



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi-Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

**Aspects épidémiologiques de la rétinopathie
diabétique dans la région de Tébessa**

Présenté Par :

M^{elle} AZZOUZ KARIMA

M^{elle} AOUAD NOUR ELHOUDA

M^{elle} SERRADJ KHADIDJA

Devant le jury :

Mme ZIANI Sawsene

MAA Université Larbi Tébessi-Tébessa

Présidente

Mr. DJABRI Belgacem

Pr. Université Larbi Tébessi-Tébessa

Rapporteur

Mr. GHERISSI Bilal

MAA Université Larbi Tébessi-Tébessa

Examineur

Date de soutenance : 15/06/2022

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو اجراء مسح وبائي في منطقة تبسة بمكونين رئيسيين : الاول هو وصف خصائص مجتمع الدراسة والثاني هو تحديد عوامل الخطر المرتبطة بحدوث اعتلال الشبكية لدى مرضى السكري من النوع 2.

لهذا اجرينا دراسة على 200 مريض بالسكري من النوع 2, من بينهم 100 مرضى السكري الذين يعانون من اعتلال الشبكية و100 اخرين ليس لديهم اي مضاعفات تتعلق بالسكري من النوع 2. اجرينا دراستنا على مدى شهرين (فبراير و مارس 2022) في مؤسسات صحية معينة في ولاية تبسة. تم انشاء استبيان يحتوي على معلومات تتعلق بالحالة المدنية, والحالة الاجتماعية والاقتصادية, والقياسات البشرية والنظام الغذائي والامراض المرتبطة بها ونمط الحياة (التدخين, إدمان الكحول, نمط الحياة المستقر) والتاريخ العائلي والمعايير البيولوجية

سمحت لنا دراستنا باستنتاج ان عوامل الخطر الرئيسية لظهور اعتلال الشبكية السكري وتفاقمه هي الجنس الانثوي زيادة الوزن, النظام الغذائي غير المتوازن وقلة النشاط البدني, التدخين, ارتفاع ضغط الدم. تؤثر هذه العوامل على تطور اعتلال الشبكية السكري .

في الختام يمكن ان تكون هذه الدراسة مصدرا للمعلومات لتقييم تأثير اعتلال الشبكية السكري وبالتالي الوقاية من العمى المرتبط بالسكري وبالتالي تحسين الارشادات من حيث الوقاية والعلاج في يظل التعاون الوثيق بين الممارس العام وطبيب العيون هو الضمان الوحيد للنجاح العلاجي والادارة الصحيحة لمرضى السكري.
الكلمات المفتاحية : داء السكري من النوع 2, اعتلال الشبكية السكري, عوامل الخطر .

Abstract

The objective of this study is to conduct an epidemiological survey in the region of Tébessa with two main components: the first is to describe the characteristics of the study population while the second is to identify the risk factors related to occurrence of retinopathy in type 2 diabetics.

For this we conducted a study on 200 type 2 diabetic patients: among them 100 are diabetics with retinopathy and the other 100 have no complications related to T2D. Our study was carried out over two months (February and March 2022) at the level of certain health establishments in the Willaya of Tébessa. A questionnaire containing information relating to civil status, socioeconomic status, anthropometric measurements, diet, associated pathologies, lifestyle (smoking, alcoholism and sedentary lifestyle), family history and biological parameters was established.

Résumé

L'objectif de cette étude est de conduire une enquête épidémiologique dans la région de Tébessa avec deux grands volets : le premier consiste à décrire les caractéristiques de la population d'étude alors que le deuxième est d'identifier les facteurs de risque liés à la survenue de la rétinopathie chez les diabétiques de type 2.

Pour cela nous avons mené une étude sur 200 patients diabétiques type 2 : parmi eux 100 sont des diabétiques atteints de rétinopathie et les 100 autres n'ont aucune complication liée au DT2. Notre étude a été effectuée au cours de deux mois (février et mars 2022) au niveau de certains établissements sanitaires de la Wilaya de Tébessa. Un questionnaire contenant des informations relatives à l'état civil, l'état socioéconomique, les mesures anthropométriques, le régime alimentaire, les pathologies associées, les habitudes de vie (tabagisme, alcoolisme et sédentarité), les antécédents familiaux et les paramètres biologiques a été établi.

Notre étude nous a permis de conclure que les principaux facteurs de risque de survenue et d'aggravation de la rétinopathie diabétique sont le sexe féminin, le surpoids, le régime alimentaire déséquilibré, la sédentarité, le tabagisme et l'hypertension artérielle. Ces facteurs influencent le développement et la progression de la rétinopathie diabétique.

En conclusion, cette étude pourrait être une source d'informations permettant d'évaluer l'impact de la rétinopathie diabétique et par conséquent prévenir la cécité liée au diabète et ainsi améliorer les directives en termes de prévention et de traitement. Une collaboration étroite entre le médecin généraliste et l'ophtalmologiste reste la seule garantie d'un succès thérapeutique et d'une prise en charge correcte des patients diabétiques.

Mots clé : Diabète type II, Rétinopathie diabétique. Facteurs de risque,

Remerciements

Louange à Dieu le tout puissant qui nous a accordé la santé, le courage, la force et beaucoup de patience pour réaliser ce travail.

Notre plus profonde gratitude à notre encadreur **Pr. DJABRI Belgacem**, pour l'orientation, la confiance, la disponibilité et les conseils précieux, à la hauteur de ses compétences et de ses qualités qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Merci à **Mme. ZIANI Sawsene**, pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Nous tenons aussi à remercier **Mr. Gherissi bilal.**, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Grand merci aux cadres et personnels médicaux des hôpitaux et les maisons diabétiques, aux membres du laboratoire, et à tous les diabétiques.

Dédicaces :

Ceux qui j'ai tant aimés avec beaucoup d'affection et je suis très fière de les avoir et tous les mots du monde ne peuvent exprimer l'amour et le respect que je leur porte : mes très chers parents «ma mère Houria

et mon père Moussa Aouad

A mon frère Rida / Ali / Akhali madjid

*A celui qui m'a soutenu et tenu aux côtés mon mari
mes chères sœurs Rabia bassma manal aya chahd randa*

A ma belle nièce Alin layan sanad

*A mes chères amies: Nassira amal karima khadidja houria raja
iman brouna*

Je vous dis merci, je vous aime tous.

Nour el houda

Dédicaces :

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon amour éternel, que dieu vous prêter longue vie, santé et de bonheur.

A mes chères sœur RAFIKA et mon frère de cœur SAIF, HOUSEM, NADHIR, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, que j'aime profondément, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A mes petit neveux DJOMANA ,MOHAMED AMINE et ma belle nièce LAMAR, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route.

A toute ma grande famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, mes cousins et mes couines, Merci d'être toujours là pour moi.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis et collègues d'étude, DHIKRA, ROUMAISSA, SABRINA ,SONIA,FADHILA et mes collègues de bio moi je veux juste vous dire que je vous aime énormément.

KHADIDJA

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents, en témoignage, de mon profond respect et de l'amour que j'éprouve à leurs égards. Qui sont la lumière redoré mon chemin par leur sacrifier pour se réussisse dans ma vie, et de m'avoir élevé dans des bonnes conditions et qui aide moi à toutes les années pour ses riches conseils, pour son encouragement.

A mes chères sœurs :Asia ·Donia· Ibtissem·Hadjira ·Lamiss·Kinza

*A mes chers frères :Achref ·Alla·
pour leurs encouragements et leur soutien moral.*

*A mes Amis :Khadija· Nour· Gamer· Aicha ·Meriem pour les
bonheurs qui j'ai passée avec elles.*

Je dédie ce modeste travail

Que dieu vous garde toujours à mes cotés.

karima

Liste des Figures

N° de la figure	Titre	Page
01	Anatomie structurelle du pancréas	
02	Homéostasie glucidique	
03	Mécanisme d'action cellulaire du glucagon dans la cellule	
04	Différentes complication liées au diabète	
05	Coupe transversale de l'œil	
06	Histologie de la rétine	
07	Sécrétion de l'humeur aqueuse	
08	Principales complications du diabète	
09	Différents types d'hémorragies	
10	Nodules cotonneux	
11	Anomalies micro vasculaires intra réiniennes	
12	Anomalies veineuses omniformes	
13	Néo vaisseau pré rétinien	
14	Néo vaisseau pré papillaire	
15	Automate de biochimie	
16	Distribution de la population selon le sexe	
17	Répartition de la population étudiée selon l'Age	
18	La répartition selon l'IMC de la population	
19	Répartition de la population étudiée selon l'HTA	
20	Description de la population selon l'hypercholestérolémie	

Liste des tableaux

N°de tableau	Titre	Page
01	Distribution de la population selon l'état socioéconomique	
02	Distribution de la population selon les habitudes de vie	
03	Degré d'association entre l'âge et la survenue de la maladie	
04	Degré d'association entre les facteurs de risque retenus et la survenue d'une rétinopathie diabétique	

Liste des abréviations :

ADA : American Diabète Association

AIFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude **du Diabète** et des **Maladies Métaboliques**.

AMIRs : Anomalie **Micro-vasculaire Intra-Rétinienne**

DG : **Diabète Gestationnelle**

DID : **Diabète Insulino-Dépendant**

DIND ; **Diabète Non Insulino-Dépendant**

DIT2 : **Diabète Type 2**

DT1 : **Diabète Type 1**

FID : **Fédération International du Diabète**

HTA: **Hyper Tension Artérielle**

HbA1c : **Hémoglobine Glyquée**

HDL: **High-Density Lipoprotein**

LDL: **Low-Density Lipoprotein**

IMC: **Indice de Masse Corporelle**

Sommaire

Introductio

I. Chapitre 01. Diabète

I.1. Historique

I.2. Anatomie du pancréas

I.3. Mécanismes de régulation de la glycémie

I.4. Etude analytique de la régulation hormonale

I.5. Définition de diabète sucré

I.6. Classification étiologique des diabètes

I.7. Diabète de type 2

I.7.1. Définition

I.7.2. Facteur de risque

I.7.3. Forme et cause génétique de type 2

I.7.4. Physiopathologie de type 2

I.7.5. Complication de diabète de type 2

II. Chapitre 02. Rétinopathie Diabétique

II.1. Définition

II.2. Cause et processus de la rétinopathie diabétique

II.3. Rétinopathie diabétique et baisse de l'acuité visuelle

II.4. Complication de diabète ou niveau des yeux

II.5. Prévention et traitement de la rétinopathie diabétique

II.6. Les examens de l'ophtalmologue

II.7. Contrôle par rétinographie

II.8. Épidémiologie

II.8.1. Facteur de risque

II.8.2.Génétique

II.8.3.Hérédité

III.Chapitre03. Matérielle et Méthode

III.1.Materiel

III.2.Methode

III.3.Resultat

III.4.Discussion

Conclusion

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (**Chevenne et Fondrede, 2001**). Il existe plusieurs types de diabète provoqué par l'interaction complexe de facteurs génétiques, liée à l'environnement et au style de vie (**Ferrannini, 1998**). Le diabète constitue un problème de santé publique mondiale et le nombre de patient ne cesse de croître chaque année (**Baillif, 2016**).

Parmi les types de diabète on a le diabète type II présentant à lui seul autour de 80% de l'ensemble des diabétiques. Il est dû à un déficit de l'insulinosécrétion associée à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline caractérisant l'insulino-résistance souvent due à une surcharge pondérale et donc aux cellules adipeuse (**Guillausseau, 1994**). Il va causer un défaut de l'entrée du glucose sanguin dans les cellules augmentant ainsi sa concentration en circulation sanguine (**Kahn et al., 2014**).

La gravité du diabète provient des complications microvasculaire induite par l'hyperglycémie chronique (**Baillif, 2016**) qui est à l'origine de l'atteinte de plusieurs organes dont l'œil ou il peut entraîner une rétinopathie diabétique (**Margaux et Ricard, 2016**). La rétinopathie diabétique est une complication microangiopathique représente la première cause de cécité légale acquise chez les personnes entre 20 et 74 ans (**Klein, 1989**). Sa prévalence augmente avec la durée du diabète et le niveau de l'hyperglycémie chronique, L'amélioration du dépistage, la surveillance régulière tout au long de la vie des diabétiques et un traitement précoce permettent d'éviter les complications oculaires sévères telles que l'œdème maculaire où la rétinopathie diabétique proliférative (**Geux et al., 2015**).

La présente étude épidémiologique menée dans la région de Tébessa vise deux objectifs majeurs : le premier, à caractère descriptif, consiste à décrire la population d'étude selon plusieurs caractéristiques alors que le deuxième est analytique et est consacré à identifier les facteurs de risque liés à la survenue de la rétinopathie chez les diabétiques de type 2 (étude cas-témoins). Pour atteindre ces objectifs, ce travail sera présenté comme suit :

- Une synthèse bibliographique qui mettra la lumière sur le diabète et la rétinopathie diabétique.
- Une partie expérimentale où seront exposés le matériel et les méthodes utilisés, les résultats et leur discussion et enfin une conclusion.

Synthèse Bibliographique

I. Diabète

I.1. Historique

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3000 ans en Egypte, par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arretée de Cappadoce) (**Jean-pierre et al., 2009**). Le terme de diabète qui vient des Grecs diabètes, «passer à travers», était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entraînait une mort rapide chez des sujets jeunes. Ainsi était décrite 100 ans avant Jésus-Christ (J.-C.) une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1 (**Julien 2014**). Ce n'est que 1500 ans après J.-C. qu'un médecin européen (Paracelsus) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche. A cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1600 après J.-C.), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un goût sucré. Le terme de diabète sucré (diabètes mellitus) fut utilisé pour la première fois. Il a fallu une centaine d'années supplémentaires (1700 ans après J.-C.) pour que Thomas Cawley découvre que la substance présente en abondance dans l'urine des diabétiques était un sucre. En 1800 après J.-C., Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom (**Jean-pierre et al.,2014**). Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Von Mering et Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète. En 1902, Eugene Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. A partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer (**Monnier et Collete,2014**).

I.2. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une glande mixte de forme allongée mesurant environ 15 cm de long par 4 cm de large et 2 cm d'épaisseur. Il est situé derrière l'estomac allant du duodénum à la rate, traversant horizontalement la cavité abdominale

(**Kebeiche 2009**). Le pancréas a trois parties (**Figure 01**) :

- La tête adhère au cadre duodéal.
- Corps
- Queue proche de la rate.

Le pancréas est constituée de deux types de cellules spécialisées dont certaines contribuent à la fonction digestive exocrine (vers le milieu extérieur) en produisant des enzymes digestives déversées dans le duodénum alors que d'autres contribuent à la fonction endocrine en produisant des hormones comme l'insuline déversées dans le sang (milieu intérieur) (**Kahn 1998**). C'est pour cette raison qu'on dit que le pancréas est une glande mixte à savoir à la fois exocrine et endocrine. La portion exocrine est directement impliquée dans les processus de la digestion. En effet, certaines cellules pancréatiques (cellules acineuses) regroupées en grappes fabriquent des enzymes digestives responsables de la digestion des protéines, des triglycérides et des glucides alimentaires qu'elles déversent dans de petits canaux (**Kerlan 2008**). Ces canaux sont eux-mêmes bordés par des cellules (cellules tubulaires aussi appelées canaliculaires) qui produisent une solution alcaline, les ions bicarbonates. Ces deux types de sécrétions, bicarbonates et enzymes digestifs, forment le suc pancréatique. La partie endocrine est constituée par les îlots de Langerhans dispersés au milieu de l'acinus (**Maunand, 2002**).

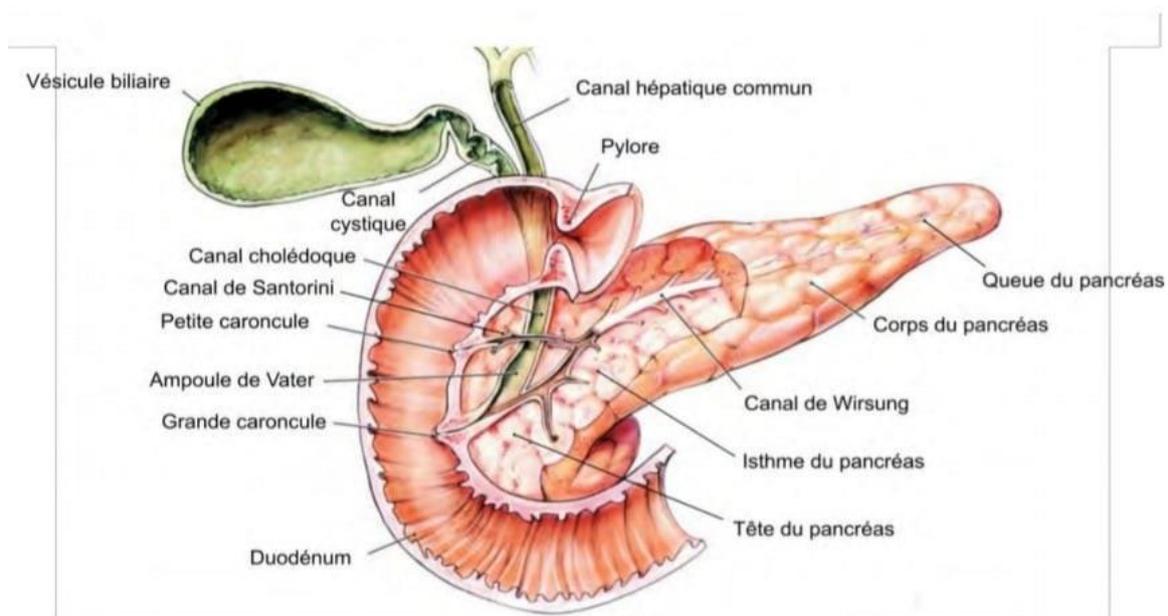


Figure 01 : Anatomie structurelle du pancréas (<http://encryptedtbn0.gstatic.com/images?>)

I.3. Mécanismes de régulation de la glycémie

Les îlots de Langerhans qui constituent les régions endocrines du pancréas, sécrètent dans le sang deux hormones protéiques aux actions antagonistes : l'insuline, sécrétée par les cellules β , et le glucagon, sécrété par les cellules alpha. Ces hormones agissent sur les cellules munies des récepteurs spécifiques, notamment au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux, importants consommateurs de glucose (**Youssef, 2007**).

L'insuline favorise la consommation cellulaire du glucose. Elle active les enzymes de la glycogénogenèse dans les cellules hépatiques et musculaires, et celles de la lipogenèse dans le tissu adipeux. Inversement, elle inhibe les enzymes de la glycogénolyse. L'insuline a donc une action hypoglycémiant et c'est la seule dans ce cas (**Kebiéche,2009**).

Le glucagon, lui, est justement une hormone hyperglycémiant (il n'est pas le seul : glucocorticoïdes, adrénaline, etc.). Il agit uniquement sur le foie où il active la glycogénolyse et la libération de glucose. La sécrétion des hormones pancréatiques dépende de la glycémie. Les cellules du pancréas endocrines sont en effet sensibles au glucose sanguin et ajustent la production des hormones en conséquence. A jeûne, le glucagon prédomine et le foie libère le glucose nécessaire au fonctionnement de l'organisme. Si la glycémie diminue, en cas d'exercice physique par exemple, la sécrétion de glucagon est activée et le foie libère davantage de glucose. Au moment de repas, l'augmentation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline et le foie stock le glucose en excès (**Masseboeuf, 2010**).

Par le jeu de ces deux actions antagonistes sur les effecteurs, la glycémie est maintenue autour de 1g.l-1. L'homéostat glycémique constitue un modèle de boucle de rétroaction négative (toute variation de la valeur de consigne déclenche en retour action de sens opposé qui la corrige). Le foie est responsable de 20 % de la dépense énergétique totale de repos. De plus, le foie possède la totalité de l'équipement enzymatique lui permettant d'effectuer la synthèse de glucose à partir de nombreux précurseurs, acides aminés (alanine, glutamine) ou hydrates de carbone (glycérol, fructose, sorbitol) et sa libération du fait de l'existence d'une activité glucose 6-phosphatase.

Pour les macronutriments, la capacité de stockage concerne principalement le glycogène. (**Xavier, 1999**). Le glucose, une fois absorbée par la membrane de la cellule hépatique est transformé en glucose-6-phosphate par une glucokinase. Le glucose est alors stocké sous forme de glycogène. Le métabolisme du glycogène est assuré par deux enzymes, la phospho-glucosyltransférase et le glycogène synthétase intervenant respectivement dans la dégradation et la synthèse du glycogène. Ces deux enzymes agissent par l'intermédiaire des mécanismes qui sont sous la dépendance des variations AMP cyclique cellulaire.

Le glucagon, hormone peptidique synthétisée par les cellules α pancréatiques, qui est une hormone hyperglycémiant. C'est un facteur antagoniste de l'insuline. Cette hormone agit en stimulant la glycogénolyse hépatique, et les catécholamines surtout l'adrénaline la stimulent également par le biais d'une adénylcyclase qui augmente la concentration, d'AMP cyclique (**Masseboeuf, 2010**).

I.4. Etude analytique de la régulation hormonale

I.4.1. Phénomènes énergétiques et contrôle hormonal

L'une des hormones est anabolisante : le glucagon et, plus accessoirement, les catécholamines, l'hormone de croissance, le cortisol (**Halabi et al., 1986**).

I.4.1.1. Insuline

Elle agit au niveau des tissus périphériques et au niveau du foie

❖ Au niveau des tissus périphériques :

- Elle a une action sur le métabolisme glucidique. Lipidique et protidique :
- Elle augmente la perméabilité cellulaire au glucose pour la plupart des cellules. En particulier celles des muscles et du tissu adipeux (par contre, ce qui les protège en cas de carence insulinaire) (**khalt et al., 1986**).

Elle augmente ainsi :

- La captation du glucose au niveau des muscles et son stockage sous forme de glycogène (glycogénèse).
- La captation du glucose au niveau du tissu adipeux, où il est transformé en résidus incorporés aux triglycérides.
- Elle a une action anti-lipolytique très importante au niveau du tissu adipeux
- Elle augmente la captation des acides aminés au niveau des muscles et la synthèse protéique
- Elle augmente l'utilisation périphérique des corps cétoniques éventuellement produits par le foie (**Maunand, 2002**).

❖ Au niveau du foie :

- Augmente la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène.
- Freine la néoglycogénèse et la glycogénolyse hépatique
- Freine la cétoxygénèse.

Si l'on considère dans son ensemble le rôle énergétique de l'insuline, on peut dire que :

- C'est une hormone anticatabolisante freinant la lipolyse et la glycogénolyse.
- C'est une hormone anabolisante qui permet la mise en réserve des substances énergétiques (**khalt et al., 1986**)

Si l'on considère son action sur la concentration des substances énergétiques dans le milieu extracellulaire :

- Elle augmente la sortie du glucose du milieu extracellulaire et freine son entrée dans celui-ci : elle est donc hypoglycémisante
- Elle freine également l'entrée des acides gras libres (AGL) et des corps cétoniques dans le milieu extracellulaire et accélère leur sortie. Mais, au moment des repas, sa

sécrétion est anticipée, avant même l'évaluation de la glycémie, par un double mécanisme, hormonal et nerveux.

- Hormonal : sécrétion des hormones gastro-intestinales (gastrine, sécrétine, cytokinine, pancréozymine, entéroglucagon)
- Nerveux : stimulation directe des cellules β par le système nerveux végétative (Caroline, 2009).

I.4.1.2. Glucagon

Comme l'insuline, son action sur les tissus périphériques et sur le foie (Khalt et al ,1986)

❖ Au niveau des tissus périphériques

Le glucagon a un rôle lipolytique permettant la mobilisation des acides gras libres.

❖ Au niveau du foie

Il augmente la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la cétogenèse le glucagon est donc une hormone catabolisante, lipolytique et glycogénolytique favorisant l'entrée des combustibles énergétiques dans le milieu extracellulaire. Il a un rôle vital dans le maintien de la production énergétique hépatique dans les périodes interprandiales (Caroline,2009).

Sa sécrétion est stimulée :

- Par l'hypoglycémie ou, plutôt, par la baisse de la concentration glucosée à l'intérieur des cellules alpha.
- Par les acides aminés.(Maunand,2002).

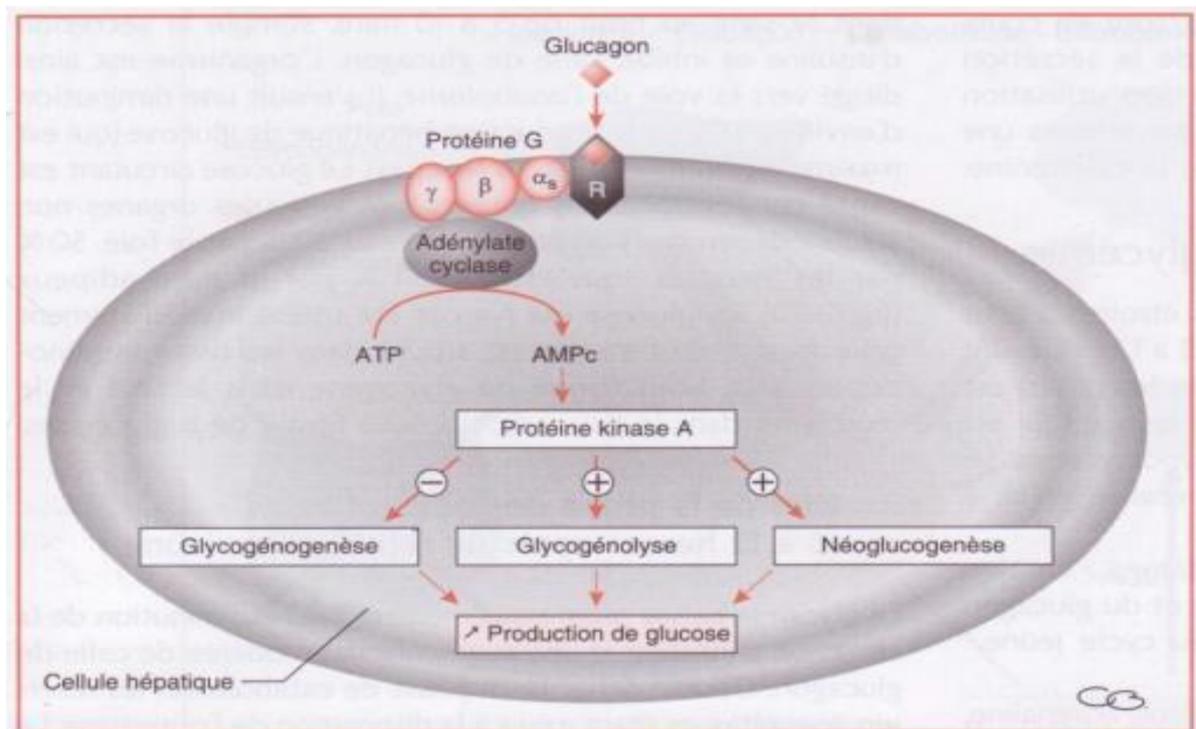


Figure 03: Mécanisme d'action cellulaire du glucagon dans la cellule (Guénard, 2009).

I.4.1.3. Somatostatine

Elle freine la mobilité intestinale. La sécrétion des hormones gastro-intestinales, de l'insuline et du glucagon. Elle a un rôle d'amortisseur. Evitant les variations brutales de la glycémie (**Caroline,2009**).

I.4.2. Interrelation insuline-glucagon

Il faut noter les interrelations entre insuline et glucagon, le glucagon stimule la sécrétion insulinaire : ainsi, lors d'un repas mixte, le glucagon sécrété grâce aux acides aminés, augmente certes la production hépatique du glucose, mais il n'y a pas d'hyperglycémie, car il stimule l'insulino-sécrétion et le glucose libéré est stocké dans les cellules (**Maunand,2002**).

L'insuline freine la sécrétion de glucagon : ainsi, lors d'une charge en glucose, il n'y a pas hyperglycémie, à la fois par augmentation de la captation périphérique du glucose (en raison de la sécrétion anticipée d'insuline), et par diminution de sa production hépatique (en raison de la baisse du glucagon) (**Maunand, 2002**).

I.5. Diabète

I.5.1. Définition de diabète

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe, dans un véritable syndrome, plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). L'hyperglycémie chronique est la cause principale de la survenue des complications dégénératives de la maladie diabétique mais celles-ci sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeun $> 1,26 \text{ g/l}$ ou $> 2\text{g/l}$ quel que soit l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques (**Michel, 2001**). Il faut distinguer le diabète sucré de deux autres affections qui, malgré le terme commun de diabète. Sont tout à fait différentes, et au cours desquelles la glycémie est normale :

- Le diabète insipide : dû à un déficit en hormone antidiurétique, entraînant un manque de réabsorption de l'eau au niveau du tube rénal. Il est caractérisé par une polyurie et une polydipsie chronique.
- Le diabète rénal : dû à un abaissement du seuil rénal du glucose. Il est caractérisé par une glycosurie. (**Maunand, 2002**).

I.5.2. Classification étiologique des diabètes

La classification étiologique des diabètes sucrés proposée par American Diabètes Association (ADA) et l'OMS. Actualise en fonction des données scientifiques récentes, celle du National Diabètes Data Group (**Magnane et al.,2005**).

I.5.2.1 Diabète type 1 (DID : diabète insulino-dépendant)

Il correspond à la destruction de la cellule β aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types :

- Le diabète de type 1 auto-immun au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 B. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules β peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes). D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans (**Dali et al., 2006**).
- Le diabète de type 1 idiopathique correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable (**Dali et al., 2006**).

I.5.2.2 Diabète de type 2 (DIND : diabète non insulino-dépendant)

Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant et associe :

- une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative,
- ou une diminution prédominante de l'insulinosécrétion associée ou non à une insulino-résistance.

Certains facteurs sont liés à l'atteinte par le diabète du type 2. Le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulino-résistance, la prédisposition familiale probablement d'origine génétique, et le risque élevé de complications macro et microvasculaires (**Drouin et al., 1997**).

L'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les sujets hypertendus ou dyslipidémiques (**Chami et al., 2015**).

I.5.2.3. Diabètes de type MODY

Ont été à juste titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires. La catégorie des diabètes de la malnutrition est supprimée, la pancréatopathie fibrocalculeuse est classée parmi les diabètes pancréatiques (**Monnier et al., 2014**).

I.5.2.4. Diabète gestationnel

L'absence de consensus demeure. American Diabetes Association (ADA) persiste à recommander une hyperglycémie provoquée par voie orale à 100 g de glucose selon le test d'O'Sullivan après dépistage à l'aide d'une charge de 50 g. L'OMS recommande une hyperglycémie provoquée par voie orale classique à 75 g de glucose avec prélèvements à jeun et à 2 h. Chez les patientes qui présentent des niveaux glycémiques de type diabète ou intolérance au glucose, on portera le diagnostic de diabète sucré gestationnel. Une hyperglycémie provoquée par voie orale de contrôle devra être pratiquée 6 semaines au moins après l'accouchement. Un dépistage sélectif du diabète gestationnel est recommandé plutôt qu'une recherche systématique. (**Drouin et al 2006**).

I.6. Diabète type 2

Le diabète sucré de type 2 est, comme la plupart des maladies, est une affection qui dépende à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces derniers, deux sont au premier plan : l'âge et les états de surcharge pondérale. Le vieillissement des populations et la progression inexorable du surpoids et de l'obésité dans tous les pays du monde ont déjà conduit à une « épidémie » de diabète sucré. (**Monnier et al., 2014**).

I.6.1. Définition

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Le diabète de type 2 représente 90% des diabètes rencontrés dans le monde. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité. Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes. Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais aussi chez l'enfant (**OMS, 2016**).

I.6.2. Facteurs de risque

Beaucoup d'études ont établi des associations entre plusieurs facteurs de risque et le DT2 : le surpoids (**Shai et al., 2005**), des niveaux anormaux de lipides (**Krauss, 2014**), l'hypertension (**Lunetta et al., 2006**), le tabagisme (**Besingi et Johansson, 2015**), l'alimentation (**Montonen et al., 1997**), l'inactivité physique (**Nelson, 2005**), la sédentarité (**Georg, 2016**), les antécédents familiaux de diabète (**Fletcher, 2015**), un prédiabète ou un diabète gestationnel (**Weber-Lehmann et al., 2006**), l'inflammation (**Spranger et al., 2001**), l'environnement intra-utérin (**Debelea et al., 1998**), l'âge (**Fletcher, 2003**), le sexe (**Meisinger et al., 2005**), l'ethnicité (**Shai et al., 2006**) et le statut socioéconomique (**Kivimaki et al., 2015**) sont les plus fréquemment documentés.

L'épidémie globale de DT2 est en partie liée aux taux de surpoids et d'obésité parmi les adultes, mais aussi chez les enfants. En effet, plus de 50% des patients atteints de diabète de type 2 sont obèses et plus de 30% en surpoids.⁹⁹ Le surpoids et l'obésité sont les meilleurs prédicteurs du DT2 et cet effet est plus important chez les jeunes adultes. En effet, la prise de poids chez le « jeune » adulte (25-40 ans) implique un risque de DT2 plus grand et l'âge de début semble précoce par rapport à une prise de poids après 40 ans. (**Schienkiewitz, 2002**). Une des hypothèses est que le dépôt de graisse dans le foie et dans le pancréas favorise le développement d'une insulino-résistance hépatique et le dysfonctionnement de la cellule β . (**Tushuizen et al., 2001 ; Lee et al., 2003**).

Une hypothèse récente implique le développement intra-utérin. C'est une période critique durant laquelle le milieu intra-utérin peut affecter négativement le développement foetal par des modifications épigénétiques (**Pollin, 1997**). Ces modifications impliquent notamment la méthylation de l'ADN et des histones sans changer la séquence d'ADN, mais son expression. Ainsi, un faible poids de naissance est associé à un risque augmenté de développer un DT2. (**Hales et al., 2001**). Une des hypothèses est que ce faible poids de naissance est dû à une malnutrition/sous-nutrition qui implique le développement d'un phénotype « économe » où le métabolisme du glucose est altéré (**Heles et Barker, 2003**) Ce phénomène serait accentué dans le cas où l'environnement inverse (surabondance alimentaire) serait présent durant le développement de l'enfant impliquant un gain de poids rapide. (**Silverman, 2000 ; Oken, 2002**). Le milieu intra-utérin peut aussi :

Être modifié lors d'un diabète gestationnel, les femmes avec un diabète gestationnel ont un risque 7 fois élevé de développer un DT2 comparé à des femmes qui n'ont pas d'hyperglycémie durant leur grossesse. (**Bellamy, 2003**) De plus, ces expositions foetales à une

hyperglycémie maternelle prédisposent l'enfant à un développement précoce d'un DT2. (**Pettitt et al., 1986**). Le mécanisme biologique pourrait passer par une modification de la méthylation de certains gènes et augmenterait la susceptibilité de développer un DT2 (**Nilsson, et al., 2005**), mais aussi d'autres maladies complexes telles que l'obésité (**El Hajj et al., 2006**), des maladies métaboliques (**Ruchat et al., 2009**) des complications cardiovasculaires (**West, 2009**), et même du cancer (**Nohr et al., 1996**).

Enfin, d'autres facteurs ont été associés indépendamment avec le risque de DT2. On peut citer le taux de vitamine D (**Gagnon et al., 2014**), la dépression (**Pan et Lucas, 2014**), ou l'utilisation d'antidépresseurs (**Bernard et al., 2014**), le stress au travail (**Huth et al., 2003**) et les troubles du sommeil. En lien avec les troubles du sommeil, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est lié au développement du diabète. (**Kendzierska et al., 2009**) Suivant la sévérité du syndrome, les patients ont entre 23 et 30% d'augmentation du risque de développer un diabète qui pourrait être lié à la désaturation en oxygène, la privation de sommeil (diminution du temps de sommeil paradoxal) et au rythme cardiaque moyen plus élevé. Egalement lié aux troubles du sommeil, un travail posté augmente de 9% le risque de développer un diabète et de 37% uniquement chez les hommes. (**Gan et al., 2009**).

D'autres études suggèrent un rôle potentiel des toxines environnementales comme les perturbateurs endocriniens et des particules dans l'air. Parmi ces contaminants environnementaux, on peut citer les polychlorobiphényles (PCBs), les composés organochlorés (OC), les pesticides, le bisphénol A, les phtalates et tout dernièrement l'acide perfluorooctanoïque (PFOA). (**Lind, et al., 2005**).

I.6.3. Causes génétiques des formes communes

Si des facteurs environnementaux sont mis en cause dans le développement du diabète, la part de génétique héritable joue également un rôle. L'héritabilité est définie comme la proportion de variation phénotypique dans une population qui est attribuable à la variation génétique entre les individus. Une façon indirecte de montrer qu'un caractère est héritable est de calculer le risque de développer une maladie et de comparer les risques de patients dont les parents sont atteints par rapport au risque dans une population générale. Ainsi, un enfant a 35% de chance de développer un diabète si un parent est atteint (et davantage si c'est la mère plutôt que le père) et 70% si les deux parents sont atteints en comparaison d'environ 10% dans la population générale. (**Kobberling et Tillil, 2014**), (**Group et al., 2014**). Cependant, ce risque est déterminé par des facteurs de risque génétiques et environnementaux ce qui ne permet pas de séparer ces deux composantes. Le caractère héritable du diabète et d'autres maladies peut être estimé de façon assez précise par les études de jumeaux monozygotes et dizygotes. L'hypothèse principale est

que les jumeaux partagent le même environnement prénatal et postnatal., et que la part génétique similaire est de 100% pour les jumeaux monozygotes et de 50% pour les jumeaux dizygotes. Les estimations d'héritabilité du DT2 sont d'environ 70% chez les jumeaux monozygotes et de 20-30% chez les jumeaux dizygotes. (Newman et al., 2016), (Kaprio et al., 2014). Cette mesure de l'héritabilité est variable selon les études et s'expliquent par différents biais comme l'âge (Poulsen et al., 2015) ou encore le caractère génétique pas si unique chez les jumeaux monozygotes (Nilsson et al., 2014 ; Weber-Lehmann et al., 2003). La contribution exacte de la part génétique reste à déterminer dans le DT2. En effet, alors que les allèles HLA expliquent jusqu'à 50% des cas d'agrégation familiale du diabète de type 1. (Ounissi-Benkalha et Polychronakos, 2003), aucun locus majeur de susceptibilité au diabète de type 2 n'a été trouvé.

I.6.4. Physiopathologie de diabète type 2

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie (Kaprio et al., 2014).

I.6.4.1. Phénomène d'insulinorésistance

L'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral. Elle se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique. En pratique clinique, la quantification du caractère androïde par des mesures anthropométriques simples (tour de taille, rapport tour de taille / tour de hanches) fournit une évaluation indirecte, mais fiable, du niveau d'insulinorésistance (Kaprio et al., 2014).

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2. L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle, succède à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

- ✓ anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.
- ✓ anomalie de la transmission post-réceptrice Défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur (Newman et al., 2016).

L'insulinorésistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulino-dépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie post-prandiale. La correction de l'hyperglycémie permet d'améliorer, au moins partiellement cette situation d'insulinorésistance, ce qui signifie que l'hyperglycémie en elle-même accentue l'insulinorésistance (**Newman et al., 2016**)

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun. En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à faire augmenter la glycémie (**Newman et al., 2016**) .

I.6.4.2 Anomalies de l'insulinosécrétion

a. Anomalies cinétiques et quantitatives

Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule bêta pancréatique. La réponse insulinique à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases :

- ✓ une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus
- ✓ diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie contemporaine. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule bêta est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par exemple). D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie (**Newman et al., 2016**).

b. Anomalies qualitatives

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule bêta pancréatique à partir d'une pro-hormone nommée pro-insuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (pro-insuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Il existe chez tous les patients diabétique de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales(**Gourdy et al., 2008**). :

- ✓ la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%)
- ✓ l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%)

Le diabétique de type 2 présente donc de façon constante une insulino-pénie relative qui participe au développement de l'hyperglycémie. (**Gourdy et al., 2008**). Le rôle du déficit de l'insulinosécrétion, ainsi que l'interface entre insulino-pénie et insulino-résistance jusque-là non élucidée, sont actuellement mieux compris. Chez des sujets sans prédisposition génétique à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulino-résistance est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale. En revanche, chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc.

Ce mécanisme d'adaptation est appelé phénomène de compensation de l'insulino-résistance par la cellule β , et c'est sa défaillance qui est à l'origine du diabète de type 2. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité (**Guillausseau et al., 2013**).

I.7. Traitement

Les diabétiques peuvent espérer mener une vie active, autonome et dynamique sans aucune limitation(**Guillausseau et al., 2013**). Il reste important de respecter certains principes de base, en particulier en ce qui concerne :

- ✓ Un régime alimentaire approprié
- ✓ L'adoption d'un mode de vie actif.
- ✓ La surveillance des glycémies capillaires.

Aucun traitement ne permet de guérir définitivement le diabète. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire(**Guillausseau et al., 2013**). L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement, et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent prescrire un ou plusieurs des médicaments antidiabétiques, qui ont tous pour effet de diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler. Par exemple :

- ✓ **La metformine** : Son action permet de diminuer la résistance à l'insuline, ce qui aide l'organisme à utiliser plus efficacement le glucose, sans risque d'hypoglycémie. Elle favorise aussi la perte de poids.
- ✓ **Les médicaments augmentant la sécrétion d'insuline** : Ils stimulent directement la production d'insuline par le pancréas par différents mécanismes. Ils sont très efficaces pour contrôler la glycémie, mais avec le risque potentiel de causer des hypoglycémies.
- ✓ **Les thiazolidinédiones** : une classe de médicaments qui améliore la glycémie en diminuant la résistance à l'insuline (**Schlienger, 2013**).

I.8. Complication de diabète type 2

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications qui procèdent de mécanismes complexes associant hyperglycémie, insulino-résistance, inflammation de bas-grade et athérogènes accélérée (**Schlienger, 2013**).

Les complications de diabète à long terme sont de deux types, micro vasculaire dite microangiopathie et macrovasculaire ou appelée macroangiopathie (**Guillet, 2010**).

I.8.1. Microangiopathie diabétiques

L'apparition de ces complications est corrélée à la durée d'exposition à l'hyperglycémie chronique et à son taux, qui atteint essentiellement trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique (**Dekkar, 2012**).

I.8.1.1. Rétinopathie diabétique

C'est complication chronique de l'hyperglycémie, elle a pu être précédée par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée (**Young, 2007**). Cette microangiopathie est due à l'épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens suivi d'une diminution des péricytes et d'une diminution de nombre de cellules endothéliales, ce qui engendre une dilatation capillaire, la formation de micro-anévrysmes et une occlusion des capillaires rétiens. L'occlusion étendue des capillaires rétiens, puis des artéioles rétiennes aboutit à une ischémie rétinienne (**Baalbaki, 2012**).

I.8.1.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est souvent d'origine mixte. Elle est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale. Son histoire naturelle peut être infléchie par un strict contrôle métabolique et une correction précoce de la micro albuminurie. C'est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire (**Young, 2007**),

elle-même conséquence d'un déséquilibre entre une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole afférente (**Fronfrède, 2013**).

I.8.1.3. Neuropathie diabétique

Il s'agira d'une poly neuropathie sensitive touchant la partie distale des membres inférieurs et ayant tendance à s'étendre vers la racine des membres. Les troubles végétatifs sont souvent associés aux troubles sensitifs, mais les déficits moteurs sont rares et tardifs. Les principales complications de ces formes sont les troubles trophiques des pieds et les douleurs neuropathiques (**Gérard, 2009**). Comme pour la rétinopathie, l'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux mais il peut exister des neuropathies sans rétinopathie (**Schlienger, 2014**).

I.8.2. Macroangiopathies diabétiques

Les complications macroangiopathiques constituent le plus important facteur de mortalité des patients diabétiques, elle est à l'origine des complications les plus graves du diabète. Elle touche les gros artères (**Dekkar, 2012**). On distingue parmi lesquelles :

I.8.2.1. Athérosclérose

L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaire, de calibre >200 micron. Elle est qualifiée de macroangiopathie et se distingue dans le diabète par sa précocité, sa plus grande fréquence et sa sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels et les AVC Ischémique). De plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse du média (**Young, 2007**).

I.8.2.2. Athérome

L'athérome d'installation lentement progressive, caractérisé par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans les artères de gros et de moyen calibre. Cette évolution peut aboutir à des manifestations ischémiques chroniques entrecoupées d'épisodes aigus athérothrombotiques (**Baalbaki, 2012**).

I.8.2.3. Pied diabétique

Le pied est une cible privilégiée du diabète du fait des microtraumatismes par contrainte avec macération et attrition qu'il endure en permanence et du caractère distal de la neuropathie et de l'artériopathie (**Malgrange, 2008**). Concerne la conséquence de la plupart des complications qu'inflige la maladie. Des traumatismes insignifiants peuvent rapidement transformer en ulcère chronique et en gangrène focale se développant sur des tissus fortement compromis par des phénomènes ischémique (**Hennen, 2001**).

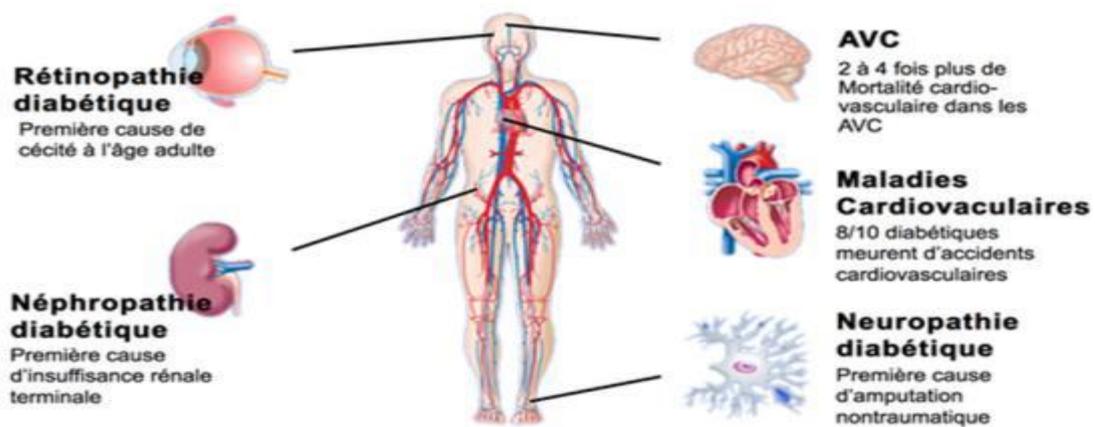


Figure04 : Différentes complications liées au diabète (Geoffrey, 2005).

II. Rétinopathie diabétique

II.1. Anatomie de l'œil

L'œil est l'un des organes les plus perfectionnés du corps humain ; la vue est l'un des sens les plus utilisés par l'homme. Cette sphère mesure environ 2.5cm de diamètre et est contenue dans l'orbite, cavité qui empêche tout mouvement de translation (avant-arrière) tout en permettant la rotation et donc une infinité de mouvements. On appelle ceci le champ visuel ; il peut atteindre 200°. La puissance de l'œil est égale à 59 dioptries. L'œil est constitué de nombreux éléments, dé taillables dans une coupe transversale (**Ousmane 2021**).

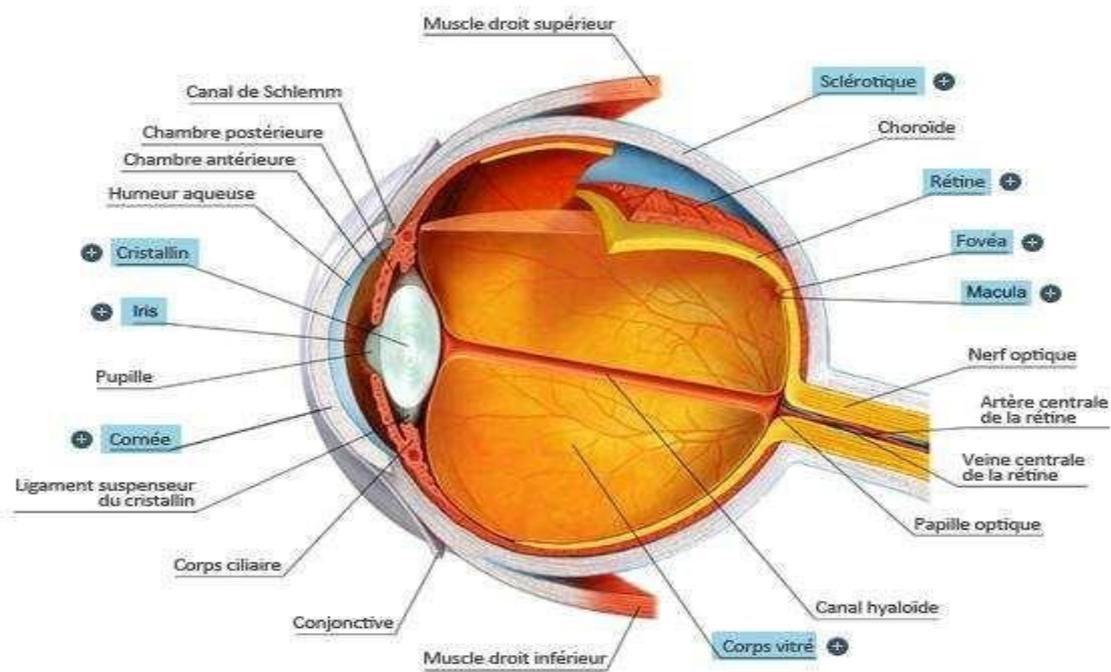


Figure 05 : Coupe transversale de l'œil (Ousmane, 2021)

II.1.1. Partie antérieure

La couche la plus superficielle est la conjonctive ; il s'agit d'une très fine membrane transparente qui recouvre la partie antérieure de l'œil. On aperçoit à travers la cornée l'iris, diaphragme coloré (la couleur étant fonction du taux de mélanine), et la pupille au centre. Ce deuxième diaphragme est noir et voit son diamètre varier en fonction de la quantité de lumière : plus il fera sombre, plus le diamètre sera important pour capter le maximum de lumière et inversement (**Schlienger, 2013**).

C'est l'iris qui fait varier son diamètre grâce à des muscles le dilatateur qui contracte l'iris, dilate la pupille ; c'est la mydriase (en cas d'excitation d'un des sens, dans l'obscurité, lors de coma ou mort, chez les diabétiques, les épileptiques, les consommateurs de cocaïne, les

patients atteints de glaucome). Le sphincter qui diminue le diamètre de la pupille ; c'est le myosis (lorsqu'il y a beaucoup de lumière, passage de la vision de loin à la vision de près, chez les consommateurs de dérivés morphiniques (**Schlienger, 2013**)).

II.1.2. Tuniques de l'œil

L'œil est tapissé de plusieurs feuillets, appelés tuniques. De manière centripète, nous trouvons :

- **La Sclérotique** : Blanc de l'œil, la tunique la plus externe est une coque de tissu conjonctif fibreux, opaque, peu vascularisée, qui assure le rôle de protection de l'œil. Elle constitue le pourtour de l'œil et se prolonge au niveau antérieur par la cornée, partie la plus bombée de l'œil ; c'est une membrane transparente très innervée donc très sensible. La transparence de la cornée est nécessaire à une bonne vision. Il s'agit en réalité d'une première lentille convexe dont la puissance est de 42 dioptries. La frontière entre la cornée et la sclérotique s'appelle le limbe. Sur cette tunique, se logent les muscles oculomoteurs. Au niveau postérieur, un orifice permet le passage de la tête du nerf optique, appelée papille (**Ousmane 2021**).
- **L'Uvée** : Elle est également appelée tunique vasculaire ou tunique intermédiaire et comprend : la choroïde, le corps ciliaire et l'iris.
- **La Choroïde** : une couche très pigmentée, donc riche en mélanocytes, qui constitue la chambre noire de l'œil ; elle est richement vascularisée et assure donc la nutrition de l'iris et de la rétine.
- **Le corps ciliaire** : il prolonge la choroïde sur la face antérieure. Constitué principalement de muscles lisses, il permet la sécrétion d'humeur aqueuse par les procès ciliaires (cellules non pigmentées du corps ciliaire) et l'accommodation grâce au muscle ciliaire dont la contraction modifie la forme du cristallin.
- **La rétine** : Il s'agit de la tunique la plus interne. Ce tissu sensoriel transforme le flux lumineux en influx nerveux. Elle tapisse le fond de l'œil et est très fragile ; elle compte seulement 10 couches de cellules. Parcourue de petits vaisseaux, elle se constitue de millions de cellules nerveuses photo réceptrices, les cônes (6-7 millions, vision diurne et colorée, plus concentrés au centre) et les bâtonnets (130 millions, vision crépusculaire et noir et blanc). La macula est une région particulière de la rétine ; c'est une dépression située sur l'axe optique qui concentre le maximum de cônes et permet donc une vision très précise. La fovéa, ou tâche jaune, est la partie centrale de la macula ; c'est elle qui donne la vision la plus précise (arrivée directe des rayons

lumineux avec le moins d'interférences et la plus forte densité de photorécepteurs) et qui nous permet de fixer un objet.

D'un point de vue histologique, la rétine est constituée de trois types cellulaires : des cellules épithéliales pigmentées, des cellules de soutien des neurones (cellules de Muller) et des neurones (photorécepteurs, cellules ganglionnaires et neurones intégrateurs). Ces cellules se répartissent sur 10 couches :

- Couche 1 : cellules épithéliales pigmentées
- Couche 2 : neurones photorécepteurs
- Couche 3 : membrane limitant externe
- Couche 4 : corps cellulaires des photorécepteurs
- Couche 5 : ou couche plexi-forme externe, connexions entre les photorécepteurs et les neurones intégrateurs
- Couche 6 : corps cellulaires des neurones intégrateurs
- Couche 7 : ou couche plexi forme interne, connexions entre les neurones intégrateurs et les cellules ganglionnaires
- Couche 8 : ou couche ganglionnaire, corps cellulaires des cellules ganglionnaires
- Couche 9 : ou couche des fibres optiques, fibres des cellules ganglionnaires qui rejoignent le nerf optique
- Couche 10 : membrane limitant interne (sépare rétine et corps vitré).

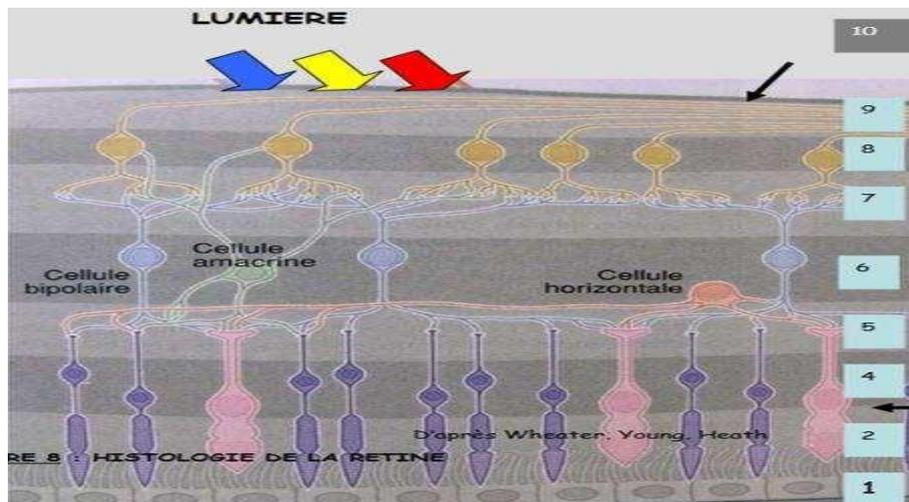


Figure 06 : Histologie de la rétine (Ousmane 2021)

II.1.2. Structures internes

II.1.2.1. Humeur aqueuse

La partie antérieure de l'œil est divisée en deux chambres par la pupille : la chambre antérieure et la chambre postérieure.

La chambre antérieure est délimitée par l'iris et la cornée.

La chambre postérieure est délimitée par l'iris et le cristallin.

On y trouve l'humeur aqueuse qui assure la nutrition de l'iris mais aussi la régulation de la pression intraoculaire et le maintien de la forme de l'œil. Ce liquide transparent est continuellement renouvelé, est produit par les procès ciliaires (cellules non pigmentées du corps ciliaire). Elle passe de la chambre postérieure à la chambre antérieure par la pupille et est éliminée au niveau de l'angle irido-cornéen par le canal de Schlemm en passant au travers d'une membrane perforée : le trabéculum. (SNOF.2012. in Ousmane 2021)

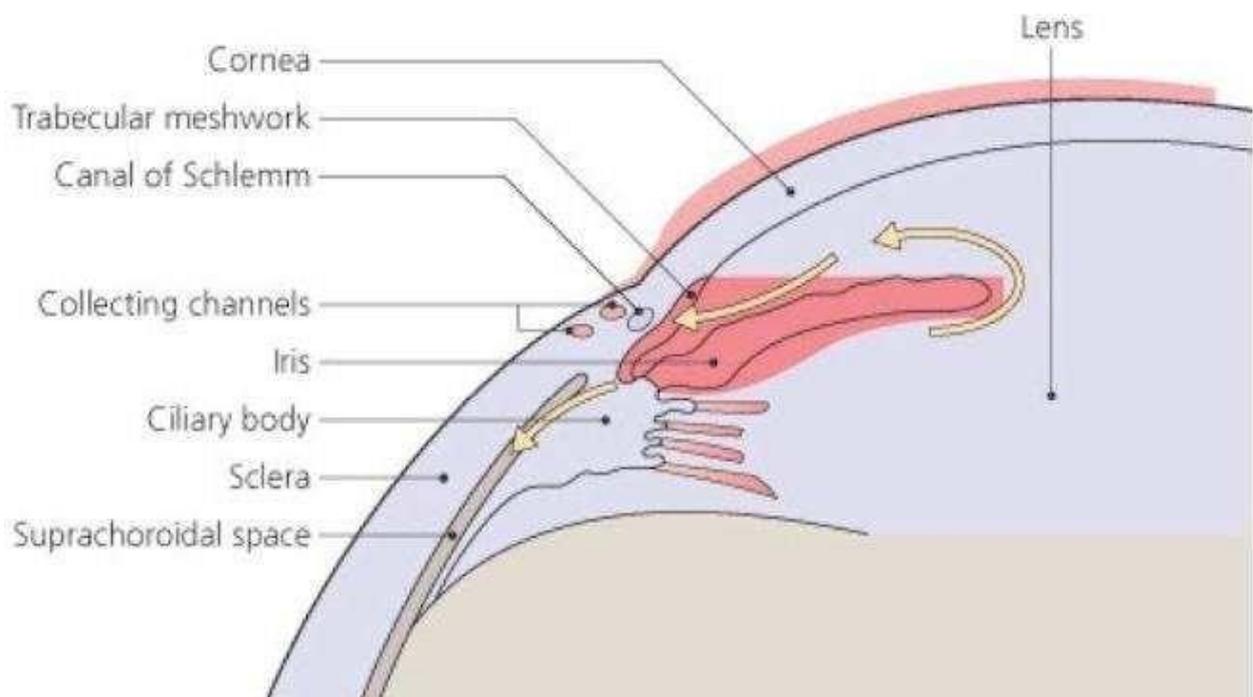


Figure 07 : Sécrétion de l'humeur aqueuse (Ousmane 2021)

II.1.2.2. Cristallin

Le cristallin est entouré d'une capsule qui le relie au corps ciliaire par la zonule de Zinn. Il s'agit d'une deuxième lentille biconvexe transparente, de 16 dioptries de puissance. Cette puissance varie selon sa courbure ; le cristallin permet d'accommoder la vue. Une perte d'élasticité liée à l'âge entraîne une presbytie ; une opacification du cristallin entraîne la cataracte (Ousmane 2021).

II.1.2.3. Corps vitré

Derrière le cristallin se trouve le corps vitré, tissu conjonctif transparent qui occupe 90% du volume de l'œil et permet d'amortir les chocs, de maintenir la rétine en place et d'ajuster la

pression intraoculaire. Il est formé d'eau en majorité, de glycosaminoglycanes et de collagène. Il est recouvert d'une membrane : la hyaloïde. (**Ousmane 2021**).

II.1.2.4 .Nerf optique

Le nerf optique transmet l'information au cerveau. En effet, toutes les fibres optiques de l'œil convergent vers un point précis de la rétine : la papille. Il en est de même pour les vaisseaux sanguins. C'est donc un point de l'œil qui ne voit pas ; on l'appelle la tâche aveugle. Les fibres optiques forment le nerf optique. Les nerfs optiques des deux yeux se croisent au niveau du chiasma optique mais seule une partie des fibres optiques s'entrecroise. (**Ousmane 2021**)

II.1.2.5. Vascularisation

Deux systèmes vasculaires séparés sont impliqués dans l'apport des substrats énergétiques et d'oxygène au niveau de l'œil. Chez les mammifères supérieurs notamment chez l'homme et la plupart des primates la rétine est vasculaire jusqu'à l'OraSerrata (bord denté de la rétine). Les artères rétinienne et choroïdienne proviennent toutes deux de l'artère ophtalmique, cependant les systèmes vasculaires de la rétine et de la choroïde présentent des particularités morphologiques bien distinctes.

a. Vascularisation rétinienne

Le réseau artériel rétinien provient de l'artère centrale de la rétine, branche de l'artère ophtalmique. L'artère centrale de la rétine longe la face externe du nerf optique et traverse la dure-mère, l'arachnoïde à 10 mm en arrière du globe puis chemine dans l'espace sous arachnoïdienne avant de gagner le centre du nerf optique 2 ou 3 mm en arrière du globe. Elle apparaît à l'intérieur de l'œil au centre de la papille où elle se divise en deux branches principales de 100 µm de diamètre environ, qui se séparent en artérioles et redistribuent dans les quadrants correspondant de la rétine.

Dans environ 25% des yeux une artère cilio rétinienne irrigue une portion de territoire plus ou moins étendue temporellement à la papille. Les artères rétinienne sont des artères terminales : il n'y a pas d'anastomose entre les artères rétinienne et par conséquent pas de possibilité de suppléance artérielle en cas d'une occlusion artérielle. Les artérioles et les veinules sont localisées dans la couche des fibres nerveuses à partir de 5 à 6 µm de diamètre environ se forment et se disposent en deux couches inter communicantes, l'une à la surface dans la couche des cellules ganglionnaires et l'autre plus en profondeur dans la couche nucléaire interne. Le lit

capillaire est disposé en une seule couche dans la zone perifoveolaire et à la périphérie rétinienne. Vers l'extrémité périphérique le réseau capillaire ne s'étend pas au-delà des artérioles et des veinules et s'interpose 1.5 mm en arrière de la partie postérieure des baies et l'OraSerrata. A proximité immédiate de la paroi artériolaire il existe une zone libre des capillaires ceci étant probablement lié à l'absence du développement des capillaires dans un territoire où la pression en oxygène est élevée en raison de la diffusion par les artérioles.

La zone fovéale est également dépourvue de capillaires permettant ainsi aux récepteurs de la zone centrale de la rétine de recevoir la lumière directement sans obstacle susceptible de créer un phénomène de diffusion. Exceptionnellement des capillaires traversent la zone fovéolaire. Dans la région péri papillaire existe une 3^e couche. Les veinules rétiniennes accompagnent en se croisant par endroit les artérioles qui convergent sur la tête du nerf optique et forment les veines centrales de la rétine ; dans la région péri papillaire elles ont habituellement un calibre de 200 micromètres. La veine centrale de la rétine sort de l'œil à travers le nerf optique puis vers la veine ophtalmique qui aboutit au sinus caverneux.

b. Vascularisation choroïdienne

La choroïde comme la rétine est irriguée par des branches issues de l'artère ophtalmique, les artères ciliaires postérieurs (ACP) principales qui sont habituellement au nombre de 2 ; l'une est temporale, l'autre nasale. Dans 35% des cas il existe une artère ciliaire postérieure en supérieure.

Les artères se subdivisent en arrière du globe environ en 10 à 20 courtes branches. Les artères ciliaires courtes postérieures se divisent en un contingent para optique qui irrigue la choroïde péri papillaire et 2 longues branches. Les artères ciliaires courtes postérieures pénètrent la sclère au tour du nerf optique. Le plus souvent en nasale et dans la région maculaire, elles se divisent en artérioles situées au sein de la choroïde externe et forment un réseau de chorio-capillaire dense formant un seul plan proche de la membrane de BRUCH et de l'épithélium pigmentaire. Dès leur passage à travers la sclère il n'existe plus d'anastomose entre les différents capillaires.

Les artères ciliaires courtes postérieures para optiques peuvent former un cercle complet ou très souvent incomplet autour du nerf optique ; le cercle de ZINN HALLER. Les artères ciliaires postérieures longues, une médiane et une latérale après un parcours en partie intra scléral, fournissent à la hauteur de l'OraSerrata des branches qui irriguent la choroïde périphérique sur les méridiens horizontaux. Les artères ciliaires longues antérieures participent à la vascularisation du corps ciliaire et de l'iris. Elles suivent le trajet des muscles droits et entrent

dans l'œil à travers la sclère au niveau des insertions musculaires entraînant la formation du cercle vasculaire dans le corps ciliaire et la racine de l'iris (grand cercle artériel).

Elles envoient des artères récurrentes qui s'anastomosent avec les branches distales des ACP courtes dans la région équatoriale. La circulation choroïdienne est organisée en secteurs artériels fonctionnellement indépendants les uns des autres et en lobules capillaires formées d'unités juxtaposées. La transmission entre les artérioles et capillaires est abrupte dans la choroïde du pôle postérieur où les chorio-capillaires naissent pratiquement à angle droit des artérioles sous-jacentes et sont disposés en un plan unique sous épithélium pigmentaire.

Le réseau choroïdien et le sang de la zone fovéale antérieure sont drainés par des veinules choroïdiennes. Celles-ci confluent dans les golfes des veines vortiqueuses, en général un à deux dans chaque quadrant proche de l'équateur du globe. Les veines vortiqueuses rejoignent la veine ophtalmique après un long trajet au sein du tissu cellulo-graisseux orbitaire ou parfois le long du nerf optique. **(FMPMC-PS)**.

II.2. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la pathologie qui nous intéresse ici. Il s'agit d'une complication microangiopathique du diabète au même titre que les néphropathies ou les neuropathies. Elle fait suite à l'hyperglycémie chronique, trouble qui caractérise cette maladie métabolique. Le mauvais équilibre de la glycémie provoque des occlusions des petits vaisseaux sanguins ce qui entraîne des ischémies rétiniennes (zones non vascularisées). L'organisme compense alors par la production de facteurs de croissance qui sont à l'origine de nodules, de néo vaisseaux, d'œdèmes, qui vont eux-mêmes provoquer une traction sur la rétine et donc un décollement, et qui peuvent être à l'origine d'une diminution de l'acuité visuelle. **(Ousmane 2021)**.

Celle-ci n'apparaît pas toujours et elle est souvent progressive d'où la nécessité de dépister systématiquement cette complication. Le traitement se fait là aussi par photo coagulation au laser, vitrectomie si la situation l'exige. L'injection d'anti-VEGFs ou de corticoïdes se développe de plus en plus. Tous ces aspects vont être étudiés mais il faut garder à l'esprit qu'il existe de nombreuses autres maladies qui touchent la rétine : dégénérescence maculaire liée à l'âge, trou maculaire, décollement de la rétine, maladies génétiques (**Ousmane 2021**).

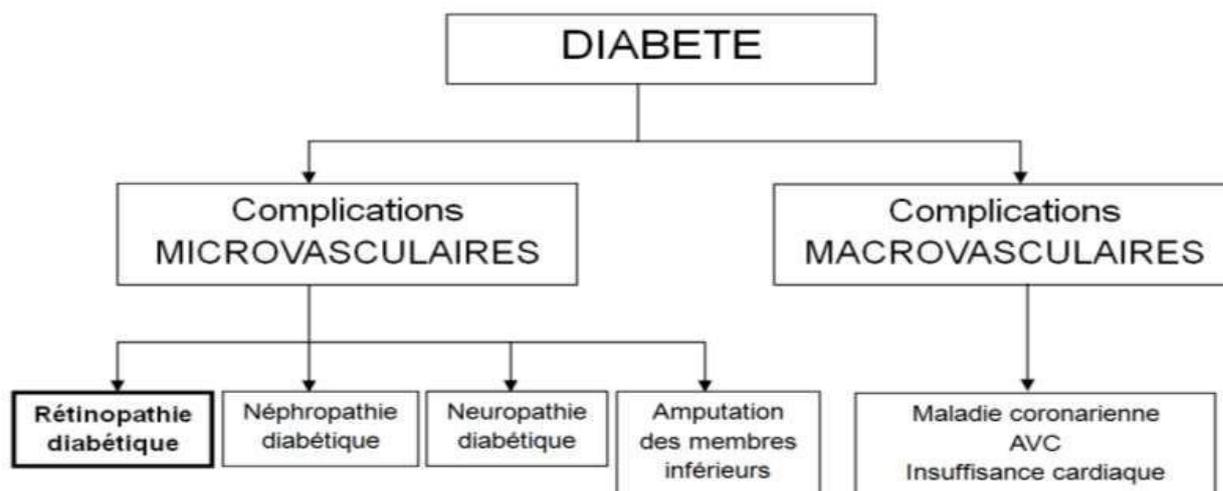


Figure 08 : Les principales complications du diabète (PASCAL M, in Ousmane 2021)

La zone fovéale est également dépourvue de capillaires permettant ainsi aux récepteurs de la zone centrale de la rétine de recevoir la lumière directement sans obstacle susceptible de créer un phénomène de diffusion. Exceptionnellement des capillaires traversent la zone fovéolaire. Dans la région péri papillaire existe une 3^o couche. Les veinules rétiniennes accompagnent en se croisant par endroit les artérioles qui convergent sur la tête du nerf optique et forment les veines centrales de la rétine ; dans la région péri papillaire elles ont habituellement un calibre de 200 micromètres. La veine centrale de la rétine sort de l'œil à travers le nerf optique puis vers la veine ophtalmique qui aboutit au sinus caverneux.

II.2.1. Facteurs de progression de la rétinopathie diabétique

Le diabète est une maladie qui se doit d'être surveillée tout au long de la vie. En effet, le risque d'être atteint par une rétinopathie diabétique est augmenté par un diabète non équilibré, par l'ancienneté de celui-ci mais aussi par l'hypertension artérielle, une normalisation rapide des glycémies et la puberté. Le diabète augmente également certains effets indésirables dans les chirurgies, notamment celle de la cataracte où le syndrome d'Irvin Gass est augmenté, tout comme l'inflammation et le taux d'opacification capsulaire post-opératoires. De même, lors d'une grossesse, le suivi se doit d'être mensuel dans une RD plutôt que trimestriel en raison du risque de complications de la rétinopathie.

II.2.2. Physiologie

La pathogénie de la rétinopathie diabétique est complexe. L'hyperglycémie chronique est à l'origine de plusieurs phénomènes corrélés les uns aux autres et qui aboutissent à l'atteinte oculaire. En effet, on observe notamment une accumulation de Sorbitol, une formation de produits avancés de la glycation (AGEs), l'activation de la protéine kinase C, un stress oxydatif

qui vont aboutir à une réaction inflammatoire de la rétine pouvant entraîner une rupture de la barrière hémato-rétinienne (**Guyot-Argenton**).

On observe alors un épaissement de la membrane basale des capillaires de la rétine puis une perte des péricytes et une raréfaction endothéliale. Ceci aboutit alors à une hyperméabilité et/ou une occlusion des capillaires. En réponse à ce phénomène, les vaisseaux environnants produisent des facteurs de croissance (par exemple le Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) (**Russo**).

II.2.3. Signes cliniques

La rétinopathie diabétique se décline en différents signes cliniques qui permettent d'établir une échelle de gravité de celle-ci.

II.2.3.1. Microanévrismes

Lors d'une atteinte oculaire dans le diabète, la paroi d'un ou plusieurs capillaires rétiens se dilate, nous sommes alors en présence de micro anévrismes. Ils sont les premiers signes de la rétinopathie diabétique et leur nombre signe sa progression.

II.2.3.2. Hémorragies

On peut classer les hémorragies rétiniennes en trois types : punctiformes, en flammèches et en tâches (**Figures 09**).

- Les hémorragies punctiformes sont superficielles, mesurent moins de 200 microns et ont des bords nets.
- Les hémorragies dites en « flammèches » suivent la direction des fibres optiques, en péri papillaire. C'est le plus souvent en rapport avec une rétinopathie hypertensive.
- Enfin les hémorragies en tâches sont de plus grandes tailles, plus profondes, et possèdent des bords irréguliers. Elles se retrouvent au sein ou en bordure de territoires ischémiques et sont les témoins de ce manque d'oxygène.

Ces hémorragies disparaissent spontanément en quelques mois mais l'augmentation progressive de leur nombre témoigne de l'ischémie rétinienne.

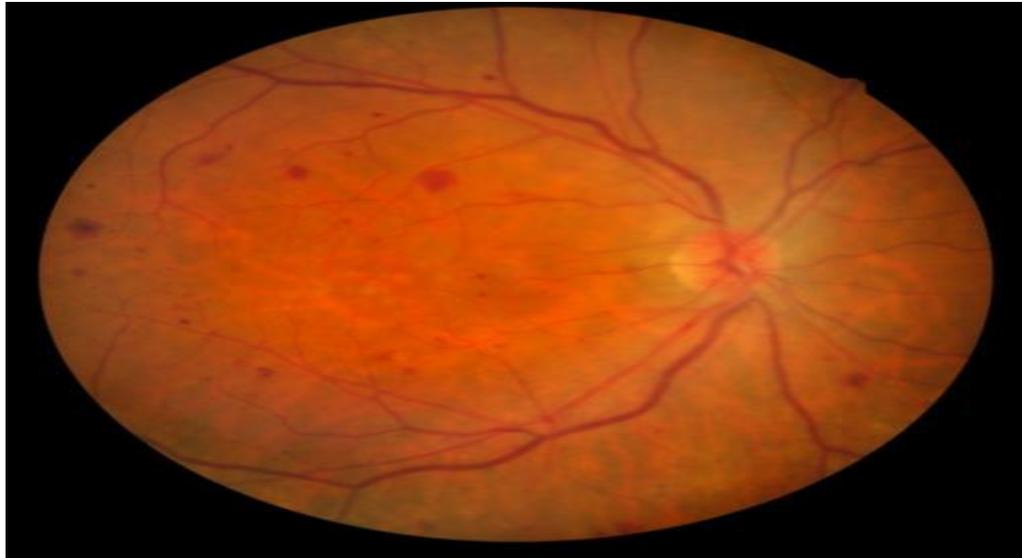


Figure 09 : Différents types d'hémorragies (Magnan,2005)

II.2.3.3. Nodules cotonneux

Les nodules cotonneux témoignent d'une hypoxie aigue focale qui se traduit par un épaissement blanc et une opacification des fibres optiques qui donnent une impression de nuage de coton. Ils sont transitoires, et régressent en quelques semaines ou quelques mois en laissant derrière eux un déficit arciforme des fibres optiques témoignant de l'ischémie.



Figure 10 : Nodules Cotonneux (Magnan,2005)

II.2.3.4. Anomalies Microvasculaires Intra Rétiniennes

Les Anomalies Micro vasculaires Intra Rétiniennes (AMIR) sont des lésions vasculaires rouges, de petit calibre, en bourgeon ou en tortillon, qui témoignent de manière indirecte du manque d'oxygène.



Figure 11 : Anomalies Microvasculaires Intra Rétiniennes (AMIR).

II.2.3.5. Anomalies veineuses

On observe alors, dans les territoires ischémiques, des veines dites « en chapelet » ou « moniliforme », c'est-à-dire des irrégularités de la taille du réseau veineux localisées. Les veines peuvent se dupliquer ou former des boucles.

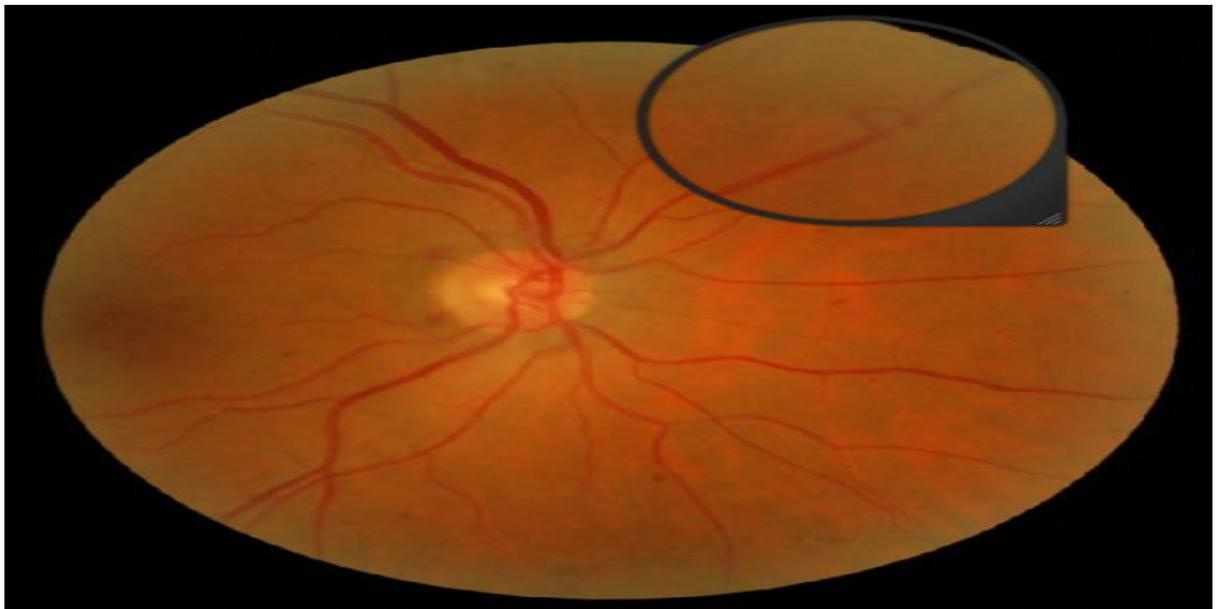
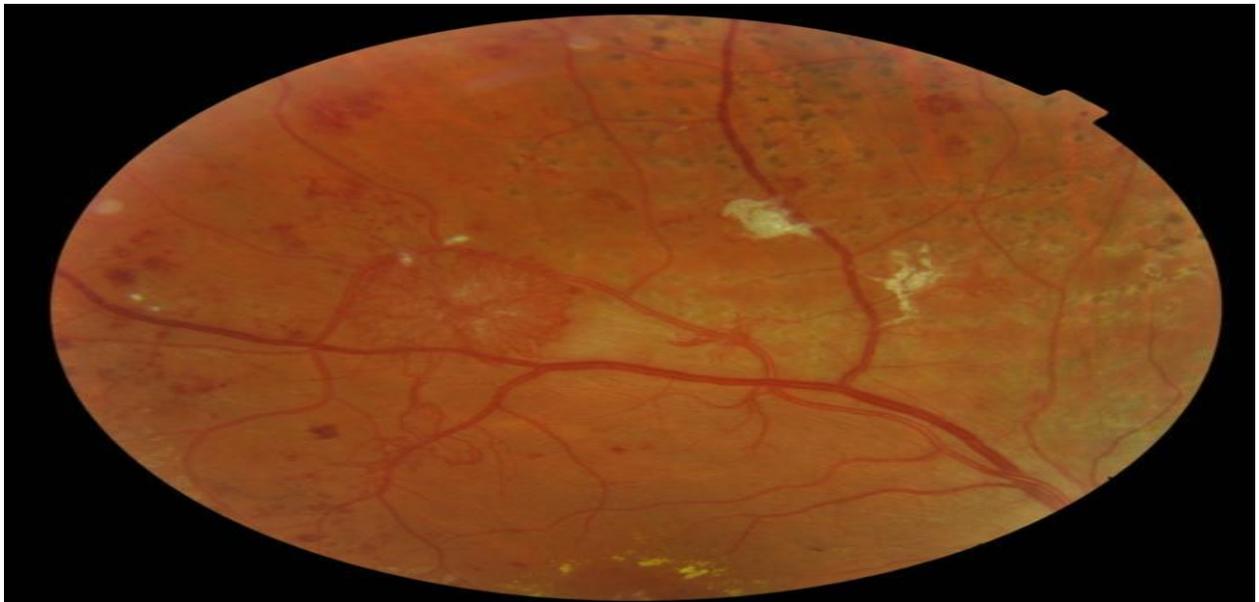


Figure 12: Anomalies veineuses moniliformes (Magnan,2005)

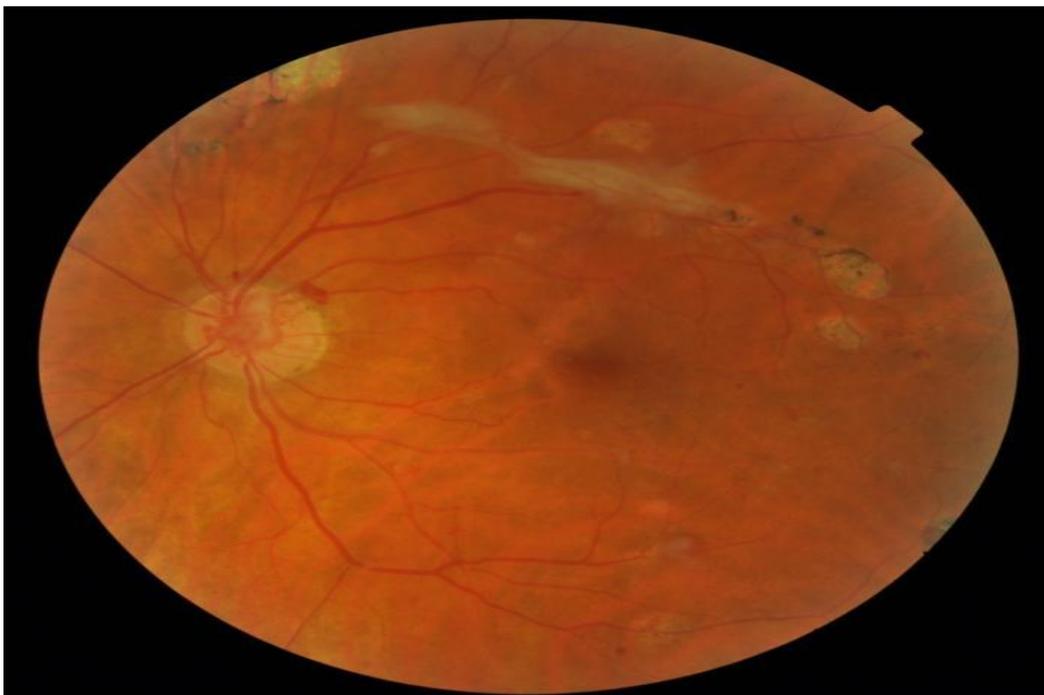
II.2.3.6. Néovaisseaux

En réponse à la souffrance ischémique de la rétine, des proliférations néo vasculaires s'accompagnant de fibrose pré rétinienne vont s'établir. On a un enchevêtrement rouge de vaisseaux en avant de la rétine (pré rétinien) ou de la papille (pré papillaire).

A partir d'un vaisseau afférent, une ramification apparaît et augmente ainsi sa taille initiale à vitesse variable. Ce phénomène est dû aux facteurs de croissance tels que le VEGF. (Vascular Endothelial Growth Factor). (Hofman et al.,2000)



Figuer 13 :Néovaisseau pré rétinien(Hofman et al.,2000)



Figuer 14 : Néovaisseau pré papillaire (Hofman et al., 2000)

II.3. Traitement de la rétinopathie diabétique

Le traitement actuel de la RD repose sur une prise en charge précoce, grâce à un dépistage systématique, la prévention primaire et secondaire par une équilibration optimale de la glycémie et de la pression artérielle, et le traitement par photocoagulation panrétinienne au stade de RD proliférante non compliquée. Cependant, de nouvelles approches thérapeutiques ont été développées, et sont en cours d'évaluation (Wane et al., 2003).

II.3.1. Traitement médical

II.3.1.1. Equilibre des facteurs systémiques

Le traitement médical de la RD est essentiellement celui du diabète. Le traitement le plus efficace de la rétinopathie diabétique (RD) reste l'équilibre des facteurs systémiques, en particulier de la glycémie et de la pression artérielle, qui permet une réduction de l'incidence et de la progression de la RD et la réduction de la fréquence des complications oculaires du diabète qui s'en est suivie (Nathan et al., 2017)

II.3.1.2. Traitements médicamenteux

Il n'existe pas à ce jour de traitement médicamenteux spécifique susceptible d'améliorer ou de ralentir l'évolution de la RD (Wane et al., 2003) .

II.3.2. Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante

II.3.2.1. Photocoagulation au laser : la photocoagulation panrétinienne (PPR).

La photocoagulation panrétinienne (PPR) au laser reste le traitement de référence de l'ischémie rétinienne pré-proliférante et proliférante (Arnal et al., 2017). La PPR doit être débutée dès l'apparition d'une néo-vascularisation prérétinienne et chez certains sujets à risque, au stade de RD non proliférante sévère. (Arnal et al., 2017)

II.3.2.2. Injections intravitréennes d'anti-VEGF

L'adjonction d'injections intravitréennes d'anti-VEGF peut être proposée simultanément à la PPR afin de faire régresser rapidement la néovascularisation irienne. Il permet d'améliorer le pronostic des formes les plus sévères de la rétinopathie diabétique proliférante. (Brown et al., 2015)

II.3.2.3. Traitement de l'œdème maculaire diabétique

Le pronostic fonctionnel de l'œdème maculaire diabétique a été grandement amélioré par le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticoïdes. Mais, pour être efficace, le traitement par injections intravitréennes doit être intensif et poursuivi de façon prolongée. (Wells et al., 2015)

Partie expérimentale

III. Matériel et méthodes

III.1. Présentation de l'étude

Notre étude a été effectuée dans différents établissements hospitaliers dans la Wilaya de Tébessa. C'est une étude épidémiologique à caractère rétrospectif sur l'impact de diabète type 2 sur la rétinopathie diabétique avec deux approches :

- Une approche descriptive ayant pour objectif de décrire la population étudiée selon plusieurs caractéristiques.
- Une approche analytique ayant pour objectif de déterminer les facteurs de risque d'une atteinte par la rétinopathie chez les diabétiques de type 2.

III.2. Lieu et période d'étude

Notre étude a été réalisée au niveau de la wilaya de TEBESSA durant la période du 04-02-2022 jusqu'au 16-03-2022 au niveau établissements hospitaliers suivants :

- Polyclinique Alia Saleh-Tébessa (Laboratoire central et services hospitaliers).
- L'EPSP centre -Tébessa-
- La maison diabétique de Tébessa

III.3. Population d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle analytique de type cas-témoins. Ce type d'étude a été choisi car il est rétrospectif, il peut donc être réalisé plus rapidement et à moindre coût, et plusieurs facteurs de risque peuvent être considérés en même temps.

Au total, l'étude a été réalisée sur des individus atteints de diabète de type 2 sans conditions préalables sur le sexe et d'âge. L'échantillon est divisé en deux catégories : (1) des patients diabétiques de type 2 atteints de rétinopathie (cas) et (2) des patients diabétiques de type 2 atteints sans aucune complication (témoins). Les cas et les témoins recrutés dans cette étude sont informés des objectifs de l'étude et leur consentement a été obtenu.

III.3.1. Critères d'inclusion/exclusion des "cas"

Tous les patients qui se présentent au niveau des établissements hospitaliers précédemment cités pour un diabète de types 2 associés à une rétinopathie diabétique ont été inclus dans l'étude (caractère exhaustif). Le diagnostic du diabète et de la rétinopathie ont été prononcés par les médecins traitants.

Ont été exclus de l'étude tous les patients avec manque d'informations dans leurs dossiers médicaux ou les patient atteint d'un autre type de diabète et qui ne sont pas de la wilaya de Tébessa.

III.3.2. Sujet témoins

Les individus témoins recrutés font parties des deux sexes et ils n'ont aucune complication liée au diabète mais ils sont atteints de type 2. Ils ont été sélectionnés de façon aléatoire au niveau des hôpitaux à la maison diabétique de Tébessa. Les personnes témoins ayant donné leur accord de participation doivent avoir les mêmes dossiers médicaux et doivent remplir le même questionnaire.

III.4. Support des données

Les informations et les renseignements cliniques et biologiques concernant chaque individu ont été obtenus grâce à un questionnaire préalablement établi ou bien recueillis dans les dossiers d'hospitalisation et de consultation. Le questionnaire renferme les informations suivantes :

- **Sexe** : deux modalités ont été considérées : Hommes vs Femmes.
- **Age** : l'âge de de chaque patient au moment de l'enquête a été mentionné.
- **Etats civil** : quatre modalités ont été considéré : Marié, Célibataire, Divorcé et Veuf.
- **Etat socio-économique** : trois modalités ont été considérées : Pauvre, Moyen, Riche.
- **Poids** : le poids de chaque individu interrogé a été mesuré à l'aide d'une pèse disponible au niveau des services de consultation.
- **Taille** : la taille a été faite à l'aide d'un mètre-ruban.
- **Surpoids** : l'Indice de Masse Corporelle (IMC) a été calculé en divisant le poids par le carré de la taille. Un IMC supérieur à 25 kg/m² est caractéristique d'un surpoids. Deux modalités ont été considérées : Surpoids vs Normal.
- **Régime alimentaire** : La mal nutrition est considérer comme facteur de risque. Deux modalités ont été considérées : Régime normal vs Régime déséquilibré.
- **Activité physique** : elle fait diminuer le risque des complications liés aux diabète. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **Hypertension artérielle** : c'est un facteur contribuant à plusieurs complications du diabète notamment la rétinopathie diabétique. On l'a mesuré à l'aide d'un tensiomètre.
- **Tabagisme** : Le tabac est un facteur de risque de complications vasculaires. Deux modalités ont été considérées : Fumeur vs Non-fumeur.

- **Alcoolisme** : deux modalités ont été considérées : Alcoolique *vs* non alcoolique.
- **Ancienneté du diabète** : Il s'agit du temps nécessaire pour développer la rétinopathie après le diabète. Deux modalités ont été considérées : Oui = diabète présent depuis 05 ans et plus ; Non = diabète présent depuis moins que 05 ans.
- **Culture et connaissances sur le diabète** : On a interrogé les patients sur leur expérience sur leur maladie pour voir s'ils ont une culture personnelle relative à la gestion de leur diabète. Deux modalités ont été considérées : Oui *vs* Non.
- **Antécédents familiaux** : Révèlent les tendances relatives à la maladie au sein d'une famille et aident à déterminer les facteurs de risque liés à la maladie et à d'autres. Deux modalités ont été considérées : Avec ATCD *vs* Sans ATCD.
- **Paramètres biologiques** : la Glycémie à jeun, l'HbA1C, la Cholestérolémie, le taux des Triglycérides, le taux de HDL et LDL, le taux d'Urée, de Créatinine et d'albumine ont été effectuées au niveau des laboratoires des établissements mentionnés.

III.5. Dosage de paramètres biochimiques

L'analyseur de biochimie multiparamétrique permet la détermination de paramètres biochimiques dans un liquide biologique (sang, urines, liquides d'épanchement ou de ponction). Il peut s'agir du dosage de tous les paramètres quand a cité en dessus et d'autres paramètres.

L'analyseur effectue dans l'ordre les différentes étapes du dosage :

- Le prélèvement du liquide biologique à analyser, à partir du tube de prélèvement.
- Sa dilution dans des proportions appropriées, le plus souvent dans de l'eau distillée ou une solution tampon spécifique.
- Le mélange de cette dilution à un ou plusieurs réactifs, en respectant les volumes et les temps de contact.
- L'incubation du mélange, le plus souvent à 37°C, pendant un temps déterminé afin que la réaction biochimique ou enzymatique se développe.
- La mesure du signal : densité optique à une longueur d'onde déterminée pour les méthodes spectrophotométriques ou potentiel électrique pour les méthodes électrochimiques.
- La comparaison à une courbe d'étalonnage préétablie qui convertira la densité optique ou le potentiel électrique en concentration de l'élément à doser.

Les techniques mises en œuvre dépendent du composé à doser :

- Techniques enzymatiques (glucose, cholestérol,...).
- Techniques chimiques (créatinine...).
- Techniques immunologiques (protéines).



Figure 15: Automate de biochimie.

III.6. Analyse statistique

Les données sont traitées par des méthodes statistiques, graphiques. L'ensemble des résultats obtenus ont été réalisés avec les logiciels suivant :

- Microsoft Excel® 10 (pour les calculs arithmétiques et le traçage des graphiques).
- Microsoft Access® 10 (pour construire la base de données). Afin éviter les erreurs aléatoires, une double saisie a été réalisée.

Lors de l'**approche descriptive**, les variables ont été décrites comme suit :

- Pour les variables qualitatives, les effectifs et les pourcentages dans chaque modalité sont déterminés en fonction de l'état sanitaire du sujet.
- Pour les variables quantitatives, la distribution est décrite arithmétiquement (moyenne et écart -type) suivi de l'application du test de **Student** afin de comparer les moyennes entre elles.

Lors de l'**approche analytique**, l'association entre un facteur de risque donné et la probabilité d'atteinte par une RD a été calculée de façon séparée pour chaque facteur grâce à une analyse **uni-variée** en calculant l'**odds ratio (OR)** qui correspond au un rapport de ratios chez les cas et les témoins, avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) qui donne une idée sur la significativité de l'OR.

- Un $OR = 1$ signifie qu'il n'y a pas de relation entre le facteur de risque et la maladie.
- Un $OR > 1$ avec un IC95% n'incluant pas la valeur 1 signifie que le facteur en question est un facteur de risque significatif pour la maladie.

- Un $OR < 1$ (IC95% n'inclue pas la valeur 1) signifie que le facteur en question est un facteur protecteur significatif.

IV. Résultats

Notre étude a porté sur 200 personnes regroupées en :

- **100 cas** affectés par le DT2 avec RD
- **100 témoins** affectés par le DT2 et qui ne présentent aucune complication liée à leur diabète.

IV.1. Description des paramètres étudiés

IV.1.1. Description selon le sexe

D'une manière générale, les femmes représentent environ les deux tiers du groupe des "cas" (**Figure 15**). En effet, parmi les diabétiques ayant développé des RD, 30% sont de sexe masculin alors que 70% sont de sexe féminin. Chez le groupe "témoins", le sexe masculin représente 46% alors que le sexe féminin représente 54%.

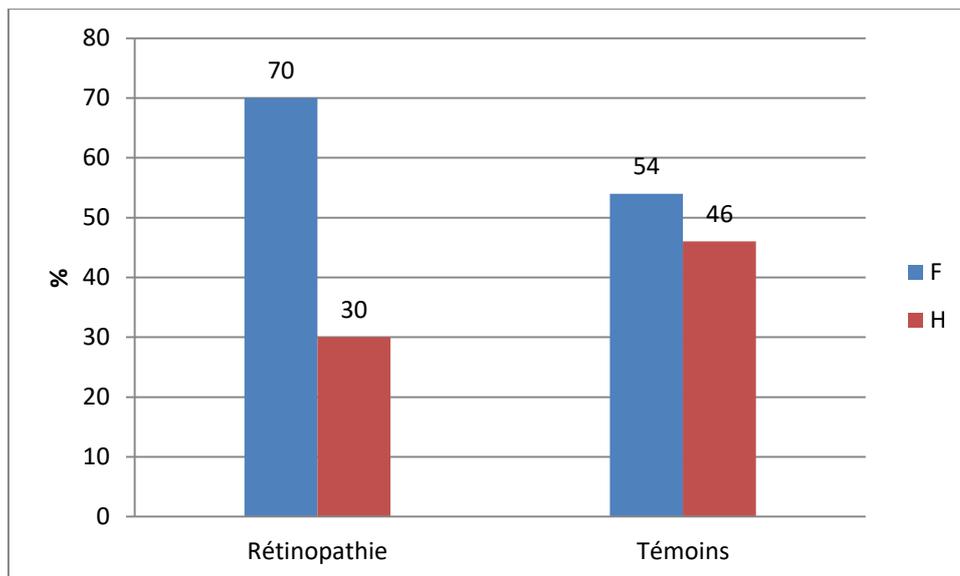


Figure 16 : Distribution de la population selon le sexe.

F : femme ; H : homme

IV.1.2. Description selon l'âge

La **figure 16** représente un histogramme décrivant la distribution de la population étudiée selon les tranches d'âge. Il apparaît que le variable "âge" suit une loi normale que ce soit pour la catégorie "cas" ou "témoins". La majorité des individus "témoins" se trouvent dans la tranche d'âge entre 51 à 60 ans, alors que la tranche d'âge la plus touchée par la RD est entre 61 à 70 ans.

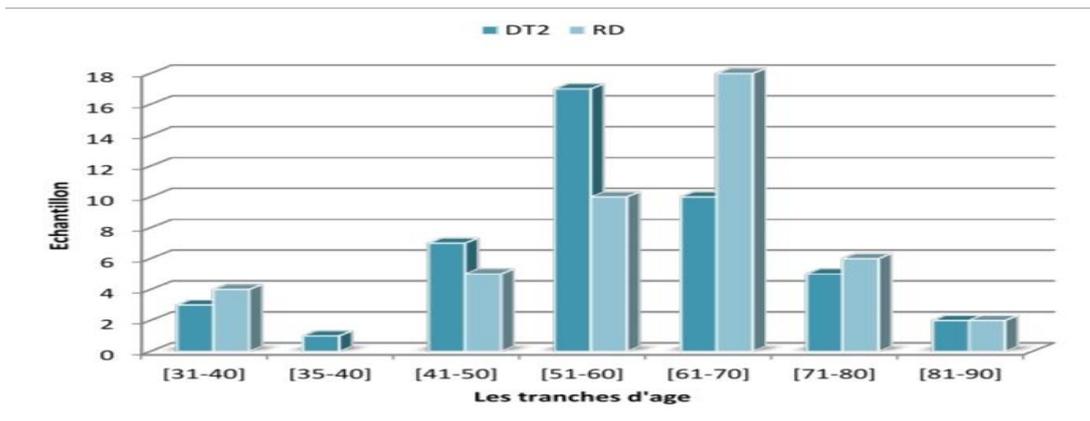


Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon l'âge.

IV.1.3. Description selon l'état civil et l'état socio-économique

Les résultats consignés dans le **Tableau 01** montrent que le statut "Mariée" est le plus fréquent chez les sujets atteints de RD avec 89% suivi par le statut "Célibataire" avec 10 % des cas. Le statut "Divorcé" représente 1% alors qu'il n'y a pas de statut "Veuf". Pour le groupe "témoins", la plupart sont mariés (77%) alors que le statut "Veuf" vient en seconde position (13%). Les divorcés représentent 8% et seulement 2% de la population témoins sont des célibataires.

Pour ce qui est du niveau de l'état socioéconomique la majorité des patients sont de niveau moyen pour les "cas" et les "témoins" (77% et 90% respectivement) suivi par le niveau pauvre (23% pour les "cas" et 9% pour les "témoins"). Le niveau riche n'existe pas chez les "cas" et représente uniquement 1% chez les "témoins" (**Tableau 01**).

Tableau 01: Distribution de la population selon l'état socioéconomique.

Variable	Modalité	Sujets avec RD (100 personnes)	Sujets témoins (100 personnes)
Etat civile	Mariée	89	77
	Célibataire	10	2
	Divorcé	1	8
	Veuf	0	13
Etat socio-économique	Pauvre	23	9
	Moyen	77	90
	Riche	0	1

Cas : sujets diabétiques atteints de complication rétinopathie diabétique

Témoin : sujets diabétique sans complication rétinopathie diabétique

IV.1.4. Description de la population étudiée selon l'état d'obésité (surpoids) :

La figure 17 représente la description de la population étudiée selon l'état de surpoids. D'après la figure nous pouvons remarquer que le pourcentage de personnes ayant un surpoids est plus élevé chez le groupe des "cas" en comparaison avec les "témoins" (34% vs 22%).

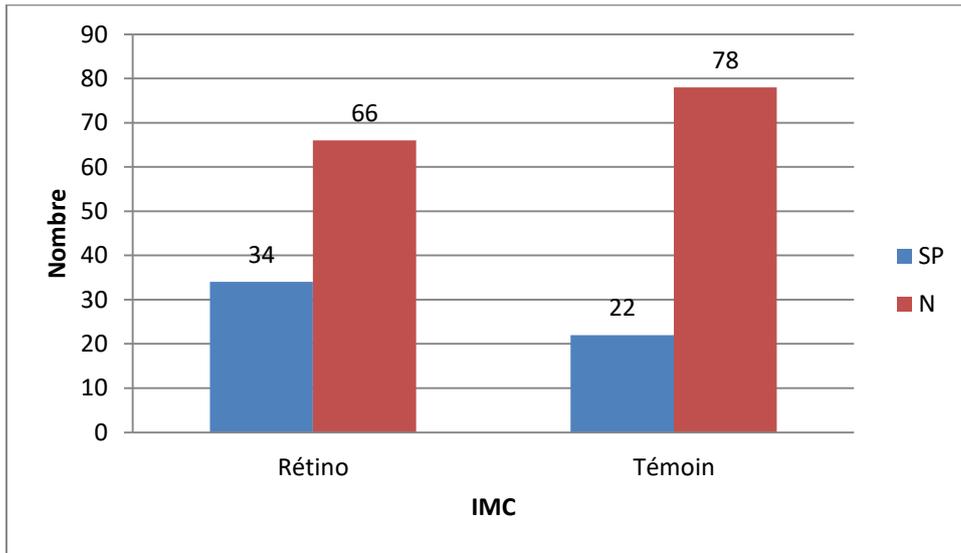


Figure18 : La répartition selon l'IMC de la population étudiée.

SP : Surpoids ; N : Normal

IV.1.5. Description de la population étudiée selon l'hypertension artérielle

Une comparaison a été effectuée sur les 2 groupes en fonction d'un paramètre qui est l'hypertension artérielle. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessus.

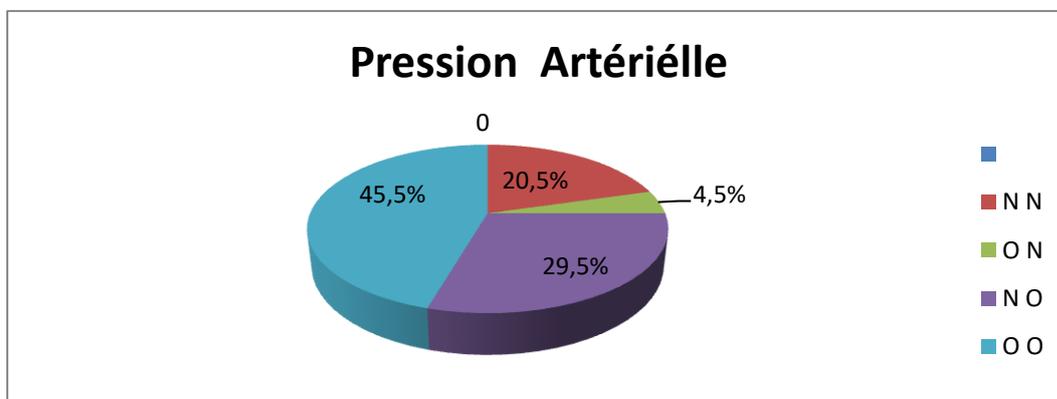


Figure19 : Répartition de la population étudiée selon l'HTA.

IV.1.6. Selon les habitudes de vie

Les habitudes de vie de la population étudiée (Suivie d'un régime, pratique d'une activité physique, consommation de tabac ou d'alcool) selon qu'elle souffre ou non de rétinopathie diabétique sont présentées dans le **Tableau 02**. D'une manière générale, les personnes sans RD suivent un régime alimentaire et pratique une activité physique plus que les patients avec des RD (52% et 42% respectivement pour le régime et 92% et 11% respectivement pour l'activité physique).

Il apparait de nos résultats que les personnes diabétiques souffrant de RD ont tendance à consommer du tabac plus que les personnes qui ne souffrent pas de RD (38% et 22.5% respectivement). en matière de consommation d'alcool, toute notre population ne le consomme pas. Donc, il n'y a pas de différence entre les diabétiques développant ou non une RD par rapport à une consommation éventuelle d'alcool.

Tableau 02: Distribution de la population selon les habitudes de vie.

Variable	Modalité	Sujets avec RD (n=100)	Sujets témoins (n=100)
Régime	Oui	49	52
	Non	51	48
Activité physique	Oui	11	92
	Non	89	8
Tabac	Fumeur	76	45
	Non fumeur	24	55
Alcool	Oui	0	0
	Non	100	100

Cas : sujets diabétiques atteints de complication rétinopathie diabétique

Témoin : sujets diabétique sans complication rétinopathie diabétique

IV.1.7. Description de la population étudiée selon l'hypercholestérolémie

Une comparaison a été effectuée sur les 2 groupes (cas et témoins) en fonction d'un paramètre qui est l'hypercholestérolémie. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous (**Figure 20**).

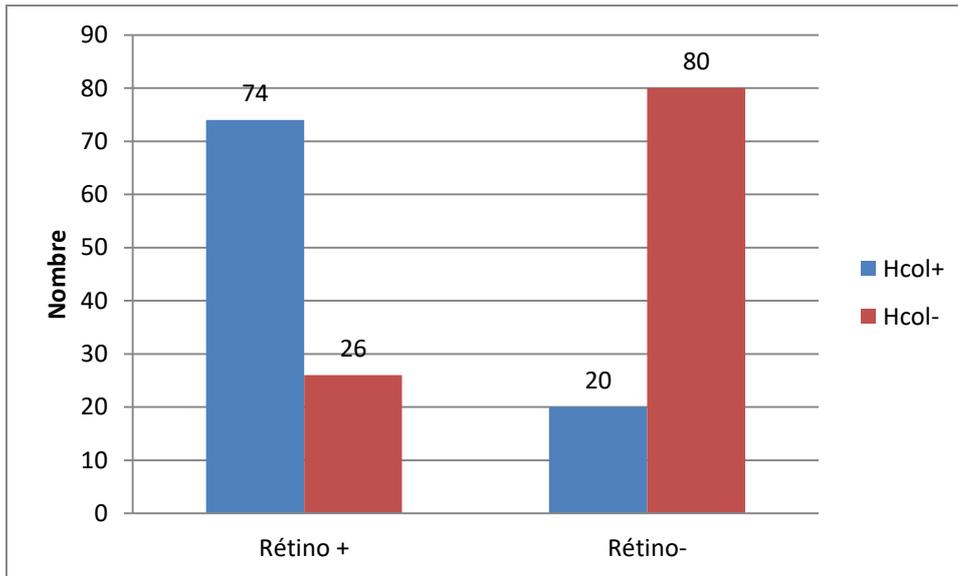


Figure 20: Description de la population selon l'hypercholestérolémie.

D'après la figure 20, nous pouvons remarquer que la majorité des individus atteints de rétinopathie diabétique présente une hypercholestérolémie comparée au groupe des témoins (74% vs 20% respectivement).

IV.2. Analyse des facteurs de risque associés à la RD

L'analyse des facteurs de risque plausibles a été faite pour l'âge, le sexe, le statut pondéral., le régime, l'activité physique, la consommation de tabac et le développement d'une pression artérielle élevée (**Tableaux 04**).

➤ Age

D'après le Tableau 07 la moyenne d'âge chez les personnes malades est de $61,4 \pm 11,3$ alors que celle des personnes témoins est de $53,2 \pm 10,1$ (**Tableau 03**). Le test a montré qu'il existe une différence significative entre l'âge et l'apparition de la RD avec ($p > 0,05$).

Tableau 03: Degré d'association entre l'Age et la survenue de la maladie.

Facteur de risque	Modalité	Effectif	Moyenne	Ecartype	t	p
Age (ans)	Cas	54	61,4	11,3	2,14	0,035
	Témoins	108	53,2	10,1		

Cas : sujets diabétiques atteints de complication rétinopathie diabétique

Témoin : sujets diabétique sans complication rétinopathie diabétique

➤ Sexe

Les résultats de la présente étude (**Tableau 04**) montrent que les femmes courent un risque deux fois plus élevé d’avoir une RD par rapport aux hommes (OR = 1,99). Cet effet apparait significatif dans la présente étude (IC_{95%} = 1,11-3,55).

➤ **Surpoids**

Le résultat noté dans le **Tableau 04** montre que les personnes ayant un surpoids ont un risque de 2,42 fois significativement plus élevé que les personnes normales (IC_{95%} = 1,19-4,97).

➤ **Régime alimentaire**

Selon le **Tableau 04**, le régime alimentaire semble être un facteur protecteur contre les troubles de RD dus au diabète. Donc, le risque d’avoir une RD augmente légèrement et de façon non significative chez les personnes qui ne suivent pas un régime alimentaire avec OR de 1,13 (IC_{95%} = 0,65-1,96).

Tableau 04: Degré d’association entre les facteurs de risque retenus et la survenue d’une rétinopathie diabétique.

Facteur de risque	Modalité	OR	IC95
Sexe	Femme	1,99	1,11 - 3,55
	Homme		
Statut pondérale	Sp	2,42	1,19 - 4,97
	Normal		
Régime	Pas de régime	1,13	0,65 - 1,96
	Avec régime		
Activité physique	Sédentarité	1,42	0,55 - 3,70
	Activité		
Tabac	Fumeur	3,87	2,11- 7,08
	Non fumeur		
Hypertension artérielle	Avec HTA	7,02	3,18 - 15,52
	Sans HTA		

Cas : sujets diabétiques atteints de complication rétinopathie diabétique

Témoin : sujets diabétique sans complication rétinopathie diabétique

➤ **Activité physique**

Concernant l'activité physique, la sédentarité est associée à un risque plus élevé de développer une RD avec un OR de 1,42 (IC_{95%} = 0,55-3,70) ce qui signifie que les personnes actives ont un risque diminué pour développer la RD.

➤ **Tabagisme**

Nos résultats ont montré qu'il y a une association significative entre le tabagisme et l'apparition de RD chez les diabétiques de type 2 (**Tableau 04**), c'est-à-dire que les personnes fumeuses ont un risque de 3,87 fois significativement plus élevé que les personnes non-fumeuses (IC_{95%} = 2,11-7,08).

➤ **Hypertension artérielle**

Au cours de notre étude, on considère la tension artérielle est un important paramètre à considérer chez les patients ayant la RD. En effet, nous avons trouvé que l'hypertension artérielle multiplie très significativement le risque de développer la RD par 07 (**Tableau 04**). Cela veut dire que les sujets hypertendus courent un risque 07 fois significativement plus élevé que les personnes qui ne l'ont pas (OR= 07,02 ; IC_{95%} = 3,18 -15,52).

V. Discussions

V.1. Age

La distribution de notre échantillon par classe d'âge a révélé que la majeure partie des diabétiques se trouvent dans une tranche d'âge de 51 à 60 ans pour les DT2. Les résultats de présente étude montrent une association significative entre l'âge et la survenue de RD. La littérature rapporte que l'âge est le facteur de risque de la RD le plus important, contribuant massivement à la survenue de la cécité dans une période de temps limitée. Il est malheureusement au-dessus de toute possibilité thérapeutique. Il doit cependant nous inciter à améliorer le dépistage des diabétiques méconnus, de façon à pouvoir intervenir plus précocement (**Passa, 1998**).

Notre résultat est conforme aux données nationales (**Malek et al. 2001**) et internationales (**Verny., 2005**). (**Stengel et al., 2003**) ont montré que l'âge avancé représente un facteur favorisant l'apparition du diabète.

Pour la deuxième catégorie de notre étude on observe que la majorité des rétinopathies diabétiques se trouvent dans une tranche d'âge de 61-70 ans. **Chachoua et al en 1993** et **Rossing P en 2005** ont confirmé ces résultats à ceux déjà rapportés en Afrique et en Europe.

Concernant l'âge de découverte, une **étude tunisienne** montre que la RD était d'autant moins fréquent que le diabète était survenu tôt dans l'enfance, mais la différence était non significative. En revanche, la fréquence de la RD était d'autant plus élevée que l'âge des patients était avancé au moment de l'examen ophtalmologique selon (**Benhamouda et al 2001**). Contrairement, à nos résultats on a trouvé que la major partie des diabétiques se trouvent dans une tranche d'âge de 45 à 65 ans, entre 35 à 45ans pour les RD et on a obtenu une significativité entre les diabétiques et les rétinopathies diabétique ($P=0,004$).

V.2. Sexe

Nos résultats montrent que sexe féminin représente un facteur de risque significatif de RD et ce résultat concorde avec l'enquête nationale de **Tahina, (2005)** qui a montré que la fréquence du diabète n'est pas similaire dans les deux sexes. Il semblerait d'après ces résultats que le diabète est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes (**Andrade, 2009**) a mené une étude dans l'Amérique latine et a trouvé une prévalence des diabétiques chez les femmes plus élevées que chez les hommes 23,6 % vs 18,7%.

En ce qui concerne la rétinopathie diabétique l'influence du sexe est différemment appréciée dans la littérature : la majorité des études africaines rapportent une prédominance masculine selon (**De Meidreios et al ; 2003**), ce qui rejoint les résultats de notre étude (57% d'hommes et 46% de femmes). Au contraire (**Ayed et al ; 2003 ; West et al ; 2002**) ont observé une fréquence plus élevée chez les femmes.

V.3. Surpoids et Obésité

D'après nos résultats l'IMC joue un rôle dans l'apparition de diabète type 2 et de la rétinopathie diabétique dans notre population. On a trouvé lors de la comparaison des DT2 avec les RD qu'il n'y'a aucune différence significative $P=0,446$ entre IMC des personnes avec un DT2 et ceux atteints de RD.

L'étude **d'Ogden et al. (2006)** ont confirmé que près de (77%) des patients diabétiques présentent une obésité et un surpoids. Selon une étude sur la population Finlandaise de (**Saaristo et al., 2008**) , la prévalence de l'obésité est de 28 % chez les femmes contre 23,5% chez les hommes.

V.4. Régime alimentaire

Suite à la comparaison des deux groupes de notre étude, on a obtenus des résultats montrant que le régime alimentaire est suivie par les personnes souffrant de RD plus que par ceux avec un DT2 avec un taux respective de 49% et 47% ce qui démontre que la moitié de

l'échantillon ne suivent pas un régime. **O. Salemi 2010**, a confirmé que dans la perspective médicale de la prise en charge du diabète, le respect du régime alimentaire revêt une dimension importante. **En 2001, une étude finlandaise** sur la prévention du diabète a montré que des adultes en âge moyen, en améliorant leur alimentation, en faisant davantage d'exercice physique et en perdant un peu de poids, pouvaient se protéger contre le diabète de type 2 et prévenir les différentes complications qu'il peut entraîner.

V.5. Activité physique

Concernant l'activité physique, on peut dire que les personnes actives ont un risque diminué pour développer la RD. En prévention, les résultats de larges études de cohortes ont démontré qu'une activité physique modérée était associée à une réduction de 39% à 70% de la mortalité de toute cause et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques après un suivi allant de 16 à 19 ans (**Ouhoumane, 2010**). Donc La pratique régulière d'une activité physique permet d'améliorer la morbi-mortalité du patient diabétique, en améliorant ses capacités fonctionnelles certes, mais également en l'aidant à corriger ses facteurs de risque. L'activité physique doit donc faire partie de l'ordonnance (**André et al., 2013**).

La sédentarité coure un risque significatif par rapport ou patients active. L'activité physique est la diététique peuvent parfois être suffisantes pour obtenir l'équilibre glycémique. Ce doit dans tous les cas être la base de la prévention de toutes les complications du diabète, avant l'introduction de thérapeutiques médicamenteuses (**André et al., 2013**).

• Tabagisme

Nos résultats ont montré qu'il y a une association entre le tabac et l'apparition des troubles rétinopathiques chez les diabétiques type 2. En cas de tabagisme le risque est multiplier par 4 chez les fumeurs avec une rétinopathie avérée que les non-fumeurs (**Berrouiguet et al., 2011**). Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité de tabac consommée par jour (27), à l'âge de début et à la durée d'exposition.

V.6. Hypertension artérielle

En faisant la comparaison on a trouvé qu'il n'y a pas une différence significative entre la tension artérielle des personnes affectées par le DT2 sans complication et celles affectées par la RD. On a constaté que HTA est présente chez 51% des individus DT2 et 53% des sujets atteints de RD. Selon **Chronopoulos et al 2015**, l'hypertension artérielle est le second facteur de risque modifiable important dans la prévention de la progression de la RD. En effet, la réduction de la pression artérielle a montré une réduction significative de la RD (34 %), une amélioration de la

fonction visuelle (47 %) et une réduction du besoin de recourir au laser (35 %).Récemment l'étude **UKPDS** a montré qu'une équilibration stricte de la tension artérielle chez les diabétiques de type 2 était hautement bénéfique.

Conclusion

Conclusion

La rétinopathie diabétique est une complication sévère de la pathologie diabétique mais aussi une des causes majeures de déficience visuelle et de cécité dans le monde. L'objectif de la présente étude est de mener une investigation épidémiologique dans la région de Tébessa ayant deux volets majeurs : le premier consiste à décrire la population d'étude selon plusieurs caractéristiques alors que le deuxième est consacré à identifier les facteurs de risque liés à la survenue de la rétinopathie chez les diabétiques de type 2.

Nous concluons que les principaux facteurs de risque de survenue et d'aggravation de la rétinopathie diabétique sont le sexe féminin, le surpoids, le régime alimentaire déséquilibré, la sédentarité le tabagisme et l'hypertension artérielle.

D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique. Le dépistage précoce et la sensibilisation du patient à un contrôle régulier de son fond d'œil sont des éléments clés dans le traitement de la rétinopathie. Il faut également souligner l'importance d'un contrôle glycémique, tensionnel et lipidique dans la prévention de la progression de la maladie.

Une collaboration indispensable entre le médecin généraliste, les spécialistes et l'ophtalmologiste dans la prise en charge du patient diabétique reste seule garantie d'un succès thérapeutique.