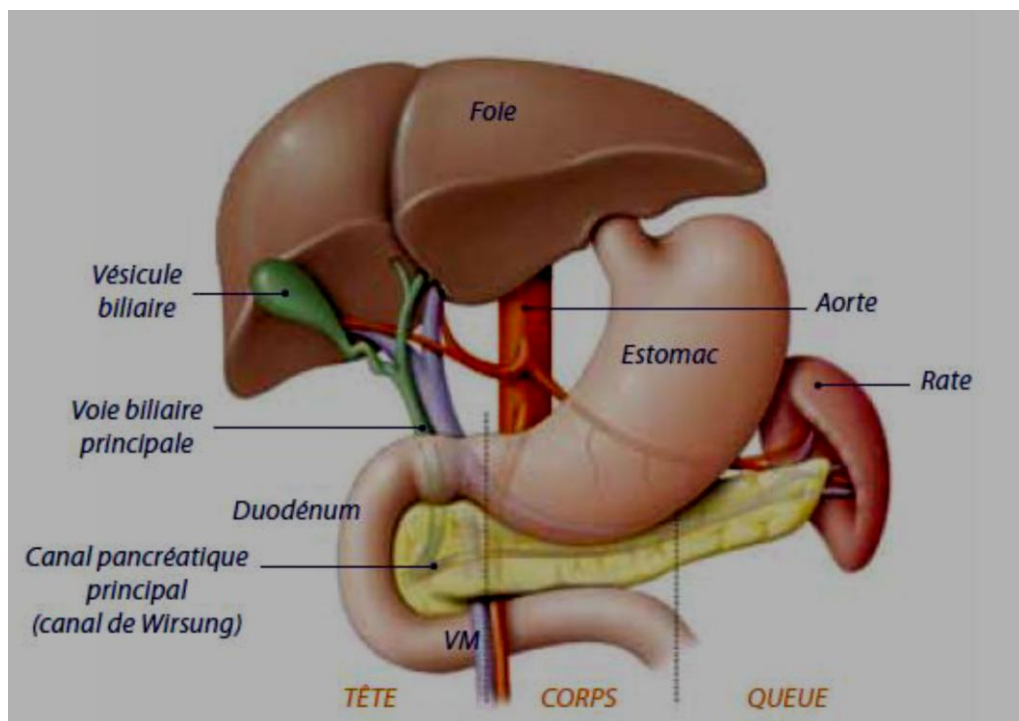


Figure 1 : Anatomie du pancréas (Laverdet, 2013).

1.2. Histologie fonctionnelle

Le pancréas participe à deux processus physiologiques majeurs : la digestion et le métabolisme du glucose, assurés par deux unités fonctionnelles distinctes, le pancréas

exocrine et le pancréas endocrine (Figure 2) (Simon, 2000).

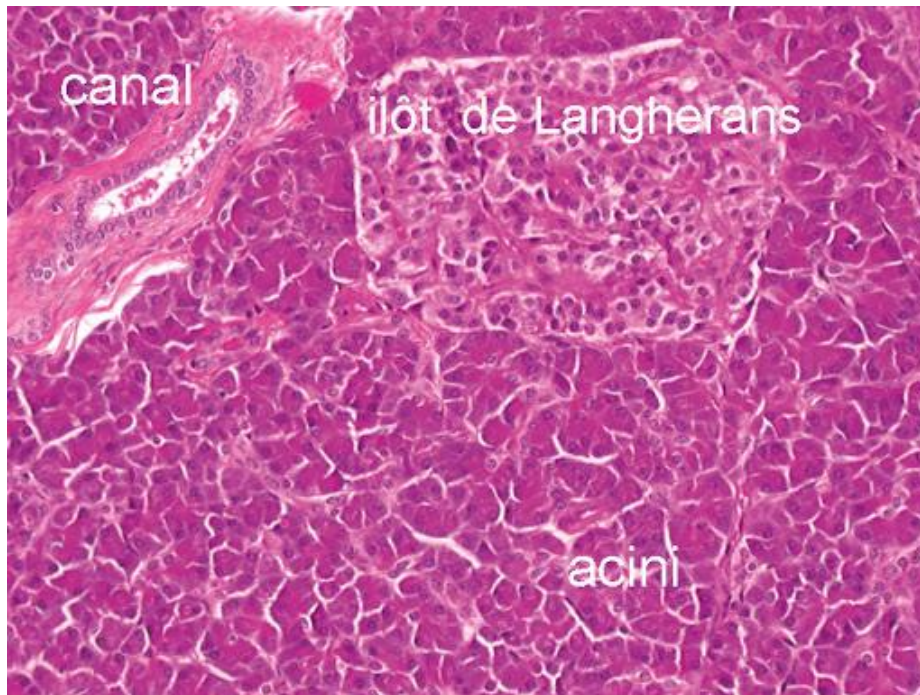


Figure 2: Histologie du pancréas avec des acini (exocrine), des canaux excréteurs et des îlots de Langerhans (endocrines) (Quiclet, 2016).

1.2.1. Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine qui représente environ 98% du pancréas total, est composé d'acini et de canaux pancréatiques. Les cellules acineuses sont responsables de la synthèse d'enzymes digestives impliquées dans le processus de digestion en dégradant les aliments en éléments simples (Catala, 2007). Ces enzymes sont collectées et transportées par les canaux pancréatiques (Grimaldi, 2009), le Canal de Wirsung (conduit principal) qui est un conduit parcourant la glande d'une extrémité à l'autre (Rouviere, 1974) et le Canal de Santorini (conduit accessoire) qui traverse la partie supérieure de la tête du pancréas et s'étend du coude formé par le conduit principal (Pierre, 2011).

1.2.2. Pancréas endocrine

Le pancréas endocrine joue un rôle majeur dans la régulation de la glycémie grâce à l'insuline et le glucagon sécrétés par les cellules β et les cellules α respectivement, il représente environ 1% du pancréas total constitué de un à deux millions de cellules de Langerhans, situées au sein du parenchyme exocrine, sans séparation nette avec ce dernier. Ces îlots de Langerhans sont constitués de trois types cellulaires principaux : les cellules β (ou

B), les cellules α (ou A), les cellules δ et les cellules PP (Masik, 2017).

Les cellules β (ou B) représentent 65-80% des cellules de Langerhans, situées au centre des ilots et possèdent un réticulum endoplasmique granuleux bien développé, appareil de Golgi important, des microtubules et micro-filaments intervenant dans la sécrétion de d'insuline (hormone hypoglycémiant). Sécrétant également l'acide γ -amino-butérique (GABA) et l'amyline.

Les cellules α (ou A) ne représentent qu'environ 20% des cellules de l'îlot de Langerhans et sont généralement plus volumineuses à la périphérie des ilots, et contiennent des grains de sécrétion du glucagon (hormone hyperglycémiant).

Des cellules δ qui représentent 2 à 5% de l'îlot, occupant la périphérie, sont de petites cellules dispersées entre des cellules α , ces cellules sécrètent de la somatostatine, hormone inhibitrice de la sécrétion d'insuline et du glucagon. Enfin les cellules PP qui présentent un type de cellules de Langerhans, occupant la périphérie, elles sont sécrétrices du polypeptide pancréatique.

A côté de ces quatre types cellulaires il existe aussi d'autres cellules notamment les cellules à sérotonine, à gastrine, tout comme les cellules endocrines gastro-intestinales (Annicotte, 2016). Ces types cellulaires représentent seulement 1% de la masse des cellules insulaires (Grimaldi, 2009).

1.2.3. Fonctions du pancréas endocrine

Bien que les apports exogènes de substrats énergétiques soient intermittents, rythmés par les repas, la glycémie (taux de glucose dans le sang) ne fluctue que dans des limites étroites chez l'homme sain qui est de 0,8 à 1,2 g/L. Cette stabilité revient à la présence d'un système hormonal très régulé et efficace, assuré par une hormone hyperglycémiant qui est le glucagon et une autre hypoglycémiant qui est l'insuline (Henquin, 1995).

1.2.3.1. Insuline

1.2.3.1.1. Structure

L'insuline fut la première protéine à voir sa structure déterminée en 1955 par le groupe de Frederick Sanger, travaux grâce auxquels il obtient en 1958 le premier de ses deux prix Nobel (Fany, 2014).

L'insuline est une hormone polypeptidique constituée de 51 acides aminés d'un poids moléculaire de 6KDa, formée de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne A qui comporte 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés. Ces deux chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures (Henquin, 1995), le premier étant situé entre les acides aminés 7 des deux chaînes, le second entre l'acide aminé 20 de la chaîne A et l'acide aminé 19 de la chaîne B (Figure 3) (Bell, 1980).

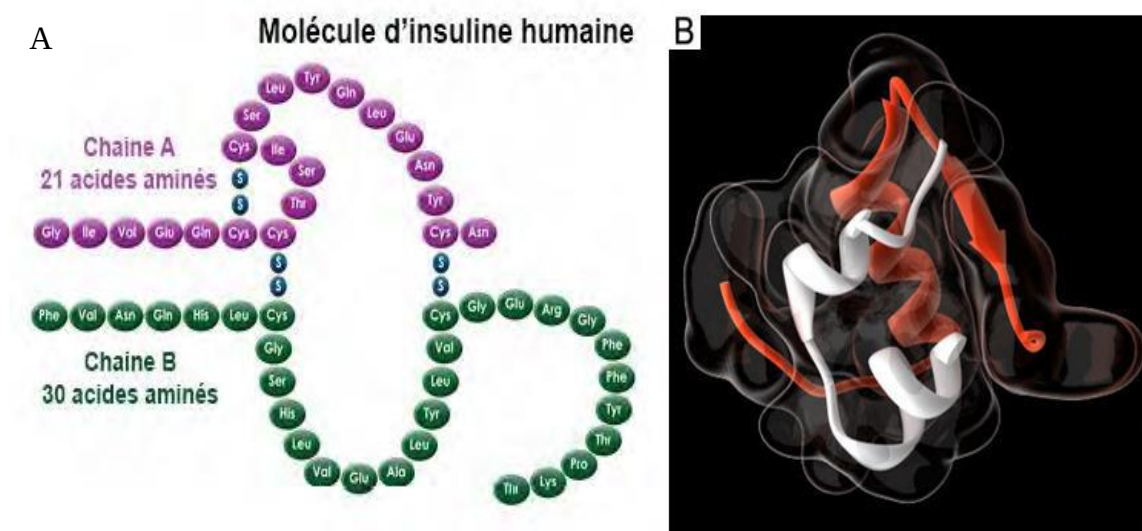


Figure 3 : Structure de l'insuline. A : Structure linéaire de l'insuline humaine (Fanny, 2014),
B : Structure tertiaire tridimensionnelle de l'insuline du porc (Delpech, 2016).

1.2.3.1.2. Synthèse

L'insuline est produite dans le pancréas endocrine par les cellules bêta des ilots de Langerhans sous la forme d'une pré-proinsuline (Masik, 2017). Ce précurseur comprend à son extrémité C terminale la chaîne A de la future molécule d'insuline qui est reliée à la chaîne B par l'intermédiaire d'un peptide connecteur de 30-35 acides aminés appelé peptide C. Le signal peptide est coupé à l'intérieur du réticulum endoplasmique pour libérer la pro-insuline (fanny, 2014) qui est alors transportée par des vésicules vers l'appareil de Golgi où elle est scindée par des enzymes en un peptide C et en insuline avec des quantités équimolaires (Figure 4) (Bell, 1980).

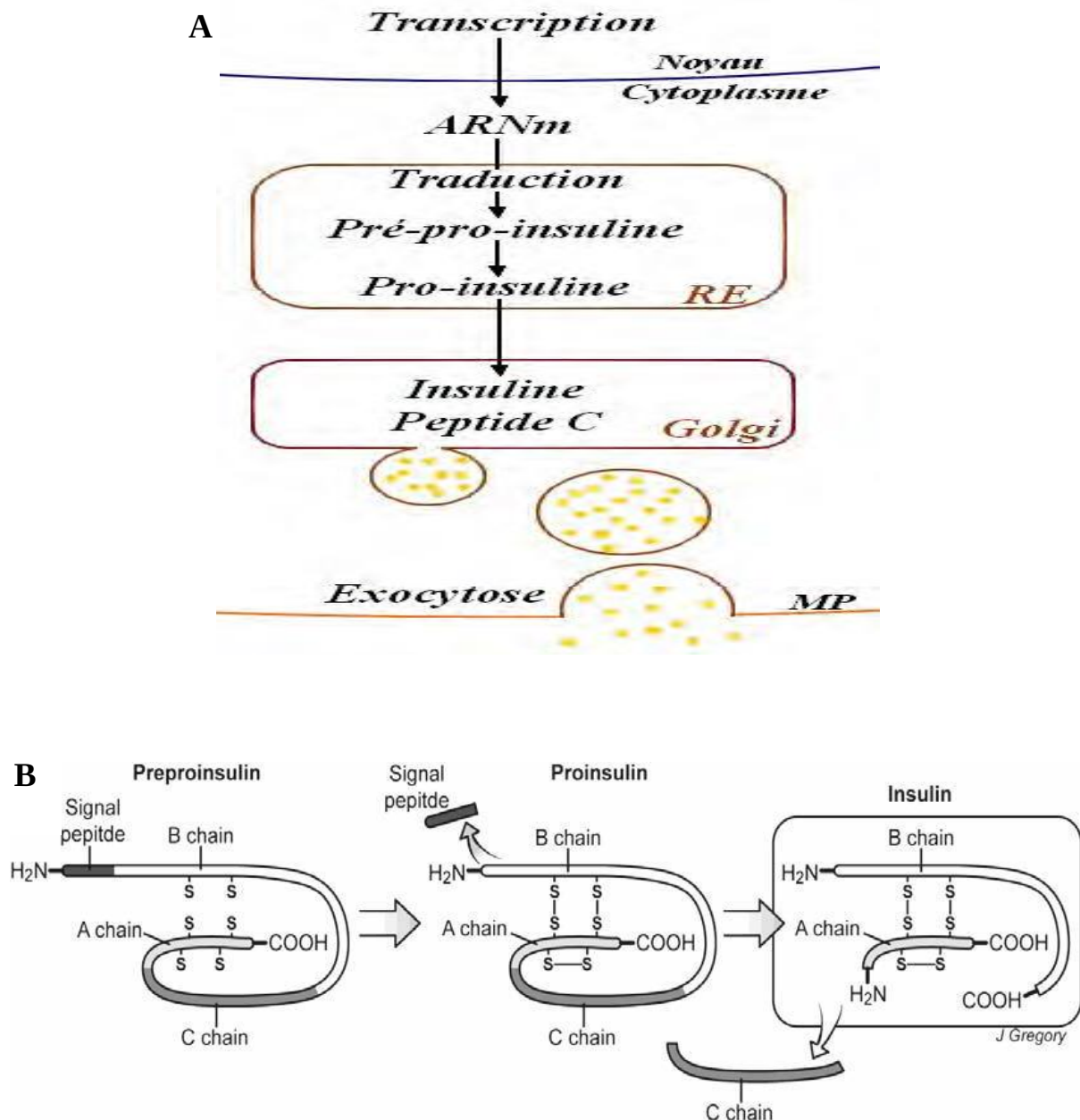


Figure 4 : Synthèse de l'insuline par les cellules beta A, B (Masik, 2017 ; Fanny, 2014).

1.2.3.1.3. Sécrétion

Lorsque la glycémie augmente, la quantité d'insuline sécrétée doit être adaptée pour éviter une hyperglycémie très prolongée. La voie majoritaire de signalisation pour induire la libération d'insuline en réponse au glucose est la voie dépendante des canaux potassium ATP dépendants.

En effet, le glucose qui entre dans la cellule beta via les transporteurs GLUT-2 (Clause, 1988) sera métabolisé par la glucokinase en glucose-6-phosphate, qui est ensuite

oxydé en pyruvate dans les voies de la glycolyse et de la respiration oxydative pour produire de l'ATP.

Cette augmentation d'ATP intracellulaire induit la fermeture des canaux potassiques ATP dépendants, entraînant une dépolarisation membranaire et une ouverture des canaux calciques voltage dépendants (Narget et Chamet, 1994). Cela a pour conséquence une entrée massive de calcium dans le cytoplasme qui stimule l'exocytose des vésicules d'insuline.

En parallèle, le pyruvate ainsi que le phosphoénol-pyruvate mitochondrial produits à partir d'oxaloacétate par une phosphoénol-pyruvate carboxykinase mitochondriale, stimulent l'adénylate cyclase qui convertit l'ATP en AMPc, qui active à son tour la protéine kinase A qui potentialise l'exocytose des vésicules d'insuline (Figure 5) (Henquin, 1995 ; Pascal, 2005).

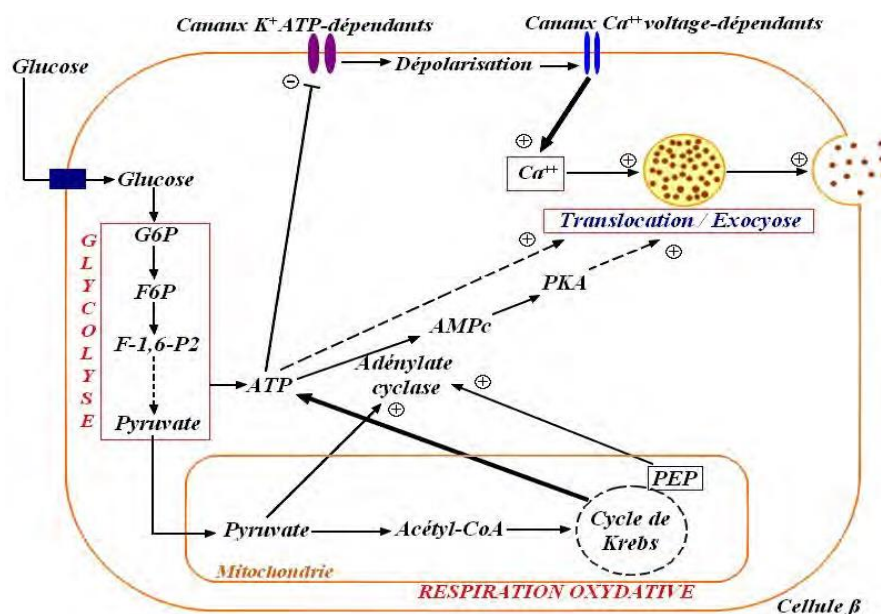


Figure 5: Sécrétion d'insuline en réponse au glucose

G6P : glucose-6-phosphate ; F6P : fructose-6-phosphate ; F-1,6-P2 : fructose-1,6-diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PKA : protéine kinase A ; PEP : phosphoénol pyruvate (Masik, 2017).

1.2.3.1.4. Mode d'action

L'augmentation physiologique postprandiale de la concentration de la glycémie sanguine en glucose induit la sécrétion d'insuline et sa fixation sur ses récepteurs situés essentiellement sur les membranes plasmiques des hépatocytes, des adipocytes et des cellules

musculaires, là où elle exerce une activité essentiellement anabolique (Dani et Grimaldi, 1988). Ces récepteurs sont des glycoprotéines hétérotétramériques, comprenant deux sous-unités alpha dans le domaine extracellulaire qui portent le site de fixation spécifique de haute affinité et deux sous-unités beta transmembranaires comprenant trois domaines : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique riche en tyrosine kinase responsable de l'activité biologique du récepteur (Figure 6) (Clause, 1988).

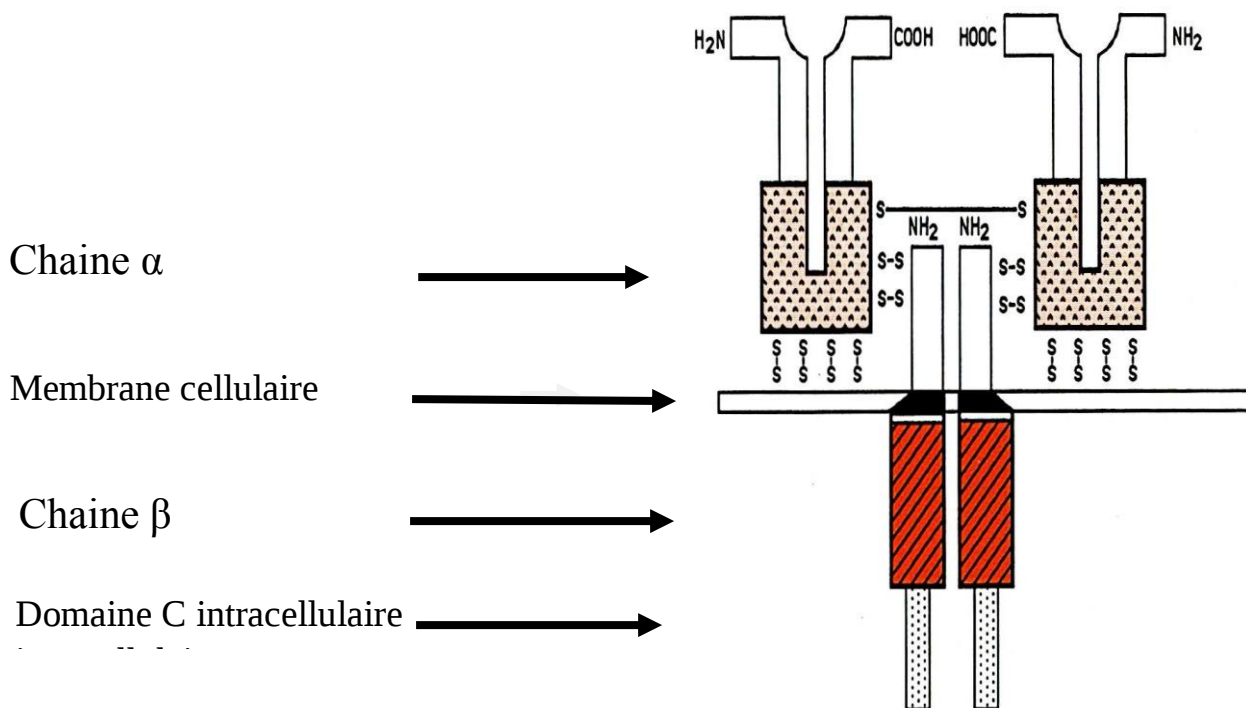


Figure 6 : Structure du récepteur à l'insuline (Clauser, 1988).

La liaison de l'insuline à son récepteur induit l'autophosphorylation des résidus tyrosines kinases portés par les domaines intracellulaires de la chaîne β, qui permettent à leur tour la phosphorylation d'un certain nombre de protéines intracellulaires qui sont principalement de la famille des IRS (insulin receptor substrate) et des Shc (Src omology 2/ α collagen-related) (Saltiel et Kahn, 2001).

Ce processus engendre deux grandes voies de signalisation, la voie des MAP kinases et de la phosphoinositide-3 kinase (IP-3) responsables de l'ensemble des actions mitogéniques et métaboliques de l'insuline (Grimaldi, 2009).

1.2.3.1.4.1. Voie des MAP kinases

Cette voie est responsable des effets mitogènes de l'insuline, en effet, la phosphorylation des IRS ou des Shc par le récepteur de l'insuline induit le recrutement de Grb2 et du facteur d'échange nucléotidique SOS (son of sevenless) qui lui est consécutivement associé, induisant l'activation de RAS qui est à l'origine de la cascade d'activation des ERK (extracellular signal-regulated kinase) qui, une fois dans le noyau, elles phosphorylent des facteurs de transcription induisant ainsi à un processus de prolifération ou de différenciation cellulaire (Figure7) (Lazar *et al*, 1995).

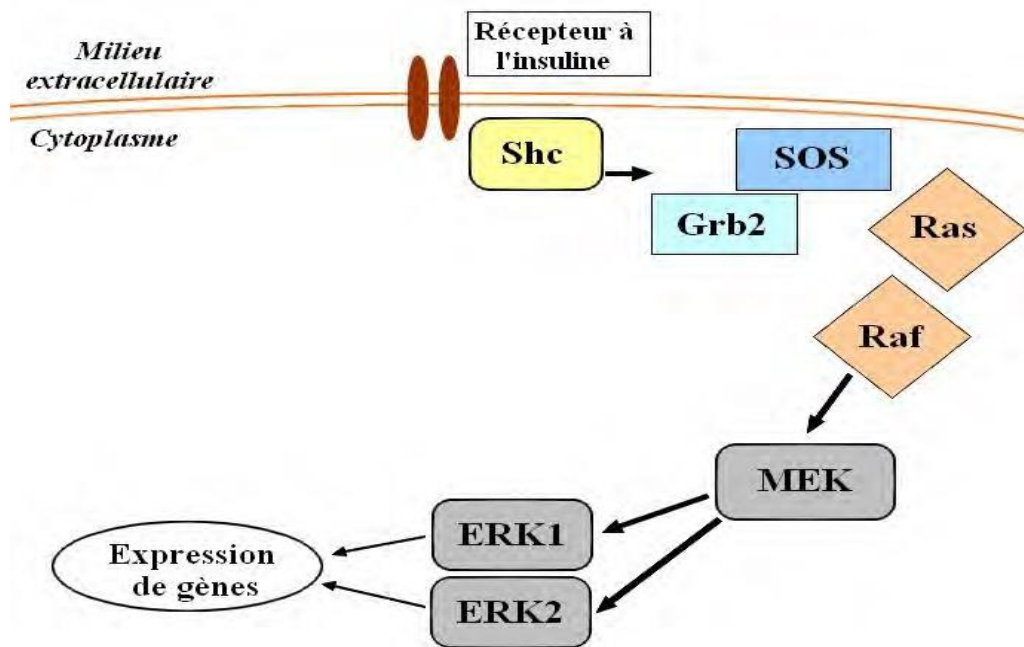


Figure 7 : Voie des MAP kinases.

Shc : Src homology 2/ α collagen-related ; SOS : son of sevenless ; Grb2 : growth factor receptor-bound protein 2 ; MEK : mitogen-activated protein kinase kinase, ERK 1 : extracellular signal-regulated kinase ; ERK 2 : extracellular signal-regulated kinase (Masik, 2017).

1.2.3.1.4.2. Voie de la PI-3 kinase

La phosphoinositide-3 kinase est une protéine hétéro-dimérique, formée d'une sous-unité catalytique p110 associée à une sous-unité régulatrice p85, en ayant un rôle important sur les effets métaboliques de l'insuline (Grimaldi, 2009).

En effet, la phosphorylation des IRS 1 et des IRS 2 permet l'interaction des domaines SH2 de la sous-unité p85 et l'activation de la p110. La PI-3 kinase ainsi recrutée à proximité

de la membrane plasmique catalyse la phosphorylation de phospho-inositides membranaires, induisant une augmentation rapide de phosphatidylinositol 3, 4, 5 triphosphate (PIP3) (Figure 8) (Saltiel et Kahn, 2001).

Le PIP3 recrute la protéine kinase AKt à la membrane plasmique (appelée aussi PKB), qui sera ensuite activé par phosphorylation par l'intermédiaire de la protéine kinase PDK1 (phosphatidylinositol-dependent kinase 1) (White, 2002).

Les substrats des AKt ne sont certainement pas encore tous identifiés, cependant AKt phosphoryle notamment la protéine GSK3 (glycogen synthase kinase 3), qui avec l'action des phosphatases conduit à l'augmentation de l'activité de la glycogène synthase et donc de la synthèse de glycogène (White, 2002).

La GSK3 peut aussi intervenir dans d'autres voies de signalisation stimulant la synthèse des protéines en activant le facteur d'initiation de traduction Eif2B et en inhibant la glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) en ayant des effets directs sur le facteur de transcription Foxo (Schimoll *et al*, 2000).

En dehors d'AKt, la PDK1 active d'autres kinases comme la protéine kinase ζ (PKC ζ) impliquée dans le transport de glucose ou la protéine p70 ribosomale S6 kinase (S6K) qui phosphoryle la protéine kinase S6 et la kinase du facteur d'élongation Eef2, stimulant ainsi la synthèse protéique (Proud *et al*, 2001).

Une autre voie de signalisation passant par la protéine Mtor (target of rapamycin) est également importante pour certaines actions de l'insuline, notamment la croissance et la synthèse protéique en activant la protéine kinase P6K (Saltiel et Kahn, 2001).

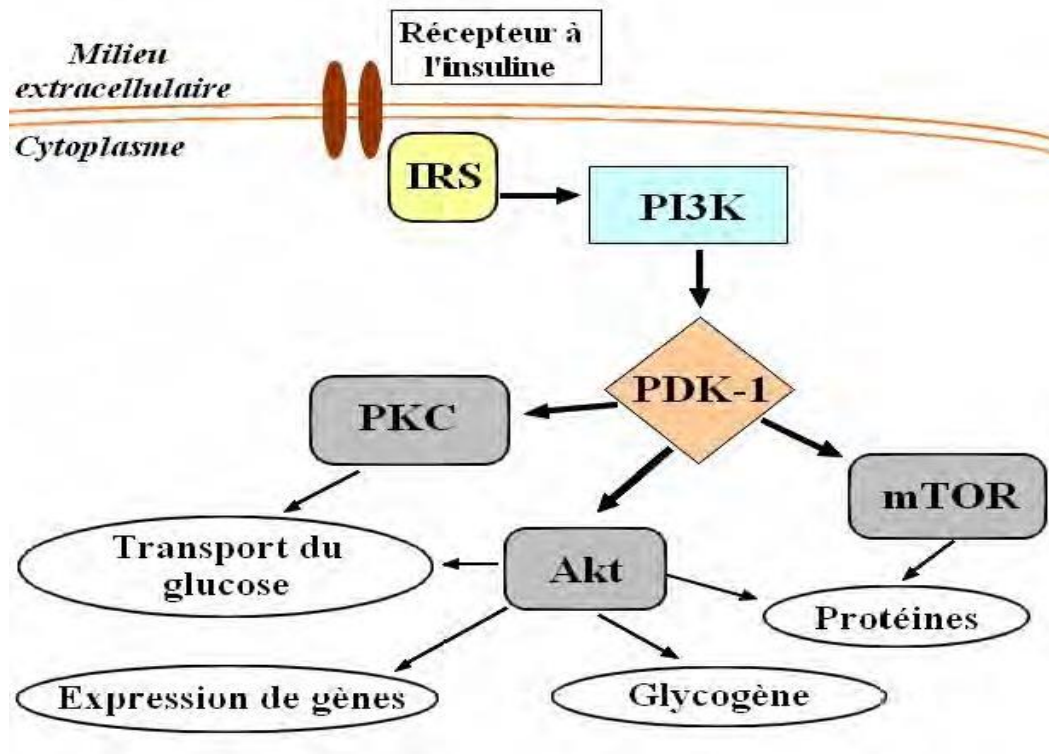


Figure 8 : Voie de la PI-3 kinase (Masik, 2017).

IRS : insuline-receptor substrate ; PI3K : phosphoinositide-3 kinase ; PDK-1 : phosphatidylinositol-dependant kinase 1 ; PKC : protéine kinase C ; mTOR : mechanistic target of rapamycin (Masik, 2017).

1.2.3.1.5. Effets métaboliques

Après liaison de l'insuline à son récepteur sur les cellules cibles et après entrée du glucose à l'intérieur de la cellule, plusieurs voies métaboliques peuvent se déclencher: glucidique au niveau du foie, lipidique au niveau des tissus adipeux et protéique au niveau des muscles (Dani et Grimaldi, 1988).

1.2.3.1.5.1. Effets sur les hépatocytes

Le foie est le siège principal de la néoglucogenèse qui permet de produire du glucose à partir de précurseurs issus du catabolisme protéidique et lipidique et le siège également de la céto-genèse.

L'insuline stimule la synthèse de glucokinase, qui est une hexokinase spécifique du foie, favorisant la formation du glucose-6-phosphate à partir du glucose et sa transformation en

glycogène (ce qui accroît son effet hypoglycémiant) ou son utilisation (glycolyse). Elle joue aussi un rôle dans la stimulation de la lipogenèse et l'inhibition de l'effet cétogène du glucagon et enfin une action sur les protéides à la fois anabolique et anti-catabolique (Cherrington *et al*, 1998 ; Durarc, 2012).

1.2.3.1.5.2. Effets sur les adipocytes

Le tissu adipeux est le principal réservoir de l'organisme et la source des AGL (acides gras libres), il représente 15 kg de tissu chez l'homme. L'insuline stimule la lipogenèse (stockage de triglycérides), diminue la glycogénolyse et la protéolyse, s'oppose à l'effet cétogénique du glucagon et favorise l'utilisation périphérique des corps cétoniques (Grimaldi, 2009).

1.2.3.1.5.3. Effets sur les myocytes

L'insuline favorise l'entrée des acides aminés dans les cellules musculaires, stimule la production des protéines et inhibe leur dégradation et notamment leur utilisation pour la néoglucogenèse (Grimaldi, 2009).

1.2.3.2. Glucagon

1.2.3.2.1. Structure

Le glucagon est une molécule dont la structure est relativement simple et similaire chez plusieurs mammifères, c'est un polypeptide monocaténaire de poids moléculaire de 3,5 KDa constituée de 29 acides aminés organisés en hélice α (Masik, 2017).

1.2.3.2.2. Mode d'action

Le glucagon, sécrété par les cellules α de Langerhans, est une hormone critique pour maintenir la normo-glycémie dans des conditions physiologiques comme l'adaptation à la vie extra-utérine, le jeûne et l'activité physique (Cherrington *et al*, 1998).

Le glucagon est une hormone ayant un effet hypoglycémiant qui agit sur différents types cellulaires tels que les cellules β pancréatiques, les adipocytes ou les cellules musculaires, l'hypothalamus, le cœur et le rein mais elle agit principalement sur le foie. Le glucagon exerce son action grâce à un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à l'adénylate cyclase via une protéine Gs activatrice.

La liaison du glucagon à son récepteur présent sur les cellules cibles s'accompagne d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc, chacune se lie à la sous-unité régulatrice de la protéine kinase A (PKA) et libère la sous-unité catalytique qui va phosphoryler les CREB (AMPc response element binding protein), impliqués dans l'expression des gènes contrôlant les différentes voies métaboliques (Lefebvre, 1995).

1.2.3.2.3. Effets métaboliques

Le glucagon favorise les mécanismes de glycogénolyse et de néoglucogenèse, permettant la libération de glucose dans la circulation sanguine (Durarc, 2012). Il intervient également dans l'inhibition de la synthèse des triglycérides et va favoriser la beta-oxydation des acides gras dans le foie.

De même, le glucagon va induire un phénomène de lipolyse au niveau des tissus adipeux, permettant la dégradation des triglycérides en acides gras et en glycérol, une fois libéré dans la circulation sanguine, le glycérol va ensuite être capté par le foie pour participer à la néoglucogenèse (Figure 9) (Masik, 2017).

1.2.3.3. Autres substances sécrétées

D'autres substances sont sécrétées par le pancréas qui jouent un rôle dans la régulation des fonctions de l'organisme à savoir :

- La sérotonine et la substance P ont une action dans le système nerveux central, elles sont associées à la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire, des nausées et de la douleur.
- La gastrine stimulant la sécrétion d'acides (Hcl) dans le fundus gastrique.
- La cholécystokinine (CCK) entraîne la libération d'enzymes par le pancréas et de bile par la vésicule biliaire, elle a également une action anorexigène et une action sur la sensation de la douleur
- Le peptide intestinal vasoactif joue un rôle important dans la régulation de la motilité et de la fonction intestinale (Grimaldi, 2009 ; Laverdet, 2013).

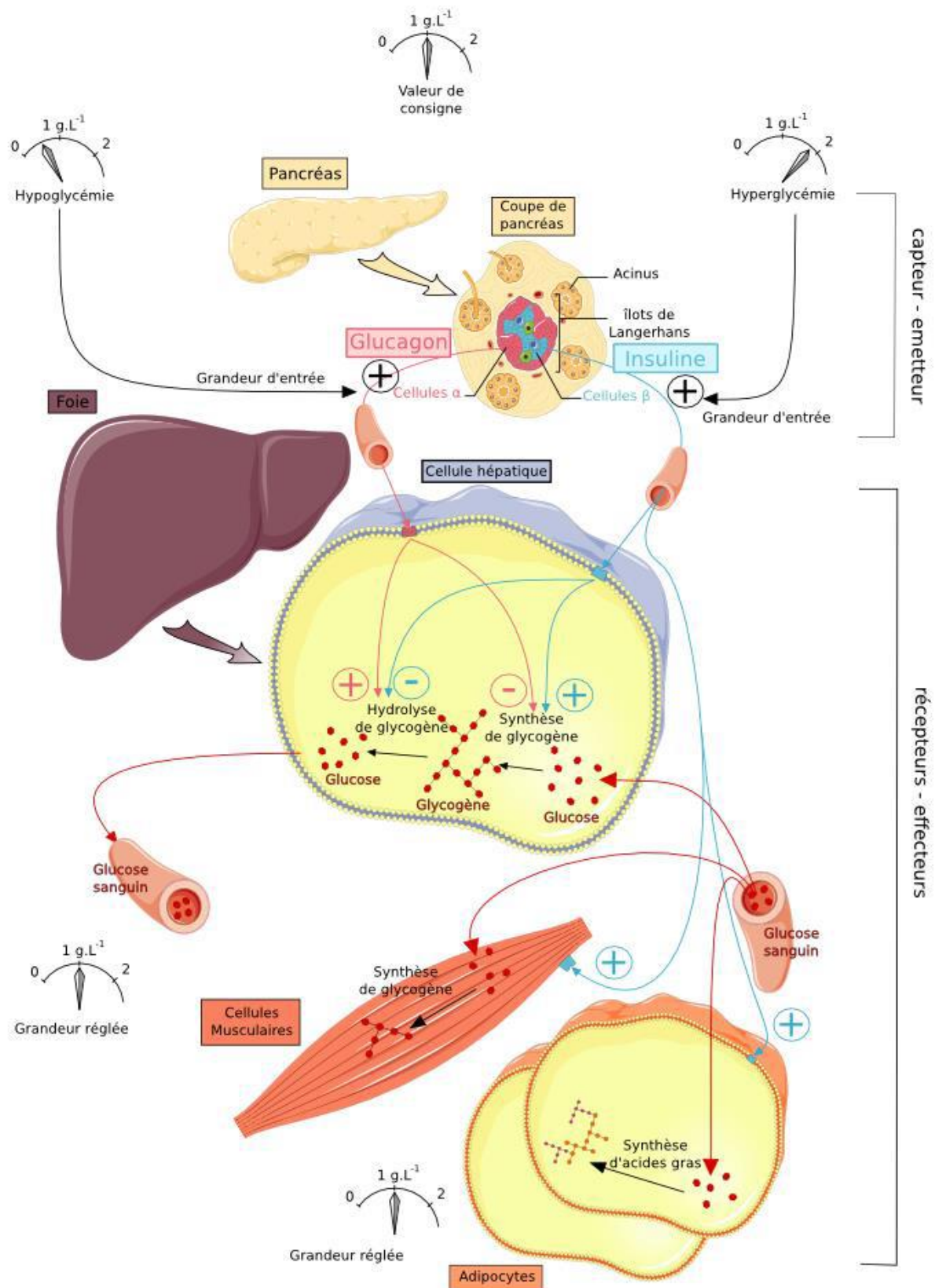


Figure 9: Régulation de la glycémie (Fanny, 2014)

Chapitre II

Diabète et physiopathologie

Le diabète est considéré aujourd'hui comme le mal du siècle, il fait partie des maladies non transmissibles, c'est une maladie chronique liée aux changements du mode de vie et d'habitudes alimentaires de ces 20 dernières années, voit en effet son incidence croître de façon exponentielle et touche désormais plus de 450 millions de personnes dans le monde.

1. Diabète et classification

Le diabète ou encore appelé diabète sucré est défini comme une affection métabolique, caractérisée par des troubles de la régulation de la glycémie (taux de glucose dans le sang), liés à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées.

1.1. Epidémiologie

Le diabète est un problème majeur de santé qui a atteint des proportions alarmantes, c'est l'une des maladies non transmissibles (Margaret, 2016). En 2012, la Fédération Internationale du Diabète (FID) a estimé que 371 millions de personnes étaient atteintes de diabète (FID, 2012) avec des cas plus importants dans les pays en développement (Can, 2013).

Les résultats présentés par la fédération internationale du diabète en 2019 confirment que le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution la plus rapide, En effet, en 2019 ils ont estimé 463 millions de personnes qui vivaient avec le diabète et ce nombre devrait atteindre 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045. Les deux tiers des personnes vivant avec le diabète vivent en milieu urbain (Figure 10) (FID, 2019).

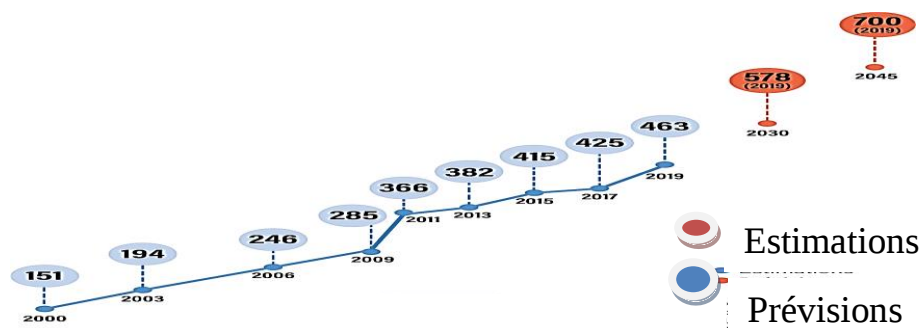


Figure 10 : Morbidité du diabète dans le monde dans la période 2000-2019. Estimation du nombre d'adultes vivant avec le diabète (en millions) (tirées des Editions 1 à 9 de l'Atlas du diabète de la FID) (FID, 2019).

En Algérie, la morbidité de diabète est en constante évolution ce qui devient de plus en plus souciant. Les données nationales suggèrent que la prévalence du diabète en Algérie est passée de 6,8% en 1990 à 12,29% en 2005, mais elle est beaucoup plus élevée dans certains groupes et certaines régions du pays. Cette maladie touche tous les groupes de la population, en particulier les personnes âgées entre 35 et 70 ans, ces derniers constituent une grande partie de la population active.

Le diabète est la cause d'une forte morbidité et mortalité au sein de la population active algérienne d'où la nécessité de tirer la sonnette d'alarme pour faire face à cette maladie et ses conséquences désastreuses (Tair, 2019).

1.2. Diagnostic

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie ou le taux de glucose dans le sang, pour cela trois méthodes sont possibles.

Le patient sera considéré comme diabétique si ces conditions sont répétées deux fois :

-Glycémie à jeun (absence d'apports calorique pendant au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/dl ou 7mmol/L.

-Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicquée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1mmol/L.

-Glycémie à la 2^{ème} heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale : ingestion de 75 g de glucose) supérieure ou égale à 200mg/dl ou 11,1mmol/L (Duran, 2006 ; ADA, 2008).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine lors d'une hyperglycémie prolongée) est utilisé pour la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), à deux reprises, a récemment été intégré aux critères du diagnostic du diabète par l'ADA (American Diabetes Association) (Propociou, 2006 ; ADA, 2008).

1.3. Classification

Le diabète sucré a été classé en : diabète de type 1 ou insulino-dépendant, diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et enfin diabète gestationnel. Cette classification étiologique a été proposée par Américain Diabète Association (ADA) et l'OMS en 2014.

1.4. Physiopathologie de diabète

1.4.1. Physiopathologie du diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID) ou également appelé diabète juvénile représente 15% des cas de diabète, c'est une maladie auto-immune qui apparaît le plus souvent pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, rarement chez les personnes âgées.

Le diabète de type 1 est généralement associé à d'autres affections auto-immunes dont les maladies thyroïdiennes, la maladie coeliaque et certaines formes d'anémies (Figure 11) (Tair, 2019).

Il correspond à la destruction des cellules beta conduisant à une carence profonde en insuline, c'est dans cette forme que l'on observe les symptômes classiques tels que la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'amaigrissement et la fatigue... (Idelman et Verdeti, 2000).

Cette destruction des cellules beta est essentiellement due à une infiltration des ilots par des lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxiques, ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années durant laquelle des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent : c'est la phase de prédiabète. L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules beta ont été détruites (Duron, 2006).

L'auto immunité du diabète de type 1 se développe sur un terrain de prédisposition génétique et est déclenchée par des facteurs environnementaux (Grimaldi, 2000).

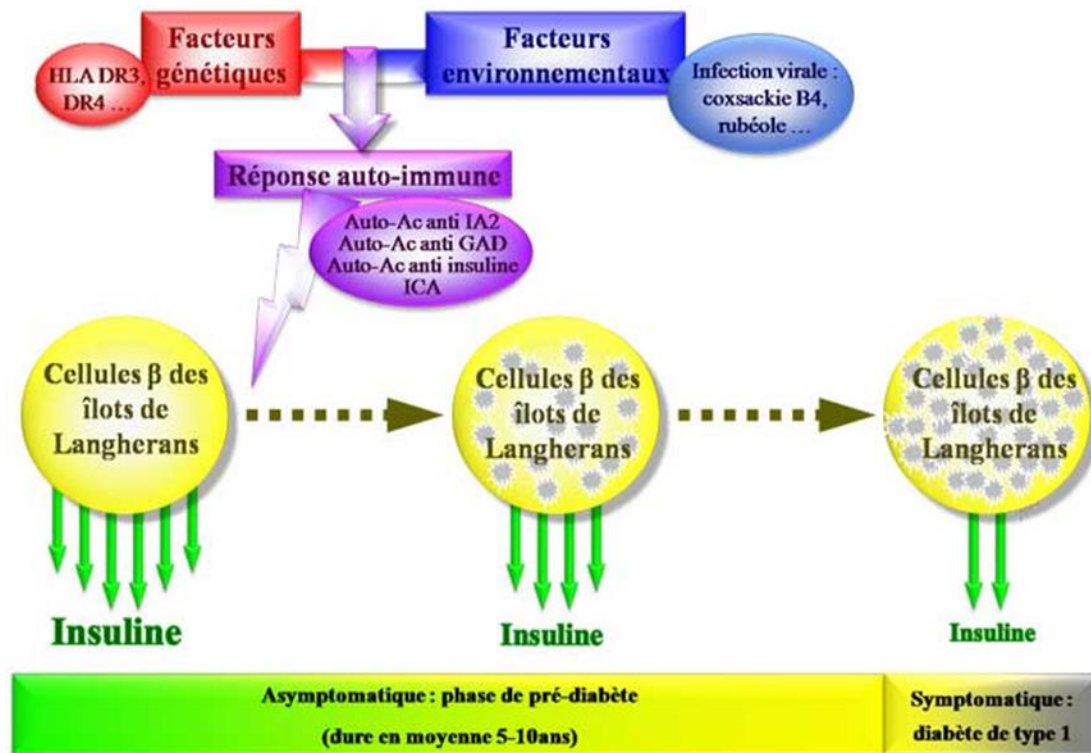


Figure 11 : Physiopathologie du diabète de type 1 (Tair, 2019).

1.4.1.1. Prédisposition génétique

Dans le diabète de type 1 la susceptibilité plurigénétique d'au moins 10 gènes a été démontré. Parmi toutes ces variantes génétiques, l'une domine il s'agit du système HLA situé sur le bras court du chromosome 6, et divisé en 3 régions, incluant les gènes HLA de classe 1, de classe 2 et de classe 3.

Le système HLA joue un rôle majeur dans le système immunitaire, c'est ainsi qu'une association entre les gènes du système HLA et les maladies auto-immunes est connue, mais à des variantes alléliques particulière, à savoir les haplotypes du système HLA classe 2, DR3 et DR4 semble être impliqué dans l'apparition du diabète type 1.

En effet le risque relatif est de 3 à 5 lorsque un seul haplotype DR3 ou DR4 exprimé, alors qu'il est de 20 à 40 lorsque les 2 haplotypes sont associés. Par ailleurs le risque est de 15% lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique, alors qu'il n'est que de 7% lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun, et il est inférieur à 1% lorsque les deux haplotypes sont différents. (Duron, 2006).

En dehors du système HLA, d'autres gènes de susceptibilité ont été invoqués, par exemple, celui situé dans la région du gène de l'insuline et de l'IGF-2, sur le chromosome 11 des sujets DR4 (Grimaldi, 2000).

1.4.1.2. Facteurs déclenchants

Les facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immun, seuls 10% des cas de diabète de type 1 sont familiaux et le taux de concordance entre jumeaux n'est que de 50%. Ceci implique que d'autres facteurs doivent se surajouter aux facteurs génétiques pour déclencher une réponse auto-immune (Dubois et Timsit, 2000).

1.4.1.2.1. Alimentation

Un déséquilibre alimentaire peut être un facteur important dans le déclenchement du diabète de type 1, tel que la consommation des aliments riches en acides gras ou ceux à index glycémique élevé, ou également la consommation des aliments pauvres en fibres qui ralentissent l'absorption des sucres par le système digestif.

Il a été également démontré que le Sérum Albumine Bovin (SAB) peut être impliqué dans le déclenchement du diabète de type 1, en effet il peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules beta et les léser.

Balbaaki (2009) a apporté que des enfants qui se nourrissaient du lait de vache au début de leur vie risquent plus de développer un diabète de type 1, que ceux qui se nourrissaient au sein.

Par ailleurs, divers nitrosamines, le soja et le café ont été proposés aussi comme facteurs potentiellement diabétogènes, il en est de même pour diverses protéines alimentaires tel que le gluten qui peuvent aussi jouer un rôle dans l'expression du diabète de type 1 (Idelman et Verdeti, 2000 ; Knip *et al*, 2010).

1.4.1.2.2. Virus

Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité de développer une maladie auto-immune (Idelman et Verdeti, 2000).

Par ailleurs, il existe des hypothèses qui dénoncent que le virus de la rubéole congénitale ou la présence du virus coxsackie B4 (cytomégalovirus) pourraient présenter un antigène commun avec les protéines des cellules beta et donc déclencher une réponse auto-immune en cas d'infection (Dubois et Timsit, 2000 ; Baalbaki, 2012).

L'infection virale pourrait être également responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique (Figure 12) (Baalbaki, 2012).

1.4.1.3. Déroulement de la réponse auto-immune

La destruction des cellules beta pancréatiques est essentiellement due à une insulite ou une infiltration des ilots de Langerhans par des lymphocytes T Helper (CD4) et des lymphocytes T cytotoxiques (CD8), ce qui va déclencher une réponse auto-immune due à une rupture de la tolérance des antigènes du soi (Dubois et Timsit, 2000).

L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T CD4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire et secondairement des lymphocytes T CD8 (Dubois et Timsit, 2000) qui peuvent agir sur les cellules beta avec plusieurs mécanismes (Grimaldi, 2009).

En effet, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques ont une interaction directe avec les cellules beta, et donc libèrent de la perforine et des sérines estérases (granzyme) dont la pénétration dans la cellule beta induit son apoptose.

Un second mécanisme est l'interaction de la molécule Fas ligand (Fas-L) exprimée par les lymphocytes activés et des Fas (CD95) exprimés par la cellule beta responsable de l'apoptose, ces dernières n'expriment pas Fas de façon constitutive mais des cytokines (interleukine-1) sont

capables d'induire l'expression de Fas par ces cellules secondairement à la production de l'acide nitrique, elle-même induite par l'activation de la NO-synthase.

Un 3^{ème} mécanisme de cytotoxicité met en jeu l'interaction du TNF membranaire des lymphocytes T CD8 cytotoxiques avec le récepteur TNF présents sur les cellules beta.

La destruction des cellules beta peut être également induite par certaines cytokines sécrétées soit par les lymphocytes T CD4 soit par les macrophages recrutés au sein de l'insulite tel que l'interféron- γ et l'interleukine 1 β , cette dernière peut aussi avoir un effet inhibiteur de la sécrétion de l'insuline (Grimaldi, 2009).

Ce processus auto-immun s'accompagne de l'apparition d'auto-anticorps, au moins un de ces anticorps témoins circulants est détectable dans 85% des cas.

- Auto-anticorps anti-ilots ICA (islets cell antibody) : ils sont détectables chez les sujets jeunes mais disparaissent avec l'évolution de la maladie chez la majorité des patients.
- Auto-anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase) dirigé contre la glutamate carboxylase (GAD) exprimée par les ilots en particulier par les cellules beta.
- Auto-anticorps anti-insuline ; on la trouve surtout chez l'enfant notamment chez les sujets HLA DR4.
- Auto-anticorps anti-IA2 ; anticorps dirigé contre la tyrosine phosphatase membranaire des cellules beta (Grimaldi, 2009).

1.4.2. Physiopathologie du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant est une pathologie chronique qui représente 80% des cas de diabète concernant surtout les personnes âgées de plus de 40 ans et chez les obèses, il se développe silencieusement pendant de nombreuses années, l'hyperglycémie est donc asymptomatique pendant longtemps et il est souvent découvert de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang ou en cas de complication (Tair, 2019).

Il a été prouvé qu'il existe deux grands phénomènes responsables de l'apparition du diabète de type 2 à savoir une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline ou insulino-résistance d'une part qui apparait en premier lieu notamment sous l'effet de l'obésité ou de la sédentarité, d'autre part, pour répondre à la demande accrue en insuline qui en découle, les cellules beta

produisent davantage d'insuline (hyperinsulinisme) jusqu'à ce qu'elles ne puissent plus répondre ou finissent par s'épuiser ; c'est l'insulinodéficience (Figure 12) (Grimaldi, 2009).

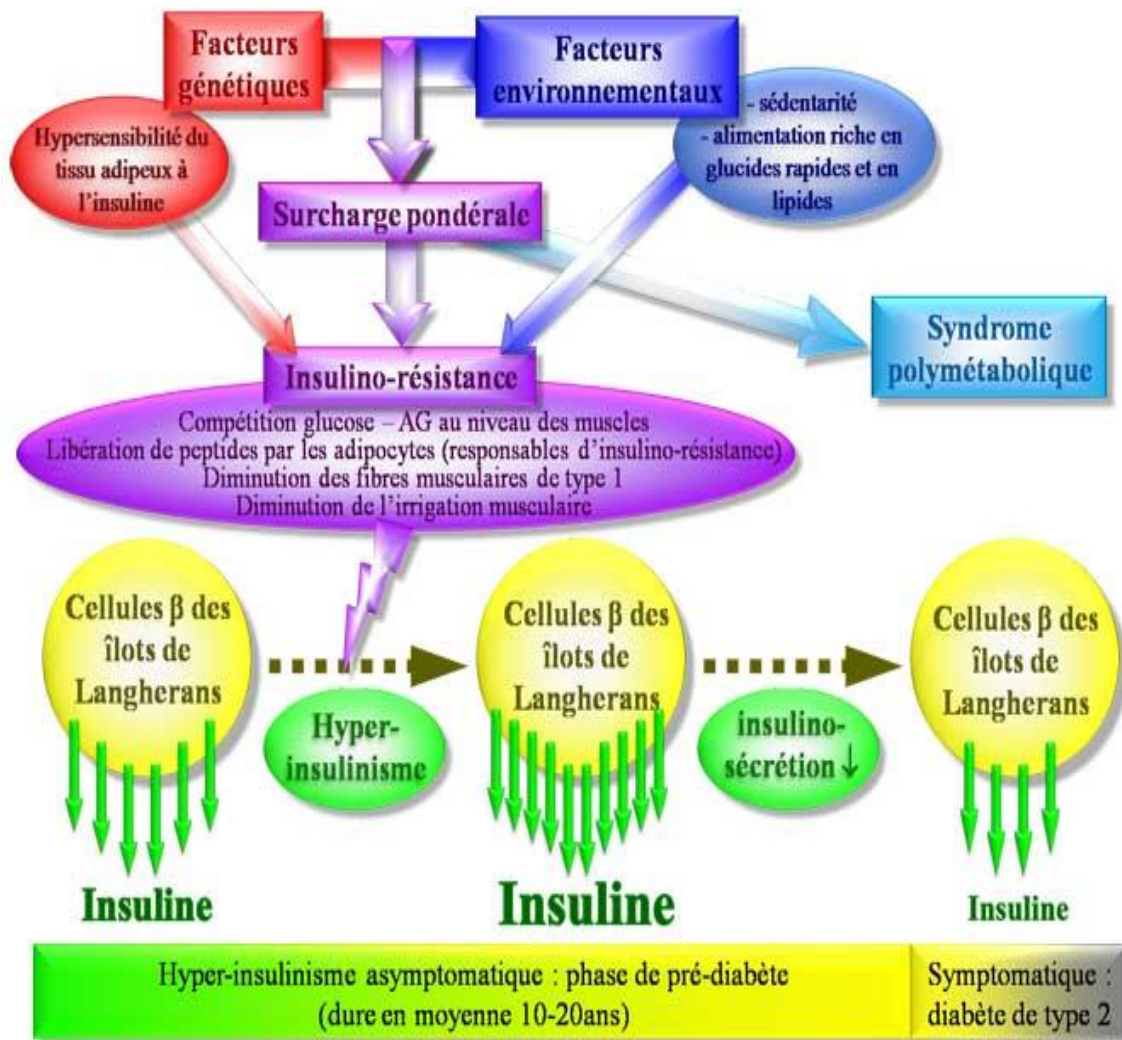


Figure 12 : Physiopathologie du diabète de type 2 (Tair, 2019).

1.4.2.1. Insulinorésistance

L'insulinorésistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance au glucose mais ayant 2 parents atteints du diabète de type 2 (Grimaldi, 2000), en effet, Masik (2017) a rapporté que le gène de l'IRS-1, gène de la glycogène-synthase, gènes de production impliqués dans le métabolisme lipidique tel que le CETP (cholestéryl ester transfer protein plasma) impliquées dans le diabète de type 2.

Par ailleurs, l'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques insulino-dépendants : muscles, tissus adipeux et le foie, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus ainsi qu'un défaut de signalisation de l'insuline que ce soit dans son effet métabolique ou mitogène. Plusieurs hypothèses ont été proposées où divers mécanismes sont impliqués à savoir la réaction inflammatoire, l'accumulation des acides gras, le stress oxydant et la dysfonction mitochondriale (Guerin-Dubourg, 2014).

1.4.2.1.1. Au niveau du tissu adipeux

Le tissu adipeux viscéral influence la sensibilité à l'insuline, en effet, les adipocytes ont une capacité à produire des adipokines (hormones et cytokines) qui régulent l'utilisation et le stockage des nutriments dans les autres tissus à savoir la résistine, le RBP4 (binding protein-4), TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) et l'IL-6 (interleukine-6) responsables d'une moindre sensibilité des tissus à l'insuline probablement en diminuant la captation du glucose par les tissus cibles. L'IL-6 peut aussi induire la dégradation des IRS par le protéasome diminuant ainsi l'action de l'insuline (Duron, 2006).

D'autres adipokines tels que la leptine et l'adiponectine sont considérées comme anti-diabétogène car elles diminuent la synthèse des triglycérides, stimulent l'oxydation du glucose et des lipides et favorisent l'action de l'insuline au niveau du foie et du muscle en stimulant la captation du glucose par la voie de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK).

Cependant, l'obésité qui est caractéristique du diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut d'adiponectine et d'une résistance à la leptine qui auraient par conséquent un effet diabétogène (Muoio et Newgard, 2008).

Par ailleurs, lorsque les acides gras sont accumulés au niveau des tissus, ils interfèrent la voie de signalisation de l'insuline en réduisant l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) qui active la protéine kinase B (PKB) responsable de l'induction des cascades autophosphorylante aux nombreux potentiels dont l'activation de la glycogène synthase ainsi que la translocation des transporteurs de glucose GLUT-4 et donc empêche l'utilisation du glucose par les tissus (Grimaldi, 2009).

L'excès d'apports alimentaires, au niveau hépatique comme au niveau du tissu adipeux, est également associé à un stress du réticulum endoplasmique (RE) qui, avec l'accumulation des produits dérivés des lipides, activent des protéines de type sérine/thréonine kinases : les protéines kinases C (PKC), qui agissent sur les récepteurs à l'insuline ou sur leurs substrats IRS1 et IRS2 (Insulin Responsive Element), entravant ainsi le signal de l'insuline (Grimaldi, 2009 ; Guerin-Dubourg, 2014).

1.4.2.1.2. Au niveau musculaire

Dans les cellules du muscle squelettique strié, on observe également une accumulation cytoplasmique de dérivés lipidiques (DAG, céramides) mais l'insulinorésistance au niveau musculaire est principalement liée à des dysfonctionnement mitochondriale. Dans ce modèle, la beta-oxydation a bien lieu mais n'étant pas associée à une augmentation du cycle de l'acide tricarboxylique et de l'activité de la chaîne de transport des électrons, elles pourraient conduire à un métabolisme incomplet des acides gras dans cette voie et une augmentation de dérivés tels que l'acyl-carnitine et d'espèces réactives dans l'oxygène au sein de la mitochondrie. Ces stress sont susceptibles d'activer des protéines kinases qui entravent la translocation du transporteur du glucose GLUT-4 et donc la pénétration du glucose au sein des tissus (Muiono et New gard, 2008).

1.4.2.1.3. Au niveau hépatique

Dans les hépatocytes les défauts d'oxydation des acides gras entraînent une surcharge métabolique par accumulation d'espèces lipidiques cytosoliques telles que le diacylglycérol (DAG), les céramides et les triglycérides, ce phénomène peut être attribué à l'augmentation de malonyl-coA, induite par le glucose, qui sert à la fois d'intermédiaire précurseur pour la lipogenèse et qui bloque l'enzyme clé de l'entrée d'acides gras, d'acyl-coA, dans la mitochondrie et donc leur oxydation.

L'augmentation d'insuline inhibe l'expression d'enzymes β -oxydative et ce rôle est maintenu au cours du développement de l'insulinorésistance, alors que son action de suppression de la néoglucogenèse diminue. La captation de glucose par les tissus concernés est aussi inhibée (Muiono et New gard, 2008).

1.4.2.1.4. Glucotoxicité

Au cours de l'insulinorésistance, l'hyperglycémie qui en découle contribue à son aggravation en altérant l'action de l'insuline par divers mécanismes. En effet, le fait que l'insuline soit glyquée gêne sa liaison à son récepteur ce qui diminue son action (Grimaldi, 2009).

Par ailleurs, les glucosamines peuvent être une source de l'insulinorésistance, leur synthèse est normalement extrêmement faible et régulée par la glutamate fructose 6-phosphate amino-transférase. En effet, en présence d'hyperglycémie, grâce à cette enzyme la glutamate et le fructose sont convertis en glucosamine 6-phosphate en quantité élevée qui affecte l'action de l'insuline tant au niveau de la translocation de GLUT-4 et de l'activation de la glycogène synthase, que dans la stimulation de la protéine kinase C qui entrave la voie de signalisation de l'insuline, on peut donc parler d'insulinorésistance induite par l'hyperglycémie chronique (Figure 13) (Duron, 2006 ; Grimaldi, 2009).

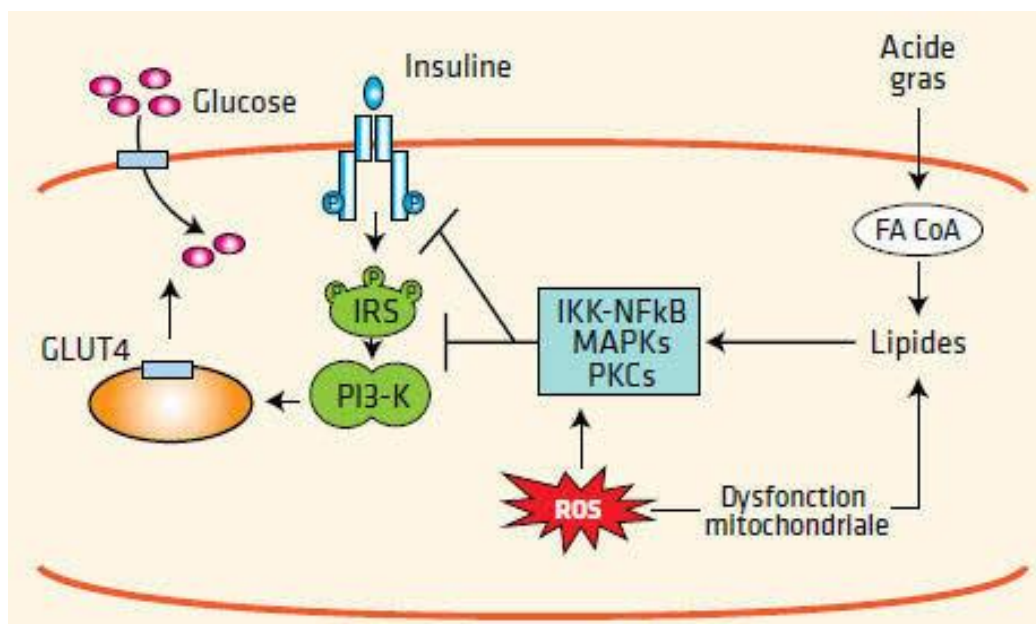


Figure 13 : Mécanisme intracellulaire de l'insulinorésistance.

IRS : insuline-receptor substrate ; MAPKs : mitogen-activated protein kinase ; PI3-K : phosphoinositide-3 kinase ; GLUT-4 : glucose-transporter 4 ; PKC : protéine kinase C ; IKK-NFκB : nuclear factor-kappa B ; FA-CoA : Fatty-acyl-CoA synthase (Masik, 2017).

1.4.2.2. Anomalies de l'insulinosécrétion

La régulation glycémique normale dépend d'une balance entre la production hépatique de glucose, sa consommation par les tissus périphériques (essentiellement le muscle et le tissu adipeux) et la production d'insuline par les cellules beta. Chez le sujet normal, le fonctionnement cellulaire beta des ilots de Langerhans s'adapte à la sensibilité périphérique des tissus en augmentant l'insulinosécrétion de façon à prévenir l'apparition d'une hyperglycémie à jeun.

Dans le diabète de type II, l'élévation de la glycémie à jeun témoigne d'une défaillance de la cellule beta engendrant une production d'insuline insuffisante par rapport aux besoins, la production hépatique du glucose n'est plus alors suffisamment contrôlée contribuant ainsi à l'apparition d'une hyperglycémie.

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1,20g/L : c'est la phase de prédiabète, puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1,20 g/L. Cette insulino-déficiencia est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2g/L. A ce stade, la carence insulinique et l'excès de sécrétion de glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique responsable de l'hyperglycémie à jeun (Grimaldi, 2000 ; 2009).

Le défaut de l'insulinosécrétion se traduit soit par un dysfonctionnement des ilots de Langerhans, soit par une diminution de leur nombre, soit par l'association des deux anomalies. Par ailleurs, il semble que ces anomalies aillent en évoluant vers la dégradation avec le temps (Grimaldi, 2009).

1.4.2.2.1. Anomalies fonctionnelles

Les anomalies fonctionnelles de la sécrétion de l'insuline par la cellule beta se résument par plusieurs mécanismes.

1.4.2.2.1.1. Anomalies de pulsatilité de l'insulinosécrétion

Physiologiquement, l'insuline est sécrétée de façon pulsatile : les pics d'insuline sont sécrétés toutes les 10 à 15 minutes, parallèlement à des oscillations amples toutes les 60 à 120 minutes. Cette pulsatilité est en relation avec les oscillations de la glycémie.

La perte de cette pulsatilité entraîne une perte d'efficacité à contrôler la glycémie mais elle cause aussi une surcharge chronique dans les cellules beta, responsable de l'apoptose de ces cellules (Grimaldi, 2009).

1.4.2.2.1.2. Perte du pic précoce d'insulinosécrétion

L'insulinosécrétion est biphasique, en effet le premier pic ou pic précoce bien qu'il est de faible intensité par rapport à la deuxième phase, a un rôle important dans le contrôle de la glycémie, il apparait en postprandial afin de préparer le foie à l'hyperglycémie et lui permettre de réguler la glycémie et le deuxième pic ... (Grimaldi, 2009).

Cette absence du pic précoce, observée dès le stade de l'intolérance au glucose, est visible lorsque la glycémie dépasse le seuil de 1,15g /L (Tair, 2019).

Cette anomalie peut entraîner de nombreux effets à savoir : une diminution de l'inhibition de la production hépatique de glucose après un repas, la détérioration progressive de l'action de l'insuline et une incapacité de compensation de l'hyperglycémie en cas d'insulinorésistance (Idelman et Verdeti, 2000).

1.4.2.2.1.3. Anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulinosécrétion

Le diabète de type 2 présente une augmentation anormale du rapport pro-insuline/insuline que ce soit à l'état basal ou en postprandial (Grimaldi, 2009).

Ainsi, une augmentation anormale de pro-insuline et de peptides immatures caractéristiques du diabète de type 2 a été mise en évidence. Ces peptides immatures, qui ne représentent normalement que 5% des peptides sécrétés par la cellule beta, atteignent 40% chez les diabétiques, cette valeur est proportionnelle au degré d'hyperglycémie.

Le mécanisme en cause serait que l'hyperglycémie chronique entraînant une souffrance et une défaillance fonctionnelle des cellules beta, ce qui induit à un trouble de la maturation de l'inuline et une augmentation de la sécrétion de pro-insuline, de ce fait l'insulinosécrétion est diminuée (Idelman et Verdeti, 2000).

1.4.2.2.2. Perte de la masse beta

Chez les diabétiques de type 2 nous observons une perte de la masse des cellules beta de Langerhans de l'ordre de 41 à 63% selon le poids de l'individu ainsi qu'une réduction de la réplication des cellules beta. Il s'avère que, dès le diagnostic, il y a déjà une perte de 50% de la fonction pancréatique surtout à cause d'une perte des cellules beta (Idelman et Verdeti, 2000).

Cette diminution de la masse des cellules beta est principalement expliquée par l'augmentation de l'apoptose de ces cellules, cette dernière peut être expliquée par plusieurs mécanismes complexes avec augmentation de production de céramides, une activation du facteur de transcription NF-Kb (Nuclear Factor kappa-B) et une surproduction du monoxyde d'azote (NO) (Grimaldi, 2009).

En effet, l'hyperglycémie chronique entraîne l'expression par les cellules beta du récepteur pro-apoptotique Fas à leur surface, qui elle-même est stimulée par la production d'IL-1 β par les cellules beta sous l'influence du glucose (Donath, 2011)). L'hyperglycémie entraîne aussi la production d'espèces oxygénoréactives, or les cellules beta sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très sensibles au stress oxydatif entraînant une mort cellulaire par apoptose.

Par ailleurs, les acides gras surtout en présence de glucose, sont également responsables d'une augmentation de la production d'IL-1 β (Guerin-Dubourg, 2014).

Enfin, l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes ou IAPP (Islet amyloid polypeptid) qui s'accumulent à la surface des cellules beta, aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent également la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages et peuvent ainsi contribuer à l'inflammation des ilots et à la destruction progressive des cellules beta du pancréas (Donath et Shoelson, 2011).

1.4.2.3. Facteurs de risque

Plusieurs gènes de susceptibilité peuvent engendrer un diabète de type 2, cependant, ce dernier est déclenché par divers facteurs tel que l'obésité, la sédentarité, l'âge, l'alimentation, le sexe, le tabagisme et le stress... (Grimaldi, 2000).

1.4.2.3.1. Facteurs génétiques

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type II est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont (Newman *et al*, 1987 ; Poulsen *et al*, 1999).

Par ailleurs, Newman *et al* (1987) ont rapporté que le risque de développer le diabète de type 2 pour un frère jumeaux est de 90% lorsqu'ils sont issus du même zygote alors qu'il n'est que de 10 à 20% lorsqu'ils sont issus d'un biziygote.

1.4.2.3.2. Obésité

L'obésité est le facteur le plus important prédisposant au diabète de type 2 particulièrement celle à répartition abdominale puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentant un excès pondéral surtout chez les hommes (Jennifer, 2004).

Elle est caractérisée par un état chronique où le tissu adipeux ne parvient plus à stocker de façon normale les triglycérides ce qui a pour conséquence le dépôt de ces lipides dans les compartiments autre que ceux dévolus à cette fonction comme le tissu adipeux viscéral qui libère donc une grande quantité d'acides gras c'est ce qui stimule la néoglucogenèse hépatique.

En effet, une perte ou un gain de poids sont étroitement corrélés à des variations de sensibilité à l'insuline, ce qui consiste un argument fort en faveur d'une relation de cause à effet entre l'obésité et l'insulinorésistance (Arner, 2003).

1.4.2.3.3. Age

Le risque de développer un diabète de type II augmente avec l'âge, actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par ce type de diabète est celle de 40 à 59 ans (Grimaldi, 2000), ceci est lié à une baisse d'insulinosécrétion et une augmentation de l'insulinorésistance (Idelman et Verdeti, 2000).

1.4.2.3.4. Sédentarité

L'activité physique est un facteur très important dans la prévention du diabète de type II, en effet, la mobilisation de la graisse intra-hépatique et intramusculaire sera ainsi stimulée induisant une diminution de l'insulinorésistance, ceci en augmentant le nombre et l'activité des transporteurs de glucose à la fois dans les muscles et le tissu adipeux, ce qui entraîne une synthèse accrue de glycogène (Hu *et al*, 1999).

Par ailleurs, il existe une prévalence de diabète de type 2 beaucoup plus forte dans les villes qu'aux campagnes car les personnes vivant en ville sont généralement plus sédentaires (Ricci *et al*, 2010).

1.4.2.3.5. Alimentation

Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète sont la forte consommation d'acides gras saturés, d'aliments à index glycémique élevé et d'aliments pauvres en fibres puisqu'ils favorisent l'obésité qui est un facteur de risque majeur du diabète de type 2

Il a été également constaté par Steyn *et al* (2004) qu'un apport alimentaire excessif en chlorure de sodium peut être à l'origine de l'apparition du diabète de type 2.

1.4.2.3.6. Sexe

Le diabète de type 2 est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, en effet, des chercheurs ont proposé que ceci peut être expliqué par le fait que les hommes peuvent être sensibles à l'insuline que chez les femmes ou avoir tendance à stocker la graisse en particulier au niveau abdominal autour des organes plutôt que sous la peau comme chez les femmes (Duron, 2006).

1.4.2.3.7. Tabagisme

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre le tabagisme et l'incidence du diabète de type 2 qui est positivement corrélé à la prévalence et aussi à l'intensité de consommation du tabagisme puisqu'elle contribue à l'installation de plusieurs troubles impliqués dans l'altération de la sensibilité à l'insuline (Wei *et al*, 2015).

1.4.2.3.8. Stress

Tout au long de la vie, de nombreuses situations de stress peuvent survenir : des traumatismes psychologiques et physiques, violents, infections, intoxications, efforts physiques, anoxie, angoisse, dépressions, manque de sommeil... Ainsi tout changement du rythme de vie peut-être une source de stress.

Le stress entraîne une chute de glycémie sanguine, les hormones de stress libérées tel que le cortisol vont induire la libération massive et prolongée de glucose dans le sang aboutissant à une insulino-résistance volontaire des organes périphériques (Grimaldi, 2009).

1.4.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un état d'intolérance du glucose observée généralement entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse, sa prévalence est très variable mais en majoration partout le monde à savoir 2 à 4% des grossesses (Naceiri, 2018).

La physiopathologie du diabète gestationnel est similaire à celle du diabète de type 2 et fait intervenir une insulino-résistance induite par la sécrétion de la somatomammotropine chorionique humaine par le placenta, ce qui va engendrer par la suite une déficience de l'insulinosécrétion, ce diabète peut induire des complications maternelles et fœtales à savoir l'hypertension artérielle pour la mère et des malformations congénitales, un avortement spontané, une prématurité, une mort fœtale in-utéro pour le fœtus.

Ce type de diabète peut être développé en diabète de type 2 essentiellement si l'intolérance au glucose persiste après la grossesse (Grimaldi, 2009).

Chapitre III

Complications et traitement

Malgré le développement des molécules normalisant la glycémie et l'amélioration des schémas thérapeutiques, le diabète est soumis à une surmortalité et une surmorbidity liée essentiellement à des atteintes dégénératives tissulaire notamment au niveau des nerfs, des reins, de la rétine et du cœur (Can, 2013 ; Margaret, 2016).

1. Complications du diabète sucré

Le diabète sucré induit fréquemment l'apparition de complications aiguës et de complications chroniques.

1.1 Complications aiguës

Des complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution d'un diabète, elles sont sévères, létales et peuvent aboutir au coma nécessitant un traitement urgent, l'hospitalisation est indispensable en phase de complication confirmée.

Certaines complications sont directement en rapport avec la maladie, tel que le coma hyperosmolaire et l'acidocétose, d'autres sont en rapport avec son traitement, tel que l'hypoglycémie et l'acidose lactique.

1.1.1 Accidents hyperosmolaires

Le coma hyperosmolaire se caractérise par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité plasmatique > 350 mmol/L, due à une hyperglycémie majeure (une glycémie ≥ 6 g/l), sans cétose ni acidose, mais une cétose modérée (traces à une croix) est possible. Il s'agit d'une complication grave du diabète surtout de type 2, d'autant plus qu'elle atteint surtout les sujets âgés, et survient lorsque ces derniers sont décompensé d'une infection, un stress chirurgical, une corticothérapie...etc

L'hyperglycémie est responsable d'une polyurie dite osmotique. Cette polyurie qui n'est pas suffisamment compensée par les apports hydriques, entraînant une hypo volémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle provoquant une rétention sodée, d'où une diurèse osmotique et déshydratation.

L'absence de cétose est corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres, cela peut être expliqué par la persistance d'une certaine insulinosécrétion endogène insuffisante

pour contrôler l'hyperglycémie, mais suffisante pour éviter la lipolyse et la production de corps cétoniques.

1.1.2. Acidocétose diabétique

Acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline, due à une manifestation d'un diabète de type 1, ou à un arrêt de l'insulinothérapie volontaire ou involontaire chez un diabétique de type 1.

L'hyperglycémie et la production anormale de corps cétonique résultent du manque en insuline, ce manque d'insuline entraîne une augmentation de la production hépatique de glucose et une utilisation périphérique du glucose par les tissus insulino-sensibles ainsi qu'une lipolyse massive qui libère des quantités excessive d'acides gras d'où un syndrome accru de corps cétoniques par le foie. L'ionisation de ces acides cétoniques entraîne l'accumulation d'ions H^+ et une acidose métabolique.

L'acidose est responsable d'un transfert de potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire avec hyperkaliémie. L'hyperglycémie entraîne une déshydratation qui limite encore l'excrétion urinaire des ions H^+ (Seydou et Lokrou, 2008).

1.1.3. Hypoglycémie

L'hypoglycémie peut survenir chez les diabétiques traités par l'insuline, ou chez les diabétiques de type 2 traités par les sulfamides hypoglycémiants ou par les glinides. En revanche, les biguanides, les thiazolidinediones ou les inhibiteurs d'alpha-glucosidase ne provoquent pas habituellement d'hypoglycémies.

L'hypoglycémie sous insuline survient en cas de dose excessive d'insuline lente ou rapide, ou d'apport insuffisant de glucide pendant le repas ou une activité sportive, ou d'un délai trop long entre l'injection de l'insuline rapide et le repas.

Les malaises hypoglycémiques sous sulfamides hypoglycémiants surviennent souvent en fin de journée. Ils peuvent être très prolongés ou à rebonds, en raison de la longue demi-vie de ces médicaments. L'effet des sulfamides peut être potentialisé par l'association à d'autres médicaments liés à l'albumine (les salicylés, la phénylbutazone, les AINS, les sulfamides

diurétiques et antibactériens....) (Laffite, 2012).

L'hypoglycémie sous glinides est plus rare car ces médicaments ont une durée d'action beaucoup plus courte que les sulfamides, et agissent sur la période post-prandiale. Mais une hypoglycémie peut survenir en cas de surdosage, ou si une prise du traitement n'est pas suivie d'un repas ou bien suivie d'un repas contenant insuffisamment de glucides.

1.1.4. Acidose lactique

L'acidose lactique est un état d'acidose métabolique lié à la libération d'ions H^+ par l'acide lactique. Il s'agit d'un accident rare mais grave, mortel dans la moitié des cas et du le plus souvent à la prescription de biguanides.

L'acidose lactique provient du catabolisme anaérobie du glucose, survenant de façon physiologique dans les tissus glucoconsommateurs. Dans les tissus dépourvus d'enzymes mitochondriales du cycle de Krebs, la production d'acides lactiques est issue du métabolisme du glucose, ce phénomène est observé au niveau des cellules sanguines, de la muqueuse intestinale, de la rétine et de la peau, dont le rapport lactate /pyruvate est normalement de 10.

Le lactate diffuse librement vers le milieu extracellulaire et est repris dans la néoglucogenèse hépatique et rénale (cycle de Cori). La lactatémie résulte de l'équilibre entre la libération périphérique et la captation de l'acide lactique, dont l'augmentation est la conséquence d'une augmentation de la glycolyse, d'une diminution de l'élimination de lactate par le foie et le rein ou d'une hypoxie (Duran, 2006).

1.2. Complications chroniques

Les complications à long terme du diabète se caractérisent par l'atteinte des artères et des vaisseaux sanguins, et sont classiquement divisées en deux catégories à savoir les complications micro-angiopathiques et les complications macro-angiopathiques, elles sont essentiellement générées suite à une athérosclérose (Grimaldi, 2009).

1.2.1. Complications micro-angiopathiques

Les complications micro-angiopathiques se traduisent par des lésions au niveau des petits vaisseaux causées essentiellement par l'hyperglycémie, elles touchent le rein (néphropathie)

entraînant une insuffisance rénale, l'œil (rétinopathie) induisant une cécité et certains nerfs périphériques (neuropathie) entraînant le pied diabétique avec de sévères infections conduisant à l'amputation.

1.2.1.1. Rétinopathie

La rétinopathie est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Elle est à l'origine de troubles vasculaires rétiens, et fortement liée à l'hyperglycémie et à la durée du diabète. Elle se traduit par de diverses lésions observables lors de l'examen du fond d'œil : micro-anévrismes rétiennes, hémorragies rétiennes punctiformes, exsudats et œdèmes rétiens et œdème maculaire qui peut être responsable à long terme, d'une cécité (Tair, 2019).

1.2.1.2. Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le déséquilibre glycémique et l'hypertension.

La néphropathie évolue en plusieurs étapes, en effet elle débute par une micro-albuminurie discrète qui devient au fil des années une protéinurie, qui est due à des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue, associée à une hypertension, en un syndrome œdémateux responsable d'une insuffisance rénale chronique sévère, le patient est alors macroalbuminurique et les glomérules rénaux diminuent ainsi en nombre et en capacité fonctionnelle (Parving *et al*, 2007).

1.2.1.3. Neuropathie

La neuropathie est la conséquence la plus fréquente du diabète, il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associés à des dépôts lipidiques sur les cellules de schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus connue est la polynévrite qui est une atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant ainsi quasi-totalement les membres inférieurs.

Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse. Fréquemment, une disparition des réflexes ostéo-tendineux et une altération des sensibilités profondes et artificielles ont été observées.

La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire, qui s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie (Pop-Busiu *et al*, 2017).

1.2.2. Complications macro-angiopathiques

Par opposition à la micro-angiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macro-angiopathie l'atteinte des vaisseaux de gros calibre ou des vaisseaux de conductance, on observe les maladies cardiovasculaires ou une mauvaise circulation sanguine des membres inférieurs (Grimaldi, 2009). Elle représente la principale cause de mortalité chez les diabétiques ;

1.2.2.1. Athérosclérose

Première cause mondiale de décès (Tair, 2019), elle est très fréquente et sévère chez les diabétiques et se traduit par l'épaississement de la paroi des artères voire de leur obstruction par des plaques d'athérome composées de cholestérol, de facteurs de coagulation, de plaquettes, de calcium et de cellules sanguines (Hey *et al*, 2014).

1.2.2.2. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou artérite

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou artérite (AOMI) est une des manifestations de l'athérosclérose, elle est définie comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères destinées aux membres inférieurs. Elle se caractérise par la présence de stéatoses ou d'occlusions dans les artères qui assurent la vascularisation de ces membres aboutissant à leur ablation (Figure 14) (Tair, 2019).

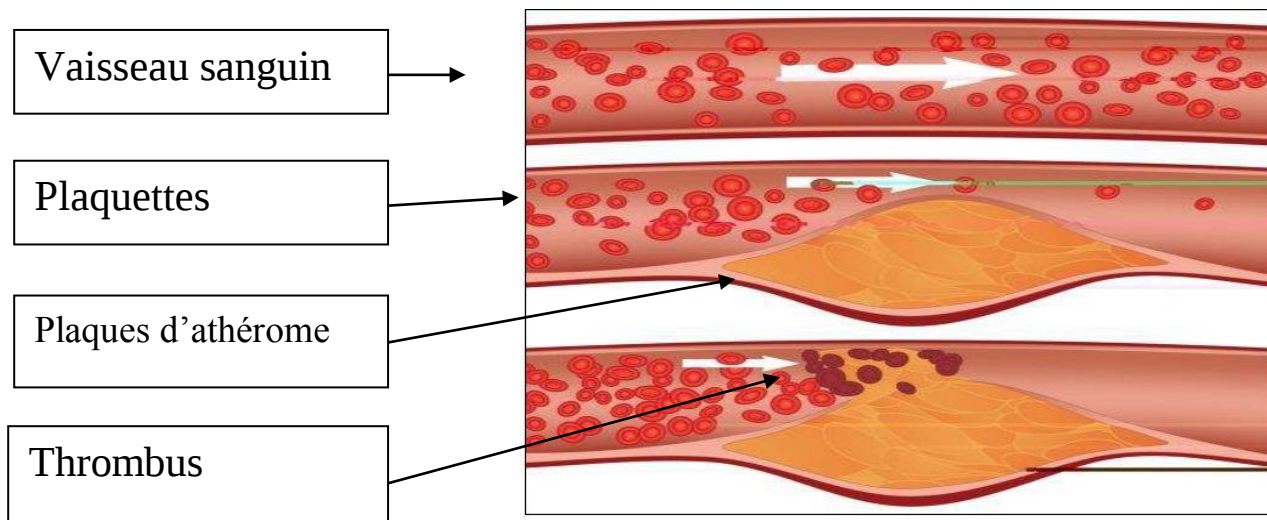


Figure 14 : Athérosclérose et réduction du flux sanguin (Tair, 2019).

1.2.2.2.3. Pied diabétique

Le pied diabétique représente un enjeu important de santé publique, il consiste en une ulcération ou une destruction des tissus profonds du pied associée à une neuropathie ou artériopathie périphérique des membres inférieurs chez les diabétiques.

Par ailleurs, la neuropathie est responsable de la perte de sensibilité et d'une abolition de la sensation de la douleur au niveau des extrémités des membres inférieurs, cette atteinte est la cause principale du pied diabétique, elle associe également des atteintes motrices et végétatives (Tair, 2019).

1.2.2.2.4. Ischémie coronarienne

L'ischémie coronarienne ou l'infarctus du myocarde, due essentiellement par l'hyperglycémie chronique, c'est une interruption de l'apport de l'oxygène vers les tissus et de l'élimination des molécules toxiques résultant du métabolisme anaérobie résultant d'une diminution de l'apport sanguin artériel, l'ischémie est donc due à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde (Duron, 2006).

1.2.2.2.5. Accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un groupe hétérogène de troubles provoqués par une brutale interruption localisée du débit sanguin cérébral ou la rupture d'une

artère à l'origine d'un déficit neurologique, ils peuvent être ischémiques chez 80% des cas et hémorragiques chez 20% des cas. Les AVC ischémiques résultent d'une thrombose ou d'une embolie, tandis que les AVC hémorragiques résultent d'une rupture vasculaire (Tair, 2019 ; Grimaldi, 2009).

1.2.3. Autres complications dégénératives

Selon Grimaldi (2009) d'autres complications dégénératives peuvent aussi apparaître chez ces personnes diabétiques à savoir des complications :

- Osteo articulaire : limitation de la mobilité des articulations de la main, canal carpien, capsulites rétractiles de l'épaule, ténosynovites des doigts, hyperostose engainante vertébrale.
- Cutanées : infections, prurits, dermopathies.
- Buccales ; mycoses nécessitant une surveillance systématique.
- Urogénitales : sclérose des corps caverneux (impuissance masculine) (Grimaldi, 2009).

2. Traitement

Le traitement du diabète sucré n'est pas curatif mais il a pour objectif de maintenir l'équilibre glycémique afin de retarder ou d'éviter la survenue des complications dégénératives. La thérapie du diabète se fait soit par l'insulinothérapie soit par les antidiabétiques.

2.1. Antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques sont utilisés uniquement pour traiter le diabète de type 2 après échec de l'application des mesures diététiques (alimentation équilibrée et activité physique), ils constituent la première ligne thérapeutique dont il existe 6 classes d'antidiabétiques oraux à savoir les biguanides qui sont les plus utilisés, les glitazones, les sulfamides, les glinides, les inhibiteurs de l' α -glucosidase et les incrétines (Grimaldi, 2009), les deux premiers diminuent l'insulinorésistance et les quatre derniers stimulent l'insulinosécrétion, mais si l'HbA1c est toujours supérieure à 6,5% en monothérapie, il faut passer à la bithérapie puis à la trithérapie. Et quand l'hyperglycémie n'est plus contrôlée par un traitement oral maximal ou quand il est contre indiqué, l'insulinothérapie est recommandée (Smith, 2015).

2.1.1. Biguanides

C'est le traitement de 1^{ère} intention du diabète de type 2 ayant une action importante pour la diminution de la néoglucogenèse hépatique et l'insulinorésistance, la métformine est le seul représentant de cette classe, son mécanisme d'action reste mal connu, cependant certains travaux suggèrent un effet sur la translocation des transporteurs de glucose GLUT 1 et 4 et une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. D'autres suggèrent une action sur les chaînes respiratoires mitochondriales par une interférence avec le métabolisme intracellulaire du calcium.

Des travaux plus récents indiquent que la métformine active la cascade de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) impliquée dans la voie de signalisation de l'insuline (Idelman et Verdetti, 2000).

2.1.2. Glitazones

A la différence des biguanides qui n'exercent qu'un effet partiel sur la sensibilité périphérique à l'insuline, les glitazones comme les pioglitazones et les rosiglitazones sont des insulinosensibilisateurs purs dotés d'un mécanisme d'action original. En effet, ils agissent en activant les récepteurs nucléaires PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor) impliqués dans le contrôle du métabolisme (Masik, 2017).

2.1.3. Sulfamides

L'effet insulinosécréteur des sulfamides hypoglycémiants passe par une réduction de la perméabilité membranaire au potassium à l'origine d'une dépolarisation de la membrane cellulaire induisant la sortie du potassium à l'état basal. Sous l'effet de la fermeture des canaux potassiques, la différence de potentiel se réduit, et cette dépolarisation membranaire conduit à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants induisant la sécrétion d'insuline (Grimaldi, 2009).

2.1.4. Glinides

Ces molécules tout comme les sulfamides hypoglycémiantes, stimulent la sécrétion d'insuline en bloquant les canaux potassiques présents sur les membranes des cellules beta, elles permettent la diminution de la glycémie à jeun et postprandiale (Clauser, 1988).

2.1.5. Inhibiteurs de l' α -glucosidase

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase sont GLUCOR et DIASTABOL, ces molécules inhibitrices compétitives et réversibles de l'alpha-glucosidase intestinales qui clivent les polysaccharides en monosaccharides absorbables ce qui permet la diminution du pic d'hyperglycémie post-prandiale.

2.1.6. Incrélines

Les incrélines sont des hormones gastro-intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la sécrétion de glucagon représentées par les inhibiteurs de la DPP4 (dipeptidylpeptidase-4) et la GLP-1 (glucagon like peptide 1) (Tair, 2019).

2.2. Insulinothérapie

Le traitement à l'insuline est indiqué dans tous les cas de diabète de type 1, en cas de grossesse (dans toutes les formes de diabète) et dans le diabète de type 2 en cas de l'échec du traitement oral antidiabétique maximal ou lorsque l'HbA1c dépasse 8%, utilisée afin d'approcher la normo-glycémie et l'insulinémie normale en stimulant la captation du glucose par les tissus cibles et donc une baisse de la glycémie sanguine.

L'insuline est administrée soit par des seringues graduées directement en unités d'insuline, ou par des stylos injecteurs qui sont les plus utilisés pour leur praticité et facilité d'emploi, des pompes à insuline également sont utilisées (Seydou et Lokrou, 1996).

Tableau 1 : Les différents types d'insuline et leur durée d'action (Tair, 2019).

Type d'insuline	Durée d'action
Insulines rapides	30 min
Analogues rapides (insulines ultra-rapides)	15 min
Analogues d'action lente	60 min
Insulines d'action intermédiaire	60 à 90 min
Insulines mélangés d'action intermédiaires	/
Analogues d'action intermédiaire	/

3. Prévention

Le diabète est un majeur problème de santé puisque sa morbidité évolue de façon alarmante dans le monde, pour cela certaines recommandations doivent être respectées soit pour éviter de développer un diabète ou encore pour d'éviter ses complications.

3.1. Alimentation équilibrée

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

Il ne s'agit pas d'un régime hypoglucidique, mais d'un régime normo-glucidique, modérément hypocalorique, grâce à une réduction des boissons alcoolisées et une réduction des graisses.

La composition du régime diabétique correspond à celle que les nutritionnistes conseillent pour l'ensemble de la population : 50 % de glucides, 20 % de protides et 30 % de lipides et au

moins 3 repas par jour pour éviter les compulsions ou les grignotages de fin d'après midi (Duron, 2006).

3.2. Activité physique

L'activité sportive recommandée dans la population générale est une activité d'intensité modérée, d'une durée de 30 minutes et d'une fréquence de 5 jours sur 7 au minimum soit une dépense énergétique de 1000 Kcal par semaine. Toute activité équivalente à de la marche rapide est considérée comme une activité physique.

Dans le diabète de type 2, 30 minutes d'exercice physique sont recommandés, que ce soit d'une seule traite ou en plusieurs fois, et à une fréquence minimale de 5 jours/semaine. L'idéal est d'en faire tous les jours en sachant que toute activité supplémentaires s'ajoute au total de l'activité physique (Massik, 2017).

Conclusion

Conclusion

Le diabète est un problème majeur de santé répandue dans le monde entier. Il s'agit d'une maladie chronique liée à un défaut de régulation glycémique, sa prévalence dans le monde évolue de plus en plus.

Actuellement le diabète pose un vrai problème de santé publique par sa prévalence et le poids de ses complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie qui sont suggérées comme septième cause de mortalité dans le monde.

Pour cela, un suivi médical par des professionnels de santé spécialisés et des examens biologiques réguliers sont indispensables, le pharmacien a également un rôle déterminant dans ce parcours de soins en étant le professionnel le plus facilement accessible en s'assurant d'une bonne observance de traitement des patients.

Références bibliographiques

- **American Diabetes Association (2008).** Standards of Medical care in Diabetes. Diabetes Care. suppl 1 : S12-S54.
- **American Diabetes Association (2014).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. Suppl.1 (37) : S81–S90.
- **Arner P. (2003).** The adipocyte in insulin resistance : Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. Trends Endocrinology and Metabolism, 14 (3) : 137-145.
- **Baalbaki L. (2012).** Les traitements innovants du diabète de type 01 : focus sur la greffe des ilots de langerhans (son historique, son optimisation et ses déficits réglementaires). Thèse de doctorat en pharmacie. Université Josephe Fourier : 133.
- **Bell GI., Cordell B., Pictet R et Rutter WJ. (1980).** Sequence of human insulin gene. Nature, 284 (5751) :26-32.
- **Bozzono LA., Li TY., Joshipura KJ. et Hu FB. (2008).** Intake of fruit vegetables, and fruit juices and risle of diabetes in woman. Diabete care, 7 (31) : 1311-1317.
- **Can J. (2013).** A publication of the professionnall sections of the canadian diabetes Association. Canadian journal of diabetes, Vol 37 : A3-A15.
- **Catala M., André JM. et Poirier J. (2007-2008).** Histologie : organes, systèmes et appareils. Faculté De Medecine Pierre & Marie Curie : France : 102.
- **Cherrigton A D., Elgerton D et Sindelar DK. (1998).** The direct and indirect effects of insullin of hepatic glucose production in vivo. Diabétologie, 41(9) : 987-96.
- **Clause E. (1988).** Le récepteur de l'insuline : second messenger de l'hormone. Médecine Sciences, 2 (4) : 72-82.
- **Dani C et Grimaldi P. (1998).** Modulation de l'expression des gènes par l'insuline. Médecine sciences, 2 (4) : 90-95.
- **David V. (2012).** Role of transforming Growth factor- β (TGF- β) au cours de la tumorigenèse pancréatique. Médecine humaine et pathologie, 18 (9) : 1329-40.

Références bibliographiques

- **Delpech R. (2015).** Etat des lieux passés actuelles de l'insuline (thérapies et procédés et perspectives d'évolution. Thèse de doctorat en pharmacie. France: 87.
- **Donath MY. et Shoelson SE. (2011).** Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nature Reviews Immunologie, 11(2). 98-107.
- **Dubois LD. et Timsit J. (2000).** Diabète de type 1 et environnement. Médecine science, 10(16) : 1045-50.
- **Durarc T. (2012).** Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique : mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apeline dans l'hypothalamus. Thèse de doctorat en sciences du vivant .université de toulouse : 189.
- **Duron F. (2006).** Endocrinologie, université pierre et marie curie : France : p: 311.
- **Grimaldi A. (2009).** Traité de diabétologie, 2^{ème} édition Flammarion p: 1044.
- **Grimaldi A. (2000) ;** Traité de diabétologie 2^{ème} édition ; Medecine-Science, Edition Flammarion p: 142.
- **Guerin-Dubourg A. (2014).** Etude des modification structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le DT2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation de facteurs de risque de complication vasculaire. Thèse de doctorat en Biochimie. Université de la Réunion, France : 371.
- **Gylfe E et Gilon P. (2014).** Glucose regulation of glucagon secretion. Diabetes Res Clin Pract, 103 (1) :1-10.
- **Henquin JC. et GILON P. (1995).** Le contrôle de la sécrétion de l'insuline par le glucose, signaux déclenchants et amplificateurs. Médecine Science. 11 : 1235-1242.
- **Hey Sh., Hamdy O., Mohan V et Hu FB. (2014).** Prevention and management of type 2 diabetes : dietary components and nutritional strategies. Hancet, 9933 (393) :1999-2007.
- **Hu FB., Sigal RJ., Rich-Edwards JW., Colditz G., Solomon CG., Willet WC. et Speizer FE. (1999).** Walking compared with rigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in

women a perspective study Journal of the American Medical Association, 282 (15) : 1433 – 1439.

- **Idelman S et Verdetti J. (2000).** Endocrinologie et communications cellulaires. EDP sciences : Grenoble p: 587.

- **Jennifer B. (2004).** Advances in obesity treatment : Clinical Highlights from the NAASO 2003 Annual Meeting. Clinical Diabetes, 1 (22) : 23-26.

- **Jorgen G et Ole S. (1977).** The mechanism of action of polypeptide hormones with special reference to insulin's action on glucose transport. Clinical Endocrinologie, 7 (5) : 405-415.

- **Knip M., Vitranen S., Seppa K., Ilonen J., Savilahti E., Vaarla O., Reunanen A., Teramo K., Hämäläinen AM., Paroner J., Dosch HM., Hakulinien T et Akerblom HK. (2010).** Dietary Intervention in infancy and later signs of Beta-Cell Autoimmunity. N.Engel J Med, 20 (363) :1900-1907.

- **Laffite M. (2012).** Adénocarcinome canalaire pancréatique ; Mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. Thèse de doctorat en génétique. Université Bordeaux 2, France : 220.

- **Laverdet B. (2013).** Physiopathologie du pancréas : Rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine. Thèse de doctorat en pharmacie : Limoges : 102.

- **Lazar DF., Wiese RJ. et Br Mrady J. (1995).** Mitogen activated protein kinase kinase inhibition does not block the stimulation of glucose utilization by insulin. J Biol chem, N° 270 : 20801-20807.

- **Lefebvre PJ. (1995).** Glucagon and its family revisited. Diabetes Care, 18 : 715-730.

- **Margaret C. (2016).** Rapport mondial de la santé. Organisation de la santé .Genève. 2016.

- **Masik C. (2017).** Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète type II . Thèse de doctorat en pharmacie. Université Toulouse : 196.

- **Muoio DM. et Newgard CB. (2008).** Mechanisms of disease :molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and Beta-cell failure, in type 2 Diabetes. Not Rev Mol Cell Biol, 3 (9) : 193-205.

- **Naceiri H. (2018).** Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L, Maroc. Thèse en Science du Médicament. Université Mohammed V Rabat, Maroc : 158.
- **Nargeot J et Chamet P. (1994).** Diversité moléculaire de canaux calcique : du gène à la fonction. Médecine/Science, 10 : 1293-308.
- **Newman B., Selby JV., Kiny MC., Slemenda C, Fabsitz R et Friedman GD. (1987).** Concordance for tupe 2 diabetes mellitus in male twin. Diabetologie, 30 (10) : 763-8.
- **Parving H., Mauer M et Ritz E. (2019).** Diabetic Nephropathy In : Brenner and Rector's. The kidney. Elsevier : Inde p: 2793
- **Pascal F. (2005).** Action et sécrétion de l'insuline. Double jeu pour les canaux potassiques. Médecine Sciences, 21 (8-9) : 694-696.
- **Pierre K. (2011).** Anatomie clinique tome 3. Edition Maloine, Paris p: 276.
- **Pop-Busni R., Boulton AJ., Feldman EL., Feldman EL., Bril V., Freeman R., Sosenko JM. et Zieger D. (2017).** Dabetic neuropathy. Aposition statement by the Americain Diabetes Associations. Diabetes Care, 1 (40) :136-154.
- **Poulsen P., kyvik KO. et Voag A. (1999).** Beck-Neilsen heritability of type II diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance a population boxd twin shedy. Diabetologie, 42 (2) : 139-45.
- **Procopion. M. (2006).** HbA1c : review and recend developements. Rev Médicale suisse, 2 (68) :1473-4, 1476-9.
- **Proud CG., Wang X et Patel JV. (2001).** Interplay between insulin and nutrients in the regulation of translation factors. Bioche Soc Trans, 29 : 541-547.
- **Quiclet C. (2016).** Effets de l'entraînement physique périnatal sur la santé métabolique de la descendance : composition corporelle, fonction pancréatique et gestion des substrats énergétique. Thèse de doctorat en mouvement et comportement pour la santé et l'autonomie : 236.
- **Ricci G., Carducci E., Pasini. V., Rossi A., Bersani G., Ricci E et Alvesi V. (2011).** Nutriment inhalee in Italien obese patients : relationship with insulin resistance and warleers of

non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition, 27(6) : 672-6.

- **Rouvière H. (1974).** Anatomie Humaine. MASSON et Cie : Paris p: 697.

- **Saltiel AR. et Kahn CR. (2001).** Insulin signalling and the regulation of glucose of lipid metabolism. Nature 4 (4) : 799-806.

- **Sarafidis PA. et George LB. (2007).** The antinatriuretic Effect of insulin : in unapprevated Mecanism for hypertension Associated with insulin Resistance. A m J Nephrol, 1 : 44-54.

- **Schmoll D., Walker KS. et Alessi DR. (2000).** Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression by protein kinase balpha and the forkhead transcription factor FKHR Evidence for i,sulin response unit-dependent and –independent effects oàn insulin on promoter activity. J Biol Chem, 275 : 36324-36333.

- **Seydou O et Lokrou LA. (1996).** Insulinothérapie ambulatoire en cite d’ivoire : difficultés et perspectives. Thèse de doctorat en médecine, Abidjan : 190.

- **Smith MJ., Pacleand TA., O’Neill SK., Henry Duand CJ., Huang M., Fitzgerlad-Milla L., Stonell D., Hinman RM., Wilson PC., Gottlieb PA. et Cambier JC. (2015).** Hoss of anergic B cells in prediabetic and new-onset type I diabetic patients. Diabetes, 5 : 1703-12.

- **Stassi G., Maria R., Trucco G., Tudert W., Testi R., Galluzo Un., Giordano C et Trucco M. (1997).** L'oxyde nitrique amorce les cellules bêta du pancréas pour la destruction médiée par Fas dans le diabète sucré insulino-dépendant. Exp Med, 8 : 1193-200.

- **Steyn NP., Mann J., Bennet PH., Temple N., Zimmet P., Tuomilehto J., Lindstrôm J et Louheranta A. (2004).** Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. Public Health Nutr, 7 (1A) :147-156.

- **Tair I. (2019).** Le diabète sucré ses complications chroniques et le rôle du pharmacien d’officine dans leur prévention. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammad Rabat, Maroc : 276.

- **Wei X., Meng E et Yu S. (2015).** Metanalysis of passive smolering and risk of developing type 2 Diabetes Mellites. Diabetes Res Clin Pract, 107 (1) : 9-14.

Références bibliographiques

- **White MF. (2002).** IRS protein and the common path to diabetes Am J Physiol Endocrinol And The Molecular Metab, 283 : E413-E422.
- **Zemmet P., Alberti KG. et Show J. (2001).** Global and societal implicat's of the Diabete epidemic. Nature, 414 (6865) : 782-789.

L'objectif de notre travail est d'actualiser les connaissances sur le diabète et de faire une base de données sur cette maladie et ses conséquences sur la santé humaine. Le terme de diabète désigne un ensemble d'affections graves et de longue durée, responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans notre pays. Le diabète, outre des risques spécifiques, est source de complications invalidantes et coûteuses. Par ailleurs, le diabète entraîne pour le patient un traitement quotidien, jusqu'à la fin de sa vie. Il n'existe donc pas actuellement de traitements curatifs. La mise en œuvre des traitements passe par une organisation médicalisée de soins, mais aussi et surtout par une vigilance importante et permanente du patient qui doit acquérir une réelle compétence face à la maladie. À ce titre, le diabète est parfois considéré comme un modèle de maladies chroniques. Il existe néanmoins de nombreux moyens de le prévenir ou d'en maîtriser l'évolution. Pour parvenir à lutter efficacement contre le diabète, il est important de sensibiliser le public et les milieux professionnels aux facteurs de risque et aux symptômes.

Mots clés : diabète, physiopathologie, insuline, complication, traitement.

Abstract

The aim of our work is to refresh the knowledge about diabetes and to make data base about this disease and its consequences on human health. The word diabetes means a long duration of a set of serious ailments, which are responsible of a great number of death in our country. Diabetes has specific risks and a source of dangerous complications. Moreover, diabetes forces the patient to take a daily treatment all along his life. So it doesn't exist a real or a definitive cure for this disease until now. The important and permanent vigilance of the patient who needs a real application to face this illness. In this case, diabetes is considered as a chronic disease. However, it exists several means to warn and control its evolution. At the end, to fight this mortal disease, it is very important to raise awareness and to inform people about the factors and the symptoms of this dilemma.

Key words: diabetes, insulin, physiopathology, complication, traitement.