

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHECHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI OUZOU
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes

Synthèse bibliographique sur la physiopathologie du diabète

Présenté par : Mme KARA Samira

Melle HAMMADI Dihia

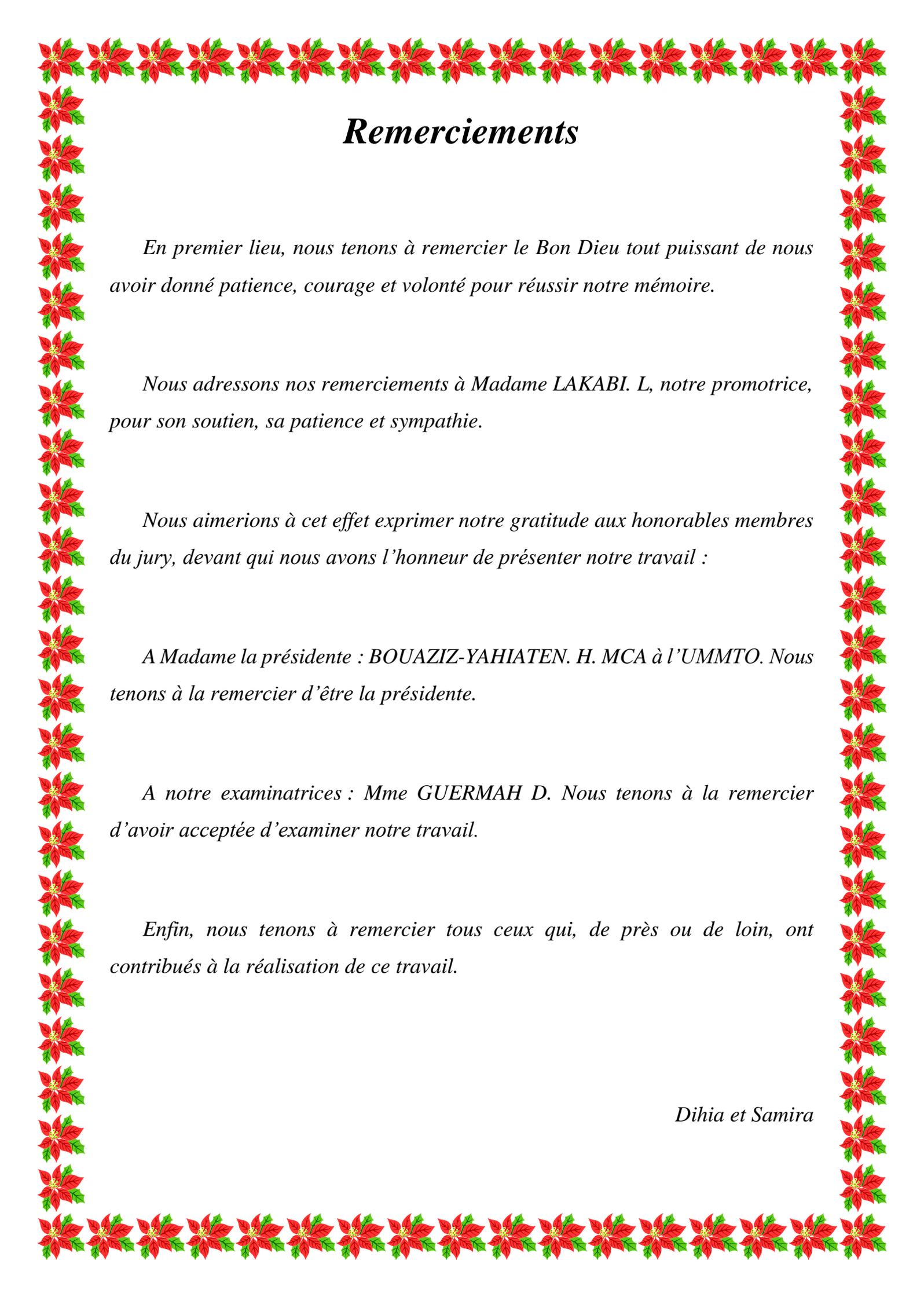
Soutenu devant le jury composé de :

Prédisent : Mme BOUAZIZ- YAHIA TENE H. MCA, UMMTO

Promotrice : Mme LAKABI L. MCA, UMMTO

Examinatrice : Mme GUERMAH D. MAB, UMMTO

Année universitaire : 2020/2021



Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier le Bon Dieu tout puissant de nous avoir donné patience, courage et volonté pour réussir notre mémoire.

Nous adressons nos remerciements à Madame LAKABI. L, notre promotrice, pour son soutien, sa patience et sympathie.

Nous aimerions à cet effet exprimer notre gratitude aux honorables membres du jury, devant qui nous avons l'honneur de présenter notre travail :

A Madame la présidente : BOUAZIZ-YAHIA TEN. H. MCA à l'UMMTO. Nous tenons à la remercier d'être la présidente.

A notre examinatrice : Mme GUERMAH D. Nous tenons à la remercier d'avoir acceptée d'examiner notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dhia et Samira

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mon père, mon ange gardien, qui sans lui je ne pouvais ni vivre ni arriver à ce que je sois.

A ma mère, la lumière de ma vie pour son amour, soutien et patience.

J'espère qu'un jour mon bon dieu me donnera l'occasion de les honorer et de leur rendre ce qu'ils méritent.

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mon mari **HEBBAS Nouredine**.*

*A mes beaux-parents **Ali et Zahia**.*

*A mes chers frères, ma joie et ma fierté, que dieu les garde et les protège **Slimane et Djamel**.*

*A mes chères sœurs **Saliha, Hafida et Malika**.*

*A mes neveux **Islam, Houssam, et Amir** et ma nièce **Manel**.*

*Sans oublier ma chère amie **Nabila**.*

A toute ma famille, et ma belle-famille.

*Et bien sûr à ma chère amie et binôme **Dhia** et toute la famille **HAMMADI**.*

Samira



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

*A **mon père**, mon ange gardien, qui sans lui je ne pouvais ni vivre ni arriver à ce que je sois.*

*A **ma mère**, la lumière de ma vie pour son amour, soutien et patience.*

J'espère qu'un jour mon bon dieu me donnera l'occasion de les honore et de leurs rendre ce qu'ils méritent.

*A mes chers frères, ma joie et ma fierté, que dieu les gardes et les protèges
Mohammed, Noureddine et Mustapha*

*A mes chers sœurs **Ouardia, Mariem, Fatima, Nassira et Lila***

A mes neveux et mes nièces

Sans oublier mes chères amies

A toute ma famille

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

*Et bien sûr à ma chère amie et binôme **Samira** et toute la famille **KARA**.*

Dihia



Liste des figures

Figure 1 : Anatomie général du pancréas

Figure 2 : Coupe histologique pancréas exocrine

Figure 3 : Coupe histologique d'un ilot pancréatique

Figure 4 : Représentations d'une structure histologique d'un ilot pancréatique

Figure 5 : Vascularisation du pancréas

Figure 6 : Structure de L'insuline

Figure 7 : Biosynthèse de l'insuline

Figure 8 : Sécrétion de l'insuline

Figure 9 : Structure de glucagon

Figure 10 : Sécrétion de glucagon

Figure 11 : Physiopathologie du diabète de type 1

Figure 12 : Complication du diabète de type 1

Figure 13 : Physiopathologie du diabète de type 2

Figure 14 : Sécrétion insulinique au cours de la grossesse

Figure 15 : Moyennes d'administration de l'insuline. A : Stylo à insuline.

B : Pompe à insuline

Figure 16 : Structure moléculaires des sulfamides hypoglycémiants

Figure 17 : Structure moléculaire de la metformine (chlorhydrate de N, N-diméthyle biguanide)

Figure 18 : Structure moléculaire de l'acarbose

SOMMAIRE

Liste des figures	I
Introduction	01
Chapitre I : anatomie, histologie et physiologie du pancréas	02
I-1- Anatomie du pancréas.....	03
I-2- Histologie du pancréas.....	03
I-2-1- Pancréas exocrine.....	03
I-2-1-1- Structure des acini.....	03
I-2-1-2- Structure des canaux excréteurs.....	04
I-2-2- Pancréas endocrine.....	04
I-3- Vascularisation et innervation du pancréas.....	06
I-3-1- Vascularisation.....	06
I-3-2- Innervation et drainage lymphatique.....	07
I-4- Physiologie du pancréas.....	08
I-4-1- Insuline.....	08
I-4-1-1- Sécrétion de l'insuline.....	10
I-4-1-2- Effets métabolique de l'Insuline.....	11
I-4-1-3- Mécanisme d'action de l'insuline.....	11
I-4-1-3- 1- Action de l'insuline sur métabolisme des glucides.....	11
I-4-1-3-2- Action de l'insuline sur métabolisme des protéines.....	12
I-4-1-3-3- Action de l'insuline sur le métabolique des lipides.....	12
I-4-2- Glucagon.....	12
I-4-2-1- Sécrétion du Glucagon.....	13
I-4-2-2- Effets métabolique du glucagon.....	14
I-4-2-3- Mécanisme d'action de Glucagon.....	15
I-4-2-3-1- Action de Glucagon sur le métabolisme des glucides.....	15
I-4-2-3-2- Action de Glucagon sur le métabolisme des protéines lipides.....	15
Chapitre II : Physiopathologie du diabète	16
II-1- Définition du Diabète.....	16
II-2- Epidémiologie du Diabète.....	16
II-2-1- Dans le monde.....	16
II-2-2- En Algérie.....	17
II-3- Types de Diabète.....	17
II-3-1- Diabète type 1.....	17
II-3-1-1- Définition du diabète de type 1.....	17
II-3-1-2- Physiopathologie du diabète de type 1.....	18
II-3-1-2-1- Facteurs génétiques prédisposant.....	18
II-3-1-2-2- Facteurs environnementaux.....	18
II-3-1-2-3- Processus auto-immun.....	19
II-3-1-3- Causes du diabète de type 1.....	19
II-3-1-4- Les symptômes du diabète de type 1.....	20
II-3-1-5- Complications des Diabète.....	20

II-3-1-5-1- Complications métaboliques aiguës.....	20
II-3-1-5-2- Complications chroniques.....	20
II-3-1-5-2-1- Complications micro-vasculaires.....	21
II-3-1-5-2-2- Complications macro-vasculaires.....	21
II-3-2- Diabète de type 2.....	22
II-3-2-1- Définition du diabète de type 2.....	22
II-3-2-2- Physiologie du diabète de type 2.....	22
II-3-2-3- Causes du diabète de type 2.....	24
II-3-2-4- Symptômes du diabète de type 2.....	24
II-3-2-5- Complications du diabète de type 2.....	24
II-3-2-5-1- Complications métaboliques.....	24
II-3-2-5-2- Complications dégénératives chroniques.....	25
II-3-2-5-2-1- Néphropathie.....	25
II-3-2-5-2-2- Neuropathie.....	25
II-3-2-5-2-3- Rétinopathie.....	25
II-3-2-5-2-4- Risque cardiovasculaire.....	26
II-3-3- Diabète gestationnel.....	26
II-3-3-1- Définition du diabète gestationnel.....	26
II-3-3-2- Physiopathologie du diabète gestationnel.....	26
II-3-3-3- Causes du diabète gestationnel.....	28
II-3-3-4- Symptômes du diabète gestationnel.....	28
II-3-3-5- Complications du diabète gestationnel.....	28
II-3-3-5-1- Chez la mère.....	28
II-3-3-5-1-1- Hypertension artérielle.....	29
II-3-3-5-1-2- Prééclampsie.....	29
II-3-3-5-1-3- Césarienne.....	29
II-3-3-5-1-4- Risque infectieux.....	29
II-3-3-5-2- Chez le fœtus.....	29
Chapitre III : Facteurs de risque, diagnostic et traitements du diabète.....	31
III-1- Facteurs de risque.....	31
III-1-1- Diabète de type 1.....	31
III-1-1-1- Facteurs génétique.....	31
III-1-1-2- Facteurs environnementaux.....	31
III-1-1-3- Facteurs immunologie.....	31
III-1-1-4- Stress.....	32
III-1-2- Facteurs de risque de diabète de type 2.....	32
III-1-2-1- Age.....	32
III-1-2-2- Facteurs génétiques.....	32
III-1-2-3- Obésité.....	33
III-1-2-4- Activité physique.....	33
III-1-2-5- Tabagisme et alcool.....	33
III-1-3- Facteurs de risque du diabète gestationnel.....	34
III-1-3-1- Poids.....	34
III-1-3-2- Age.....	34

III-1-3-3- Antécédent familiale du diabète de type 2.....	34
III-1-3-4- Macrosomie.....	34
III-2- Diagnostic du diabète.....	35
III-2-1- Glycémie.....	35
III-2-2- Hémoglobine glyquée.....	35
III-3- Traitement du diabète.....	36
III-3-1- Traitement du diabète de type 1.....	36
III-3-1-1- Insuline commercial et conservation.....	36
III-3-2- Traitement du diabète de type 2.....	38
III-3-2-1- Traitement non médicamenteux.....	38
III-3-2-1-1- Régime alimentaire.....	38
III-3-2-1-2- Activité physique.....	38
III-3-2-2- Traitement médicamenteux.....	39
III-3-2-2-1- Hypoglycémiants (Augmenter la sécrétion d'insuline).....	39
III-3-2-2-1-1- Sulfamides hypoglycémiants (SH ou Sulfonylurées).....	39
III-3-2-2-1-2- Analogues des méglitinides (MGT) (répaglinide et natéglinide).....	40
III-3-2-2-2- Antihyperglycémiants (Augmenter la sensibilité à l'insuline).....	40
III-3-2-2-2-1- Biguanides.....	40
III-3-2-2-2-2- Inhibiteurs de α glucosidase (IAG) (acarbose).....	41
III-3-3- Traitement du diabète gestationnel.....	41
III-3-3-1- Pendant la grossesse.....	41
III-3-3-1-1- Diététique.....	42
III-3-3-1-2- Insulinothérapie.....	42
Conclusion et perspectives.....	43
Références bibliographiques.....	44
Résumé.....	50

Introduction

Le diabète est un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies, 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 (Zaoui et *al.*, 2007).

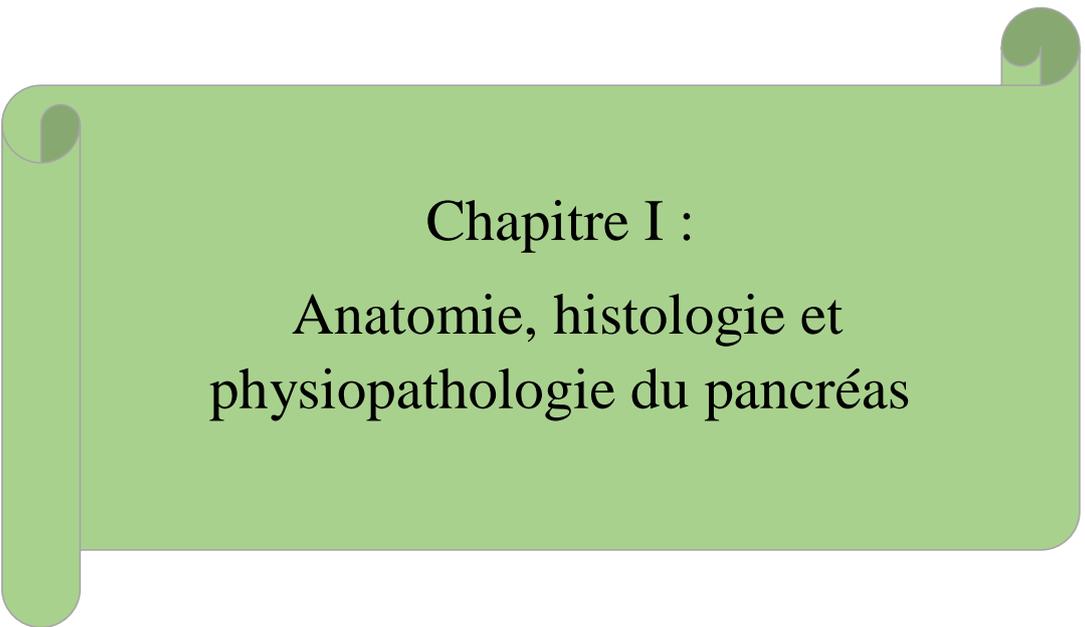
Le Diabète est défini par «l'American Diabetes Association » (ADA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un : « Groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies 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 qui sont le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant, le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et le diabète gestationnel (Perlemuter et Perlemuter, 2010).

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

Le diabète est donc une pathologie lourde, évoluant à bas bruit, de ce fait 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 des patients (Grimaldi, 2005).

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. En effet cette synthèse bibliographique est composée de trois chapitres dont le premier chapitre portera sur l'anatomie, histologie et physiologie du pancréas, le second abordera la physiopathologie du diabète, le troisième sur les facteurs du risque, diagnostique et traitement du diabète et enfin on terminera par une conclusion et des perspectives.



Chapitre I :
Anatomie, histologie et
physiopathologie du pancréas

Le mot pancréas signifie tous pour pan et chair pour kréas. Cette organe est une glande digestive possédant deux parties fonctionnelles distinctes ; la partie exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique et la partie endocrine qui produit des hormones impliqués notamment dans le métabolisme glucidique (Tortora et Derrickson, 2007).

1- Anatomie du pancréas

Le pancréas est de forme triangulaire, comparé à celle d'un crochet ou d'un marteau aplati d'avant en arrière, de couleur blanc-rosée et de consistance assez ferme, il est situé horizontalement en avant des gros vaisseaux prévertébraux (aorte, veine porte...) et du rein gauche, depuis le deuxième duodénum à droite, jusqu'à la rate à gauche (figure 1) (Perlemuter et Perlemuter, 2010).

Le pancréas mesure 12 à 15 cm de longueur et 1,5 cm d'épaisseur et pèse environ 70 à 80 gramme chez l'homme (Tortora et Derrickson, 2009). Lullmann-rauch (2008) et Marieb (2008) affirment que le pancréas est une glande dont on distingue quatre parties, de droite à gauche : tête, col, corps et queue.

La tête du pancréas est entourée du duodénum qui est la partie épaisse et large, formant un cadre adhérent. Le col ou l'isthme est un segment intermédiaire entre la tête et le corps, croisé par les vaisseaux mésentériques supérieures, le corps allongé transversalement en arrière et en haut par l'artère splénique très sinueuse, et la queue qui est la partie terminale situé dans la région du hile de la rate.

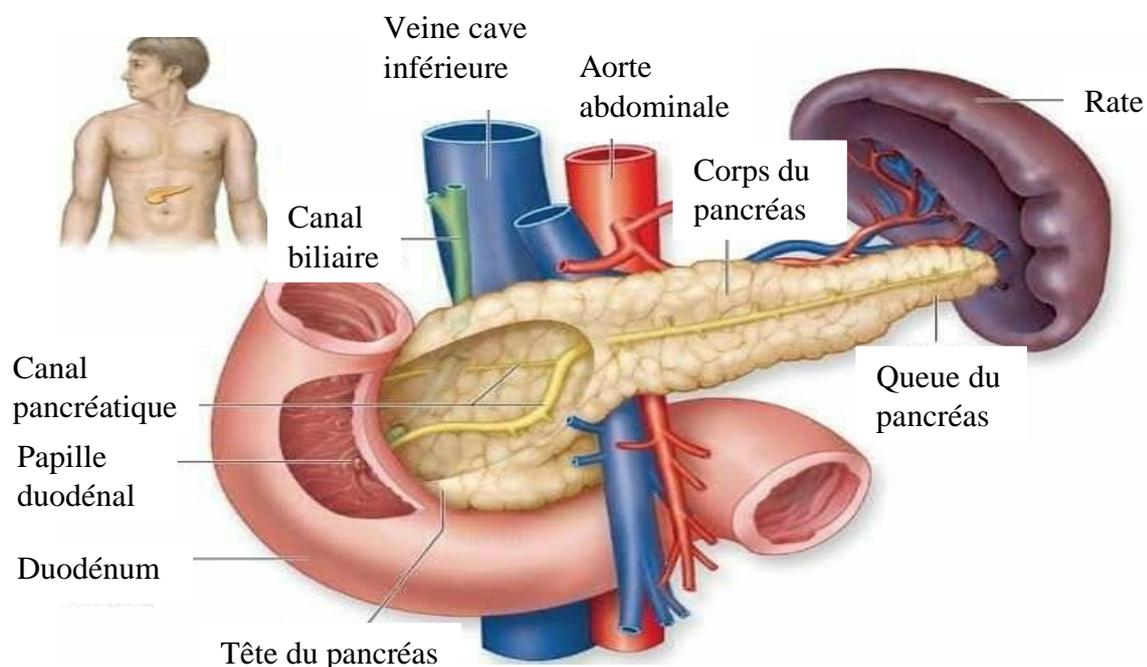


Figure 1 : Anatomie générale du pancréas (Tortora et Derrickson, 2009)

Le pancréas comporte aussi deux canaux pancréatiques principal et accessoire.

Le canal pancréatique principal ou canal de Wirsung naît dans la queue, parcourt le corps et l'isthme suivant l'axe de la glande, qui s'infléchit en bas et en arrière en pénétrant dans la tête. Il s'abouche avec le conduit cholédoque dans l'ampoule biliopancréatique, qui s'ouvre dans la paroi interne de la deuxième portion du duodénum (papille duodénale majeure). Ce canal draine la plus grande partie de la glande pancréatique (Marieb, 2008).

Le canal pancréatique accessoire ou canal Santorini naît au niveau de coude du canal principal et traverse horizontalement par la partie supérieure de la tête en direction de la paroi interne de la deuxième portion du duodénum. Il s'abouche au niveau de la papille duodénale mineure. Ce canal draine la portion supérieure de la tête du pancréas (Marieb, 2008).

2- Histologie du pancréas

Le pancréas, formé de tissu glandulaire exocrine et endocrine est constitué d'amas de cellules appelée acinus produisant le suc pancréatique et d'amas de cellules appelée îlot de Langerhans sécrétant les hormones. Ces îlots de Langerhans sont composés de cellules alpha produisant le glucagon, de cellules bêta β produisant l'insuline, de cellules pp produisant les polypeptides pancréatiques, et de cellules delta produisant la somatostatine (Tortora et Derrickson, 2009).

2-1- Pancréas exocrine

Le pancréas responsable de la sécrétion exocrine représente environ 80 % de la masse glandulaire du pancréas et comprend au moins deux unités fonctionnelles qui sont les acini et les canaux excréteurs (Dalamarche et *al.*, 2002).

2-1-1- Structure des acini

Le parenchyme pancréatique exocrine représente 90% du tissu parenchymateux, il est organisé en acini qui forment des lobules séparés par des cloisons de tissu conjonctif lâche (Ader et Carre, 2006).

L'acinus, unité fonctionnelle du pancréas exocrine est de forme sphérique et formés de cinq à huit cellules pyramidales organisées en une seule rangée entourant une lumière centrale. Ces cellules acineuses présentant une polarité très riches en réticulum endoplasmique rugueux dans leur région basale avec un appareil de Golgi bien développé et un cytoplasme riche en mitochondries. Le pôle apical de ces cellules est plein de petits granules contenant les enzymes sécrétées et déversés dans la lumière centrale. Des cellules d'un autre type Centro-acinaires

dispersées, en dedans des cellules pyramidales, sécrètent l'eau et les bicarbonates. Dans les espaces inter acineux se trouvent des vaisseaux et des nerfs, insérés dans le tissu conjonctif (Perlemuter et Perlemuter, 2010).

2-1-2- Structure des canaux excréteurs

Les canaux excréteurs forment un système de conduits ramifiés faisant suite aux acini, sous le nom de canaux intercalaires. Ils deviennent ensuite intralobulaires, puis des canaux interlobulaires et se réunissent enfin en canaux collecteurs (canal de Wirsung et canal de Santorini). Leur paroi est faite d'abord d'un épithélium simple (pavimenteux au départ, puis cubique et prismatique ensuite) puis bi et pluristratifié entouré d'une couche conjonctive d'épaisseur progressivement croissante (Figure 2) (Ader et Carre, 2006).

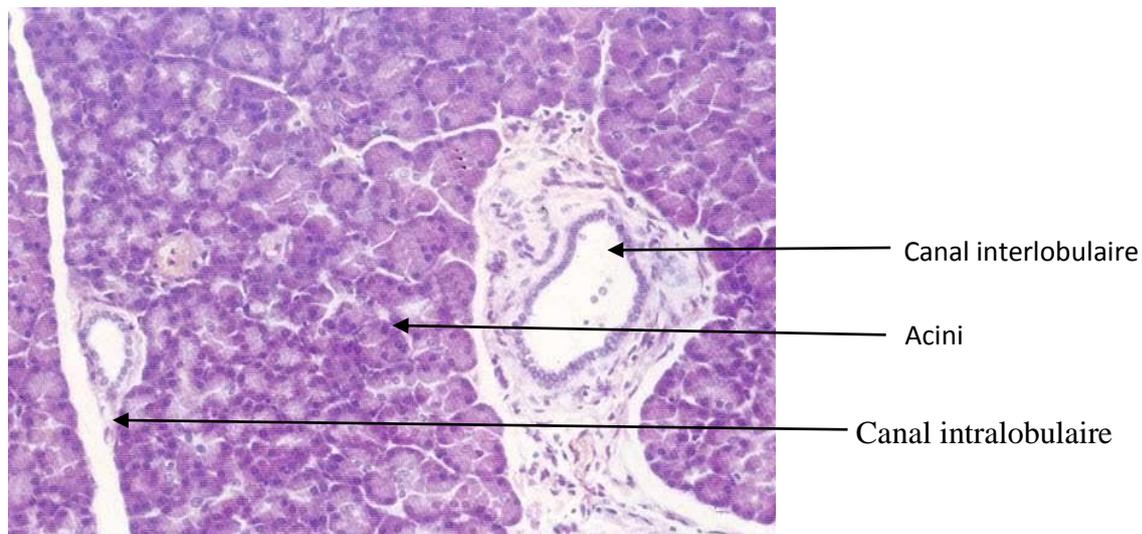


Figure 2 : Coupe histologique du pancréas exocrine (Ader et Carre, 2006).

2-2- Pancréas endocrine

Selon Marieb (2008), le pancréas endocrine est constitué d'îlots de Langerhans dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots sont constitués de différents types de cellules qui se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent (insuline, glucagon, somatostatine et polypeptide pancréatique) (Figure 3).

Les cellules A ou α qui représentent 20% de la population totale est situées en périphérie des îlots, sont des vésicules de 200 nm de diamètre contenant un volumineux granule denses. Ces cellules produisent le glucagon qui est une hormone hyperglycémiant stimulant la lipolyse et la conversion des acides gras libres en cétones dans le foie.

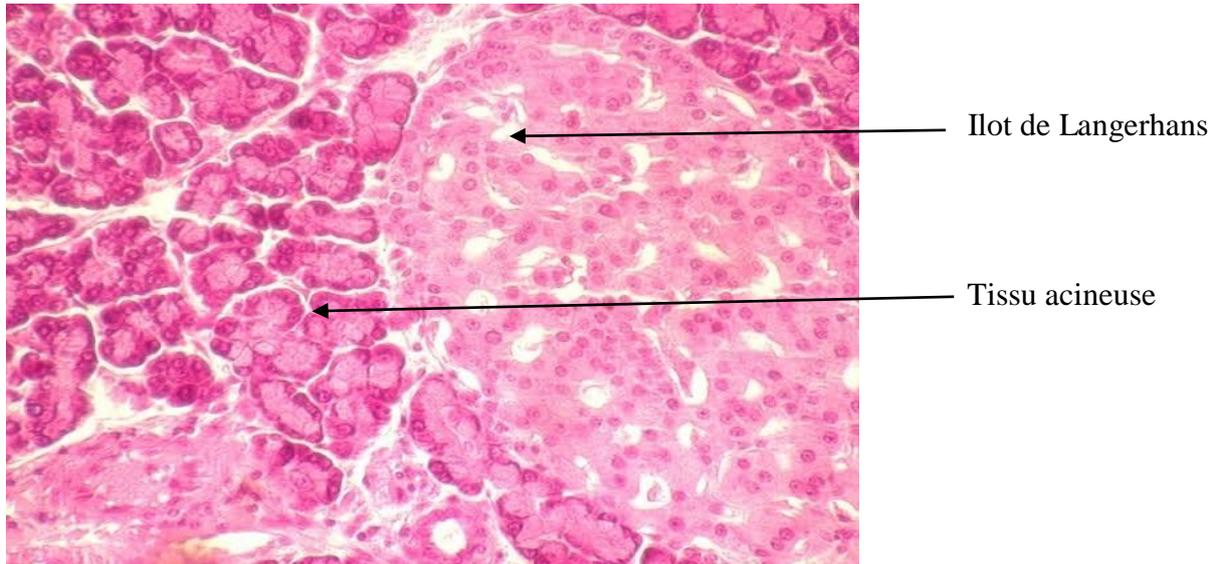


Figure 3 : Coupe histologique d'un îlot pancréatique (Dhem, 2002)

Les cellules B ou β qui représente 75% de la population totale et occupent le centre des îlots, possèdent des grains de sécrétion de 270 nm de diamètre également entourés par une membrane avec une région dense. Ces cellules produisent l'insuline qui représente la seule hormone hypoglycémiant permettant l'entrée du glucose dans les tissus périphériques.

Les cellules D ou δ sont moins nombreuses et représentent 5% de la population totale elles sont situées en périphérie formant une couronne avec les cellules A et contiennent des granulations grosses de 330 nm de diamètre. Ce sont des cellules qui produisent la somatostatine qui est une hormone inhibitrice de l'insulinosécrétion de nature polypeptidique, existant sous deux formes actives produite par un clivage alternatif d'une même pré-protéine, de 14 et 28 acides aminés.

Les cellules PP ou F très mal connues, leurs vacuoles sont de petites tailles, contiennent des vésicules de 150 nm de diamètre à contenu dense. Ces cellules produisent les polypeptides pancréatiques qui sont des hormones de 36 acides aminés, jouant un rôle dans le mécanisme d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine (Figure 4) (Guenard, 2001).

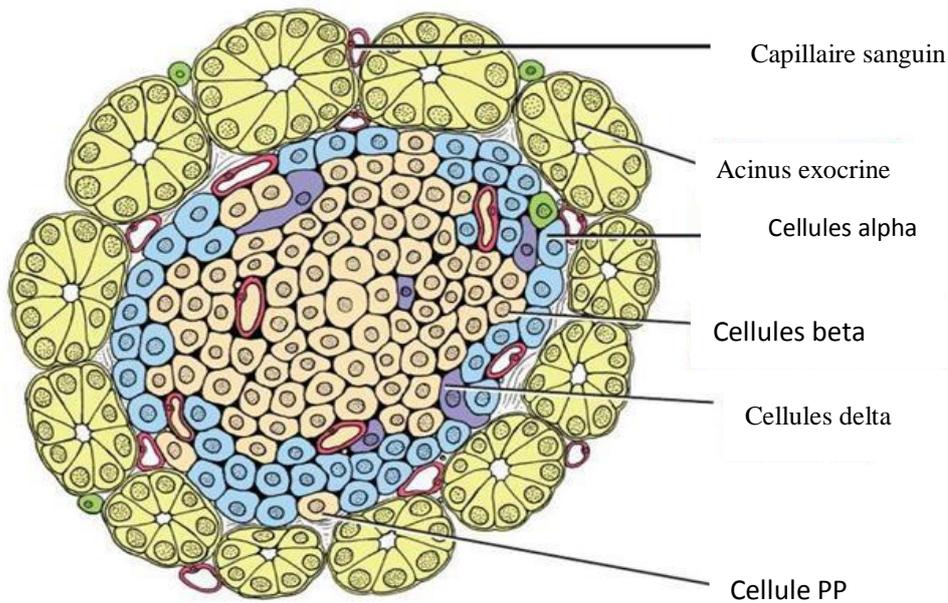


Figure 4 : Représentations d'une structure histologique d'un îlot pancréatique (Guenard, 2001).

3- Vascularisation et innervation du pancréas

3-1- Vascularisation

Selon Richard (2011), la vascularisation artérielle du pancréas est triple, provenant de l'artère gastro-duodénale, l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique.

La vascularisation céphalique est assurée par les arcades pancréatico-duodénales antérieures et postérieures, branches des quatre artères pancréatico-duodénales issues de l'artère gastro-duodénale et de l'artère mésentérique supérieure.

La vascularisation corporéo-caudale est assurée par l'artère splénique, donnant naissance aux artères pancréatiques dorsales et à l'artère grande pancréatique qui pénètrent dans le parenchyme pancréatique et s'anastomosent avec l'artère pancréatique inférieure issue de l'artère mésentérique supérieure.

L'artère de la queue du pancréas naît d'une branche terminale de l'artère splénique dans le hile de la rate et de s'anastomose avec l'artère pancréatique inférieure (Figure 5).

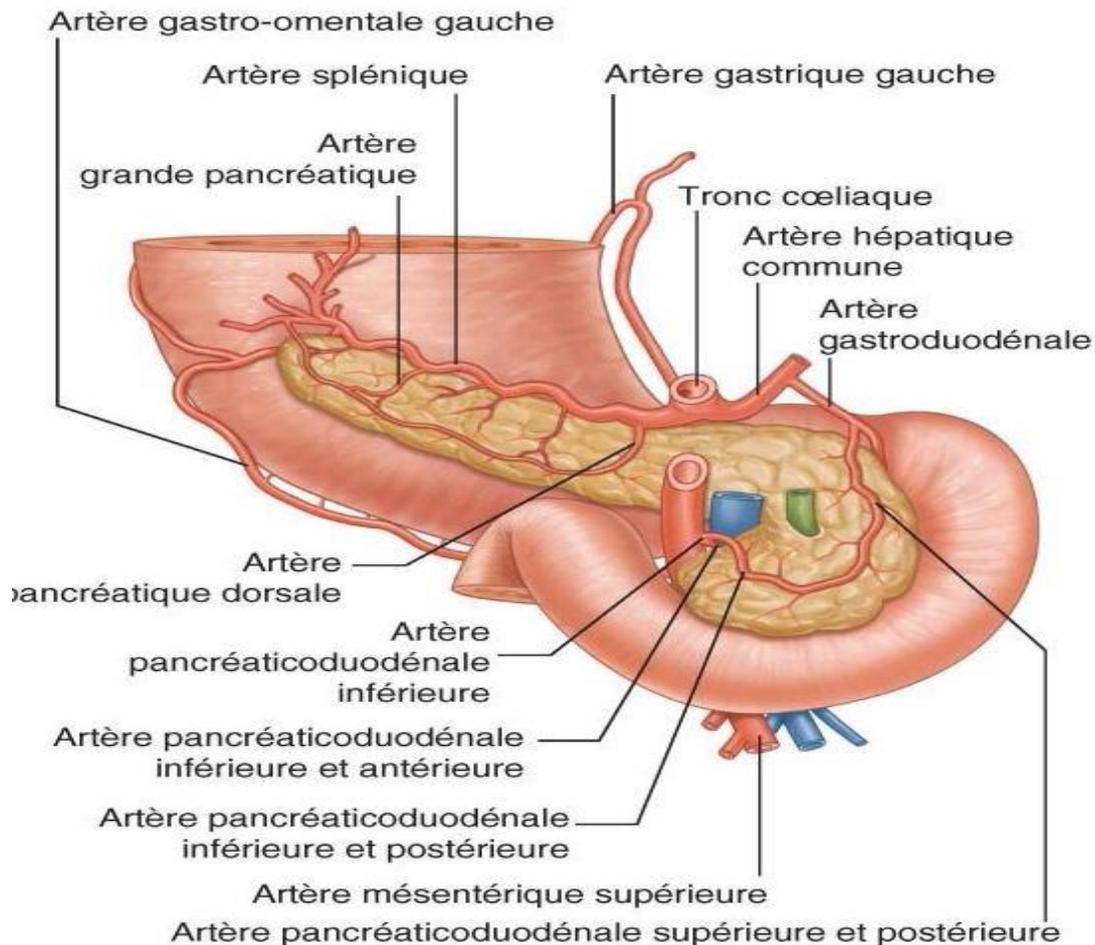


Figure 5 : Vascularisation du pancréas (Richard, 2011).

3-2- Innervation et drainage lymphatique

Le pancréas reçoit une innervation sympathique par les nerfs splanchniques et une innervation parasympathique par le nerf vague. Les cellules acineuses responsable de la sécrétion exocrine et les îlots de Langerhans responsables de la sécrétion endocrine sont stimulées par le système parasympathique et inhibés par le système sympathique (Moor et Dalley, 2006).

Le drainage lymphatique de la région céphalique est assuré par les ganglions péri-pancréatique, mésentériques supérieurs, rétrocholécystiques et hépatiques communs. Le drainage corporeo-caudal s'effectue par l'intermédiaire de ganglions situés dans le hile splénique. Les ganglions situés près de l'origine du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure ou dans la région inter-aortico-cave assurent le drainage de l'ensemble du pancréas (Dabo, 2007).

4- Physiologie du pancréas

Le pancréas joue une double fonction exocrine et endocrine, la fonction exocrine produit des enzymes majeurs dans la digestion des aliments et la fonction endocrine sécrète les hormones qui jouent le rôle dans la régulation de glucose telle que l'insuline et le glucagon.

4-1- Insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique de 51 acides aminés comprenant deux chaînes d'acides aminés, une chaîne α de 21 acides aminés et d'une chaîne β de 30 acides aminés reliées entre elles par deux ponts disulfures, elle est synthétisée sous forme d'un précurseur plus volumineux de 110 acides aminés appelée préproinsuline, qui contient un peptide de connexion, le peptide C (figure 6) (Brooker et Wils, 2001).

La biosynthèse de l'insuline s'amorce en réponse à des niveaux élevés de glucose, la première étape est la traduction de l'ARNm de la préproinsuline.

Une fois traduite, la préproinsuline est acheminée dans le réticulum endoplasmique rugueux où elle sera repliée correctement par plusieurs chaperonnes moléculaires telle que Binding immunoglobulin protein (BIP) et où la formation des ponts disulfures sera catalysée par la protéine disulfure isomérase (PDI). Puis, la préproinsuline traverse les citernes des membranes du RE rugueux, et une chaîne de 24 acides aminés est excisée de l'extrémité amino-terminale, produisant la proinsuline (Bogan, 2012).

La proinsuline est ensuite transportée vers le complexe de Golgi où elle est empaquetée sous forme non active dans les granules de sécrétion précoces. L'insuline dimérise, puis trois dimères de proinsuline se regroupent pour former un hexamère de molécule proinsuline en présence d'atomes de zinc (Zn^{2+}), formant la structure cristalline caractéristique des granules β . Ces granules subissent une maturation, phase pendant laquelle les endoprotéases PC2 et PC1/3 et la carboxypeptidase H (CPH) clivent de façon séquentielle les résidus dibasiques situés aux extrémités de peptide C. Ce clivage enzymatique entraîne la conversion de la proinsuline en insuline mature (figure7) (Bogan 2012).

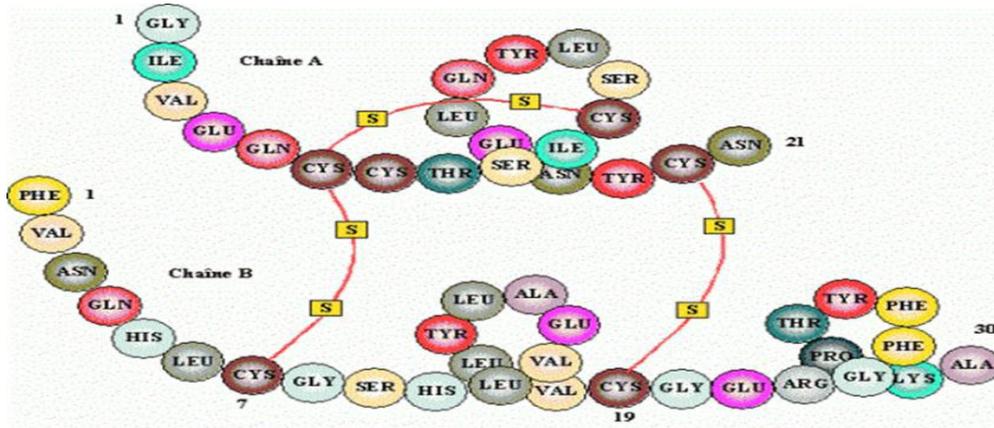


Figure 6 : Structure de L'insuline (Horn, 2005)

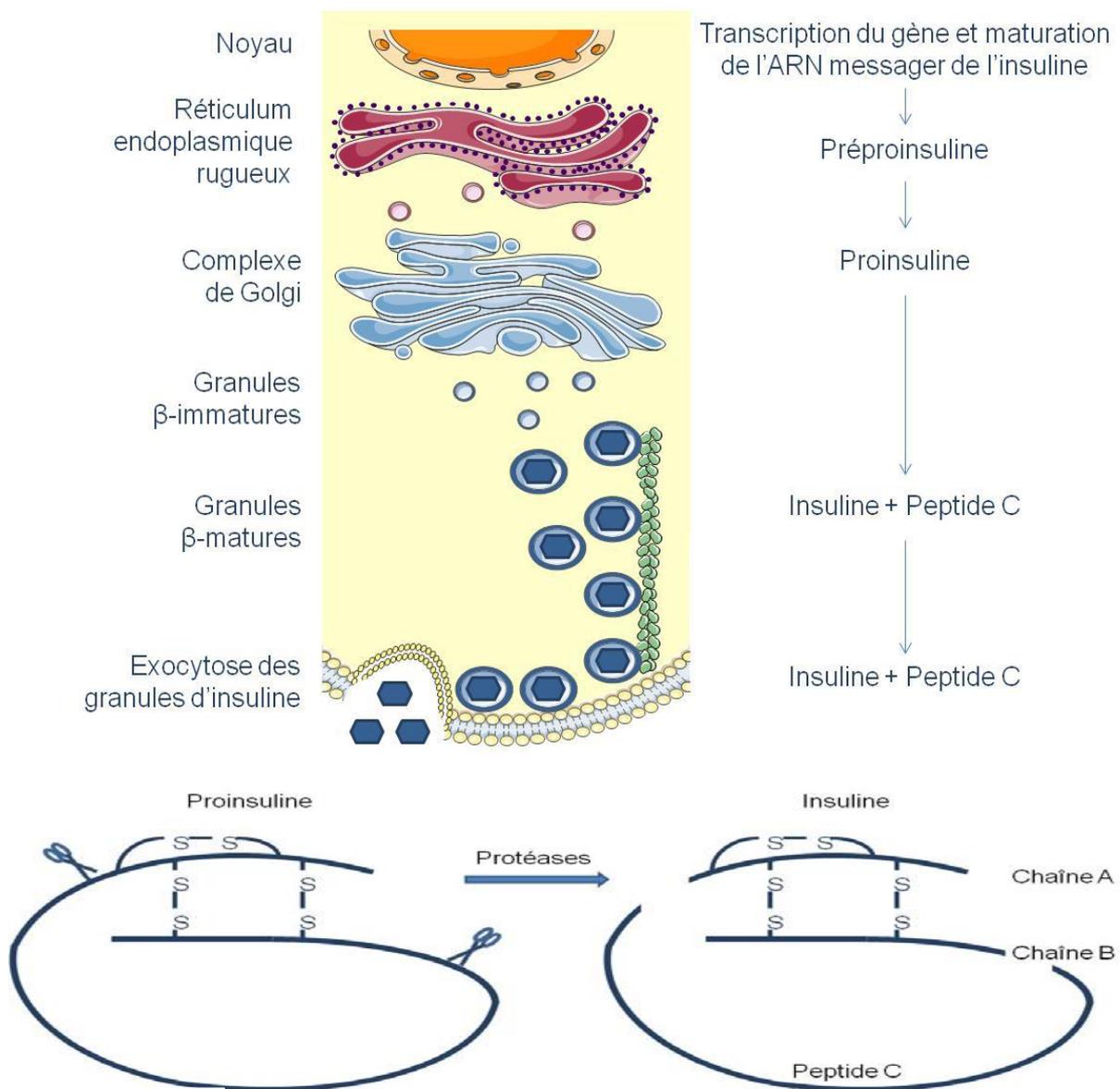


Figure 7 : Biosynthèse de l'insuline (Bogan 2012).

4-1-1- Sécrétion de l'Insuline

La sécrétion de l'insuline dans le compartiment vasculaire s'effectue par exocytose sous l'effet de divers stimuli comme le glucose, les acides gras, les acides aminés et certaines hormones gastro-intestinales.

Le glucose représente le plus important régulateur de la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques. Ces cellules peuvent détecter la concentration circulante du glucose grâce au transporteur du glucose GLUT2 exprimé à leur surface cellulaire. Une fois pénétré dans la cellule, le glucose est rapidement métabolisé en glucose-6-phosphate par la glucokinase (hexokinase spécifique du foie) puis en pyruvate via la glycolyse. Le pyruvate entre ensuite dans la mitochondrie où il sera métabolisé par le cycle de Krebs. Il s'ensuit alors une élévation du ratio adénosine triphosphate/ adénosine diphosphate (ATP/ADP) qui entraîne la fermeture des canaux potassiques dépendants de l'ATP (canaux K_{ATP}). Cette fermeture des canaux K_{ATP} entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique et active les canaux calciques voltage dépendants, qui s'ouvrent afin de permettre l'entrée de calcium dans la cellule. L'augmentation des concentrations intracellulaires en Ca^{2+} provoque l'exocytose des vésicules d'insuline (Figure 8) (Luycky, 1974).

Enfin, des facteurs métaboliques de couplage induisent également une élévation de la concentration cytosolique en Ca^{2+} , contribuant à l'amplification de la sécrétion d'insuline (Luycky, 1974).

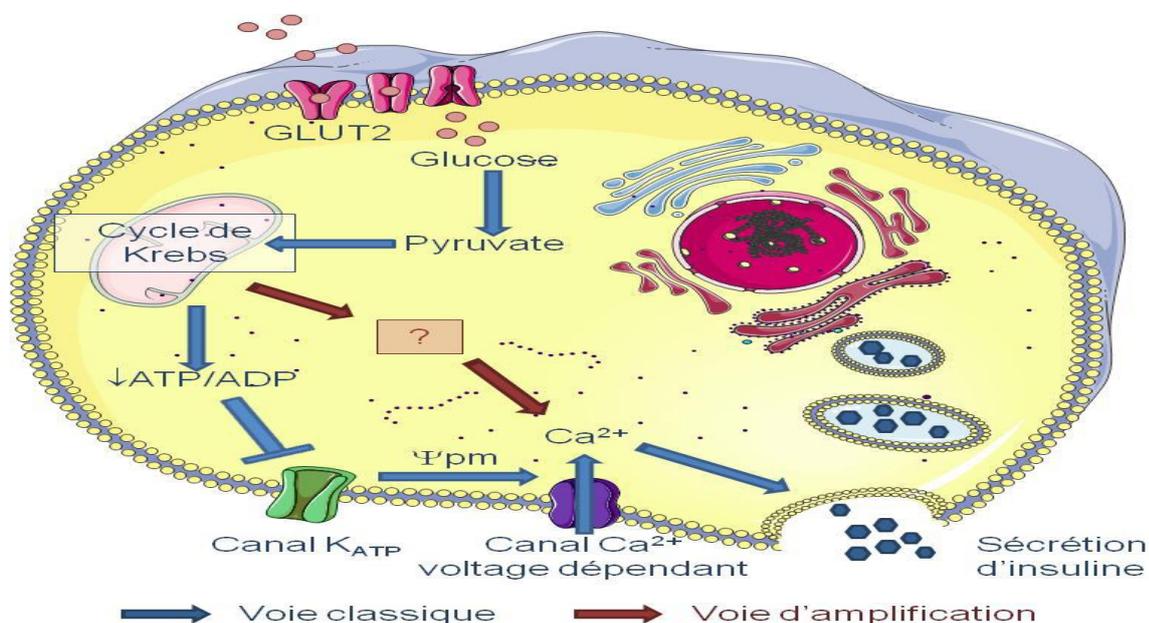


Figure 8 : Sécrétion de l'insuline (Duparc, 2012).

4-1-2- Effets métaboliques de l'insuline

L'insuline est une hormone qui favorise le stockage du glucose en agissant sur les métabolismes glucidique, lipidique mais aussi protéique et cet effet est nettement visible au niveau de trois types de cellules cibles : Les hépatocytes, les adipocytes et les muscles squelettiques.

Au niveau des cellules hépatiques, l'insuline stimule la synthèse de glucokinase responsable de la formation de glucose-6-phosphate à partir du glucose et sa transformation en glycogène ce qui accroît son effet hypoglycémiant ou son utilisation en glycolyse. Elle stimule aussi la lipogenèse hépatique et inhibe l'effet céto-gène du glucagon, elle possède également une action à la fois anabolique et anticatabolique sur les protéides.

Dans les cellules adipeuses, l'insuline stimule la lipogenèse par stockage de triglycérides et diminue la glycogénolyse et la protéolyse. Elle s'oppose à l'effet céto-génique du glucagon et favorise l'utilisation périphérique des corps cétoniques.

Au sein des muscles squelettiques l'insuline stimule la synthèse du glycogène par stimulation de l'hexokinase, en stimulant surtout la glycolyse. Elle inhibe également la protéolyse et la lipolyse musculaires et favorise le transport actif de certains acides aminés à travers la membrane cellulaire (Luycky, 1974).

4-1-3- Mécanisme d'action de l'Insuline

Les cellules cibles de l'insuline possèdent à leurs surfaces des récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK) qui change de conformation après fixation de l'hormone au niveau de sa sous unité réceptrice en activant sa tyrosine. Dès que le récepteur d'insuline est activé, l'ensemble des enzymes qui permettront de transformer le glucose en glucose-6-phosphate puis en glycogène sont activés au même temps que le glucose afflue dans la cellule.

Les cellules cibles stockent le surplus de glucose sous forme de glycogène dans le foie et le muscle faisant ainsi diminuer le taux de glucose dans le sang (Horn, 2005).

4-1-3- 1-Action de l'insuline sur le métabolisme des glucides

Selon Brunner et *al.* (2006), l'insuline est une hormone anabolisante par excellence qui produit les effets suivants :

- Elle stimule le transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie ;
- Elle incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) en activant l'enzyme glycogène synthétase et en inhibant le glycogène phosphorylase ;
- Elle empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogénèse ;

- Elle inhibe également la dégradation du glycogène en glucose.

4-1-3- 2- Action de l'insuline sur le métabolisme des protéines

Selon Sherwood et Lockart (2006), l'insuline fait baisser la concentration d'acides aminés dans le sang et stimule la synthèse des protéines en :

- Favorisant le transport actif d'acides aminés du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus ;
- Stimulant la machinerie de la synthèse des protéines à partir des acides aminés dans les cellules ;
- Inhibant le catabolisme protéique ;
- Diminuant la synthèse d'urée et la gluconéogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

4-1-3-3- Action de l'Insuline sur le métabolisme des lipides

Sherwood et Lockart (2006) affirment que l'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang en favorisant le stockage des triglycérides en :

- Favorisant l'entrée d'acides gras venant du sang dans les cellules cibles et le tissu adipeux ;
- Stimulant l'entrée du glucose dans les cellules des tissus adipeux ;
- Stimulant les réactions chimiques qui aboutissent à la synthèse des triglycérides à partir du glucose et d'acides gras ;
- Inhibant la lipolyse ce qui réduit la libération d'acide gras par le tissu adipeux.

4-2- Glucagon

Le glucagon est une molécule polymère de structure simple composée de 29 acides aminés sous forme d'une chaîne monocaténaire dépourvue de ponts disulfures. Cette hormone est produite par les cellules α situées à la périphérie des îlots de Langerhans et n'est sécrétée que lorsque le taux de glucose dans le sang diminue de manière très significative ($<0.65\text{g/l}$) (Figure 9) (Grimaldi, 2005).

La biosynthèse de glucagon est dérivée du précurseur proglucagon, qui peut être transformé en certain nombre d'hormones peptidiques apparentées. Le proglucagon est exprimé dans les cellules α des îlots pancréatiques, les cellules L entéroendocrines intestinal et dans une moindre mesure dans les neurones du tronc cérébral et de l'hypothalamus. La transformation du

proglucagon est entrepris par les enzymes de transformation prohormone convertase 1/3 (PC1/3) et prohormone convertase 2 (PC2) respectivement.

Dans le pancréas, le proglucagon est transformé par l'enzyme de transformation prohormone convertase 2 (PC2) en glucagon, en polypeptide pancréatique apparenté à la glicentine (GRPP), en peptide intermédiaire 1 (IP1) et en fragment majeur de proglucagon (MPGF) (Kimball et Marlin, 1924).

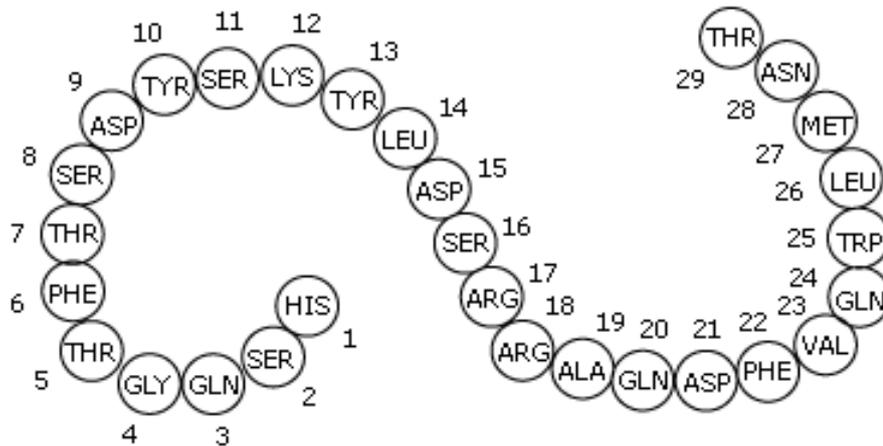


Figure 9 : Structure de glucagon (Grimaldi, 2005).

4-2-1- Sécrétion du glucagon

Le glucagon est sécrété en réponse à l'hypoglycémie sa libération est régulée par les voies endocriniennes et paracrines ; par des substances nutritive ; et par le système nerveux autonome. La sécrétion de glucagon se produit sous forme d'exocytose de vésicules peptidiques stockées initiée par des stimuli sécrétoires de la cellule α pancréatique.

L'hypoglycémie stimule la libération de glucagon par les cellules alpha pancréatiques et l'hyperglycémie inhibe la sécrétion de glucagon (Grimaldi, 2005).

La sécrétion de glucagon implique l'absorption de glucose par le transporteur de glucose 1 (GLUT1) dans la membrane cellulaire des cellules α pancréatiques et la glycolyse ultérieure qui génère finalement de l'adénosine triphosphate (ATP) dans les mitochondries de la cellule α pancréatique.

Ainsi, le niveau d'ATP intracellulaire qui résultent dans les cellules α des ilots de Langerhans fermant les canaux potassiques sensibles à l'ATP (canaux K_{ATP}), de sorte que l'afflux de potassium (K^+) est réduit. Cela provoque une dépolarisation de la membrane cellulaire, qui à son tour, ouvre des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants permettant l'afflux de Ca^{2+} . Cela augmente

les niveaux intracellulaires Ca^{2+} , le principal déclencheur de l'exocytose des granules de glucagon des cellules α pancréatiques. Inversement, l'augmentation des niveaux de glucose circulant augmente l'afflux de glucose vers la cellule α , générant une augmentation de la concentration d'ATP intracellulaire, ce qui ouvre des canaux K_{ATP} . Cela conduit à un potentiel membranaire qui ferme les canaux Ca^{2+} voltage-dépendant, empêchant ainsi l'afflux de Ca^{2+} . L'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} déclenche la sécrétion de glucagon par exocytose (figure 10) (Grosfeld, 2013).

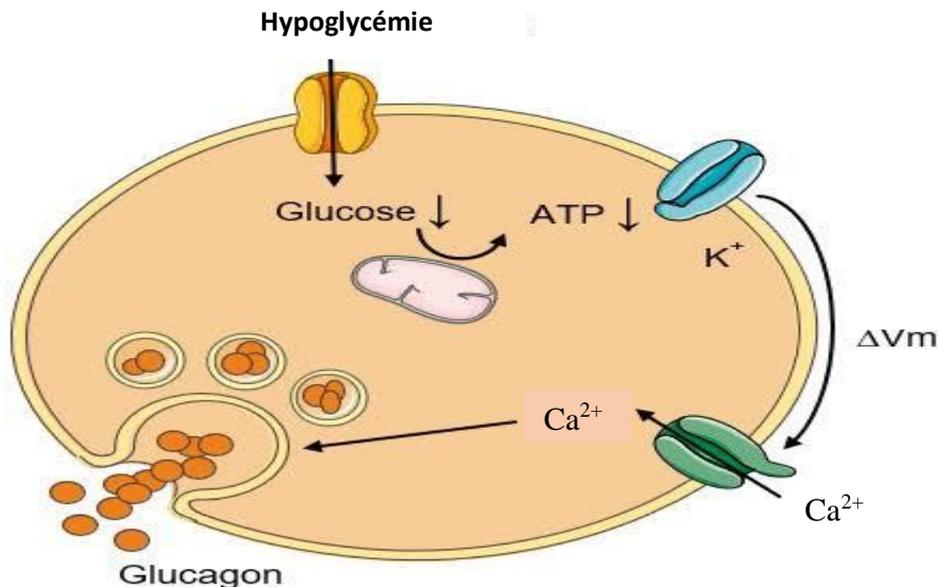


Figure 10 : Sécrétion de glucagon (Grimaldi, 2005).

4-2-2-Effets métaboliques du glucagon

Le glucagon contrôle les concentrations plasmatiques de glucose pendant le jeûne, l'exercice et l'hypoglycémie en augmentant la production hépatique de glucose dans la circulation sanguine. Plus précisément, le glucagon favorise la conversion hépatique du glycogène en glucose (glycogénolyse), stimule la synthèse de glucose (gluconéogenèse), inhibe la dégradation du glucose (glycolyse) et inhibe la formation de glycogène (glycogénèse).

Au niveau des reins, il augmente l'excrétion urinaire des phosphates et du sodium et le débit de filtration glomérulaire.

Le glucagon diminue la concentration plasmatique en acides aminés en augmentant leur captation hépatique et leur utilisation dans la néoglucogenèse.

Au niveau du cœur, il a des effets chronotropes et inotropes positifs et considéré comme un traitement efficace du choc cardiogénique de l'insuffisance cardiaque aigue et des défaillances cardiaques liées à un surdosage en β -bloquants, en antagonistes calciques ou en antidépresseurs tricycliques (Nguyen et Bourouina, 2008).

4-2-3- Mécanisme d'action de glucagon

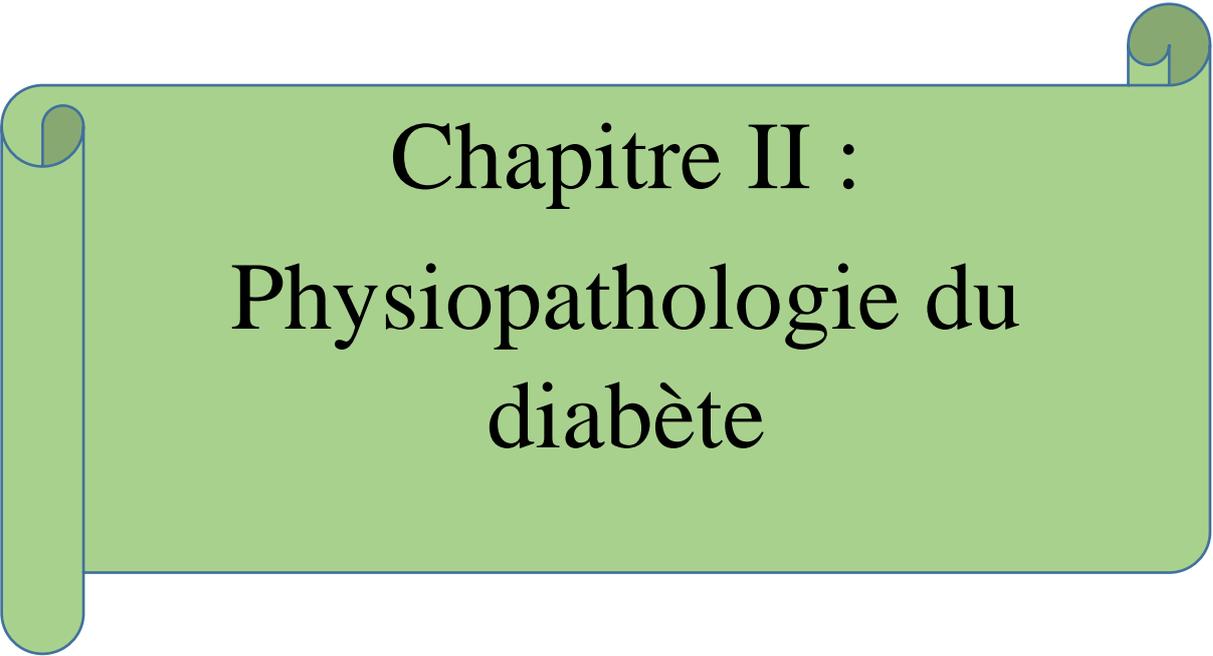
La fixation du glucagon sur son récepteur provoque l'activation de protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique intracellulaire qui phosphorylent 13 enzymes liées au métabolisme intermédiaire qui sont ainsi activées. Parmi celles-ci, des protéines kinases qui augmentent la teneur du récepteur à insuline en sérine et thréonine phosphorylée, ce qui s'oppose à son action tyrosine kinase et génère une insulino-résistance transitoire (Murray et *al.*, 2002).

4-2-3-1- Action de glucagon sur le métabolisme des glucides

Le glucagon agit sur le métabolisme glucidique à divers niveaux en stimulant la glycogénolyse dans le foie qui aboutit à la production de glucose, en inhibant la glycolyse ce qui favorise la sortie du glucose dans le flux sanguin et empêche sa dégradation (Nguyen et Bourouina, 2008).

4-2-3-2- Action de glucagon sur le métabolisme des protéines et lipides

Selon Nguyen et Bourouina (2008), cette hormone induit la sortie des acides gras à partir des réservoirs des tissus adipeux et entraîne la fabrication du glucose à partir des acides aminés obtenus par dégradation des protides.



Chapitre II :
Physiopathologie du
diabète

L'histoire du diabète commence au XVII^{ème} siècle notamment avec Thomas Willis qui fut l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients diabétiques et distingue la maladie diabétique en 2 classes : le diabète sucré dit « *mellitus* » et le diabète insipide dit « *Insidus* » (Stuart et al., 2011).

1-Définition du diabète

Le terme diabète vient du grec « dia-baino » qui signifie « passer au travers », le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (Augmentation du taux de Glucose au niveau sanguin) en rapport avec un dysfonctionnement métabolique se situant soit au niveau de la sécrétion du glucose soit liée à une altération anatomopathologique du pancréas endocrine responsable de la sécrétion insulinaire par les cellules β de Langerhans (Guérin-Dubourg, 2014).

Selon Rodier (2001), le diagnostic de diabète sera indiqué en fonction de la variabilité glucosique sanguine, en se basant sur différents protocoles mettant en évidence cette pathologie métabologique à savoir :

- La mise en évidence d'une glycémie casuelle supérieure ou égale à 2 g/l en présence de la triade-symptomatique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) ;
- L'existence d'une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), confirmée par un second prélèvement effectué à quelques jours ou semaines d'intervalle ;
- Après une prise orale de 75 g de glucose on effectuant le dosage de la glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l), qui devraient être confirmés par un prélèvement glycémique qu'elle est effectué à jeun ou un deuxième test d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Il existe un diagnostic différentiel pour les diabètes insipide et rénal, et au cours desquelles la glycémie est normale. Le diabète insipide est la conséquence d'un déficit en hormone antidiurétique entraînant un manque de réabsorption de l'eau au niveau du tube rénal se traduisant par une polyurie et une polydipsie chronique. Tandis que le diabète rénal est dû à une diminution du seuil rénal pour le glucose se caractérisant par une glycosurie (Malek, 2008).

2- Epidémiologie du diabète

2-1- Dans le monde

A l'échelle mondiale, le nombre des adultes atteints de diabète en 2014 est estimé à 422 millions, contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % de la population adulte. Ces chiffres reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés comme le surpoids et l'obésité.

Cette dernière décennie, la prévalence du diabète a progressé plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. Le diabète a provoqué 1,5 million de morts en 2012.

Une glycémie supérieure à la normale, qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires et d'autres pathologies, a causé le décès supplémentaires de 2,2 millions de personnes en 2016(OMS, 2016). Sur 3,7 millions de décès due au diabète, 43% d'entre eux sont des personnes moins de 70 ans qui touche essentiellement les pays à revenu faible ou intermédiaire (OMS, 2016).

2-2- En Algérie

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en Algérie pour passer de 8% en 1998 à 16% en 2013. Cette hausse inquiétante, prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 dernières années, a incité les spécialistes à tirer la sonnette d'alarme sur la progression inquiétante de cette pathologie qui pose un sérieux problème de santé publique. Si les estimations de l'OMS ont évalué en 2008 le nombre de diabétiques au Maghreb à 12% de la population totale, une récente étude réalisée dans la wilaya de Msila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a révélé que le taux de prévalence du diabète de type 2 a atteint 16 %.

En 2005, une étude menée auprès d'un échantillon de plus de 48 000 sujets âgés entre 35 et 70 ans a démontré un taux de prévalence globale de plus de 12 % avec une prévalence urbaine de 13% et rurale de 9 % (Dali- sahi et *al.*, 2012).

3-Types du diabète

Le diabète peut prendre différentes formes diabète de type 1, diabète de type 2, diabète gestationnel.

3-1- Diabète type 1

3-1-1- Définition du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie appelé également diabète insulino-dépendant (DID) ou encore diabète juvénile est une forme de diabète sucré qui apparaît le plus souvent de manière brutale chez l'enfant ou chez le jeune adulte (Langlois, 2008). Il résulte d'une insuffisance totale en insuline liée à la destruction de la plupart des cellules β des îlots pancréatiques sécrétrices d'insuline (Baalbaki, 2012). Cette pathologie peut être classée en diabète de type 1 auto-immun et diabète de type 1 idiopathique :

- Diabète de type 1 auto-immun représente la forme la plus fréquente du diabète de type 1 (Bouchard, 2010) au cours de laquelle la destruction des cellules β des îlots de Langerhans par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps

anti-cellules β , anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD) et anti-tyrosine phosphatase IA2 et IA2 β . Il s'agit habituellement d'un diabète à début brutale et cétosique survenant avant la quarantaine et nécessitant une insulinothérapie durant l'année du diagnostic (Perlemuter et Perlemuter, 2010) ;

- Le diabète de type 1 idiopathique est un diabète insulino-pénique sans cause évidente immunitaire ou autre (Perlemuter et Perlemuter, 2010). Cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique (Dubois-Laforgue, 2000).

3-1-2- Physiopathologie du diabète type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est provoquée par la destruction auto-immune des cellules bêta productrices d'insuline des îlots pancréatiques. Le diabète est généralement diagnostiqué lorsque 70-80% des cellules bêta ont été détruites et que le reste est détruit ultérieurement (Chassang et Gautier, 2019).

La physiopathologie du diabète de type 1 est complexe et multifactorielle tels que la prédisposition génétique, les facteurs environnementaux et le processus auto-immun.

3-1-2-1- Facteurs génétiques prédisposant

Il a été démontré que le diabète de type 1 présente un terrain génétique de susceptibilité est que cette maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes. La région génétique de plus forte susceptibilité est située sur le bras court du chromosome 6, dans le CMH qui comprend les gènes HLA. La région promotrice de gène HLA est impliquée dans 40% de l'ensemble du risque génétique tandis que la région promotrice du gène de l'insuline contribue pour 10% à ce risque (Grimaldi, 2000).

En ce qui concerne le système HLA, 90 à 95% des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4.

Cependant, ces 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 (Perlemuter et Perlemuter, 2010).

3-1-2-2- Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress et les virus jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de période d'enfance, limite la

maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (Steyn *et al.*, 2004).

3-1-2-3- Processus auto-immun

Le processus auto-immun a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.

La destruction des cellules β pancréatiques par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T $CD4^+$ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines qui vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules β pancréatiques, induisant ainsi l'insulite (figure 11) (Tenenbaum *et al.*, 2018).

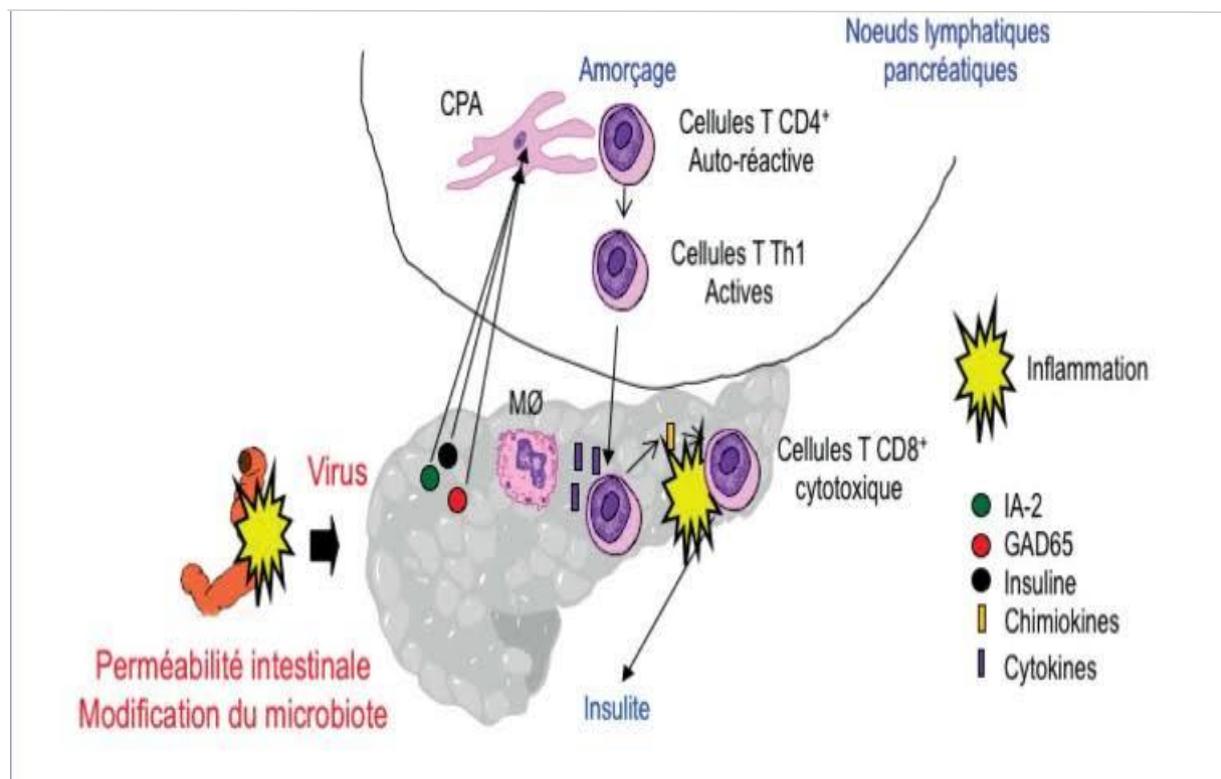


Figure 11 : Physiopathologie du diabète de type 1 (Roger et Carlier, 2018)

3-1-3- Causes de diabète de type 1

Il n'existe pas une cause précise mais un ensemble de facteurs favorisants :

- Une origine génétique : le facteur familial est tout à fait prépondérant. Des antécédents de diabète du même type sont souvent présents dans la famille.

- Des facteurs environnementaux : alimentation déséquilibrée, un manque d'activité physique, responsables du surpoids (Grimaldi, 2000).

3-1-4- Symptômes du diabète de type 1

Selon Khelif (2012), le diabète de type 1 présente différents symptômes à savoir :

- Besoin fréquent d'uriner ;
- Soif accrue ;
- Faim extrême ;
- Perte de poids inexplicée ;
- Fatigue extrême ;
- Trouble de la vision ;
- Irritabilité ;
- Acidocétose ;
- Infections cutanées ;
- Hyperglycémie sévère ;
- Cétonurie ;
- Nausées et les vomissements.

3-1-5- Complications de diabète type 1

Le diabète de type 1 est délétère par ses complications qui sont la conséquence de concentrations sanguines de sucre durablement trop élevées. On distingue les complications métaboliques aiguës et les complications chroniques.

3-1-5-1- Complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques aiguës sont la cause de décès chez les diabétiques dont il existe deux types la céto-acidose et l'hypoglycémie.

La céto-acidose diabétique est due à la carence en insuline, qui peut être révélatrice d'un diabète ou survenir malgré l'insulinothérapie. Dans ce dernier cas, cela signifie que le traitement ne couvre pas les besoins en insuline de l'organisme, cette décompensation étant souvent due à un facteur déclenchant exogène.

L'hypoglycémie est une complication iatrogène, elle est due cette fois-ci à une insulinothérapie excessive par rapport aux besoins en insuline. Tout comme dans le cas de la céto-acidose, le déséquilibre est souvent dû à un facteur déclenchant (Fischer et *al.*, 2017).

3-1-5-2- Complications chroniques

Les complications chroniques comprennent les complications micro-vasculaires et les complications macro-vasculaires.

3-1-5-2-1- Complications micro-vasculaires

L'hyperglycémie altère les parois des plus petits vaisseaux (capillaires) ; cela peut provoquer des maladies touchant principalement les yeux (rétinopathie), les reins (néphropathie) et les nerfs (neuropathie) :

- La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les adultes et correspond généralement à une atteinte oculaire bilatérale, et ne donne lieu qu'à des symptômes visuels minimes tant qu'elle n'entraîne pas une perte de vision ;
- La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale, définie classiquement, soit par la présence d'une protéinurie permanente, encore appelée macroalbuminurie caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la créatininémie ;
- La neuropathie est la première cause d'imputation non traumatique suite à l'accumulation de glucose et de ses dérivés (sorbitol) au niveau des nerfs qui permettent l'échange rapide de nombreuses informations (sensoriels, moteurs ou mixtes), et assurent une bonne coordination dans le fonctionnement du corps (Anonyme, 2009).

3-1-5-2-2- Complications macro-vasculaires

Parmi les complications macro-vasculaires, on trouve principalement les maladies cardiovasculaires (MCV), les coronaropathies qui se traduisent en angine de poitrine ou en infarctus du myocarde, les artériopathies périphériques (APP) responsables des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'encéphalopathie diabétique et le pied diabétique (Figure 12) (Anonyme, 2009).

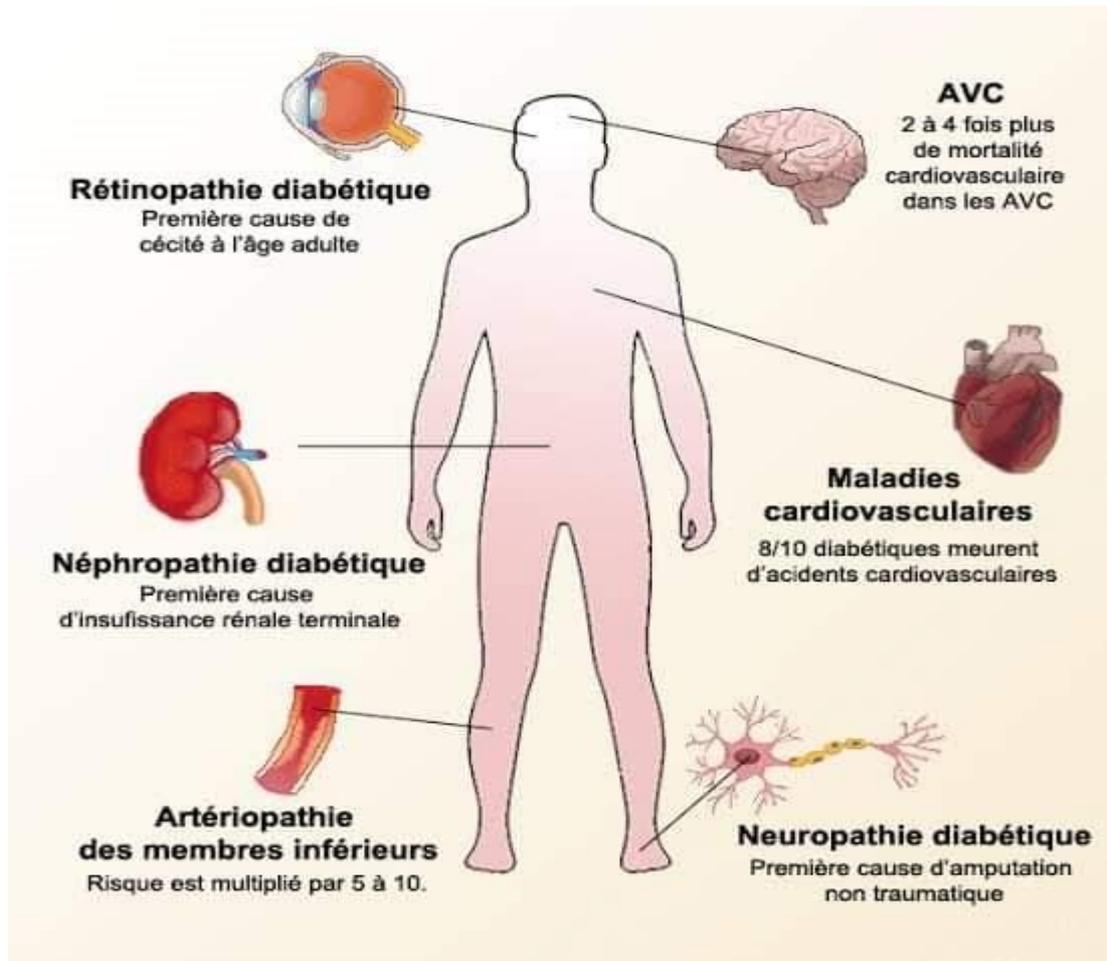


Figure 12 : Complication du diabète de type 1 (Anonyme, 2009).

3-2- Diabète du type 2

3-2-1- Définition du diabète type 2

Diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité, le diabète de type 2 touche environ 91% de la population diabétique. Il apparaît à un âge plus avancé, même s'il progresse aujourd'hui vers une population de plus en plus jeune.

Il est la conséquence d'une insulino-résistance (mauvaise utilisation de l'insuline) et/ou d'une insulino-pénie (c'est-à-dire d'une carence en insuline). Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est le plus souvent asymptomatique, de ce fait un sujet atteint de ce type de diabète peut par conséquent vivre plusieurs années avec la maladie sans la ressentir (Chevenne et Porquet, 2003).

3-2-2- Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies : des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulino-résistance) et des altérations de

l'insulinosécrétion (insulinodéficience). Le développement de diabète de type 2 se fait schématiquement en trois étapes, l'insulinorésistance, hyperinsulinisme et insulinodéficience :

- L'insulinorésistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie), qui survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulinodépendants ;
- Hyperinsulinisme sont caractérisé par une augmentation importante de la quantité d'insuline produit par le pancréas augmente afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cette hyperinsulinisme secondaire à une insulinorésistance des tissus périphérique peut se prolonger de 10 à 20 ans et permettre de maintenir la glycémie pratiquement normale ;
- Insulinodéficience est l'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulinorésistance qui conduit chez les diabétique de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas, celui-ci ne parvient plus à secrété les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulinorésistance contribue d'ailleurs à la faillite de sécrétion d'insuline par le pancréas (Figure 13) (Makhlouf et Chahboub, 2015).

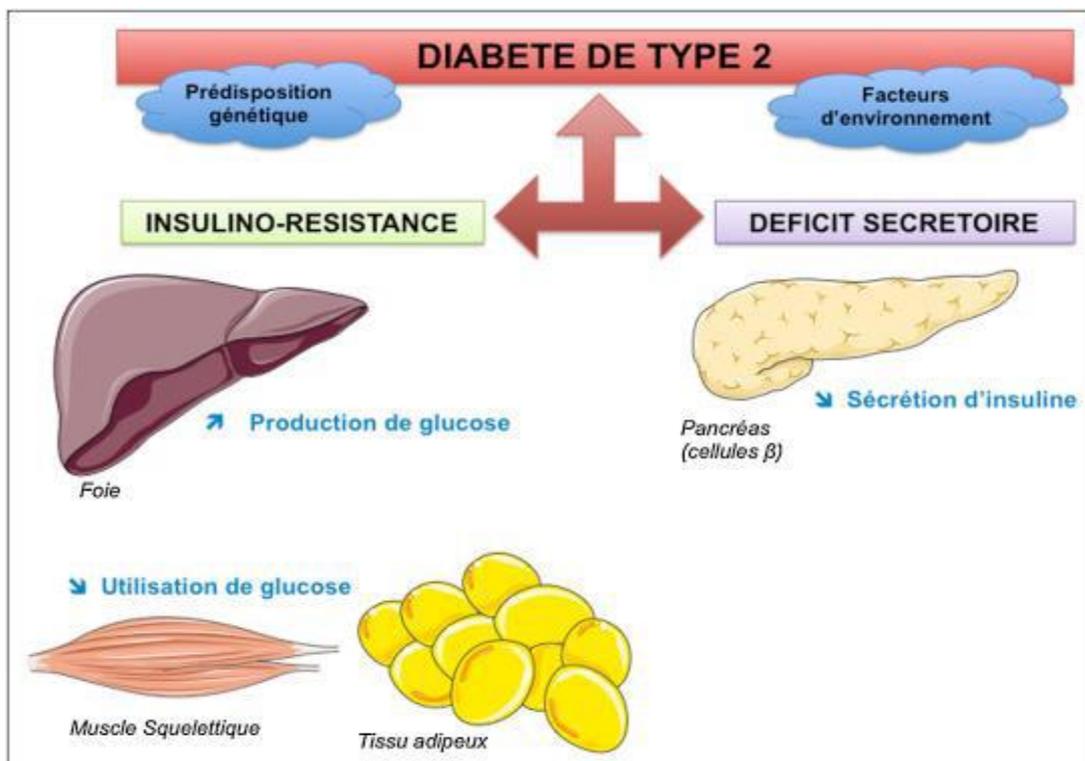


Figure 13 : Physiopathologie du diabète de type 2 (Chevalier et Fénichel, 2016).

3-2-3- Causes du diabète de type 2

Outre les facteurs génétiques qui entrent probablement en jeu dans l'apparition du diabète de type 2 on trouve également l'obésité est l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. Des chercheurs ont constaté que des antécédents familiaux de diabète augmentent le risque de survenue de cette affection (Girardin et Schwitzgebel, 2007).

D'autres facteurs de risque contribuent à l'apparition du diabète de type 2, entre autres :

- Age supérieur à 45 ans ;
- Etre en puberté où les changements des taux hormonaux causent une insulino-résistance et une baisse de l'action de l'insuline ;
- Avoir le syndrome des ovaires poly kystique ;
- L'accouchement d'un bébé d'un poids élevé ;
- Usage de certains médicaments ;
- Un pré-diabète ou une anomalie de la glycémie à jeun (Girardin et Schwitzgebel, 2007).

3-2-4- Symptômes du diabète de type 2

Les symptômes du diabète de type 2 sont malheureusement rarement détectables sans effectuer une analyse sanguine (mesure de la glycémie) d'où l'importance de faire régulièrement un check-up chez le médecin, ce qui est surtout recommandé chez les personnes en surpoids, car le risque de développer un diabète de type 2 est plus élevé chez ces individus. Cependant dans certains cas des signes ou des symptômes de diabète de type 2 peuvent être visibles, comme :

- Soif importante ;
- Uriner de façon fréquente ;
- Polyphagie ;
- Mauvaise cicatrisation ;
- Fourmillements dans les mains et les pieds ;
- Infections récurrentes touchant la peau, les gencives et les organes génitaux (Monnier, 2019).

3-2-5- Complication du diabète type 2

Parmi les complications souvent rencontrées chez les diabétiques de type 2 on distingue les complications métaboliques et les complications dégénératives chroniques.

3-2-5-1- Complications métaboliques

Le diabète de type 2 peut être responsable de multiples complications métaboliques tel que le coma acido-cétosique, coma hyperosmolaire, hypoglycémies et acidose lactique. :

- Le coma acido-cétosique est le témoin d'une carence en insuline, il convient de rechercher des corps cétoniques dans les urines dès que la glycémie $> 2,5$ g/L (Brassier et *al.*, 2008) ;
- Le coma hyperosmolaire correspond à la décompensation classique du sujet âgé diabétique de types 2 ou inauguraux du diabète, lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées ou insuffisamment compensée (inaccessibilité aux boissons). Ce coma est la cause de 20 à 40 % de mortalité chez le sujet âgé. Les signes cliniques sont la déshydratation intense avec des troubles de la vigilance parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu (Brassier et *al.*, 2008) ;
- L'hypoglycémie survient notamment en cas de traitement par l'insuline ou sulfamides hypoglycémisants. La symptomatologie est variable selon les patients (Brassier et *al.*, 2008) ;
- L'acidose lactique est une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides. Elle survient dans certains cas précis bien connus dont le plus classique est l'injection de produit de contraste iodé (Brassier et *al.*, 2008).

3-2-5-2- Complications dégénératives chroniques

Le diabétique peut être touché par plusieurs complications dégénératives dont la néphropathie, la neuropathie, la rétinopathie et le risque cardiovasculaire.

3-2-5-2-1- Néphropathie

Le diabète de type 2 est aujourd'hui la première cause de maladie rénale conduisant à des stades avancés de détérioration de la fonction rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Dans le diabète de type 2, la prévalence de la néphropathie diabétique est évaluée entre 20 et 40 % selon l'ancienneté des études et les ethnies étudiées, mais l'incidence dépend aussi de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète (Monnier et Collette, 2017).

3-2-5-2-2-Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète, dont la prévalence augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique. La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif, ce qui devrait faire plutôt parler des neuropathies diabétiques (Monnier, 2019).

3-2-5-2-3-Rétinopathie

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. Selon les données d'ENTRED, 7,9 % des diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie relevant d'un traitement et 3,9 % auraient une atteinte sévère de

l'acuité visuelle d'un œil. Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et à un moindre degré lipidique (Schlienger, 2013).

3-2-5-2-4-Risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité des patients diabétiques avant le cancer et en particulier chez les femmes. En effet, les patients diabétiques de type 2 ont un risque qui augmente d'un facteur 2 à 4 de développer des maladies cardiovasculaires par rapport à la population non diabétique d'âge équivalent. Ce sur risque est d'autant plus marqué si le patient cumule différents facteurs de risque : hypertension, tabagisme, LDL-cholestérol élevé, HDL-cholestérol bas, atteinte des organes cibles, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Une prise en charge intensive et globale de ces patients à haut risque cardiovasculaire est donc nécessaire, ce qui signifie de prendre en compte les différents facteurs de risque et d'avoir une stratégie thérapeutique globale, multiple, et qui ne soit pas uniquement focalisée sur le traitement de l'hyperglycémie (Monnier et Colette, 2017).

3-3- Diabète gestationnel

3-3-1- Définition du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel correspond à tout trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient la sévérité de l'hyperglycémie le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (Jayi et *al.*, 2009).

Cette définition de l'OMS est large puisqu'elle inclut à la fois, les diabètes réellement induits par la grossesse et les diabètes préexistants à la grossesse mais méconnus et diagnostiqués seulement à l'occasion de celle-ci (souvent de type 2, très exceptionnellement de type 1) (Gauchera et *al.*, 2010).

3-3-2- Physiopathologie du diabète gestationnel

La grossesse s'accompagne de modifications du métabolisme glucidique afin de répondre aux exigences énergétiques de l'unité foeto-placentaire. Il se crée alors un état diabétogène physiologique, caractérisé par une insulino-résistance croissante, compensée par un hyperinsulinisme. Deux périodes successives sont distinguées : une phase d'anabolisme lors du 1er trimestre et une phase de catabolisme à partir du 2ème trimestre (Vambergue et *al.*, 2002).

Ainsi, au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, le fœtus est de petite taille et sa demande énergétique est faible. On observe un stockage maternel des réserves énergétiques après les repas, notamment au niveau des tissus adipeux, grâce aux hormones placentaires (œstrogènes et progestérone).

L'hyperphagie maternelle favorise également cette situation d'anabolisme, avec une prise de poids maternelle supérieure à la croissance fœtale. La glycémie post-prandiale augmente régulièrement, tandis que la glycémie maternelle à jeun baisse progressivement, atteignant sa valeur la plus basse vers 17^{ème} semaines d'aménorrhées. Il existe donc un état d'hyperglycémie relative post-prandiale, proche d'une intolérance au glucose (Fontaine et Vambergue, 2005).

De plus, au début de la grossesse, une hypersensibilité à l'insuline des tissus adipeux favorise le stockage des réserves énergétiques. Cette sensibilité diminue fortement pour se transformer, à partir de 24 semaines d'aménorrhées, en une véritable insulino-résistance. Celle-ci est progressive au cours de la grossesse, maximale au troisième trimestre et réversible dans le post-partum (Figure 14). Elle est favorisée par l'augmentation des hormones placentaires, hormone lactogène placentaire et progestérone mais aussi par les hormones de la contre-régulation, cortisol et leptine facilitant ainsi le stockage du glucose dans le foie.

La réponse insulino-ique à cette insulino-résistance est possible grâce à des modifications fonctionnelles et structurales des îlots de Langerhans du pancréas. Une hypertrophie et une hyperplasie des cellules β pancréatiques sont observées.

A partir de 24 semaines d'aménorrhées, la croissance fœtale est maximale et les besoins énergétiques sont plus importants. Une mobilisation rapide des réserves maternelles est alors nécessaire et assurée par le phénomène de catabolisme. Les deux derniers trimestres de la grossesse s'accompagnent ainsi d'une augmentation de la glycémie post-prandiale.

En cas de fonction pancréatique normale, l'insulino-résistance maternelle est compensée par une insulino-sécrétion progressive, permettant de maintenir l'euglycémie. En revanche, si l'insulino-résistance n'est pas compensée par une augmentation adaptée de la sécrétion d'insuline, un diabète gestationnel apparaît.

Une hyperglycémie maternelle va alors se développer, du fait de la sécrétion insuffisante d'insuline. Cette dernière va induire une hyperglycémie fœtale par mécanisme de diffusion, facilité à travers le placenta. Il s'en suit un hyperinsulinisme fœtal réactionnel (Galtier et *al.*, 2010).

La physiopathologie du diabète gestationnel peut refléter soit une prédisposition au diabète de type 2, soit une exacerbation des modifications métaboliques qui prévalent au cours de la grossesse (Vambergue, 2011).

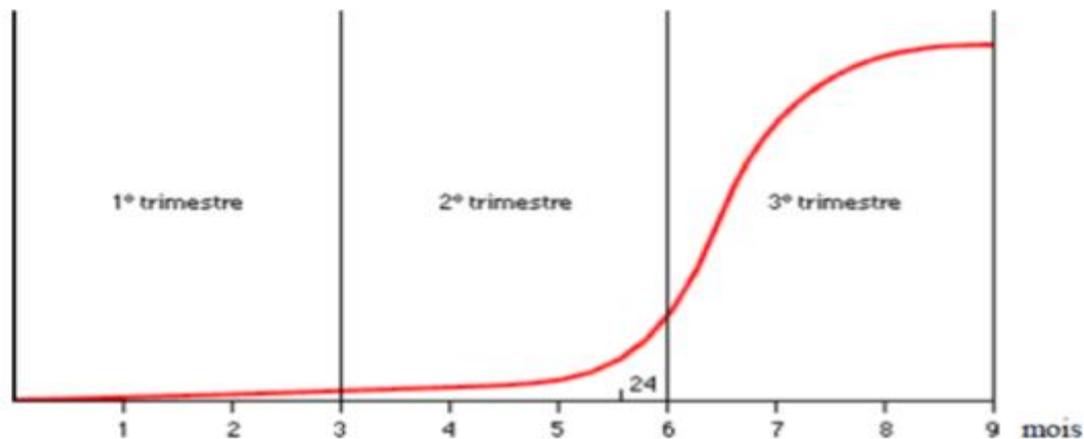


Figure 14 : Sécrétion insulémique au cours de la grossesse (Carolan et *al.*, 2012).

3-3-3- Causes du diabète gestationnel

Selon Foussier et Tubiana (2010). Il existe plusieurs causes qui favorisent la survenue d'un diabète gestationnel :

- Surpoids de la mère avant la grossesse ;
- Antécédents de diabète chez les membres de la famille de premier degré ;
- Age supérieur à 35ans ;
- Antécédent d'accouchement d'un bébé de plus de 4 kg ;
- Syndrome des ovaires polykystiques ;
- Fausses couches spontanées.

3-3-4- Symptômes du diabète gestationnel

La plupart des femmes concernées n'ont aucun trouble, c'est-à-dire que les signes typiques d'un diabète sont absents. Souvent, le diabète se manifeste par des symptômes non spécifiques, comme une tendance accrue aux infections urinaires, une élévation de la tension artérielle, une augmentation de la quantité de liquide amniotique ou la présence de sucre dans l'urine (Foussier et Tubiana, 2010).

3-3-5- Complications du diabète gestationnel

L'apparition du diabète durant la grossesse peut induire des complications maternelles et fœtales.

3-3-5-1- Chez la mère

Les complications du diabète gestationnel peuvent être l'hypertension artérielle, prééclampsie, césarienne et le risque infectieux.

3-3-5-1-1- Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle complique environ 1 sur 10 grossesses diabétiques en général. Les patientes présentant une maladie vasculaire rénale ou rétinienne sous-jacente présentent un risque sensiblement plus élevé. Les patientes souffrant d'hypertension ont à risque accru de retard de croissance intra-utérine, de Prééclampsie, de décollement placentaire, et d'AVC maternelle (Sheth, 2002).

3-3-5-1-2- Prééclampsie

Il a été constaté que le taux de prééclampsie est lié au niveau de contrôle glycémique. Avec une glycémie à jeun (GAJ) inférieur à 1,05g/l, le taux a été de 7,8%, si la glycémie à jeun est supérieure à 1,05g/l, le taux de Prééclampsie a été de 13,8% (Boudhraâ et al., 2007).

3-3-5-1-3- césarienne

La probabilité de césarienne est plus élevée en raison des risques de macrosomie, de l'augmentation des complications vasculaires et des risques d'échec de déclenchement proposé lorsque le diabète est déséquilibré.

Les taux d'extractions instrumentales de déchirures périnéales sévères et d'hémorragies du post-partum ne sont pas modifiés par le diabète gestationnel (Sheth, 2002).

3-3-5-1-4- Risque infectieux

Les infections urinaires et celles du post partum, sont fréquentes lors des grossesses diabétiques et prédisposent aux décompensations acido-cétosiques (Gauchera et al., 2010).

3-3-5-2- Chez le fœtus

La macrosomie est la principale conséquence néonatale du diabète gestationnel qui est démontrée. Elle correspond à un poids de naissance supérieur au 90ème percentile selon des courbes de références établies pour l'âge gestationnel et le sexe. Le traitement du diabète gestationnel diminue l'incidence de la macrosomie.

La macrosomie est probablement secondaire à l'hyperinsulinisme fœtal provoqué par l'hyperglycémie maternelle car le placenta étant imperméable à l'insuline maternelle, la production fœtale d'insuline débute tôt dès 14 semaines d'aminories alors que le glucose traverse le placenta par un système de diffusion facilité.

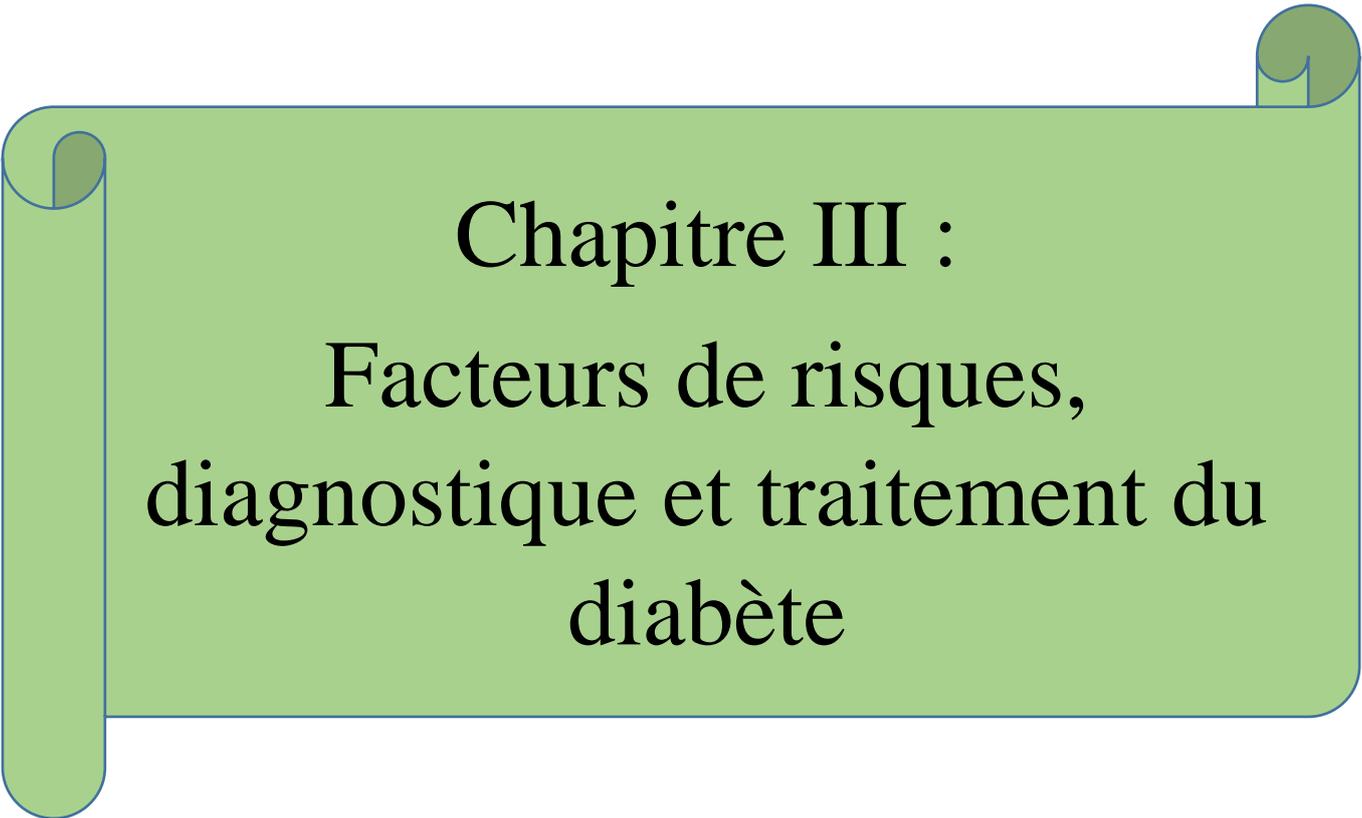
L'étude HAPO a montré une relation linéaire et continue entre le niveau de la glycémie maternelle et le taux de macrosomie.

Le risque d'asphyxie néonatale et de décès périnatal n'est pas augmenté dans le cadre du diabète gestationnel (Mathiesen et Damm, 2003).

Les traumatismes obstétricaux et les atteintes du plexus brachial sont des événements rares, leurs augmentations en cas de diabète gestationnel sont donc difficilement démontrables. Ces risques semblent essentiellement liés à la macrosomie.

L'augmentation modérée de la fréquence de malformations en cas de diabète gestationnel est probablement due à un diabète de type 2 méconnu. Il y a peu de données dans la littérature concernant l'augmentation du risque et de l'incidence de cardiomyopathie en cas de diabète gestationnel.

Le taux d'hypoglycémie néonatale est difficile à apprécier en raison de l'hétérogénéité des définitions dans les études. Mais la fréquence des hypoglycémies sévères nécessitant un traitement par voie veineuse est faible. Le risque d'hypocalcémie et de d'hyperbilirubinémie semble être identique à celui de la population générale (Clay, 2007).



Chapitre III :
Facteurs de risques,
diagnostique et traitement du
diabète

Le traitement du diabète repose sur l'équilibre alimentaire, l'activité physique régulière et des traitements médicaux pour réduire les symptômes et les conséquences du diabète à long terme. Un traitement qui s'adapte en permanence au profil du patient et à l'évolution de la maladie.

1-Facture du risque du diabète

Les différents types de diabète ont des facteurs de risque associés néanmoins la connaissance de ces facteurs est importante car elle peut aviser les neuves pour réduire le risque de diabète.

1-1- Diabète de type 1

Le développement du diabète type 1 associé à des différents facteurs du risque tels que le facteur génétique, les facteurs environnementaux, les facteurs immunologiques et les stress.

1-1-1- Facteur génétique

Le facteur génétique est mis en cause dans environ un tiers des patients atteintes du diabète de type 1. En effet 20 régions différentes du génome humain sont impliquées dans l'apparition de ce diabète tel que la région codant pour le HLA sur le chromosome 6p21 et la région codant pour le gène de l'insuline sur le chromosome 11p15 (DSID2).

L'insuline ou ses précurseurs peuvent agir autant qu'autoantigènes de la cellule β , où le niveau de sa production déterminera l'activité de la cellule β et l'expression d'autres auto-antigènes (Gautier, 2011).

1-1-2- Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, stress et les virus sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire. Les virus pourraient également avoir un rôle dans l'apparition du diabète de type 1 cependant rien n'a été démontré. Une haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20%) en cas de rubéole congénitale est en faveur de cette hypothèse, l'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokine, en particulier d'interféron γ , favorisant le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique (Wu et *al.*, 2013).

1-1-3- Facteurs immunologiques

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes T helper de type 1 (Th1). Plusieurs études ont prouvé que la destruction des cellules β pancréatiques par le système immunitaire se fait sur plusieurs années via des auto-anticorps

dirigés contre le pancréas ainsi qu'un certain nombre d'autres anticorps non spécifiques des cellules β , (Langlois, 2008). Ces auto-anticorps n'ont pas de rôle pathogène majeur, mais sont des marqueurs du processus auto-immun pathologique. Les anticorps anti Zn T8 : Anticorps retrouvé dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1 dirigé contre le Zn T8 ou Slc30A8, un transporteur qui contrôle les mouvements du zinc qui joue un rôle dans la stabilisation de la molécule d'insuline (Grimaldi, 2005 ; Wu et *al.*, 2013).

1-1-4- Stress

Nous savons que le stress s'accompagne d'une libération de facteurs hormonaux, c'est-à-dire des catécholamines, des glucocorticoïdes, de l'hormone de croissance, et du glucagon qui viennent s'opposer aux effets hypoglycémisants de l'insuline. L'insuline stimule l'utilisation du glucose au niveau du foie, des muscles et des tissus adipeux pour y favoriser le stockage sous forme de glycogène. Au contraire, les hormones citées précédemment stimulent la production de glucose via une protéolyse, une lipolyse, une glycogénolyse et une néoglucogenèse, aussi qu'une inhibition du transport et de l'utilisation périphérique du glucose (Dekkar, 2012).

1-2- Facteur de risque de diabète type 2

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle, causée par des facteurs génétiques et environnementaux qui affectent l'action de l'insuline (Makhlouf et Chahboub, 2015), comme : l'âge, facteur génétique, l'obésité, activité physique et tabagisme et alcool.

1-2-1- Age

Le risque de développer un diabète de type 2 augmente avec l'âge, qui se manifeste souvent par l'apparition ou l'aggravation d'un ou plusieurs syndromes gériatriques. Selon les estimations de l'OMS, les personnes âgées (de plus de 65 ans) ont une prévalence d'environ 12-25% de développer un diabète de type 2 et un risque élevé de complication micro et macrovasculaires (l'OMS, 2016).

1-2-2- Facteurs génétiques

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille, augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille (Newman et *al.*, 1987). 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 (Féré et Paquot, 2005 ; Monnier, 2010). La majorité des patients diabétique de type 2 présentent une pathologie, dont le caractère génétique correspond à une transmission polygénique pour laquelle il n'existe pas de cause génétique clairement définie. Les premières mutations sont trouvées dans le gène de l'insuline et du récepteur de l'insuline (Perlemuter et perlemuter, 2010).

1-2-3- Obésité

Le facteur le plus prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité et le surpoids, particulièrement à répartition abdominale puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral (Monnier, 2010). La probabilité et la gravité du diabète de type 2, sont étroitement liés à l'indice de masse corporelle (IMC).

Le risque de diabète est sept fois plus élevé chez les personnes obèses que chez celles à poids normal, avec un risque multiplié par trois pour les personnes en surpoids (Romli, 2016). L'obésité amène les cellules graisseuses à libérer des quantités accrues d'acides gras, de glycérol, d'hormones, de cytokines inflammatoires et d'autres facteurs impliqués dans le développement de résistance à l'insuline (Despres, 2012).

L'obésité est caractérisée par un état chronique où le tissu adipeux ne peut plus stocker de façon normale les triglycérides ce qui a pour conséquence le dépôt de ces lipides dans des compartiments autres que ceux dévolus à cette fonction, comme le tissu adipeux viscéral, les muscles, le foie, le cœur et le pancréas (Romli, 2016).

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres, ce qui favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique (Monnier, 2010).

1-2-4- Activité physique

L'activité physique protège de la survenue du diabète de type 2 et améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur contre l'apparition du diabète (Féré et Paquot, 2005).

Le risque de développer un diabète diminue de 6% chez des individus qui pratiquaient une activité physique modérée régulièrement et de 10% chez les personnes pour chaque augmentation de 500 kcal de dépense énergétique par semaine (Monnier, 2010).

1-2-5- Tabagisme et alcool

La consommation chronique d'alcool est considérée comme un facteur de risque potentiel d'incidence du diabète sucré de type 2, responsable de dysfonctionnement des cellules β du pancréas par augmentation de niveau d'apoptose des cellules β , et de la résistance à l'insuline dans le foie et le muscle squelettique (Wei et al., 2015).

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien très étroit entre le tabagisme et l'incidence du diabète de type 2. Plusieurs travaux suggèrent que le tabagisme est directement impliqué dans la survenue d'une altération de la sensibilité à l'insuline. Cette action délétère du tabac semble combiner des effets chroniques, et des effets aigus qui pourraient découler des phénomènes de dysfonctionnement endothéliale (Wei et al., 2015).

1-3- Facteurs de risque du diabète gestationnel

Plusieurs facteurs ont été associés à une augmentation du risque de développer un diabète gestationnel. Parmi les plus connus, on retrouve le poids, l'âge, antécédent familiale de DT2, la macrosomie fœtale ou la présence d'un diabète gestationnel lors d'une grossesse antérieure (Ben-Haroush et *al.*, 2004)

1-3-1- Poids

Il a été démontré que les femmes qui ont un surplus de poids ou qui souffrent d'obésité avant la grossesse ont un risque plus élevé de développer un diabète gestationnel (Galtier et *al.*, 2010). Le fait que l'obésité soit liée à une plus grande résistance à l'insuline pourrait expliquer cette association (Jayi et *al.*, 2009). En effet, le tissu adipeux, plus particulièrement lorsqu'il est situé au niveau abdominal, est associé à une sécrétion accrue de substances affectant la sensibilité à l'insuline telles que les acides gras non estérifiés, le glycérol, certaines hormones, cytokines et substances pro-inflammatoires (Al-Goblan et *al.*, 2014).

1-3-2- Âge

L'incidence ou la prévalence de diabète gestationnel augmente avec l'âge et ce dès l'âge de 20 ans. Cette augmentation serait toutefois plus marquée chez les femmes de plus de 35 ans. Le déclin de la fonction pancréatique et de la sensibilité à l'insuline avec l'âge pourrait être mis en cause (Galtier et *al.*, 2010).

1-3-3- Antécédent familiale du diabète de type 2

Le fait d'avoir un proche parent (père, mère, frère, soeur) atteint d'un diabète de type 2 est associé à un risque d'avoir un diabète gestationnel. Cela pourrait être expliqué d'une part par l'existence de plusieurs variations génétiques liées au diabète de type 2 qui sont aussi associées au diabète gestationnel, d'autre part du fait que les membres de la même famille ont le même comportement alimentaire (Tompson et *al.*, 2008).

1-3-4- Macrosomie

Une femme avec un antécédent de diabète gestationnel a un risque de le redévelopper à nouveau lors de la grossesse subséquente, le taux de récurrence chez des femmes avec un antécédent de diabète gestationnel est de 30 à 80% et varie selon l'origine ethnique. Le fait d'avoir donné naissance à un bébé macrosome (plus de 4 kg à la naissance) lors d'une grossesse non compliquée par un diabète a aussi été associé au risque de développer un diabète gestationnel lors de la grossesse suivante. Une explication possible est que, même en absence d'un diagnostic de diabète, certaines femmes pourraient avoir des concentrations de glucose plus élevées pendant la grossesse qui favoriseraient tout de même une plus grande

croissance fœtale. Un diabète gestationnel pourrait alors se déclarer de manière plus franche lors d'une grossesse subséquente (Monnier, 2019).

2- Diagnostic du diabète

2-1- Glycémie

Fagot -Campagna et *al.* (2010) ont montré que le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes :

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis 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 inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l ;
- Glycémie à la 2^{ème} heure d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l.

Selon Durand et Beaudeau (2011), les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 mg/dl à jeun et inférieures à 140 mg/dl à la deuxième heure d'une HPGO. Cependant il existe un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) ;
- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

L'intolérance au glucose et l'anomalie de la glycémie à jeun ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires.

2-2- Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) à deux reprises permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est

généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques qui doit être inférieure à 6,5% d'HbA1c (Kowall et Rathmann, 2013).

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au cours d'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible dont le degré dépend du niveau d'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose. Le dosage de l'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines (Durand et Beaudeau, 2011).

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée et joue un rôle important dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète ainsi que des complications cardiovasculaires.

En effet une augmentation relative de 30% des complications microvasculaires du diabète a été observée pour chaque pourcent d'élévation de l'HbA1c. L'hémoglobine glyquée permet également de réadapter les traitements en fonctions des objectifs thérapeutiques fixés (Kowall et Rathmann, 2013).

3- Traitement du diabète

L'objectif du traitement du diabète est de minimiser les conséquences de la maladie de telle sorte que le diabétique puisse mener une vie normale autant que possible, le but à court terme est de normaliser la glycémie pour éviter les accidents acédocétosiques. La qualité du contrôle dépend d'une part, de la coopération du patient qui concerne le régime, la surveillance des urines, l'ajustement des doses d'insulines et la surveillance des signes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie (Benhaddou, 2009).

Le but du traitement est d'éviter ou d'atténuer les complications à long terme du diabète, notamment les lésions micro vasculaires et macro vasculaires (Benhaddou, 2009).

3-1- Traitement du diabète de type 1

3-1-1- Insuline commercial et conservation

L'insuline est une substance assez résistante mais reste un produit biologique dont la qualité peut se dégrader dans le temps ou du fait d'une forte chaleur ou du froid, quelle que soit sa forme (flacon, cartouches, stylos injecteurs d'insuline, pompes).

L'insuline non entamée doit être conservée au réfrigérateur de préférence dans le bac à légumes, mais en aucun cas dans un congélateur. Une température inférieure à 0°C détruirait de façon irréversible ses propriétés hypoglycémiantes. L'insuline entamée, elle peut être conservée à température ambiante plusieurs semaines, mais ne doit jamais être mise en

contact avec des températures inférieures à 0°C. Par ailleurs, des températures supérieures à 30°C ou une exposition à la lumière peuvent en réduire l'efficacité.

Il existe deux grands types d'insuline ; l'insuline humaine qui possède la même structure que l'insuline produite par un pancréas humain et l'insuline analogue dont on a modifié sa structure afin de changer sa vitesse et sa durée d'action.

Les quatre catégories principales d'insuline sont :

- L'insuline Ultra Rapide agit très rapidement, environ 5 à 10 minutes après son injection et atteint son pic d'action environ 1H à 1H30 après son injection et sa durée d'action est d'environ 5 heures. Elle doit être injectée au plus près du moment du repas voire même juste après le repas. Injectée trop tôt avant le repas, elle risque d'engendrer une hypoglycémie (Grimaldi, 2000).
- L'insuline rapide doit être administrée 30 minutes avant les repas et son entrée en action se situe environ 30 minutes après son injection. Son pic d'action se situe environ 2H après le repas. Sa durée d'action est plus longue que l'insuline précédente et avoisine généralement 6H à 8H.
- L'insuline intermédiaire ou insuline lente (appelée également NPH) est d'aspect laiteux contrairement aux insulines précitées qui sont parfaitement limpides. Elle entre en action entre 1H et 3H après l'injection avec un pic d'action situé entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure. Elle agit environ 24 heures avec une forte décroissance d'action dans les 4 dernières heures.
- L'insuline Ultra Lente entre en action approximativement 4H après son injection et agit environ une vingtaine d'heures avec un pic d'action nettement moins élevé que l'insuline NPH.

Aux catégories précitées, nous pouvons ajouter les insulines à action bi phasique, aussi appelées « insulines mixtes ». Ces dernières sont un mélange d'insuline rapide et d'insuline retard. Soit le diabétique effectue lui-même le mélange, soit il utilise des mélanges prêts à l'emploi selon des proportions différentes.

Les moyens d'injection de l'insuline sont :

- Les seringues sont généralement utilisées par les personnes traitant leur diabète avec des mélanges d'insuline.
- Les stylos à insuline qui offrent de très net avantage pour injecter de l'insuline d'une façon discrète et sûre. Certains modèles utilisent des cartouches remplaçables (Figure 15 A), d'autres sont jetables

- Les pompes à insulines sont des alternatives au traitement par multiples injections d'insuline réalisées avec les stylos et favorisées un meilleur équilibre glycémique (Figure 15 B) (Langlois, 2008).

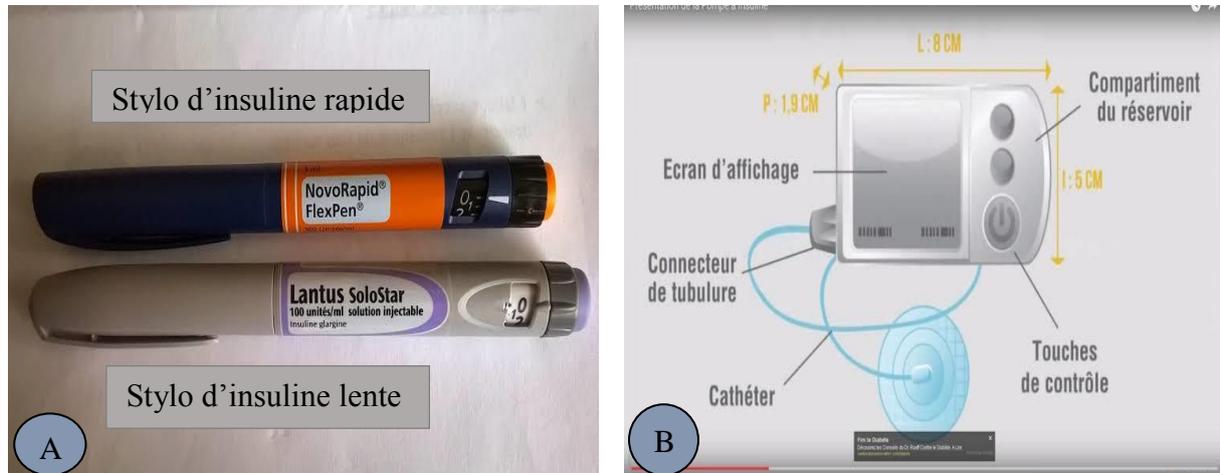


Figure 15 : Moyennes d'administration de l'insuline. A : Stylo à insuline (Langlois, 2008)
B : Pompe à insuline (Langlois, 2008)

3-2- Traitement du diabète de type 2

Le traitement du diabète de type 2 peut être non médicamenteux comme le régime alimentaire et l'activité physique ou médicamenteux comme les hypoglycémifiants et les antihyperglycémifiants.

3-2-1- Traitement non médicamenteux

3-2-1-1- Régime alimentaire

Des modifications nutritionnelles peuvent améliorer de nombreux aspects du diabète de type 2, le principal conseil est de réduire les calories afin d'amener à une diminution du poids. L'amélioration du contrôle glycémique induite par la perte de poids est associée à une réduction de l'insulino-résistance et à une augmentation de la sensibilité de la cellule β à répondre par une sécrétion d'insuline adaptée à la glycémie (Benhaddou, 2009).

3-2-1-2- Activité physique

Un programme d'activité physique régulière peut améliorer la maîtrise de la glycémie, de façon générale on observe une augmentation des concentrations d'insuline plasmatique lors d'une séance d'exercice d'intensité modérée, entraînant ainsi une augmentation de la production du glucose sanguin et le maintien de celui-ci dans les limites normales. Il a été prouvé récemment que la glycémie ne s'abaisse que très peu à la suite d'une séance

d'exercice d'une heure, ou qu'elle ne change pratiquement pas lorsque celle-ci est pratiquée à jeun (Wilson, 2006).

3-2-2- Traitement médicamenteux

Les hypoglycémiantes oraux sont nécessaires dès lors que la diététique et l'activité physique combinées ne suffisent pas. L'objectif d'un traitement par les antidiabétiques est d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 6,5% (Reumort et Buyschaert, 2002).

Actuellement, on retrouve quatre classes d'agents antidiabétiques oraux que l'on divise en deux groupes : les hypoglycémiantes et les antihyperglycémiantes (Levasseur, 2003).

3-2-2-1- Hypoglycémiantes (Augmenter la sécrétion d'insuline)

Les hypoglycémiantes se divisent en deux classes les sulfonylurées et les analogues des méglitinides. Ces médicaments agissent en stimulant la libération d'insuline préformée par le pancréas. La production endogène d'insuline n'est pas augmentée, mais sa sécrétion est accélérée. Ce mécanisme permet de renverser la sécrétion insuffisante d'insuline associée au diabète de type 2, mais ne permet probablement pas de diminuer la résistance à l'insuline (Levasseur, 2003).

3-2-2-1-1- Sulfamides hypoglycémiantes (SH ou Sulfonylurées)

L'activité hypoglycémiante de certains sulfamides a été mise en évidence en 1942. Le premier sulfamide hypoglycémiant est le Tulbutamide qui a été commercialisée en 1956 (Féré et Paquot, 2005).

Les sulfonylurées sont les médicaments les plus utilisés pour le traitement du diabète de type 2. Le récepteur aux sulfonylurées est une composante du canal ATP dépendant du potassium dans les cellules β du pancréas. La liaison des sulfonylurées conduit à l'inhibition de ces canaux qui modifient le potentiel de repos de la cellule, induisant un influx de calcium et une stimulation de la sécrétion d'insuline. Mais ils peuvent agir aussi par des effets extra pancréatiques, en particulier en réduisant la libération hépatique du glucose et en diminuant la résistance à l'insuline (Féré et Paquot, 2005).

Les sulfonylurées sont donc uniquement utiles chez les patients qui ont encore une fonction résiduelle des cellules β . L'effet hypoglycémique des Sulfamides hypoglycémiantes est rapide et efficace et permet une diminution absolue de 1 à 1,5% de HbA1c (Figure 16) (Girard, 2001).

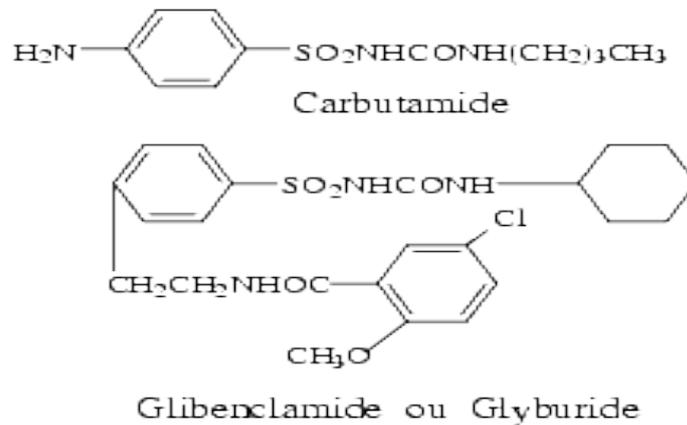


Figure 16 : Structure moléculaires des sulfamides hypoglycémiant (Glibenclamide ou Glyburide) (Allain, 2008).

3-2-2-1-2- Analogues des méglitinides (MGT) (répaglinide et natéglinide)

Ces médicaments hypoglycémiant ont une très courte durée d'action qui induit la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants en se fixant sur le même récepteur, mais dans un site de liaison distinct de celui des autres sulfamides. Ils se fixent avec une très grande affinité et se détachent très rapidement de leur liaison. Ceci explique qu'ils stimulent plus vite la sécrétion d'insuline pendant un temps plus court (Reumont et Buyschaert, 2002).

3-2-2-2- Antihyperglycémiant (Augmenter la sensibilité à l'insuline)

Contrairement aux hypoglycémiant qui diminuent la glycémie, les antihyperglycémiant exercent leur action antidiabétique en empêchant la glycémie d'augmenter sans toutefois la faire chuter (Isnard, 1998).

3-2-2-2-1- Biguanides

Les biguanides représentent une des classes pharmacologiques d'antidiabétiques oraux qui agissent en luttant contre l'insulino-résistance, dont la metformine (Glucophage®) est la seule actuellement disponible. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiant, les biguanides n'ont aucune action insulino-sécrétoire et sont utilisés chez les diabétiques non insulino-dépendants obèses et non obèses lorsque l'équilibre glycémique n'a pu être obtenu avec un régime bien suivi. C'est pour cela qu'ils peuvent être indiqués soit en première intention, ou après échec des sulfamides hypoglycémiant, ou en association avec ces derniers (Isnard, 1998).

Ils agissent principalement en augmentant l'action de l'insuline au niveau du foie et en diminuant ainsi la production hépatique de glucose. Ils sont contre indiqué en cas d'insuffisance rénale, même modérée (créatine plasmatique ≥ 15 mg/l), et chez les sujets très âgés à la fonction cardiaque ou hépatique altérée. En début de traitement, les biguanides sont associés, dans 15 à 20 % des cas, à des troubles digestifs à type de diarrhée dont le malade doit

être prévenu ; habituellement, ces troubles disparaissent malgré la poursuite du traitement (figure 17) (Ducobu, 2003).

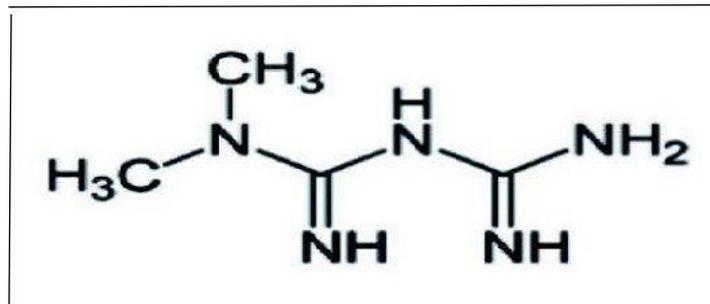


Figure 17 : Structure moléculaire de la metformine (chlorhydrate de N, N-diméthyle biguanide) (Allain, 2008).

3-2-2-2- Inhibiteurs de α glucosidase (IAG) (acarbose)

Les inhibiteurs de α glucosidase ont peu d'effet sur la glycémie à jeun mais s'avère efficace pour réduire l'hyperglycémie postprandiale en conformité avec son mécanisme d'action, qui consiste à ralentir l'absorption intestinal du glucose. Outre son efficacité à réduire l'HbA1C, ce médicament n'induit pas de prise de poids (figure 18) (Chiasson *et al.*, 2002).

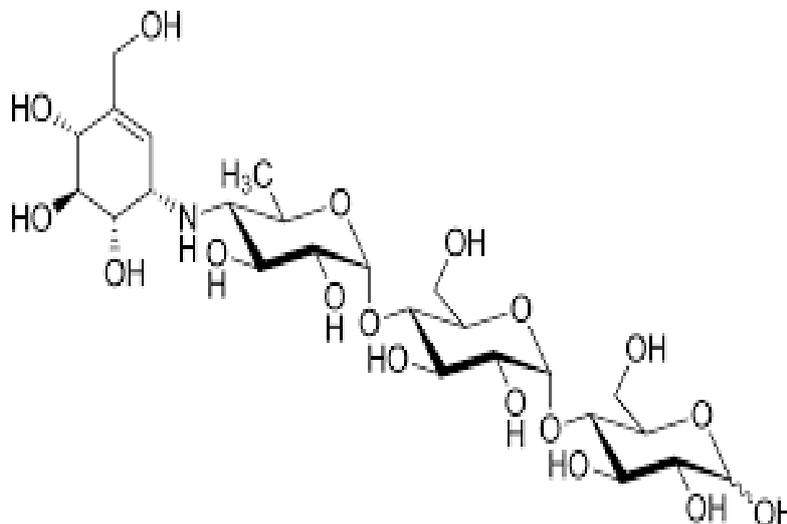


Figure 18 : Structure moléculaire de l'acarbose (Horn, 2005).

3-3- Traitement du diabète gestationnel

3-3-1- Pendant la grossesse

Le traitement du diabète gestationnel repose sur la diététique, l'auto surveillance glycémique (ASG) et l'insulinothérapie si besoin. La mise en place d'un traitement du diabète gestationnel permet de réduire les complications périnatales sévères, sans augmentation du taux de césarienne (Lepercq et Timsit, 2003).

3-3-1-1- Diététique

Selon Vambergue (2011) la prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement du diabète gestationnel, elle doit tenir compte des besoins énergétiques de la femme enceinte (entre 25 et 35 Kcal/kg/j) et être adaptée selon l'IMC préconceptionnel, la prise de poids gestationnelle et les habitudes alimentaires.

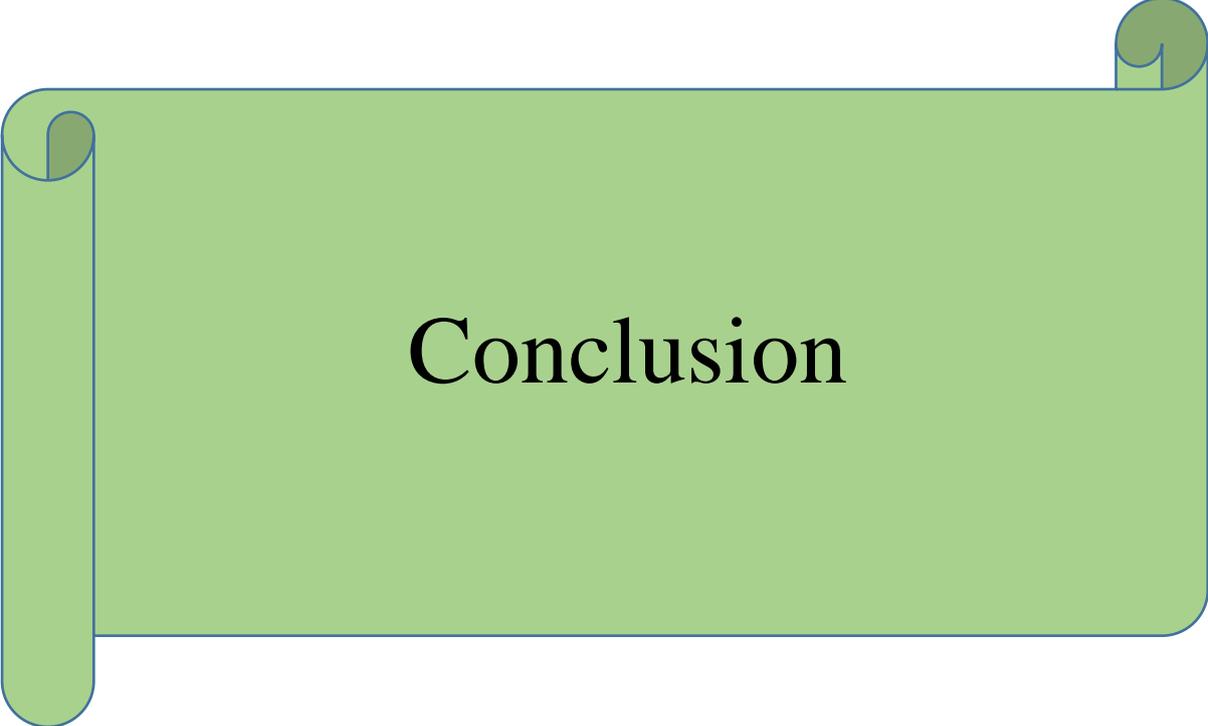
La prise en charge diététique repose sur une information des patientes concernant les règles d'hygiène alimentaire, par exemple :

- Favoriser les aliments à faible index glucidique ;
- Associer les aliments glucidiques à des fibres qui retardent leur absorption ;
- Fractionner les repas pour répartir l'apport glucidique sur toute la journée.

Une activité physique régulière de 30 minutes 3 à 5 fois par semaine associé au régime alimentaire améliore les glycémies postprandiales et diminue le recours à l'insuline (Marieb, 2008).

3-3-1-2- Insulinothérapie

L'insuline est le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie pendant la grossesse car elle ne traverse pas la barrière placentaire. L'insulinothérapie est envisagée lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de régime hygiéno-diététiques (RHD). Il est préférable d'utiliser les analogues rapides de l'insuline (Lispro et Aspart) ou les NPH plutôt que les analogues lents de l'insuline (Marieb, 2008).



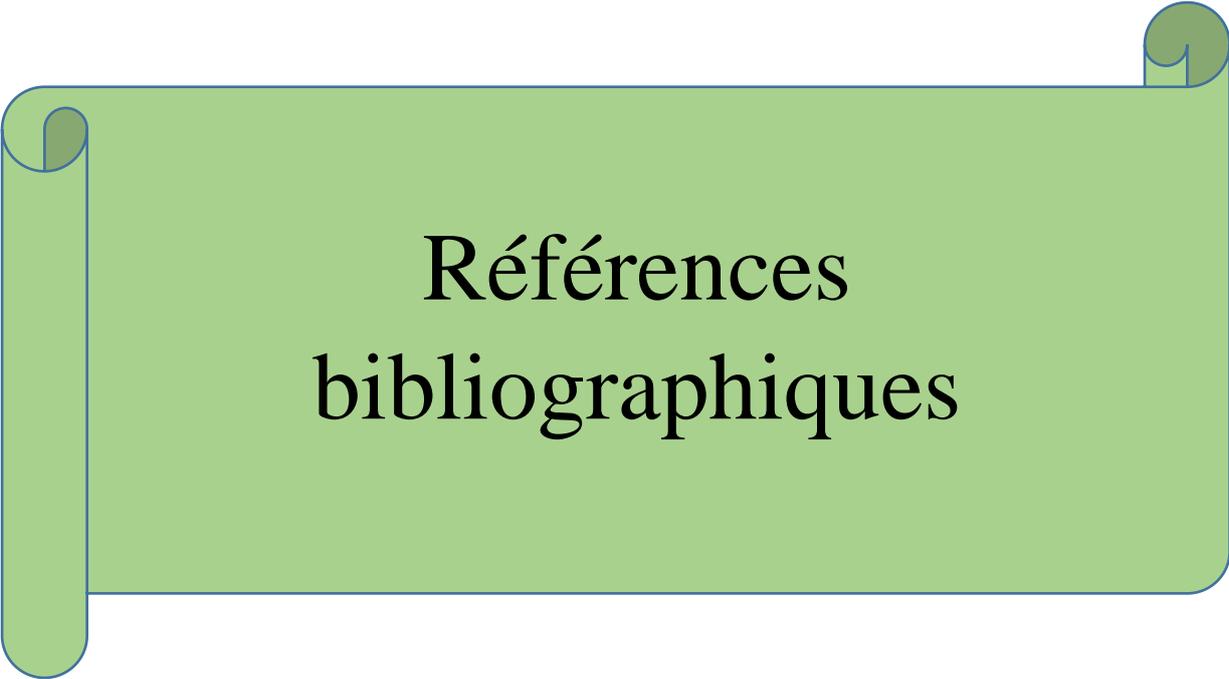
Conclusion

Conclusion

Le diabète constitue l'une des pathologies les plus répandues dans le monde entier, il occupe en Algérie la deuxième position dans les maladies chroniques non transmissibles dont les symptômes apparaissent chez l'individu bien tardivement après le déclenchement de la maladie.

En effet la littérature mentionne que les causes exactes de l'apparition du diabète demeurent inconnues. Cependant, des facteurs environnementaux pourraient être impliqués, mais aussi certains facteurs physiologiques et pathologiques différant d'une population à une autre. Ainsi, 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.

Actuellement les recherches faites par les laboratoires pharmaceutiques et la génie génétique ouvrent beaucoup d'espoir et de perspectives afin de trouver de nouvelles molécules plus efficaces ainsi qu'un traitement plus curatif de la physiopathologie du diabète. Cependant, il paraît évident que la base du traitement reste basé sur une activité physique régulière et une hygiène alimentaire équilibré quels que soient les médicaments utilisés.



Références
bibliographiques

Références bibliographiques

A

Ader J.L. et Carre F. (2006). Physiologie général. Edition Masson. Elsevier, Paris: 433p.

Al-Goblan A.S., Al-Alfi M.A. et Khan M.Z. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes. Volume21 N°89* : 587-590.

Allain P. (2008). Les médicaments, 3^{ème} édition Masson, Paris : 123p.

Anonyme (2009). Epidémiologie du diabète dans le mande. Montréal. www.manidistrega.info

B

Baalbaki L. (2012). Les traitements innovants du diabète de type 1. Thèse doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, France : 133p.

Benhaddou A. (2009). Etude des propriétés antidiabétiques de Negilla, Sativa. Thèse de doctorat en pharmacie, Maroc : 214p.

Ben-Haroush A., Yogev Y. et Hod M. (2004). Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. Paris: 103p.

Bogan J.S. (2012). "Regulation of glucose transporter translocation in health and diabetes. *Annu Rev Biochem.* France : 507-532.

Bouchard P. (2010). Diabète sucré de type 1. Société française d'endocrinologie. Thèse doctorat. Université Toulouse, Paris : 24p.

Boudhraâ K., Ben Saâd M., Ben Aissia N. et Faouzi Gara M. (2007). Complications métaboliques maternelles et néonatales en cas de diabète gestationnel à propos de 220 cas. *La Lettre du Gynécologue*, n°326.106p.

Brassier A., Compain L., Coutant C., Lapidus N. et Tilleut J. (2008). Endocrinologie diabétologie nutrition. Edition Larousse. Paris : 129p.

Brooker C. et Wils I. (2001). Le Cops Humain : Etude, Structure Et Fonction. 2^{ème} Edition. De Book, Paris : 562p.

Brunner S. I., Smelter Sc. et Brue T. (2005). Diabète. Edition Larousse, Paris : 160p.

Références bibliographiques

C

Carolan M., Davey MA., Biro MA. et Kealy M. (2012). Maternal age, ethnicity and gestational diabetes mellitus. 778p.

Chassang M. et Gautier A. (2019). Les maladies chroniques. Conseil économique, social et environnement. *Journal officiel de la république française*. N° 7 : 71p.

Chevalier N. et Fénichel P. (2016). Obésité, diabète de types 2 et perturbateurs endocriniens. *La Presse Médicale*. Volume 48, N°10 : 88-97.

Chevenne D. et Porquet D. (2003). Diabète sucré. Edition Flammarion, France. 317p.

Chiasson J., Josse R., Gomis R., Hanefeld M., Manasik A. et Leakso M. (2002). Acarbose for prevention of type2 diabetes mellitus, *stopridmtrail Reserch group*, N°14. 234p.

Clay J-C. (2007). Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* N° 35 : 724-730.

D

Dalamarche P., Dufour M., Perlemuter L. et Multon. (2002). Anatomie, physiologie, biomécanique en STAPS. Edition Elsevier Masson, Paris : 287p.

Dabo R-I-D. (2007). La duodéno-pancréatectomie céphalique dans le service de chirurgie du CHU point G. (A propos de 6 cas). Thèse de doctorat, Université de BAMAKO, Mali : 136p.

Dali-Sahi M., Benmansour D., Aouar A. et Karam N. (2012). Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. *Les banes Science Journal*, N°13 :17-26.

Dekkar O. (2012). L'éducation thérapeutique du patient diabétique (pratiques et messages éducatifs) (à propos de 100cas). Thèse de Doctorat en Médecine (Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Algérie : 188p.

Despres J.P. (2012). Obésité abdominale et maladies cardiovasculaires : l'inflammation est-elle le chaînon manquant ? *Revue canadienne de cardiologie*, volume 28 N°6, 642-652.

Dhem A. (2002). Sobotta : Atlas d'histologie. Edition Elsevier Masson inter. Paris : 158p.

Dubois-Laforgue D. (2000). Diabète type 1 et environnement médecine/ science. *Vol 16. N°10* :1045-1050.

Ducobu J. (2003). Oral ant diabetic drugs in 2003. *Revue Med Brux*. Volume 24 : 361-368.

Duparc, 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. Université de Toulouse, Paris : 237p.

Références bibliographiques

Durand G. et Beaudeau J.L. (2011). Le diabète sucré. Dans Biochimie médicale. Marqueurs actuels et perspectives. Edition Lavoisier. Paris. 546p.

F

Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S. et Roudier C. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. 120p.

Féré F. et Paquot N. (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège, volume 60 N°5*, 361-368p.

Fischer P., Ghassai E. et BARAUT C. (2017). Endocrinologie diabétologie-nutrition. 9^{ème} édition. Elsevier. Paris : 159p.

Fontaine P. et Vambergue A. (2005). Diabète gestationnel. In Traité de diabétologie. Paris : Flammarion Médecine-science. 784p.

Foussier V. et Tubiana P. (2010). Diabète et grossesse. Edition Masson. Paris. 123p.

G

Galtier F., Brunet C. et Bringer J. (2010). Diabètes et grossesse. Dans : Louis Monier, eds. Diabétologie. Edition Masson. Paris. 879p.

Gauchera D., Saleha M., Sauera A., Averousb L., Bourciera T. et Speeg-Schatza C. (2010). Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse. *Journal français d'ophtalmologie*, N°33, 355-361p.

Gautier M. (2011). Le diabète type 1 chez l'enfant et l'adolescent : conseils à l'officine. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Nantes, France : 157p.

Girardin C. et Schwitzgebel V. (2007). Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. Edition Rev Med Suisse ; Volume 3:1001-1005p.

Grimaldi A. (2000). Critères diagnostiques du diabète de Type 2. Edition Masson. France. 467p.

Grimaldi A. (2005). Traité de diabétologie : glucagon. Edition De Boeck. Paris. 989p.

Grosfeld A. (2013). Régulation de la glycémie. Université Paris. 36p.

Guérin-Dubourg A. (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. France : 89p.

Références bibliographiques

Guinard H. (2001). Physiologie humaine. Edition Pradel. Paris: 606p.

H

Helmrich S., Ragland D., Leung R. et Paffenbarger R. (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, N°25:147-149.

Horn F. (2005). Biochimie humaine. Edition medecine science Flammarion. Paris. 343p.

I

Isnard F. (1998). Evolution of the concept of insulin resistance in the big pro studies. 321p.

J

Jayi S., Bouguern H., Chaara H., Banani A. et Malhouf MA. (2009). Diabète gestationnel. *Espérance médicale*. Tome16. N° 155 : 92-102.

K

Khelif H. (2012). La prévention et l'éducation des complications du diabète sucré. Mémoire professionnel en infirmier de santé publique .Ecole paramédical de M'Sila. Algérie. 91p.

Kimball C. et Murlin J. (1924). Aqueous extracts of pancreas: some precipitation reaction of insulin .*journal of biological chemistry*. 337-346p.

Kowall B. et Rathmann W. (2013). HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*.N°33 :470- 477p.

L

Langlois A. (2008). Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique. Thèse doctorat. Université Louis Pasteur Strasbourg. France : 231p

Lepercq J. et Timsit J. (2003). Traité de Médecine. Flammarion Médecine Science, Paris. 567p.

Levasseur P. (2003). Les antidiabétique oraux dans le traitement du diabète de type 2 in *pharmas- tu lu ?* Volume 6. N°1 : 245-252.

Lullmann-Rauch R. (2008). Histologie. Edition de Boeck. France : 704p.

Luycky A. (1974). Sécrétion de l'insuline et du glucagon. Etude clinique et expérimentale. Edition Masson et Cie. Paris. 286p.

Références bibliographiques

M

- Makhlouf S. et Chahboub S. (2015).** Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau d'Ain defla. Mémoire de Master en biologie. Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre. Université El Djilali Bounaama de Khemis Miliana. Algérie : 76p.
- Malek R. (2008).** Epidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. Médecine des maladies métabolique. Vol 2. N°3 : 298-302.
- Marieb V. (2008).** Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie. Edition Pearson. France : 507p.
- Mathiesen E. et Damm P. (2003).** Grossesse et néphropathie diabétique. *Diabetes voice*. Volume 48-N°23 : 231-242.
- Mitanchez D. (2010).** Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; N°39 : 189-199.
- Monnier L. (2010).** Diabétologie .Edition Masson, Paris : 408p.
- Monnier L. et Collette C. (2017).** Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. 514p.
- Monnier L. (2019).** Diabétologie, 3e édition Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, Cedex. Paris : 557p.
- Moor K.L. et Dalley A.F. (2006).** Anatomie médicale : Aspect fondamentaux et applications cliniques. Edition de Boeck. France : 1216p.
- Mueller B.A., Guire V., Rauh M.J. et Hickock D. (1996).** The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomic infant. *Paediatr Perinat Epidemiol*; Volume 10, N°1: 64-72.
- Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. et Rodwell V.W. (2002).** Biochimie de Harper. Edition De Boeck, Bruxelles, Belgique : 294p.

N

Références bibliographiques

Newman B., Selby J.V., King M.C., Slemenda C., Fabsitz R. et Friedman G.D. (1987). Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*, Volume 30 N°10 : 763-768.

Nguyen S-H. et Bourouina R. (2008). Manuel d'anatomie et de physiologie . Wolter kluwer. France: 421p.

O

OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2016). Rapport mondial sur le diabète. Rapport mondial sur le diabète. Diabète sucré – épidémiologie. 2. Diabète sucré –Prévention et maîtrise. 3. Diabète, gestationnel. 4. Maladie chronique. 5. Santé publique. I. Organisation mondiale de la Santé.

P

Perlemuer L. et Perlemuter G. (2010). Cycle de la vie et grandes fonctions. Ediction Elsevier Mosson. Paris : 342p.

R

Reumort V.P. et Buyschaert M. 2002. Nouvelle approches dans le traitement du diabète de type 2 in espace cremec. 121 : 31-37 MED Louvain.

Richard L. (2011). Gray's Anatomie pour les étudiants. 2^{ème} édition. Elsevier Masson. Paris : 678p.

Rodier M. (2001). Définition et classification du diabète. Endocrinologie. CHU-Nîmes. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique Vol 25 N°2*: 91-93.

Roger C. et Carlier M-C. (2018). Albuminurie, microalbuminurie et diabète. Revue Francophone Des Laboratoires N° 15: 44–47.

Romli H. (2016). Prise en charge et traitement du diabète type 2. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Mohamed V Rabat . Maroc : 194p.

S

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

Sherwood L. et Lockhart A., 2006). Physiologie Humaine.2ème édition De Boeck. Paris : 654p.

Sheth B.P. (2002). Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy ? *Curr Diab Rep*; N°2: 327-330.

Références bibliographiques

Steyn N.P., Mann J., Bennette P-H., Temple N., Zimmet P. et Tuomilehto J. (2004). Diet nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Heath Nutrition*. Vol 7. N°1A: 147-165.

Stuart J.B., Wei W.L., Kubendran P. et Line K. (2011). Diabète de l'enfant et de l'adolescent. Manuel de formation de base à l'usage des professionnels de santé des pays en développement. 87p.

T

Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P. et Abderrahmani A. (2018). Physiopathologie du diabète, *Revue francophone des laboratoires*, Vol 504 : 26-32.

Thompson D., Capes S., Feig DS., Kader T., Keely E., Kozak S. et Ryan E.A. (2008). Diabète et grossesse. *Canadian Journal of Diabetes*, Vol 3. N°1: 187-201.

Tortora G.J. et Derrickson B. (2007). Principe de l'anatomie et physiologie. Edition Quebec centre éducatif et culturel. Amérique : 694p.

Tortora G.J. et Derrickson B. (2009). Manuel d'anatomie e de physiologie humaine. Edition de Boeck. Paris : 594p.

V

Vambergue A., Valat G., Dufour H., Cazaubiel K., Fontaine D. et Puech J. (2002). Physiologie du diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. Vol. 31, N°6 : 34-41.

Vambergue A. (2011). Le diabète gestationnel. *Médecine clinique endocrinologie et diabète*. Vol 8 , N°3 : 26-32.

W

Wei X., Meng E. et Yu S. (2015). A meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 107(9-14).

Wilson L. (2006). Diabète sucré. Fiche (606). Autre information médicales. Paris : 432p.

Wu Y.L., Ding Y.P., Gao J., Tanaka Y. et Zhang W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences*, Vol 9, N°7: 666-670.

Z

Zaoui S., Biémont C., et Meguenni K. (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). 123p.

Résumé

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 le modèle des 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.

Abstract

The aim of our work is to refresh the knowledge about diabetes and to make a basis of data 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 competence 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.