



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 : biologie appliquée

## MEMOIRE DE MASTER

Domaine: science de la nature et de la vie

Filière: science biologique

Option: biologie moléculaire et cellulaire

Thème:

Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours  
de diabète type 2

Présenté par:

Si said ilhem

Ghezaiel achouak

Devant le jury:

Toumi Nassima

MCB

Université de Tébessa

Présidente

Ziani Sawsen

MAA

Université de Tébessa

promotrice

Ben hemlaoui Khalida

MCB

Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance:08/06/2022

Note :..... Mention :.....

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## الملخص

مرض السكري حديث النشأة ، له العديد من الأنواع و اهم هذه الأنواع و اكثرها انتشارا او شيوعاً ؛

السكري من النوع 1 و النوع 2

يتميز هذا الاخير بكونه خفي و غير مؤلم ، و لكن في قليل من الأحيان قد تظهر مجموعة من الأعراض لدى فئة من المصابين به أهمها : الشعور بالعطش بشكل مستمر ، الرغبة الشديدة في التبول و كذا الاحساس بالجفاف في الفم ، بالإضافة إلى مضاعفات على مستوى عملية الايض

يعتبر العظم نسيج داعم و حامي لمختلف اعضاء الجسم و كسائر الاعضاء يتكون هذا النسيج من مجموعة من الاوعية و الاعصاب و اي خلل على مستواها / مستواها يؤدي الى خلل على مستوى عملية التمثيل الغذائي له

نهدف في هذه الدراسة الى تحديد العلاقة بين مرض السكري و فزيولوجيا العظام في الحالة المرضية

و بعد البحث و التقصي و بالاستعانة ببعض المقالات العلمية بهذا الخصوص ، و من نتائج الباحثين

لوحظ :

- ان لمرض السكري تأثير كبير على حدوث تعقيدات
- و انه هناك احتمال الإصابة بهشاشة العظام عند كبار السن المصابين بالسكري
- و في دراسة اخرى ( Jinwei Xia , Yuan Zhong et all 201 ) يعد السكري عامل وقائي ضد هشاشة العظام و ذلك في عينة من النساء اللاتي اجريت عليهم الدراسة بالاضافة الي النساء اللاتي يزيد اعمارهن 45 عاما و يعانين من زيادة الزن او السمنة لا توجد علاقة بين مؤشرات ( العمر الجنس DMO IMC ) و مضاعفات السكري

- الكلمات الرئيسية مرض السكري بيولوجيا العظام المضاعفات هشاشة العظام

## Résumé

Le diabète est une maladie très récente dans le monde . On distingue plusieurs types de diabète dont le type 1 et type 2 représentent les formes les plus fréquentes de cette maladie. Le diabète type 2 est une maladie silencieuse, indolore ; mais dans certains cas, quelques personnes peuvent présenter de multiples signes tel que : la soif, l'envie fréquente d'urine, une sensation de bouche sèche...etc). Son évolution se fait toujours vers les complications métaboliques, et surtout dégénératives.

**L'os est un tissu de soutien qui permet la déambulation et protège certaines parties du corps.** Comme tous les organes, le tissu osseux est vascularisé et innervé et des dysfonctions de ces vaisseaux et de ces nerfs peuvent perturber son métabolisme.

L'objectif de ce travail est d'établir la relation entre le diabète type et la physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de diabète de type2, pour cela nous avons réalisé une étude de quelques articles scientifiques qui ont une relation avec ce sujet.

A partir des résultats des chercheurs (**jinwei Xia , Yuan Zhong et all 2012**)( **M. Sta. Romana1 et JT Li-Yu 2007**) : on a noté que les paramètre liée ou diabète ( l'Age IMC la DMO,et les sexe ) ont un effet significatif sur la survenue de la complication.

Les patients âgés atteints de diabète sucré de type 2 sont susceptibles de développer une ostéoporose.

Par contre, **pour** (**jinwei Xia , Yuan Zhong et all 2012**), le diabète est effectivement un facteur de protection contre l'ostéoporose dans une population de femmes étudiée.

En plus, chez les femmes âgées de plus de 45 ans et en surpoids ou obèses, aucune relation significative entre les différents paramètres métaboliques et les complications diabétiques menant à l'ostéoporose n'a été trouvé.

## A refaire

**Mots clés : Diabète, Physiologie osseuse, Complications, Ostéoporose**

## **Abstract :**

Diabetes is a very recent disease in the world. There are 2 types of type 1 and type 2 diabetes which show the overall condition. Type 2 diabetes is a silent, painless disease. Its evolution is always towards metabolic complications, and especially degenerative.

Bone is a supporting tissue that allows wandering and protects certain parts of the body

Like all organs, bone tissue is vascularized and innervated and dysfunctions of these vessels and nerves can disrupt its metabolism.

The objective of our work is to establish the relationship between type diabetes and the pathophysiology of bone disease during type 2 diabetes, for which we conducted an article analysis study.

Based on this analysis:

based on the results found in one study, (jinwei Xia , Yuan Zhong et all 2012), the related parameters of diabetes ( BMI age, BMD, and sex ) were noted to indicate the significant effect of these parameters on the occurrence of the complication. Older patients with type 2 diabetes mellitus are at risk of developing osteoporosis.

In another article chercheurs (jinwei Xia , Yuan Zhong et all 2012)( M. Sta. Romana1 et JT Li-Yu 2007), diabetes is indeed a protective factor against osteoporosis in this population of women referred.

In contrast, particularly in overweight or obese women over 45 years of age, with no significant relationship to metabolic parameters and diabetic complications and treatment.

**Keywords:** Diabetes, bone physiology, bone pathophysiology

## *Remerciement*

*Tous d'abord merci mon dieu de nous avoir permis de mener à bout notre travail et de nous avoir donné la force et le courage de traverser toutes les obstacles et les épreuves qui ont croisé notre chemin durant la réalisation de ce mémoire.*

*La première personne à la quelle nous voudrions exprimer nos remerciements ainsi que notre profonde gratitude c'est notre encadrante **Madame Ziani Sawsene** pour son aide précieuse sa patience et ses critiques pertinentes sans les quels ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Ainsi que ses compétences et sa disponibilité qui ont toujours été pour nous une source d'encouragement.*

*Nous tenons également à remercier **Dr. Toumi Nassima**, vous nous faites un grand honneur d'avoir bien voulu accepter de présider le jury de ce mémoire.*

*On tient sincèrement à exprimer toute notre reconnaissance à **Dr Benhemlaoui Khalida** maître de conférences à l'université de Tébessa qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.*

*En fin, un très grand merci à nos enseignants tout au long de notre parcours universitaire. Merci pour votre générosité et votre dynamisme.*

## Dédicace

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant, pour m'avoir Donné la force et la patience.

Je dédie ce travail :

A ceux qui m'ont mise au monde après Dieu, mes chers parents **Dr. Si said Hocine** et **Si Saïd Djoher** pour leur amour, leurs soutiens, et leurs sacrifices. leurs prières tout au long de mes études, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon amour éternel, que dieu vous prête longue vie, santé et de bonheur

A mon grand frère **Khaled** A mes chères sœurs : **Warda Hayette Nassima kamilia et Sabrina**, vous êtes toujours avec moi dans mon esprit et mon cœur, vous êtes toujours ici et vous le serai toujours, merci pour votre soutien

A Mes nièces et mes neveux : **Yasmin, Yanis, Ahmed, Anya, Merieme et iyed**, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route.

à mon cher binôme **achouak** pour tout ce qu'il a fait pour la réussite de ce travail, je veux que tu saches combien je chéris mon amitié avec toi. Je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes cotés, rien ne pourra me faire oublier les bons moments qu'on a vécu ensemble

Enfin, je saurais gré à dédier ce travail à toutes celles et tous ceux qui ont cru en moi, qui m'ont encouragée et chaleureusement soutenue mes chères tantes et à mes chères amies, notamment **Assia Rahma Asma Seif** pour leur Confiance, leur motivation, leurs remarques et leurs aides inestimables.

**ILHEM**

## **Dédicace**

Je dédie ce travail

Mon cher père MOUNIR quoi que je fasse ou que je dise je me saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été source de force pour affronter les différents obstacles.

ma chère mère OUAHIBA mon cher frère HOUSSEM EDDIN pour leur patience, leur amour leur soutien et leur encouragements.

À ma chère sœur AMNA qui n'est pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes adorables petites sœurs SOUNDES ISSRA , que dieu leur donne une longue et joyeuse vie .

Sans oublier mon binôme NOURA pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

**ACHOUAK**



# **Table des matières**

## Table des matières

<b>Résumé</b>	
<b>Remerciement</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Table des matières</b>	<b>I</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>V</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>VII</b>
<b>Liste d'abréviation :</b>	<b>X</b>
<b>Introduction</b>	<b>02</b>
<b>Partie 01 : synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1: Le diabète</b>	
<b>1/Le diabète</b>	<b>06</b>
<b>1-1 Histoire de diabète</b>	<b>06</b>
<b>1.2 Définition :</b>	<b>06</b>
<b>1.3 Epidémiologie :</b>	<b>06</b>
<b>1-4 critères de diagnostic du diabète</b>	<b>07</b>
<b>1-5 Physiologie pancréatique :</b>	<b>08</b>
<b>1-5-1 Le pancréas</b>	<b>08</b>
<b>1-5-2 Anatomie</b>	<b>08</b>
<b>1-5-3Pancréas exocrine</b>	<b>08</b>
<b>1-5-4Pancréas endocrine</b>	<b>09</b>
<b>1-6 Le foie :</b>	<b>09</b>
<b>1-7 La glycémie et l'insuline :</b>	<b>10</b>
<b>1-7-1 La glycémie</b>	<b>10</b>
<b>1-7-2 l'insuline</b>	<b>11</b>
<b>1-7-2-1 fonction :</b>	<b>11</b>
<b>1-7-2-2 Structure de l'insuline :</b>	<b>11</b>
<b>1-7-2-3 Structure du gène de l'insuline :</b>	<b>12</b>
<b>1-7-2-4 Contrôle de la sécrétion d'insuline</b>	<b>13</b>
<b>1-7-2-5 les différentes familles d'insuline " apportée " :</b>	<b>14</b>
<b>1-7-2-6 Les schémas insuliniques</b>	<b>14</b>
<b>1-8 L'hypoglycémie et l'hyperglycémie</b>	<b>15</b>
<b>1-8-1 L'hyperglycémie :</b>	<b>15</b>
<b>1-8-2 L'hypoglycémie :</b>	<b>15</b>
<b>1-9. L'insulinothérapie :</b>	<b>16</b>
<b>1-9-1 Autres mesures thérapeutiques :</b>	<b>16</b>
<b>1-10 facteur de risque :</b>	<b>16</b>
<b>1-10-1 Les facteurs génétiques</b>	<b>16</b>
<b>1-10-2 Les facteurs environnementaux</b>	<b>17</b>

## Table des matières

<b>2-Type et classification</b>	<b>17</b>
<b>2-1 Diabete type 1</b>	<b>17</b>
<b>2-2 Le diabète gestationnel :</b>	<b>18</b>
<b>2-3 Diabète MODY</b>	<b>19</b>
<b>3 COMPLICATION :</b>	<b>21</b>
<b>3-1 Complications microangiopathiques</b>	<b>21</b>
<b>3-1-1 Rétinopathie</b>	<b>21</b>
<b>3-1-2 Néphropathie</b>	<b>22</b>
<b>3-1-4 Neuropathie</b>	<b>22</b>
<b>3-2 Complications macroangiopathiques</b>	<b>22</b>
<b>3-4 Complications à court terme (aigue)</b>	<b>23</b>
<b>4-HERIDITE DE DT2</b>	<b>23</b>
<b>5-Génétiq ue de DT2</b>	<b>24</b>
<b>Chapitre 2 : Physiologie osseuse</b>	
<b>2-Physiologie osseuse :</b>	<b>26</b>
<b>2-1 Structure du tissu osseux</b>	<b>26</b>
<b>2-2 Les éléments constitutifs</b>	<b>26</b>
<b>2-2-1 Les ostéoblastes :</b>	<b>26</b>
<b>2-2-2 Les ostéocytes :</b>	<b>27</b>
<b>2-2-3 Ostéoclastes Plurinucléée :</b>	<b>27</b>
<b>2-2-4 Les cellules bordantes</b>	<b>28</b>
<b>2-3 La substance intercellulaire osseuse</b>	<b>28</b>
<b>2-3-1 La matrice organique (ou ostéoïde)</b>	<b>28</b>
<b>2-3-2 La matrice minérale</b>	<b>28</b>
<b>2-3 La structure morphologique des os</b>	<b>28</b>
<b>2-4 Rôle des hormones</b>	<b>29</b>
<b>2-4-1 hormones calciotropes</b>	<b>29</b>
<b>2-4-1-1 vitamine D</b>	<b>29</b>
<b>2-4-2-2 Calcitonine :</b>	<b>30</b>
<b>2-4-2-3 Parathormone :</b>	<b>30</b>
<b>2-4-2-4 Hormones thyroïdiennes :</b>	<b>31</b>
<b>2-4-2-5 Hormone de croissance :</b>	<b>31</b>
<b>2-4-2-6 Les hormones sexuel24-les :</b>	<b>31</b>
<b>Chapitre 3 : Conséquences osseuses du dt2</b>	
<b>3-1 Conséquences osseuses du dt2</b>	<b>37</b>
<b>3-2 Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours du DT2</b>	<b>37</b>
<b>3-2-1 Obésité :</b>	<b>37</b>

## Table des matières

<b>3-2-2 Augmentation du risque de chute</b>	<b>38</b>
<b>3-2-3 La sarcopénie :</b>	<b>38</b>
<b>3-2-4 Le déficit et l'insuffisance en vitamine D,</b>	<b>39</b>
<b><u>3-2-5 altération de métabolisme glucidique :</u></b>	<b>39</b>
<b><u>3-2-5 Remodelage osseux</u></b>	<b>40</b>
<b><u>3-2-6 Altération de la micro architecture osseuse</u></b>	<b><u>40</u></b>
<b>3-2-7 Effets des traitements antidiabétiques sur le tissu osseux :</b>	<b>41</b>
<b>Partie 02 : étude d'article</b>	
<b>La relation entre la résistance à l'insuline et l'ostéoporose chez les hommes âgés diabète de type 2 et néphropathie diabétique</b>	<b>44</b>
<b>La densité osseuse du pied dans le diabète peut ne pas être affectée par la présence de neuropathie</b>	<b>51</b>
<b>Enquête sur la relation entre le diabète de type 2 et l'ostéoporose à l'aide de l'inférence bayésienne</b>	<b>57</b>
<b>Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains</b>	<b>63</b>
<b>Association entre la calcification vasculaire et l'ostéoporose chez les hommes atteints de diabète de type 2</b>	<b>69</b>
<b>La prévalence de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées iraniennes atteintes de diabète de type 2 : une revue systématique et une méta-analyse</b>	<b>75</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>81</b>
<b>Références et bibliographique</b>	<b>83</b>

# Liste des figures

## Liste des figures

<b>Num</b>	<b>Figure</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	<b>Anatomie du pancréas</b>	<b>08</b>
<b>02</b>	<b>Anatomie du foie .</b>	<b>10</b>
<b>03</b>	<b>Structure du gène de l'insuline et sa transcription</b>	<b>12</b>
<b>04</b>	<b>Structure du gène de l'insuline et sa transcription</b>	<b>13</b>
<b>05</b>	<b>Classification du diabète selon l'OMS.</b>	<b>17</b>
<b>06</b>	<b>ostéoblastes</b>	<b>27</b>
<b>07</b>	<b>ostéocytes</b>	<b>27</b>
<b>08</b>	<b>Ostéoclastes Plurinucléée</b>	<b>28</b>
<b>09</b>	<b>l'os long</b>	<b>29</b>
<b>10</b>	<b>Développement de l'os (ostéogenèse). Zoom sur les osteoblastes</b>	<b>32</b>
<b>11</b>	<b>Représentation des étapes de l'ossification endochondrale</b>	<b>33</b>
<b>12</b>	<b>Cycle de remodelage osseux</b>	<b>35</b>
<b>13</b>	<b>John Turner, un psychiatre américain, (à 67 ans et 79 ans). Photos fournis par le professeur Stéphane Schneider</b>	<b>38</b>

# **Liste des Tableaux**

## Liste des Tableaux

Num	Tableau	Page
<b>01</b>	<b>Les caractéristiques de Diabète type 1</b>	<b>18</b>
<b>02</b>	<b>Autres types spécifiques</b>	<b>19</b>
<b>03</b>	<b>les caractéristiques de Diabète type 2</b>	<b>21</b>
<b>04</b>	<b>Effet osseux des traitements diabétiques</b>	<b>41</b>
<b>05</b>	<b>Densité minérale osseuse (DMO) aux niveaux lombaire et fémoral selon les hommes diabétiques et non diabétiques (moyenne <math>\pm</math> SD )</b>	<b>47</b>
<b>06</b>	<b>Les caractéristiques des participants à l'étude étaient significativement liées au caractère clinique de la densité osseuse par rapport au DOG et au nDOG (<math>x \pm s</math>).</b>	<b>48</b>
<b>07</b>	<b>Les indices de métabolisme osseux comparent les groupes de néphropathie diabétique avec le groupe témoin (<math>x \pm s</math>).</b>	<b>49</b>
<b>08</b>	<b>IMC : indice de masse corporelle.</b>	<b>54</b>
<b>09</b>	<b>HU : Unités Hounsfield.</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Des régressions multiples hiérarchiques ont montré que ni la réponse PORH</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>Les patients diabétiques atteints d'ostéoporose étaient plus âgés que les sujets avec une DMO normale de près de 10 ans</b>	<b>59</b>
<b>12</b>	<b>Tableau croisé de l'ostéoporose et du diabète de type 2</b>	<b>60</b>
<b>13</b>	<b>Estimations du rapport de cotes pour le diabète de type 2 et l'ostéoporose (en tenant compte de l'âge, de l'activité physique,</b>	<b>61</b>
<b>14</b>	<b>Tableau croisé de l'ostéoporose, du diabète et de l'IMC</b>	<b>61</b>
<b>15</b>	<b>Caractéristiques de base des 211 patients diabétiques de type 2.</b>	<b>66</b>
<b>16</b>	<b>Corrélation entre la 25(OH)D et les paramètres cliniques et biologiques des 207 patients diabétiques de type 2 présentant une carence ou une insuffisance en vitamine D.</b>	<b>67</b>
<b>17</b>	<b>Analyse de régression multivariée des facteurs indépendamment associés à la carence et au déficit en vitamine D chez les patients diabétiques de type 2.</b>	<b>68</b>
<b>18</b>	<b>Les caractéristiques des études sélectionnées.</b>	<b>71</b>



# **Liste des abréviations**

## Liste des abréviations

---

### Liste d'abriviation :

**DT2** : Diabète type 1

**DT2** : Diabète type 2.

**MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young.

**DID** : Diabète insulino-dépendant.

**OMS** : Organisation Mondiale de la santé.

**IMC** : indice de masse corporelle.

**Pic** : temps jusqu'au pic .

**PORH** : hyperémie réactive post-occlusive.

**SFN** : neuropathie à petites fibres.

**SDNN** : écart type de l'intervalle NN.

**RMS-SD** : moyenne quadratique des intervalles RR.

**DM** :diabète sucré .

**AAS** : acide acétylsalicylique et statine.

**CV** : coefficient de variation

**CLCr** : clairance de la créatinine ;

**GFR** : taux de filtration glomérulaire ;

**AC** : circonférence abdominale .

**CT** : cholestérol total.

**HDL** : lipoprotéines de haute densité .

**LDL** :lipoprotéines de basse densité .

**TG** : triglycérides.

**FG** ; glycémie à jeun .

## Liste des abréviations

---

**PPG** : glycémie postprandiale .

**HbA1c** : hémoglobine glyquée .

**hsCRP** : protéine C réactive à haute sensibilité .

**BMD L1eL4** : densité minérale osseuse de la colonne lombaire .

**BMD FN** : densité minérale osseuse du col du fémur.

**PA** : pression artérielle . **25(OH)D** : 25-hydroxy-vitamine D .

**HbA1c** : hémoglobine glyquée A1C .

**eDFG** : débit de filtration glomérulaire estimé .

**EUA** : excrétion urinaire d'albumine .

**CT** : cholestérol total .

**HDL-C** : high-density lipoprotein cholesterol .

**LDL-C** : low-density lipoprotein cholesterol .

**ALAT** : alanine aminotransférase .

**ASAT** : aspartate aminotransférase .

**PAL** : phosphatases alcalines leucocytaires .

**CRP** : protéine C-réactive .

**HTA** : hypertension artérielle .

**ADO** : antidiabétiques oraux.

**DMO** : densité minérale osseuse

**OP** : ostéoporose

# **Introduction**

# Introduction

---

## Introduction

Le diabète sucré est défini par l'OMS comme : « un groupe de maladies métaboliques, caractérisé par une hyperglycémie chronique de degré variable résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou des deux anomalies conjuguées ». Il est le résultat d'une interaction entre un terrain prédisposé génétiquement et un environnement incluant plusieurs facteurs souvent intriqués.[1]

Il existe principalement 2 type de diabètes, Les causes du diabète sont nombreuses, et les diabètes de type 1 et 2 comptent pour la très grande majorité des cas.[ 2]

La physiopathologie du diabète de type 1 résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta productrices d'insuline, situées dans le pancréas, laquelle entraîne une carence insulinique qui conduit à son tour à l'hyperglycémie qui apparaît durant l'enfance et l'adolescence. Environ 10 % à 15 % des personnes diabétiques sont atteintes d'un diabète de type 1. [ 3]

Par ailleurs, le diabète de type 2 (DT2) est une préoccupation de santé publique en raison de l'augmentation inquiétante de sa prévalence et du développement de l'obésité, de la sédentarité et d'apports énergétiques trop importants .Sur le plan physiopathologique, le diabète de type 2 est dû à des altérations de la fonction des cellules en association à une insulino-résistance qui est présente pendant de nombreuses années avant l'apparition de l'hyperglycémie. l'insulino-résistance correspond à une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus cibles (muscles squelettiques, foie, tissu adipeux).

La connaissance de la physiologie osseuse est importante pour comprendre les mécanismes impliqués dans la réparation de ce tissu vivant qu'est l'os. Le tissu osseux peut être divisé en deux constituants : les cellules et la matrice osseuse. Le tissu osseux est un tissu dynamique où se forme un grand nombre de cellules. Qu'ils s'agissent de celles responsables de la synthèse de sa matrice extra cellulaire (rôle des ostéoblastes) ou de celles responsables de sa résorption (fonction des ostéoclastes), toutes ces cellules vont contribuer au remaniement de l'os en assurant les différentes phases du remodelage.[ 5]

La prévalence du diabète est en constante augmentation et, avec l'amélioration progressive des traitements et de la prise en charge, les patients vivent de plus en plus âgés et sont plus à risque de développer des complications liées à la maladie. Au-delà des complications oculaires neurologiques, rénales et cardiovasculaires bien connues, il est aujourd'hui de plus en plus

# Introduction

---

reconnu que les perturbations du métabolisme glucidique ont un effet délétère sur le métabolisme osseux. Le diabète se présente ainsi comme un facteur de risque indépendant de fracture de fragilité. L'augmentation du risque fracturaire au cours du DT2 a été démontrée à partir d'un certain nombre d'études.[6 ]

Cette étude a pour le but d'identifier la physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de diabète type 2, nous avons divisé ce travail en deux parties :

La première partie correspond à une revue de la bibliographie où :

- Un premier chapitre ou nous avons abordé, des généralités sur la classification, diagnostic et les complication et le rôle de la génétique et de l'hérédité dans le diabète.
- Et pour les 2eme chapitre nous avons abordé la structure et la physiologie osseuse qui sont les préliminaires indispensables à la compréhension de la fragilité osseuse.
- Le troisième chapitre a été consacré à rapporter les données de la littérature concernant Conséquences osseuses du DT2.

dans la deuxième partie nous rapportons les résultats et les publications de quelques études expérimentale.

**Partie01**  
**synthèse**  
**bibliographique**

# **Chapitre 1**

## **Le diabète**



## 1/ Le diabète

### 1-1 Histoire de diabète

Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arretée de Cappadoce). Le terme de diabète qui vient du Grec 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. 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 (diabetes 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. 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. [7]

### 1.2 Définition

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques, caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [8]

### 1.3 Epidémiologie

En 2014, le diabète affectait 422 millions de personnes au niveau mondial, alors qu'il ne concernait que 108 millions de patients dans le monde en 1980 et que les premières prévisions de

l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'International Diabetes Federation (IDF) s'inquiétaient en 1990 du risque de voir le diabète affecter 240 millions de personnes en 2025...

En 2019, le diabète affecte plus de 463 millions de personnes dans le monde, dont 59 millions en Europe

En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10), dont 61 millions en Europe

De plus, 6,7 millions de personnes sont décédées en 2021 en raison de leur diabète, soit une augmentation de 2,5 millions par rapport à 2019 (4,2 millions de décès) !

En 2021, 81 % des adultes diabétiques vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (contre 79 % en 2019).

Les prévisions actuelles de deux organismes sont très préoccupantes : ils annoncent 643 millions de patients diabétiques pour 2030 et 784 millions pour 2045.[ Atlas 2021 de la International Diabetes Federation]

## **1-4 critères de diagnostic du diabète**

Sachons que le taux normal de glucose à jeun dans le sang varie entre 0,8 et 1,10g/l. [9]

L'OMS a établie des critères de classification selon les quelles :

- Toute personne ayant un taux de glycémie supérieur ou égale à 1,26g/l (soit 7mmol/L) vérifiée à deux reprises eabétique.

- Ou une glycémie a jeun supérieure a 2g/l (11mmol/l).

- Si après deux heures d'ingestion de 75g de glucose le taux de glycémie est supérieur à 2g/l

Le diagnostic doit être confirmé par l'une des trois possibilités citées, détermination à pratiquer un autre jour. Ceci est particulièrement important pour les personnes asymptomatiques. Une hyperglycémie découverte dans le cadre d'une maladie infectieuse sévère, d'un traumatisme, d'un épisode cardiovasculaire (infarctus du myocarde, apoplexie) ou d'autres facteurs de stress peut être transitoire et n'est pas diagnostique pour un diabète sucré.[10]

## 1-5 Physiologie pancréatique

### 1-5-1 Le pancréas

Le pancréas est un organe allongé, en communication directe avec le tube digestif. Sa fonction exocrine est indispensable pour la digestion de tous les aliments et sa fonction endocrine est à l'origine de la synthèse des principales hormones qui contrôlent la glycémie de l'organisme. Des dysfonctions de cet organe sont à l'origine de pathologies graves, comme le diabète, les pancréatites et l'adénocarcinome pancréatique. [11]

### 1-5-2 Anatomie

Le pancréas est un organe aplati et allongé situé au niveau de la face postérieure de l'estomac et dont la tête est insérée dans le cadre duodénal. Sa partie allongée comprend anatomiquement la tête, le col, le corps et la queue (figure 1). Il pèse entre 60 et 80 g, et mesure 12 à 15 cm de long et 2 à 4 cm de large. possède une double activité, exocrine et endocrine. Le tissu exocrine synthétise le suc pancréatique, indispensable pour la digestion. Le pancréas endocrine correspond aux îlots de Langerhans répartis au sein du tissu. Ils sont environ 1 à 2 millions et permettent notamment la production des principales hormones régulant la glycémie (insuline et glucagon). [11]

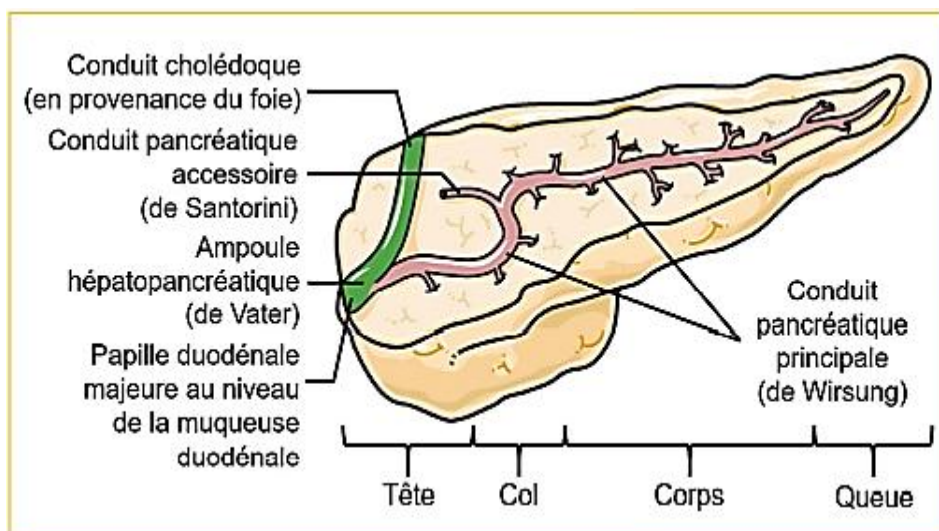


Figure 01 . Anatomie du pancréas.[5]

### 1-5-3 Pancréas exocrine

Il constitue la plus grande partie de l'organe (environ 95 % de l'ensemble des cellules). La synthèse du suc pancréatique s'effectue au niveau de lobules constitués d'acini, qui sont

drainés par des canaux excréto-sécréteurs. Le conduit principal, ou conduit de Wirsung, rejoint le conduit cholédoque au niveau de l'ampoule hépato pancréatique et permet la libération des sécrétions pancréatiques dans le duodénum, au niveau de la papille duodénale majeure. L'ouverture de cette papille est sous le contrôle d'un sphincter lisse appelé sphincter d'Oddi. Le conduit pancréatique accessoire, ou conduit de Santorini, déverse ses sécrétions au niveau de la papille duodénale mineure. Les acini, qui constituent le pancréas exocrine, sont composés de cellules séreuses, ou zymogènes. Elles sont dotées de très nombreux grains de sécrétion représentant les protéines synthétisées. Ces derniers sont surtout retrouvés au niveau du pôle cellulaire apical, au niveau duquel ils sont libérés dans les canaux pancréatiques. Les cellules canalaire participent à la synthèse du suc pancréatique en élaborant une sécrétion hydro électrolytique importante.[11]

#### **1-5-4 Pancréas endocrine**

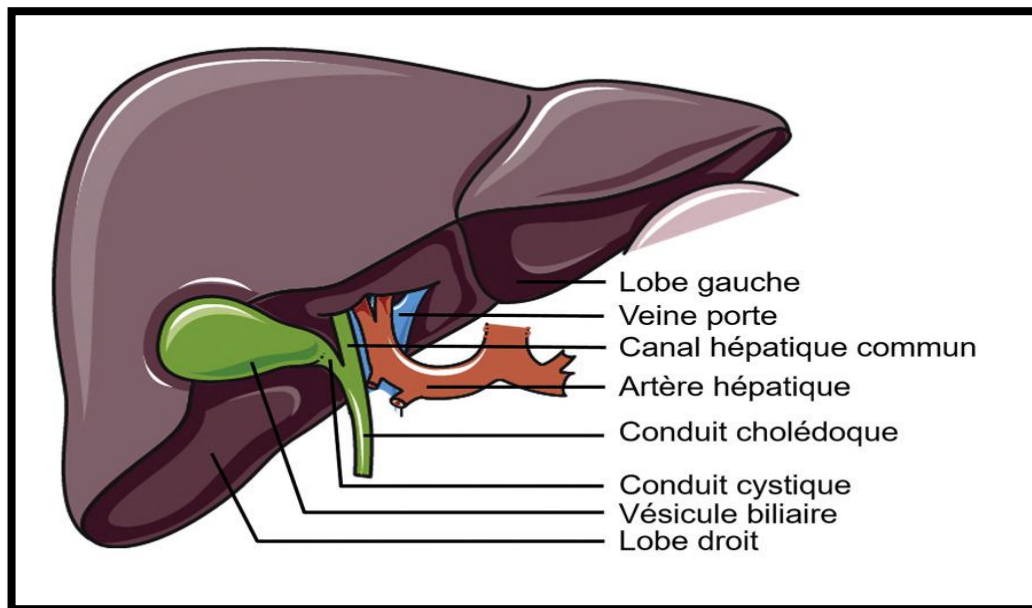
Les îlots de Langerhans représentent seulement 1 % du poids du pancréas. Au niveau microscopique, ils se caractérisent par des amas cellulaires entourés d'artérioles et dotés de nombreux capillaires à l'intérieur pour collecter les hormones synthétisées. Une innervation sympathique et parasympathique permet une régulation fine des sécrétions hormonales. Un îlot comprend généralement 2 500 à 3 000 cellules réparties en quatre types cellulaires. Les cellules B ou  $\beta$  représentent environ 60 % des cellules et sont responsables de la sécrétion d'insuline ; elles sont généralement situées au centre des îlots. Les cellules A ou  $\alpha$  (20 %) sécrètent le glucagon. Les cellules D ou  $\delta$  (10 %) synthétisent la somatostatine. Enfin, les cellules PP (10 %) sont responsables de la sécrétion du polypeptide pancréatique. Au sein des îlots, une communication de type paracrine existe et module l'activité des différentes cellules endocriniennes. [11]

#### **1-6 Le foie**

Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain puisqu'il pèse entre 1,6 et 2 kg. Il remplit de très nombreuses fonctions vitales et les maladies qui l'affectent sont souvent préoccupantes.

Grâce à sa organisation histologique particulière, le foie permet l'assimilation de la plupart des nutriments et l'élimination des éléments toxiques ou pathogènes provenant du tractus digestif. Par ailleurs, la synthèse hépatique de la bile autorise l'absorption des lipides. Le foie joue aussi un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques car c'est un lieu

de synthèse et/ou de stockage majeur pour de nombreux éléments, notamment des protéines, des glucides, des vitamines et des ions.[12]



**Figure 02 . Anatomie du foie .**

## **1-7 La glycémie et l'insuline**

La régulation de la glycémie

### **1-7-1 La glycémie**

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

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/ dl ou 7mmol/ l

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

- Glycémie à la 2 ème heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OM S en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 mg/ dl à jeun et inférieures à 140 mg/ dl à la deuxième heure d'une HPGO. Aussi existe-t-il un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/ dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/ l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ).

- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/ dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/ l) on parlera d'intolérance au glucose (IG). L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires . [13]

### **1-7-2 l'insuline**

#### **1-7-2-1 fonction :**

Elle agit au niveau des tissus périphériques et au niveau du foie - Au niveau des tissus périphériques :

L'insuline est la seule hormone peptidique hypoglycémisante sécrétée par de petits amas de cellules du pancréas, appelés îlots de Langerhans. Son rôle est vital dans le métabolisme. Sa fonction est de maintenir l'équilibre du taux de glucose (ou sucre) contenu dans le sang, en le faisant consommer par les tissus de l'organisme (muscles, tissus graisseux, etc.) et en diminuant sa production par le foie.

L'insuline agit sur la grande majorité des cellules de l'organisme, à l'exception de cellules particulières comme les cellules nerveuses. La fixation de l'insuline aboutit à la consommation du glucose par les cellules cibles. Au niveau des organes de stockage du glucose (le foie et les muscles), cette hormone stimule la synthèse de glycogène. Elle stimule aussi la synthèse de lipides dans les tissus adipeux. En résumé, le glucose « libéré » par l'insuline est utilisé pour les besoins énergétiques immédiats du corps ou pour constituer des réserves de graisse.[14]

#### **1-7-2-2 Structure de l'insuline**

L'insuline est un polypeptide de taille plutôt modeste, d'un poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont

disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine et celles, très proches, de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont représentées sur la

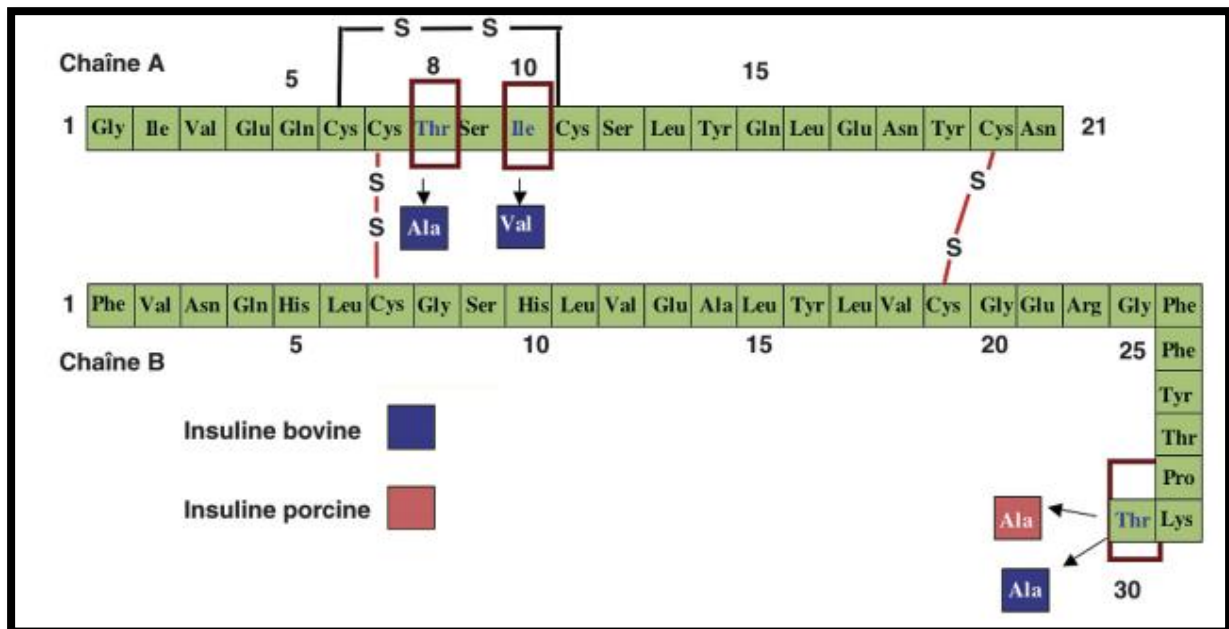


Figure 03 :Structure du gène de l'insuline et sa transcription.[9]

### 1-7-2-3 Structure du gène de l'insuline

L'expression du gène de l'insuline est, classiquement, l'apanage exclusif de la cellule  $\beta$  du pancréas endocrine, cependant un certain nombre d'études récentes suggèrent que des neurones particuliers, situés dans l'hypothalamus, ont également la capacité d'exprimer le gène et de synthétiser l'hormone. Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11,2 à proximité du gène de l'insulin-like growth factor 2 (IGF-2). Ce gène contrôle la synthèse d'un précurseur de haut poids moléculaire, la pré-pro-insuline. Il est long de 1 355 paires de bases et sa région codante comporte trois exons séparés de deux introns (régions non transcrites), qui comportent respectivement 179 et 786 paires de bases. Le premier exon, long de 42 paires de bases, contrôle la synthèse du peptide signal. Le deuxième exon (187 paires de bases) code pour la chaîne B de l'insuline et une partie du peptide connecteur, le troisième exon dont la taille est de 220 paires de bases, code pour la chaîne B et le reste du peptide connecteur [15]

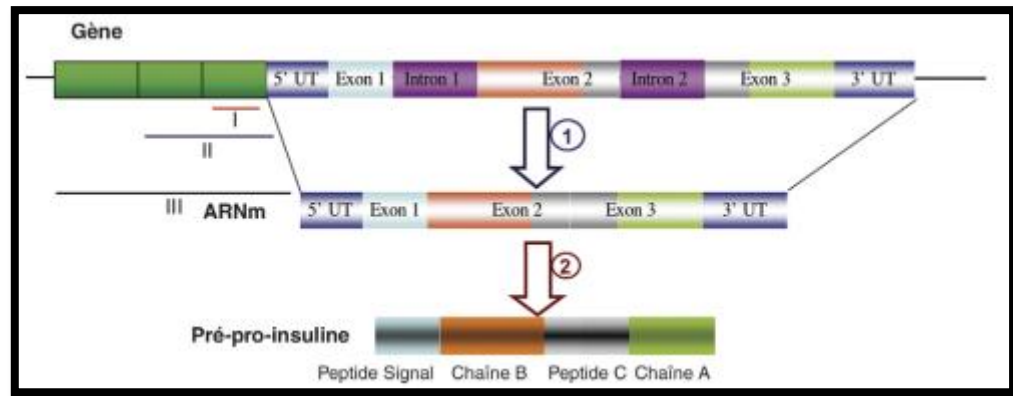


Figure 04 :Structure du gène de l'insuline et sa transcription(9)

#### 1-7-2-4 Contrôle de la sécrétion d'insuline

**a- Le glucose :** Le glucose participe au contrôle de la sécrétion d'insuline de plusieurs manières :

- Par un effet permissif : une première exposition longue au glucose (20 à 60 minutes) potentialise la réponse insulinaire lors d'une seconde stimulation.
- Par un effet potentialisateur : l'effet de certains sécrétagogues (comme l'arginine) est potentialisé par de fortes concentrations de glucose.
- Par la hausse de la glycémie : elle augmente l'amplitude des oscillations spontanées de la sécrétion d'insuline.

**b-L'insuline :** L'insuline elle-même aurait un effet d'inhibition de sa propre sécrétion par : – ouverture des canaux membranaires  $K^+$ /ATP-dépendants ; – hyperpolarisation membranaire ; – réduction de l'entrée du  $Ca^{2+}$  intracellulaire.

#### c-Le miniglucagon et le glucagon

- Le miniglucagon, issu de la maturation du proglucagon dans le pancréas, est un puissant inhibiteur des effets du glucagon et, par voie de conséquence, de la sécrétion d'insuline en hyperpolarisant la membrane de la cellule .
- Le glucagon augmente la sécrétion d'insuline en augmentant l'AMPc intracellulaire, ce qui active la protéine kinase A (PKA) et favorise l'exocytose des vésicules d'insuline.[ ]

**d-Le système nerveux :** Le système nerveux est un facteur clé du contrôle de la sécrétion d'insuline. En effet, l'îlot de Langerhans est richement innervé, à la fois par les fibres [16]



**1-7-2-5 les différentes familles d'insuline " apportée "**

On peut classer les insulines en 4 catégories :

- Les insulines rapides
- Les analogues lents
- Les insulines retard
- Les mélanges d'insulines

On distingue les différentes insulines en fonction de leur durée et rapidité d'action.

L'apport d'insuline se fait soit sous forme d'injections (avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline, appareil portable (ou plus rarement "implantable"), destiné à administrer l'insuline en continu.

La quasi-totalité des insulines existe sous forme de :

- stylos injectables ou seringues
- cartouches
- flacons

La multiplicité des insulines et des marques permet d'adapter au mieux le traitement en fonction de chaque patient : état clinique, âge, poids, taille, mode vie...

**1-7-2-6 Les schémas insuliniques**

Quel que soit votre schéma d'insulinothérapie et votre profil, l'objectif demeure le même : limiter les trop grandes variations de votre glycémie tout au long du cycle biologique, soit 24h avec alternance d'un jour et d'une nuit (nycthémère).

Différents schémas d'injections (de 1 à 5 injections par jour) peuvent être prescrits par votre médecin, en fonction de votre type de diabète, de vos besoins en insuline et de votre mode de vie.

Dans le cas d'un schéma basal-bolus, l'insuline basale, aussi appelée insuline pour vivre, correspond à une ou deux injections d'insuline lente. Si vous utilisez une pompe à insuline, cela correspond au débit de base.

L'insuline pour manger (insuline prandiale) est apportée par un bolus, c'est à dire une injection d'insuline rapide au moment des repas, en fonction du nombre de glucides ingérés.

L'insuline de correction permet, grâce à une injection d'insuline rapide, de corriger votre glycémie si elle est trop élevée.[17]

## **1-8 L'hypoglycémie et l'hyperglycémie**

### **1-8-1 L'hyperglycémie**

L'hyperglycémie se définit par une glycémie (taux de sucre dans le sang) au-delà des valeurs cibles pour la majorité des personnes diabétiques, soit :

- au-dessus de 7 mmol/L, à jeun ou avant un repas
- au-dessus de 10 mmol/L, deux heures après le début d'un repas

Elle se produit lorsque la quantité d'insuline dans le sang est insuffisante ou inefficace. Le glucose (sucre) ne pouvant entrer dans les cellules par manque d'insuline, il s'accumule dans le sang et fait monter la glycémie.

Chez la personne diabétique de type 1 :

La glycémie est supérieure à 14 mmol/L et il y a présence de corps cétoniques:

dans l'urine : taux « moyen » à « fort » (valeur au-dessus de 4 mmol/L)

dans le sang : valeur au-dessus de 1,5 mmol/L

La glycémie est supérieure à 20 mmol/L avec nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales

Chez la personne diabétique de type 2 :

- La glycémie est supérieure à 25 mmol/L avec somnolence excessive.[18]

### **1-8-2 L'hypoglycémie**

L'hypoglycémie se définit comme une baisse du taux de sucre dans le sang au-dessous de 4 mmol/L, avec ou sans symptômes. Il se figure en trois niveaux de gravité :

hypoglycémie légère, hypoglycémie modérée, hypoglycémie sévère . Certaines personnes diabétiques sont plus à risque d'hypoglycémie que d'autres :

- Celles traitées avec de l'insuline;

• Celles traitées avec des médicaments qui augmentent la production d'insuline par le pancréas [19]

### **1-9. L'insulinothérapie**

Elle sera instituée après le début de la réhydratation. Seule une insuline d'action rapide doit être utilisée. Un bolus initial de 10 à 20 Unités sera administré dès l'arrivée du patient. L'administration se fait idéalement, par voie intraveineuse continue à la seringue électrique (solution de 1U/ml, obtenue en ajoutant 1 ml de la solution d'Actrapid, dont la concentration est de 100U/ml, à 99 ml de sérum physiologique), à raison de 3 à 6 unités par heure.

Si l'on ne dispose pas de seringue électrique : injections horaires en intraveineux direct, de 5 à 10 unités d'insuline rapide par heure.

La voie intramusculaire peut être utilisée en l'absence de déshydratation.

L'analogue ultra rapide peut être utilisé en sous cutané, toutes les 2 heures.

### **1-9-1 Autres mesures thérapeutiques**

- Instituer une antibiothérapie, après les prélèvements bactériologiques si la décompensation est due à une infection.

- Instituer une héparinothérapie à doses préventives, chez les patients à risque thromboembolique.[15]

### **1-10 facteur de risque**

#### **1-10-1 Les facteurs génétiques**

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%. Cependant, au regard de l'importante prévalence du diabète de type 2 dans la population générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus et de faible pénétrance, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations interindividuelles et inter-ethniques limitent les conclusions [13]

### 1-10-2 Les facteurs environnementaux

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral. L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une insulino-résistance, imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline. Pour la majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et de maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2 [20]. La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur. Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète. [13]

### 2-Type et classification

La classification d'un diabétique peut varier selon les circonstances présentes au moment du diagnostic et de nombreux diabétiques ne sont pas classifiés aisément. Toutefois, pour le clinicien, il est moins important d'identifier le type particulier de diabète que de comprendre la pathogenèse de l'hyperglycémie pour la traiter efficacement.[21]

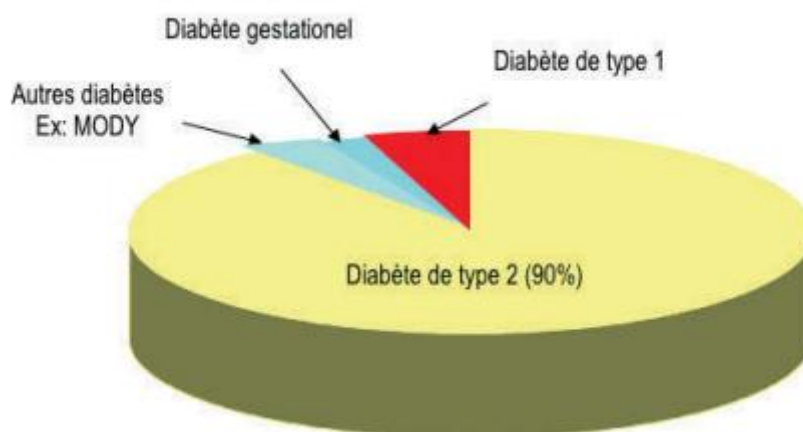


Figure 05 : Classification du diabète selon l'OMS.

#### 2-1 Diabète type 1

Le diabète de type 1 (précédemment appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile).[21]

se caractérise par une production insuffisante d'insuline dans l'organisme. Une administration quotidienne d'insuline est nécessaire aux personnes qui présentent un diabète de type 1 pour réguler leur glycémie. Faute de pouvoir accéder à de l'insuline, leur survie est compromise.

On ne connaît pas parfaitement les causes de ce processus destructeur, mais une explication probable est avancée : l'association de la susceptibilité génétique (conférée par un grand nombre de gènes) et un déclencheur environnemental, comme une infection virale, déclencherait la réaction auto-immune. [22] Les symptômes sont notamment les suivants : émission d'urine et soif excessives, faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue.[21]

La pathologie peut se développer à tout âge, bien que le diabète de type 1 survienne plus fréquemment chez les enfants et les jeunes est l'une des maladies chroniques les plus courantes dans l'enfance,[22]

#### **Diabète type 1**

- **Début brutal**
- **Sujet mince**
- **Syndrome cardinal**
- **Avant 20 ans**
- **Pas d'hérédité familiale**

**Tableau01 :Les caractéristiques de Diabète type 1 [23]**

## **2-2 Le diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel est une affection provisoire qui survient pendant la grossesse et il est associé à un risque à long terme de diabète de type 2[8] . L'affection est présente lorsque la glycémie est supérieure à la normale mais néanmoins inférieure aux seuils fixés pour le diagnostic du diabète . [9] Les femmes présentant un diabète gestationnel sont plus exposées au risque de complications pendant la grossesse, comme c'est aussi le cas de leur nourrisson. Le dépistage du diabète gestationnel s'effectue lors des examens prénatals, et non par la déclaration de symptômes.[25]

### 2-3 Diabète MODY

Le diabète MODY regroupe des diabètes hétérogènes caractérisés par une dysfonction de la sécrétion d'insuline par la cellule b et transmis génétiquement. Les critères diagnostiques du MODY sont: une transmission autosomique dominante de type monogénique (plusieurs générations atteintes et 50% des membres de la famille atteints), une apparition avant l'âge de 25 ans, un diabète non insulino-dépendant généralement durant les premières années suivant le diagnostic. Il existe à l'heure actuelle sept formes de MODY identifiées avec un déficit spécifique. Les gènes responsables codent pour des facteurs de transcription ou des enzymes comme la glucokinase. Les différents MODY se distinguent par des prévalences, des anomalies associées, des valeurs de glycémies moyennes et une prise en charge différente. La confirmation d'une suspicion clinique de MODY passe par une étude génétique. Il s'agit d'un examen onéreux et fastidieux en raison de l'étude de l'ensemble du gène suspecté.[26]

Types de MODY	Gènes atteints	Prévalence parmi les MODY	Age moyen au moment du diagnostic	Glycémies moyennes au moment du diagnostic	Atteintes associées Particularités	Prise en charge
<b>MODY 1</b>	Hepatocyte nuclear factor-4-alpha (HNF-4-a) Chromosome 20	5%	17 ans	15 mmol/l		Sulfonylurée puis insuline
<b>MODY 2</b>	Glucokinase (GCK) Chromosome 7	22%	10 ans	11 mmol/l		Mesures hygiéno-diététiques suffisantes dans la majorité des cas
<b>MODY 3</b>	Hepatocyte nuclear factor-1-alpha (HNF-1-alpha) Chromosome 12	50%	14 ans	17 mmol/l. hyperglycémie abaissement du seuil rénal pour la glycosurie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complications micro et macro- vasculaires sévères à long terme</li> <li>• Présentation inaugurale pouvant mimer un diabète type mais négativité des anticorps</li> </ul>	Sulfonylurée puis insuline
<b>MODY 4</b>	Insuline promoter factor 1 (IPF-1) Chromosome 13	<1%			Agénésie pancréatique dans les cas homozygotes avec diabète néonatal	ADO puis insuline
<b>MODY 5</b>	Hepatocyte nuclear factor-1-beta (HNF-1-beta) Transcription factor 2 (TCF2) Chromosome 17	2%			Kystes ou dysplasie rénale, atteintes génitale et hépatique, hyperuricémie, pancréas de petite taille et déficit exocrine	Insuline
<b>MODY 6</b>	Neurogenic differentiation factor-1 (NeuroDI) Chromosome 2	<1%				Insuline
<b>MODY 7</b>	Carboxyl ester lipase (CEL)	1%				

**Tableau02 : Autres types spécifiques**

- A. Défauts génétiques de la fonction de la cellule b (MODY,...)
- B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline (diabète lipoatrophique,...)
- C. Atteintes du pancréas exocrine (néoplasie pancréatique, hémochromatose...)
- D. Endocrinopathies (Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie,...)
- E. Médicaments (glucocorticoïde,...) F. Infections (cytomégalovirus,...)
- G. Formes non communes de diabète immunomédié (Stiff-man syndrome,...)
- H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (syndrome de Down,...).[26]

## 2-4 Diabète type 2

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte).[21]

est le type le plus courant et il représente environ 90 % de l'ensemble des cas de diabète dans le monde. Dans le cas du diabète de type 2, au départ les cellules sont moins sensibles à l'insuline, ce qui provoque l'hyperglycémie, une situation appelée « insulino-résistance ». Lorsqu'il y a résistance à l'insuline, l'hormone est inefficace et, le moment venu, cela provoque une augmentation de la production d'insuline. Avec le temps, la production d'insuline devient anormale en raison de l'incapacité des cellules bêta du pancréas à répondre à la demande. Le diabète de type 2 se manifeste le plus souvent chez les personnes âgées, mais on l'observe de plus en plus chez les enfants et les jeunes adultes eu égard à la progression de l'obésité, du manque d'activité physique et d'une mauvaise alimentation. Le diabète de type 2 peut présenter des symptômes similaires à ceux du diabète de type 1 mais, en général, cette pathologie est beaucoup moins aiguë et le patient peut être complètement asymptomatique. Comme pour le diabète de type 1, le diabète de type 2 est le résultat d'une combinaison de prédispositions multigéniques et de facteurs environnementaux.[22]

**Diabète type 2**

- **Découverte fortuite**
- **Asymptomatique**
- **Sujet avec surpoids**
- **Après 40 ans**
- **Hérédité familiale**
- **HTA ,Hyper triglycémie**

**Tableau03 : les caractéristiques de Diabète type 2.[24]****3 COMPLICATION**

. Complications chroniques du diabète

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

- les complications microangiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique
- les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des 34 carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation.[13]

**3-1 Complications microangiopathiques****3-1-1 Rétinopathie**

complication la plus silencieuse du diabète, se définit par des lésions microangiopathiques au niveau de la rétine[18] . C'est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Fortement liée à l'hyperglycémie et la durée du diabète, elle se traduit par diverses lésions observables lors d'un examen du fond d'œil : micro-anévrysmes rétiniens, hémorragies rétiniennes punctiformes, exsudats et oedèmes rétiniens, et oedème maculaire. Elle est responsable, à terme, de cécité.

Le diagnostic de la rétinopathie diabétique s'effectue sur un fond d'œil (fig.3) réalisé annuellement parfois complétée par une angiographie rétinienne[27]



### 3-1-2 Néphropathie

La néphropathie touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints. Ses principaux facteurs d'apparition et de progression sont le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension. La néphropathie diabétique évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques et biochimiques au niveau des glomérules rénaux. Elle évolue associée à une hypertension en un syndrome œdémateux susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le patient est alors macroalbuminurique et les glomérules rénaux diminuent en nombre et en capacité fonctionnelle. La néphropathie diabétique évolue à terme vers une insuffisance rénale chronique sévère<sup>19</sup>. [13]

### . 3-1-4 Neuropathie

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones.. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique<sup>19</sup>. [13]

Parmi les facteurs qui augmentent les risques de neuropathie :

- La glycémie élevée
- Le surplus de poids
- Un taux élevé de triglycéride sanguin.
- Le tabagisme, sexe masculin. - L'hypertension.
- Consommation d'alcool.

Le danger principal de l'atteinte des nerfs aux extrémités avec une perte de sensibilité est le risque de se blesser aux pieds. Ce dernier pourra s'infecter, causer une gangrène qui engendrera l'amputation [28].

### 3-2 Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de

risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent. Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs[13].

### **3-4 Complications à court terme (aigue)**

Les complications aiguës conférant l'évolution du diabète de type 2 sont plus incidents. L'hypoglycémie ne peut être tenue pour une complication du diabète puisqu'elle est iatrogène mais, dans sa forme sévère, elle peut être à l'origine de séquelles cognitives permanentes et d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme et d'AVC. L'acidose lactique aussi exceptionnelle que gravissime est avant tout secondaire au non-respect des contre-indications de la metformine. Seule véritable complication aiguë du diabète de type 2, l'hyperosmolarité est un mode de décompensation métabolique qui traduit la persistance d'une insulinosecrétion résiduelle qui explique d'ailleurs le caractère encore plus exceptionnel de l'acidocétose. Rare, elle se rencontre encore chez des patients fragiles, âgés, en carence de soins, isolés ou déments. Elle est encore grevée d'une lourde mortalité en dépit d'un traitement spécifique par des solutés hypotoniques, l'insuline et la prévention des thromboses.[29]

### **4-HERIDITE DE DT2**

Le poids de l'hérédité diffère selon qu'il s'agit du diabète de type 1 ou du diabète de type 2. Lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 40 % et si les deux parents sont atteints, le risque grimpe à 70 %. Dans le diabète de type 1, le risque se situe entre 4 et 8%, plus précisément 8 % si le père est diabétique, 4 % si c'est la mère (mais 30 % si les deux parents le sont). Il est donc utile de se construire un arbre généalogique pour repérer les membres de sa famille diabétiques et connaître son patrimoine génétique.[30]

### 5-Génétique de DT2

des facteurs génétiques jouent un rôle significatif dans l'apparition du diabète de type 2. Chez les jumeaux monozygotes, les taux de concordance atteignent jusqu'à 90% pour le diabète de type 2. En effet, en raison de leur prédisposition génétique identique, les jumeaux présentent presque le même risque d'être atteints d'un diabète de type 2, où les circonstances extérieures telles que l'alimentation, le comportement physique et la prise pondérale jouent un rôle important pour que la maladie se manifeste. On admet que le diabète de type 2 se développe sur la base de plusieurs défauts génétiques concomitants (polygénie) et que les défauts génétiques prédisposant à la maladie peuvent eux-mêmes différer d'un diabète de type 2 à un autre diabète de type 2.[10]

En effet, pour trouver le ou les gènes en cause, il faut (étudier tout é la fois les voies de la synthèse de l'insuline et de sa sécrétion, et les multiples mécanismes qui peuvent être altérés, dans l'insulinorésistance.[31]

# **Chapitre 2**

## **Physiologie osseuse**

## 2-Physiologie osseuse

### 2-1 Structure du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif.[32] Il est fait de cellules et d'une matrice extra cellulaire (MEC). Ce tissu est caractérisé par la nature solide, dure et calcifiée de sa MEC.

Les os constituent la charpente osseuse (squelette), ils assurent une triple fonction :

1) Fonction mécanique : le tissu osseux est un des tissus les plus résistants de l'organisme, capable de supporter des contraintes mécaniques, ce qui donne à l'os son rôle de soutien du corps et de protection des organes. [33]

2) Fonction métabolique : C'est un tissu dynamique, constamment remodelé sous l'effet des pressions mécaniques, entraînant la libération ou le stockage de sels minéraux, et assurant ainsi dans une large mesure (conjointement avec l'intestin et les reins) le contrôle du métabolisme phosphocalcique. C'est un tissu vivant intégré dans l'homéostasie générale[33]

3) Fonction hématopoïétique : les os renferment dans leurs espaces médullaires, la moelle osseuse hématopoïétique. Les cellules stromales de la moelle osseuse fournissent un support structural et fonctionnel aux cellules hématopoïétiques. Certaines d'entre elles sont des cellules-souches multipotentes susceptibles de se différencier dans de multiples lignages différents (fibroblastes, chondrocytes, ostéoblastes, adipocytes...). Pour assurer ces fonctions, le tissu osseux est en perpétuel renouvellement sous l'influence de facteurs hormonaux et locaux. Ce sont les altérations de ces voies de contrôle du remodelage osseux qui aboutissent à la plupart des pathologies du tissu osseux [34]

### 2-2 Les éléments constitutifs

#### 2-2-1 Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont les cellules impliquées dans la formation osseuse c'est-à-dire qu'ils élaborent la matrice organique osseuse (tissu ostéoïde) et contrôlent la calcification de ce tissu ostéoïde (Holtrop 1975, Frank 1979) .Dans les zones en formation active, ces cellules bordent le tissu osseux et montrent toutes les caractéristiques des cellules impliquées dans la formation de matrice organique. Le tissu osseux va ensuite être progressiv [35]

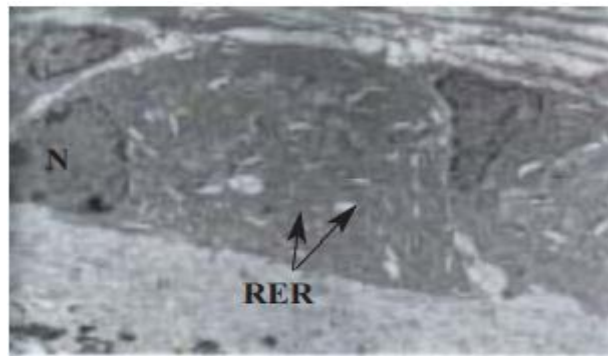


figure 06 : ostéoblastes[35]

### 2-2-2 Les ostéocytes

Les ostéocytes sont des ostéoblastes progressivement entourés de tissu osseux (figure 2). Ils sont situés dans les lacunes périostéocytaires. Selon son activité métabolique, l'ostéocyte peut résorber du tissu osseux à proximité de sa lacune, mais est aussi capable de la formation secondaire d'une matrice organique calcifiée tout autour de cette même lacune.

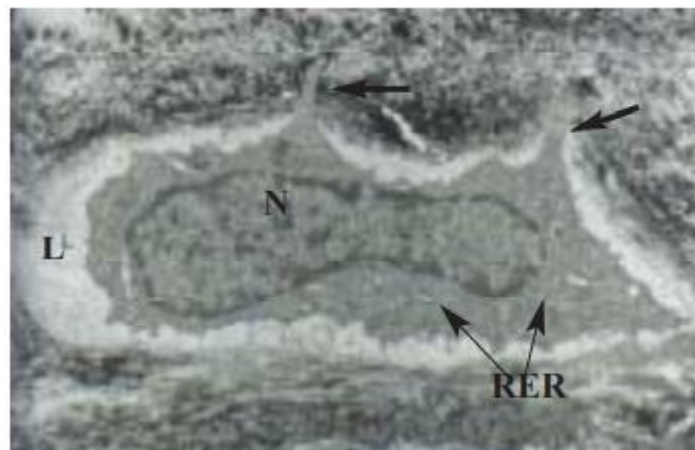
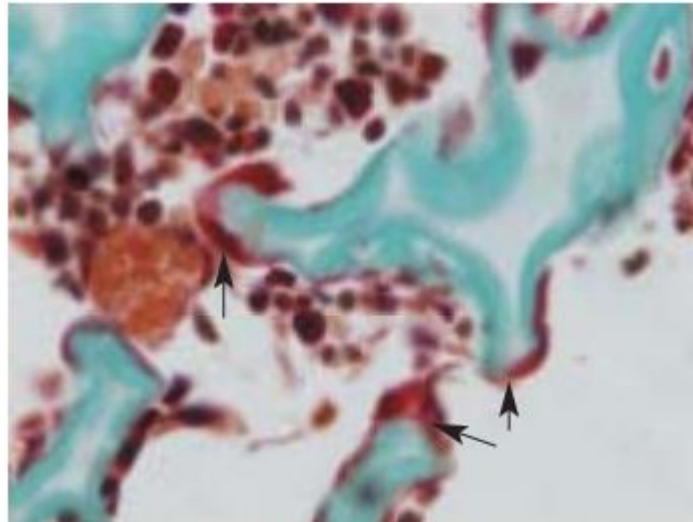


Figure 07. ostéocytes [35]

### 2-2-3 Ostéoclastes Plurinucléée

l'ostéoclaste contrôle l'homéostasie du calcium en résorbant le tissu osseux. Les ostéoclastes sont localisés sur les surfaces osseuses de l'endoste, dans le système de Havers et occasionnellement à la surface du périoste. Ils se trouvent au niveau des sites actifs de remaniement osseux



**Figure 08. Ostéoclastes Plurinucléée [35]**

**2-2-4 Les cellules bordantes :** La plupart des surfaces osseuses non impliquées dans une activité de remodelage sont couvertes par une couche de cellules bordantes. Ces cellules, très allongées et aplaties, séparent la surface du tissu osseux et sa fine couche de tissu ostéoïde, du tissu hématopoïétique de la moelle osseuse. Il se pourrait que ces cellules jouent un rôle important dans l'homéostasie minérale et dans la préparation des mécanismes de remodelage[32]

**2-3 La substance intercellulaire osseuse :** La substance intercellulaire est faite d'une trame organique sur laquelle se déposent les constituants minéraux. [32]

**2-3-1 La matrice organique (ou ostéoïde) :** La matrice organique comporte : - des fibres de collagène qui forment un réseau fibreux très dense, qui s'oriente de façon parallèle dans les lamelles osseuses ; - une substance fondamentale, représentée par des protéines de structure : les glycosaminoglycans (chondroïtine et keratane sulfate), ou GAGs, qui forment autour du collagène un gel poreux faiblement hydraté qui piège les ions  $Ca^{++}$  ; - les ponts filamenteux : ce sont des glycoprotéines de structure, dont : - l'ostéonectine, qui assure l'adhésion des ostéoblastes à l'ostéoïde ; - l'ostéocalcine, qui se lie avec les minéraux et participe à la minéralisation de l'ostéoïde ; - l'ostéopontine, qui lie les ostéoblastes aux cristaux d'hydroxyapatite.

**2-3-2 La matrice minérale :** Les sels minéraux, qui représentent 70 % du poids de l'os, se fixent dans l'ostéoïde. Ce sont des cristaux d'hydroxyapatite, qui se disposent le long des fibres de collagène lors du processus de minéralisation. Physiologie osseuse général [36]

**2-3 La structure morphologique des os :** exemple de l'os long

Un os long comprend trois parties (figure 3) :

- **la diaphyse** : os compact creusé en son centre par la cavité médullaire remplie de moelle osseuse.
- **les épiphyses** : os spongieux, recouvert à l'extrémité par le cartilage articulaire.
- **les métaphyses** : sous la plaque de croissance, elles sont le siège de l'ossification endochondrale, responsable de la croissance en longueur de l'os

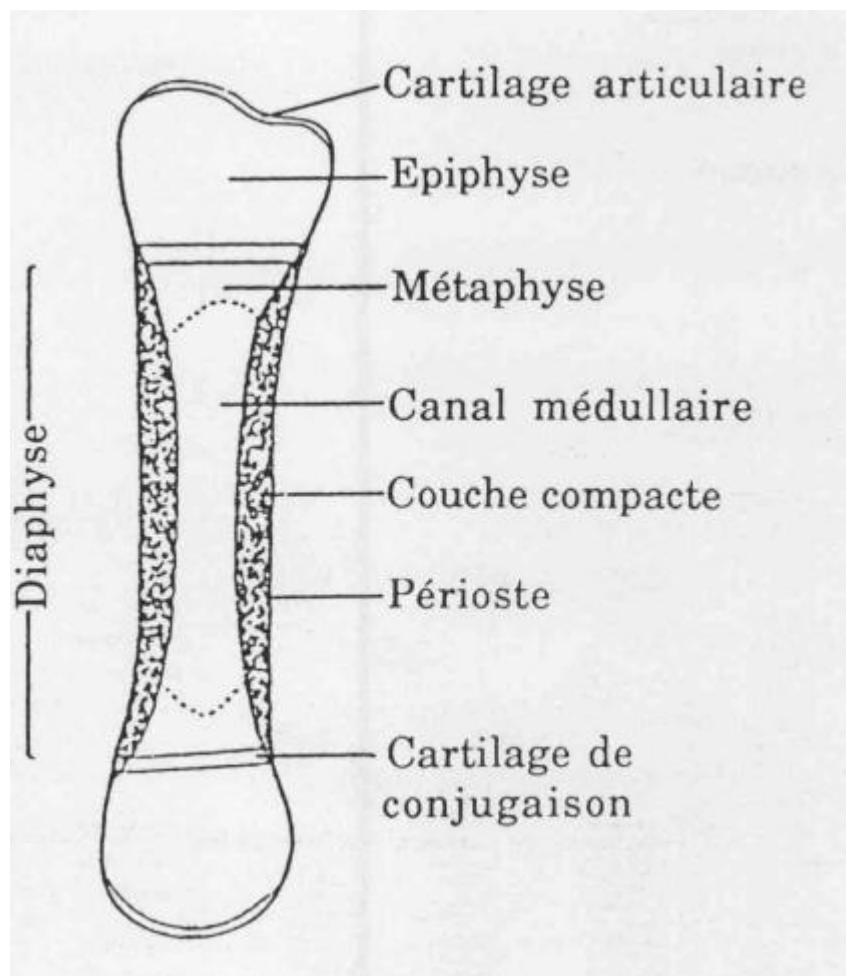


Figure 09 : l'os long [32]

## 2-4 Rôle des hormones

### 2-4-1 hormones calciotropes

#### 2-4-1-1 vitamine D

La carence en vitamine D se manifeste chez l'enfant par un retard de croissance disharmonieux : le rachitisme. Chez l'adulte, elle est responsable de l'apparition d'un état de



déminéralisation diffuse prédisposant aux fractures et déformations osseuses : l'ostéomalacie. Le terme "vitamine D" désigne principalement deux molécules :

- l'ergocalciférol ou vitamine D<sub>2</sub> , d'origine végétale ;
- le cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub> , d'origine animale et endogène (synthétisé à partir du cholestérol).

Deux hydroxylations successives permettent la synthèse de calcidiol, puis de calcitriol, deux hormones capables d'influencer le métabolisme phosphocalcique. Les actions des différents dérivés de la vitamine D au niveau osseux sont variées, tantôt en faveur de la concentration osseuse de calcium, tantôt en faveur de sa libération. Le calcitriol augmente, quant à lui, l'absorption intestinale du calcium [37]

### **2-4-2-2 Calcitonine**

La calcitonine, peptide de 32 acides aminés, est une hormone hypocalcémisante sécrétée par les cellules C de la thyroïde. C'est l'une des rares hormones qui agit directement sur les ostéoclastes. La calcitonine a une action « antirésorption » en inhibant la fonctionnalité des ostéoclastes et en accélérant leur apoptose . Sous l'action de la calcitonine, la résorption est également inhibée par la prostaglandine E<sub>2</sub> qui possède des récepteurs sur les ostéoclastes. Cependant, le rôle de la calcitonine dans la régulation du métabolisme osseux reste modéré et son mode d'action exact demeure mal connu .

### **2-4-2-3 Parathormone**

La parathormone, sécrétée par les parathyroïdes, régule la calcémie et le métabolisme osseux. La forme active de la PTH est un peptide de 84 acides aminés dont le fragment N-terminal (1- 35 34) est porteur de l'activité biologique. La PTH, stimulée par l'hypocalcémie, entraîne une résorption osseuse avec augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes, induisant ainsi un flux de calcium de l'os vers le sang. Cependant, les effets de la PTH sont complexes puisque cette hormone possède également un effet anabolique sur l'os en raison d'une triple action sur les ostéoblastes :

1/ la conversion des cellules bordantes en ostéoblastes

2/ stimulation de l'expression de facteurs de croissance (IGF, FGF, TGF- $\beta$ ) par les ostéoblastes matures.

3/ et inhibition de leur apoptose . Enfin, la PTH est le principal facteur qui stimule la synthèse rénale du calcitriol à partir de la 25(OH)vitD circulante, qui lui-même module le remodelage osseux

#### **2-4-2-4 Hormones thyroïdiennes**

L'hormone T3 est connue pour stimuler la résorption osseuse dans des cultures d'organes. Le modèle de souris transgénique sans cellule thyroïdienne présente une croissance osseuse réduite. Chez l'humain, l'hyperthyroïdie est responsable d'une perte osseuse liée à un hyperremodelage osseux [38]

#### **2-4-2-5 Hormone de croissance**

Elle est sécrétée par l'hypophyse et a des effets stimulateurs sur la croissance de nombreux organes. Les effets stimulateurs sur la formation osseuse peuvent être directs en agissant sur des récepteurs spécifiques, ou indirects via la stimulation de la production d'IGF-1[38]

#### **2-4-2-6 Les hormones sexuelles**

Les hormones sexuelles jouent un grand rôle dans la phase terminale de la croissance du squelette car il est à peu près évident qu'elles sont directement impliquées dans l'arrêt de la croissance des os. Mais les mécanismes par lesquels la plaque de croissance cesse son activité sont encore mal élucidés. Un déficit en 1,25 (OH) 2D3 ou à un produit phosphocalcique bas, arrêtent le processus de minéralisation du tissu préosseux. (1 hormones hypophysaires

. Les hormones hypophysaires exercent des effets osseux indirects à travers le contrôle de la sécrétion des hormones périphériques sous leur dépendance. Elles peuvent également agir directement par le biais de récepteurs spécifiques exprimés par les cellules osseuses. Ainsi, la thyroïdostimuline hypophysaire exercerait des effets protecteurs sur la masse osseuse par diminution de la formation ostéoclastique et la follicle stimulating hormone serait en partie responsable de la perte osseuse liée à l'ostéoporose postménopausique. La place dans la physiologie osseuse de ces voies directes reste à définir [39]

#### **. DEVELOPPEMENT OSSEUX**

La formation de tissu osseux porte le nom d'ostéogénèse. Elle commence au stade embryonnaire et s'arrête à la fin de la vie. Les ostéoblastes synthétisent le tissu osseux (ostéogénèse) qui est ensuite façonné par les ostéoclastes (modeling) et sera remanié tout au long

de la vie pour répondre à la demande de la croissance osseuse et des modifications du milieu remodeling) (Clarke 2008). [40]

**Ostéogenèse** Elle est réalisée à partir des cellules souches mésenchymateuses qui vont migrer depuis le mésoderme et les crêtes neurales jusqu'aux sites de formation de l'os. Puis, en fonction de la nature de l'os, deux types d'ossifications différentes vont se produire chez l'embryon : l'ossification intramembranaire ou endochondrale (Berendsen and Olsen 2015).



**Figure 10 : Développement de l'os (ostéogenèse). Zoom sur les osteoblastes**

#### **a-L'ossification intramembranaire**

C'est une formation osseuse spontanée, réalisée sans support cartilagineux. Elle est à l'origine de la formation des os plats, des os de la face, du crâne et des clavicules (Buckwalter et al. 1996). Au cours de l'ossification intramembranaire, les cellules souches mésenchymateuses prolifèrent et se condensent au site des futurs os (Hall and Miyake 1992). Un centre d'ossification est alors créé au sein du tissu conjonctif. Il est composé de capillaires et de cellules souches mésenchymateuses. Ces dernières se différencient en ostéoblastes et sécrètent de l'ostéoïde qui, en se calcifiant, piège en son sein les ostéoblastes devenus alors des ostéocytes. Ce tissu osseux formé autour des capillaires deviendra de l'os trabéculaire et les ostéoblastes l'entourant formeront le périoste (Safadi et al. 2009). L'ossification intramembranaire commence in utero et se poursuit jusqu'à l'adolescence.[40]

### b. L'ossification endochondrale

Elle assure le remplacement du cartilage en tissu osseux spongieux. C'est l'ossification de tous les os longs (diaphyse et épiphyse), des vertèbres et d'une grande partie de la base du crâne. Les six étapes d'ossification sont les suivantes

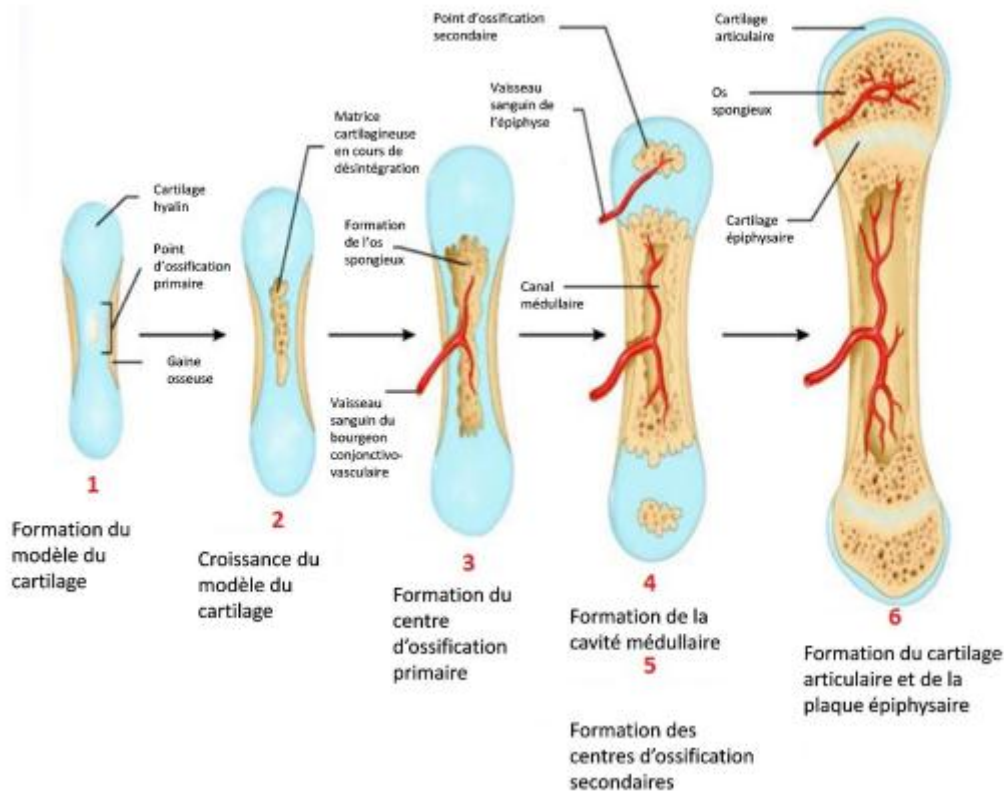


Figure 11. Représentation des étapes de l'ossification endochondrale [37]

#### Croissance des os

Durant l'enfance et l'adolescence, les os s'allongent et s'épaississent.

#### La croissance des os en longueur

Elle est liée à l'activité de la plaque épiphysaire. En effet, celle-ci contient un groupe de jeunes chondrocytes qui se divisent constamment. A mesure que l'os croît, de nouveaux chondrocytes se forment du côté épiphysaire de la plaque, et de la matière osseuse recouvre les anciens chondrocytes du côté diaphysaire. L'épaisseur de la plaque reste ainsi relativement constante, même si l'os du côté diaphysaire s'allonge. A la fin de l'adolescence, la formation de nouvelles cellules et de matrice cellulaire diminue. Elle finit par cesser entièrement entre 18 et 25 ans. A ce stade, le tissu osseux remplace tout le cartilage pour faire place à un nouveau tissu osseux appelé ligne épiphysaire. L'apparition de la ligne épiphysaire marque l'arrêt de la

croissance en longueur de l'os. Lorsqu'une fracture endommage la plaque épiphysaire, l'os fracturé risque d'être plus court que la normale lorsqu'il atteindra sa taille adulte. En effet, la lésion du cartilage, qui est avasculaire, dans la plaque épiphysaire précipite la fermeture de cette dernière et inhibe la croissance en longueur de l'os.

La croissance en épaisseur des os Elle débute par une différenciation des cellules du périchondre en ostéoblastes à la surface des os, lesquels sécrètent la matrice extracellulaire osseuse. Les ostéoblastes se transforment ensuite en ostéocytes, des lamelles circonférentielles s'ajoutent à la surface de l'os et de nouveaux ostéons de tissu osseux compact se forment. Au même moment, les ostéoclastes de l'endoste détruisent le tissu osseux de la cavité médullaire. La cavité s'agrandit donc à mesure que le diamètre de l'os augmente. La destruction osseuse à l'intérieur de l'os par les ostéoclastes se produit un peu plus lentement que la formation[41]

### **Le remodelage osseux**

Ce remodelage osseux intervient par résorption et formation successives de tissu osseux, processus au cours duquel ostéoclastes et ostéoblastes sont étroitement associés. Le tissu osseux est renouvelé environ tous les quatre mois chez l'adulte. Le mécanisme de renouvellement comprend plusieurs phases.

- Phase d'activation : sous l'effet de facteurs ostéorésorbants les cellules bordantes, qui recouvrent normalement la surface osseuse, laissent passer les ostéoclastes (cellules de la résorption osseuse). En même temps, des ostéoblastes se différencient en ostéoclastes.

- Phase de résorption du tissu osseux : chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la Matrice Extra Cellulaire. La phase de résorption commence par la dissolution de la phase minérale (acidification) et se poursuit par la dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes.

- Phase d'inversion : une fois que les ostéoclastes ont creusé une lacune dans le tissu osseux, ils meurent. Des macrophages viennent alors les remplacer, pour lisser le fond de la lacune

. - Phase de formation de tissu osseux : cette phase également composée de deux étapes est la plus longue. Une fois la résorption terminée, les cellules du fond de la lacune se différencient en ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle Matrice Extra Cellulaire progressivement minéralisée par la suite.

-Phase de quiescence Lorsque la synthèse osseuse touche à sa fin, des ostéoblastes présents à la surface osseuse stoppent leur activité de synthèse, s'aplatissent et se transforment en cellules bordantes tandis que les autres meurent par apoptose [42]

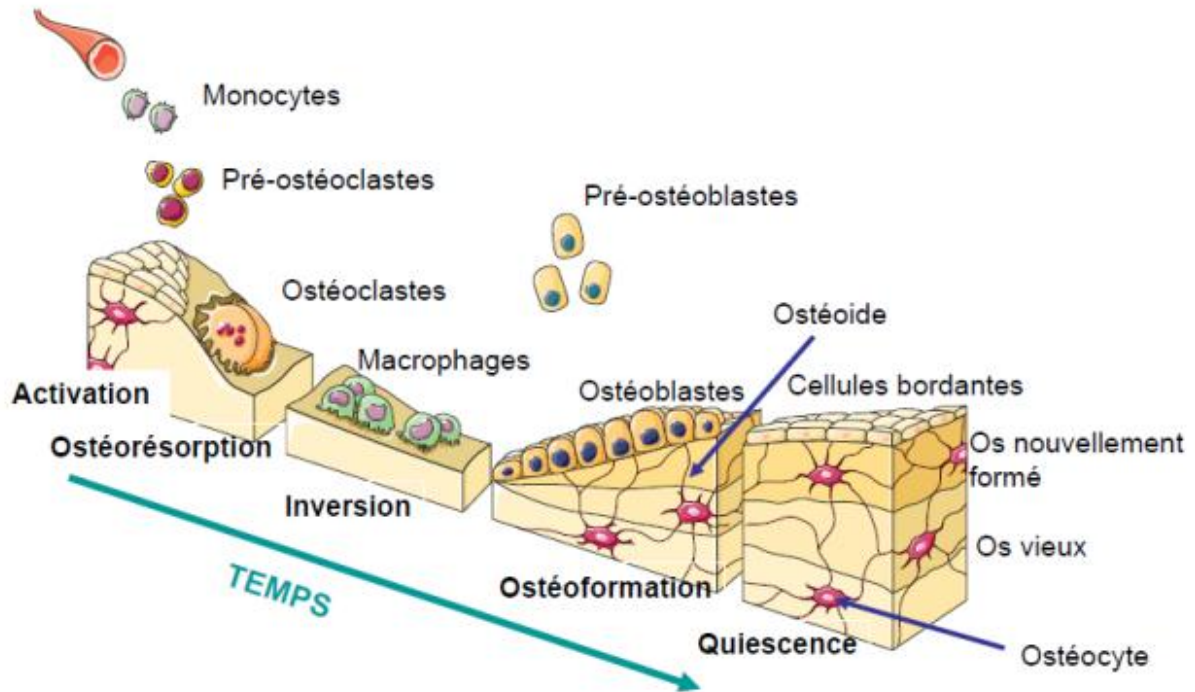


figure 12 : Cycle de remodelage osseux [41]

**Chapitre 3**  
**Conséquences**  
**osseuses du dt2**

### 3-1 Conséquences osseuses du dt2

Le DT2 est caractérisé comparativement au DT1 par une fréquence beaucoup plus importante : on considère à l'heure actuelle qu'il y a environ 422 millions de sujets atteints de DT2 de par le monde [43]

Le diabète induit des altérations osseuses quantitatives et/ou qualitatives augmentant le risque de fracture. Toutefois, dans le diabète de type 2, la densité minérale osseuse (DMO) n'est généralement pas abaissée, en raison de l'augmentation du poids et de la masse grasse.[43]

### 3-2 Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours du DT2

#### 3-2-1 Obésité

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé publique.[44] s'accompagne de nombreuses comorbidités et d'un surcoût important pour les dépenses de santé.[45]

L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en  $\text{kg/m}^2$ . [44]

Les sujets avec un IMC élevé ont un risque plus important de fracture à certains sites comme l'humérus, la jambe et la cheville. Ces constatations pourraient être associées à une augmentation du risque de chute et à un profil de chute particulier chez les patients obèses par rapport aux personnes de poids normal. Les facteurs de risque cliniques habituels dans l'ostéoporose postménopausique sont similaires chez les obèses et chez les non obèses. Bien que les fractures dans la population obèse surviennent pour des DMO plus élevées [46]. La relation entre la DMO et l'obésité varie selon le stade de la vie , Les adultes obèses présentent une DMO plus élevée comparativement aux personnes ayant un IMC correspondant à un poids santé

le diabète de type 2 est l'un des désordres métaboliques qui prévalent chez les personnes obèses . Il mène à des changements métaboliques qui peuvent influencer le métabolisme osseux et conduire parfois à l'ostéopathie diabétique.[47]

#### 3-2-2 Augmentation du risque de chute

Les chutes chez les personnes âgées représentent un véritable problème de santé publique : 30% des personnes âgées de plus de 65 ans déclarent avoir chuté dans l'année, et ce pourcentage



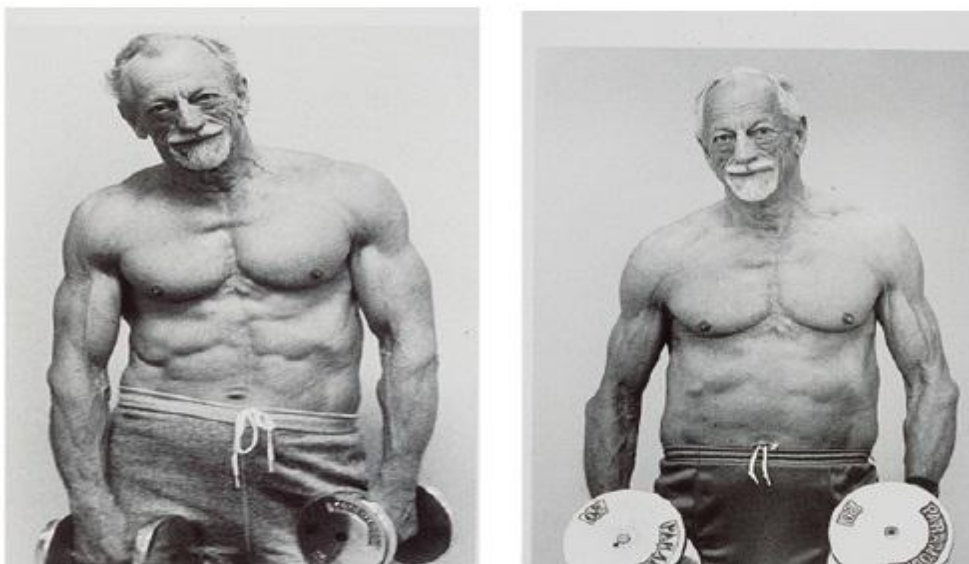
augmente avec l'âge. Le vieillissement de l'organisme est un facteur de risques de chutes par les pathologies cardiovasculaires, les troubles visuels et les douleurs de l'appareil locomoteur.[48]

augmentation du risque de chute a été démontrée chez les sujets ayant un DT2 tout comme d'ailleurs chez les obèse.[49] Les complications du diabète, notamment oculaires et neurologiques, peuvent favoriser les chutes, de même que les hypoglycémies. Le taux de chutes est augmenté de façon modérée chez les patients âgés DT2, d'autant plus s'ils sont insulino-dépendants, mais cela ne suffit pas à expliquer l'augmentation du risque de fracture observée .[50]

### 3-2-3 La sarcopénie

. La sarcopénie (ou dystrophie musculaire liée à l'âge) se définit à la fois par une perte de masse, de fonction et une altération de la qualité musculaire, ces deux dernières étant fortement associées à la morbi-mortalité. Elle est maintenant une maladie reconnue par l'Organisation mondiale de la santé sur la classification internationale ICD.[51]

résultant d'une perte progressive et élevée de la masse, de la force et de la fonction musculaires au cours du vieillissement. est un facteur de risque de chute en population générale.[52]



**Figure 13** :John Turner, un psychiatre américain, (à 67 ans et 79 ans). Photos fournis par le professeur Stéphane Schneider.[52]

Ceci apparaît particulièrement important chez les sujets diabétiques, notamment s'ils sont obèses (notion d'obésité sarcopénique).[50] Dès l'âge de 30 ans, le tissu musculaire subit une

dégénérescence progressive de l'ordre de 3 à 8% par décennie, avec une accélération dès 50 ans, et à 70 ans nous avons perdu la moitié de notre masse musculaire au profit du tissu adipeux<sup>1</sup>. [52]

La prévalence de la sarcopénie varie selon les études et les définitions utilisées mais elle peut atteindre 29% dans la population âgée vivant à domicile et plus en maison de retraite. [53] La sarcopénie est associée à une altération des grandes fonctions vitales, à une fragilité, à une augmentation du risque infectieux, à un retard de cicatrisation, à une perte de qualité de vie et à l'entrée dans la dépendance<sup>4</sup> et à une augmentation du risque de mortalité à court terme. [52]

### **3-2-4 Le déficit et l'insuffisance en vitamine D,**

définis respectivement par des concentrations sériques de 25 hydroxyvitamine D (25OHD) inférieures à 20 ng/ml et entre 20 et 30 ng/ml, sont des situations très fréquentes qui sont associées à une augmentation du risque de développer différentes pathologies, pas seulement osseuses. Les effets d'une supplémentation en vitamine D sur la diminution du risque de fractures et de chutes sont documentés par différentes études d'intervention. Les autres effets potentiels extra-osseux de la vitamine D sont principalement documentés par des études observationnelles et expérimentales. Même s'il n'existe pas encore de consensus sur les besoins en vitamine D, tous les experts s'accordent pour considérer que les AJR (200 UI/J en France) sont très insuffisants et doivent être augmentés. [53]

### **3-2-5 altération de métabolisme glucidique**

Le DT2 est caractérisé par une insulino résistance

**L'insulinorésistance** (IR) est définie comme une diminution de l'action de l'insuline, d'une part sur la capture cellulaire du glucose par le muscle et le tissu adipeux et, d'autre part, sur l'inhibition de la production hépatique du glucose. De déterminisme génétique, elle est très largement favorisée par la prise de poids et l'obésité ; elle est au cœur de la physiopathologie du syndrome métabolique et du DT2. [54]

L'hyperglycémie chronique exerce des effets délétères sur le métabolisme osseux. La formation osseuse est altérée en raison des effets toxiques directs du glucose et/ou des produits terminaux de la glycation avancée (AGE) sur l'ostéoblaste, mais aussi sur la différenciation des cellules mésenchymateuses précurseurs des ostéoblastes et des adipocytes. [55]

### 3-2-5 Remodelage osseux

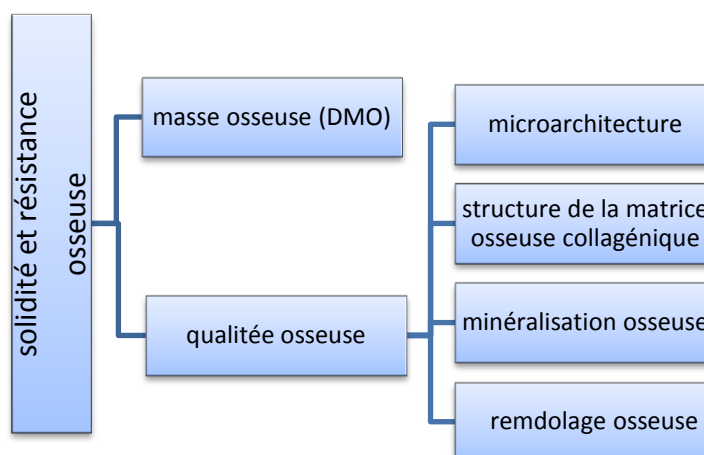
L'os adulte est une structure dynamique qui subit constamment un renouvellement. Le remodelage osseux est l'équilibre entre la formation et la dégradation de la matrice osseuse effectuées par les ostéoblastes et les ostéoclastes respectivement. [56]

Dans les diabètes, plusieurs facteurs sont susceptibles d'induire un déséquilibre du remodelage osseux, mais les effets les plus importants sont probablement liés aux AGE. Les trois types de cellules osseuses possèdent un récepteur aux AGE (RAGE) suggérant que la signalisation AGE/RAGE pourrait jouer un rôle important dans le contrôle du remodelage osseux chez le diabétique. Ainsi les AGE stimulent l'expression de la sclérostine dans les ostéocytes un inhibiteur de la voie Wnt/ $\beta$ caténine, indispensable à la formation osseuse. [57]

### 3-2-6 Altération de la micro architecture osseuse

La microarchitecture osseuse est un facteur important de la qualité du tissu osseux. C'est le premier facteur identifié et son importance s'est rapidement imposée.[58]

La solidité et la résistance des os dépendent d'une part de la masse osseuse et d'autre part de la qualité du tissu osseux. Cette dernière est une donnée complexe à appréhender et dépend de plusieurs facteurs dont la microarchitecture osseuse, la structure de la matrice osseuse collagénique, la minéralisation et le niveau de remodelage osseux. La fragilité du squelette peut donc provenir soit d'une diminution de la masse osseuse refléter par la DMO soit d'une modification de la qualité osseuse. Comme nous venons de le voir la DMO n'est pas modifiée dans le diabète. La tomодensitométrie quantitative périphérique haute résolution (HR-pQCT) permet l'exploration de la microarchitecture osseuse, méthode qui a permis de démontrer une augmentation de la densité osseuse volumétrique associée à une augmentation de la porosité corticale chez le patient diabétique.[56]



**3-2-7 Effets des traitements antidiabétiques sur le tissu osseux :**

Le diabète est une endocrinopathie chronique dont les perturbations métaboliques interfèrent avec le métabolisme osseux. Le diabète sucré dans toutes ses formes s'accompagne d'une augmentation modérée mais significative du risque relatif de fractures.[16]Le but des traitements antidiabétiques est de baisser de façon durable la glycémie et d'obtenir une concentration d'hémoglobine inférieure à 6,5 %.[59]

<b>Médication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Effet sur le DMO</b>	<b>Effet sur le risque fracturaire</b>
<b>Sulfamide hypoglycémiant .</b>	<b>Pas d'effet direct sur le tissu osseux.</b>	<b>Pas des donnée .</b>	<b>Pas de modification.</b>
<b>Metformine</b>	<b>Stimule l'osteoblastgenèse et diminue la résorption osseuse</b>	<b>Pas de modification</b>	<b>Diminution( ou pas de modification)</b>
<b>Thiazolidine diones</b>	<b>Active PPAR<math>\gamma</math>(inhibe l'ostéogenèse et augmente la résorption osseuse )</b>	<b>Diminution</b>	<b>Augmentation</b>
<b>Incrétines</b>	<b>Inhibition de la rèsorption osseuse(travaux prè-qlinique)</b>	<b>Pas de modification</b>	<b>Diminution ou pas de modification</b>
<b>Inhibiteur de co-transporteur sodium-glucose</b>	<b>Augmente l'absorption tubulaire des phosphates</b>	<b>Diminution</b>	<b>Possible de augmentation</b>

**Tableau04 : Effet osseux des traitements diabétiques [49]**

]la question du lien entre les traitements du diabète et leur impact sur la santé de l'os a été soulevée par les essais cliniques sur les thiazolidinediones. Dans ces études, la metformine et les sulfonilurées sont considérés comme des comparateurs neutres équivalents à un groupe placebo. Ce biais méthodologique complique l'interprétation des résultats.. [58]

Les données précliniques suggèrent un effet positif ou neutre de metformine sur le métabolisme osseux, elle pourrait favoriser la différenciation ostéoblastique et diminuer la différenciation ostéoclastique. . En ce qui concerne la sulfamides hypoglycémiants on ne connaît pas à ce jour leur effet direct des sur l'os, mais ceux-ci pourraient augmenter le risque fracturaire via de plus fréquentes hypoglycémies. Les études actuellement disponibles ne permettent pas de

conclure, certaines rapportant une augmentation du risque et d'autres non, les thiazolidinediones exercent un effet délétère osseux avec augmentation du risque fracturaire.[50] Les incrétines semblent exercer un effet osseux protecteur au vu des données in vitro. Parmi les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose, la canagliflozine pourrait exercer un effet délétère osseux avec augmentation du risque fracturaire.[49]

Le développement préclinique et clinique de nouvelles molécules pour le traitement du diabète devrait maintenant inclure une surveillance de leurs effets osseux, compte tenu des relations étroites, et a priori inattendues, entre os et métabolisme énergétique qui ont été mises au jour récemment, et des effets osseux des TZD révélés après leur mise sur le marché. Une meilleure connaissance de ces interrelations devrait permettre peut-être de créer de futurs traitements du diabète dans lesquels l'os jouerait un rôle actif bénéfique sans souffrir d'effets secondaires en retour.[59]

# **Partie 02 étude d'article**

## Article 01

---

### **La relation entre la résistance à l'insuline et l'ostéoporose chez les hommes âgés diabète de type 2 et néphropathie diabétique**

Jinwei Xia a, Yuan Zhong a,\*, Gaozhong Huang a, Yajuan Chen a, Huipen Shi b, Zhenlin Zhang c

2012 Elsevier Masson SAS

Le diabète est souvent associé à des complications et des comorbidités. L'ostéoporose diabétique (OP) est de plus en plus reconnue comme une comorbidité significative du diabète sucré de type 2 dans cette étude, jinwei Xia et son équipe avait l'intention pour déterminer si le diabète de type 2 était associé à une densité minérale osseuse (DMO) plus élevée chez les hommes plus âgés, et d'étudier les facteurs de risque liés au diabète sucré accompagné d'OP.

#### **Methode :**

pour assurer l'existence d'une relation entre la résistance à l'insuline et l'ostéoporose chez les hommes âgés diabète de type 2 et néphropathie diabétique il a utilise un échantillon de :

Soixante-dix diabétiques, âgés de plus de 60 ans, ainsi que 40 témoins normaux, ont été examinés dont 25 cas de albuminurie normale, 25 cas de microalbuminurie et 20 cas d'albuminurie clinique ou d'insuffisance rénale. Après exclusion de 2 patients hyperthyroïdiens, 4 patients insuffisants rénaux et 4 patients hyper parathyroïdiens primaires, 50 patients âgés de 71 à 84 ans (moyenne  $\pm$  SD, 73,92  $\pm$  6,0 ans) ont été étudiées. La durée du diabète variait de 0 à 240 mois (57,47  $\pm$  59,35 mois). Le traitement des patients consistait en un régime alimentaire chez 11 patients, un hypoglycémiant oral chez six patients, un régime alimentaire plus un hypoglycémiant oral chez 26 patients, et sept patients ont été nouvellement diagnostiqués.

Les cas de 2-DM ont été comparés à des témoins normaux appariés pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC), sachant que nombreuses valeurs de ces patients était étudié , notamment la glycémie, l'indice de sensibilité à l'insuline, l'indice de masse corporelle et l'albuminurie dans ont était divisés en différent groupe :

Groupe de diabète de type 2 (DG) Soixante-dix volontaires masculins ont été divisés en trois groupes avec le résultat de l'inspection :

- Groupe A : albuminurie normale (AM < 30 mg/l)
- Groupe B : albuminurie minute (MA : 30~300 mg/l)
- Groupe C : albuminurie de masse ou insuffisance rénale (AM > 300 mg/l ou Cr sanguin > 178  $\mu$ -mol/l).

## Article 01

---

Les DG de type 2 ont été divisés en deux groupes avec le résultat de l'ostéodensitométrie

- diabète avec groupe OP (DOG)
- diabète sans groupe OP (nDOG)

**Groupe de contrôle (GC) :** Quarante volontaires masculins (patients hospitalisés) avec des fonctions hépatiques et rénales normales et un taux de sucre dans le sang normal, à l'exclusion de la bronchite chronique, de l'hyperthyroïdie, de l'hypothyroïdie, du carcinome prostatique, de l'hépatocirrhose, de la paralysie et de l'utilisation prolongée d'hormones corticales.

Tous les patients n'ont pas utilisé de glucocorticoïdes, d'hormones androgènes, de calcitonine, de fortes doses de calcium ou de bisphosphonate, etc

### **Mesures anthropométriques et biochimique**

les antécédents médicaux ont été obtenus par un questionnaire standard

Le poids a été mesuré avec une balance étalonnée avec des participants sans chaussures, et la taille a été mesurée à l'aide d'un stadiomètre. IMC – poids divisé par la taille au carré (kg/m<sup>2</sup>) – a été calculé comme une mesure de l'obésité.

. Le sérum BGP et le DPD urinaire ont été testés par ELISA, les réactifs du test ont été fournis par America Metra Biological System Company.

. La DPD urinaire a été révisée par la créatine (Cr) en même temps. ALP a été testé avec l'analyseur biochimique automatique Abbott-Aeroset.

. L'hémoglobine A1c (A1C) a été mesurée dans des échantillons de sérum en utilisant des procédures de laboratoire standard au départ.

Les taux sériques de glucose, calcium, phosphore, créatinine et ALP ont été déterminés par des techniques automatisées (Roche Modular System) ; BGP par microenzyme, dosage immunosorbant lié (microELISA, Tecan) ; PTH intacte et désoxy PIR urinaire par dosage immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA, Immulate 2000).

L'évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline a été calculée à partir de l'insuline et du glucose à jeun



## Article 01

---

La fonction rénale des patients diabétiques a été évaluée avec des mesures de l'albuminurie sur 24 heures par RIA (30 à 300 mg/24 heures ont été considérés comme une microalbuminurie et > 300 mg/24 heures comme une macroalbuminurie

. La DMO a été mesurée par la technique d'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) sur un Hologic QDR 2000 (Hologic, Bedford, MA, USA).

. Des examens de DMO ont été effectués chez 70 sujets diabétiques et 40 sujets témoins aux niveaux lombaire, fémoral et de l'avant-bras.

### **L'analyse Statistiques :**

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel statistique SPSS (version 11.0). Les données numériques sont exprimées en moyenne  $\pm$  SD et en pourcentage dans la variable qualitative. La distribution des variables a été analysée avec le test de KolmogorovSmirnov. Pour tester les différences entre les variables quantitatives chez les patients diabétiques et les sujets témoins, le test t de Student pour échantillon indépendant est utilisé pour les variables qui sont normalement distribué. Les données numériques non distribuées normalement ont été analysées avec le test U de Mann-Whitney.

des tests ont été utilisés pour comparer les taux et l'analyse du risque facteur a été réalisée avec ANOVA. Les valeurs de p pour les comparaisons entre les trois cohortes mutuellement exclusives ont été effectuées à l'aide de la méthode de Tukey-Kramer. Les comparaisons des coûts entre les cohortes ont été effectuées à l'aide d'une régression multi variée par étapes qui contrôlait les caractéristiques des patients et les comorbidités. Pour toutes comparaisons ,P les valeurs < 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

### **Les résultats de cette étude montrent que :**

l'incidence de la PO était de 65,70 % dans le groupe DT2 et 32,50 % en CG. Les DMO des patients atteints de DT2 étaient inférieures à celles des patients atteints de CG et la différence était significative (P < 0,05) ( Tableau 1).

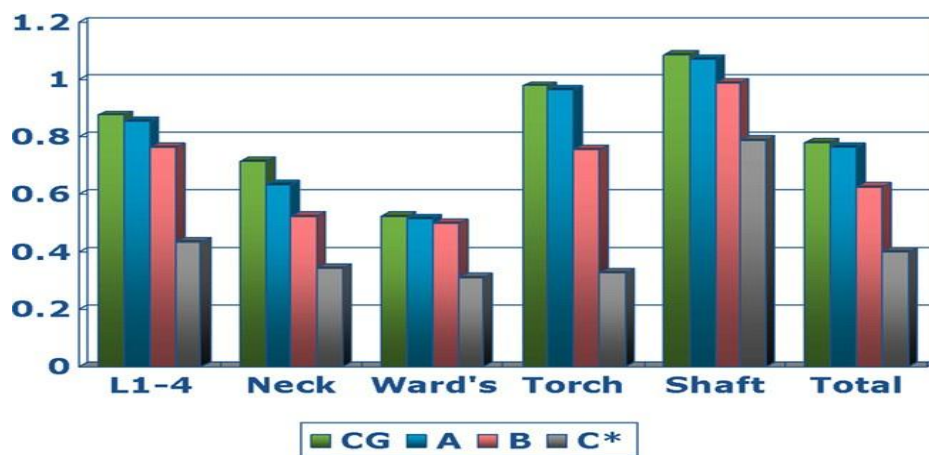
Après avoir étudié différents tissus des individus, par rapport à la CG, les chercheur trouve que la néphropathie diabétique était significativement liée à la densité osseuse (Fig. 1).

## Article 01

**Tableau 05 :** Densité minérale osseuse (DMO) aux niveaux lombaire et fémoral selon les hommes diabétiques et non diabétiques (moyenne  $\pm$  SD )

Goupe	M	DMO(g/cm <sup>2</sup> )	
		Lumbar total	Femoral total
Diabetic	70	0.88 $\pm$ 0.31*	0.69 $\pm$ 0.18**
Control	40	1.09 $\pm$ 0.25	1.08 $\pm$ 0.14

La comparaison entre le groupe diabétique et le groupe témoin (CG).  $t = 1.68$ , \* $P < 0,05$  ;  $t = 2.41$ , \*\* $P < 0,01$



**Fig14. La néphropathie diabétique était significativement liée à la densité osseuse**

La densité minérale osseuse (DMO) de la néphropathie diabétique masculine a comparé différents groupes avec le groupe témoin. Comparaison des groupes A, B et C avec le groupe témoin (CG), \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ .

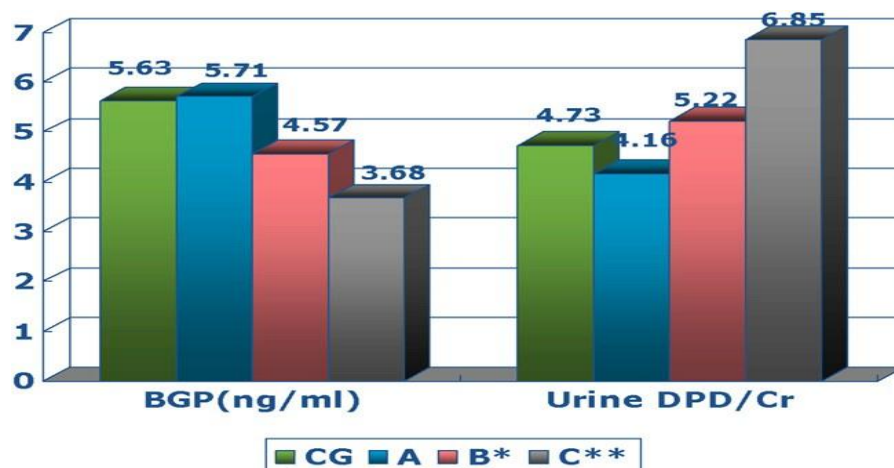
Une analyse de régression multi variée a montré que la DMO des patients diabétiques était négativement corrélée avec l'âge, l'évolution, l'HbA1c, le LDL-C et était positivement corrélée avec l'IMC.

La diminution de la DMO chez les hommes âgés atteints de 2-DM était significativement liée à l'HbA1c et à l'IMC ( $P < 0,05$ ) (Tableau 5).

**Tableau 06 :** Les caractéristiques des participants à l'étude étaient significativement liées au caractère clinique de la densité osseuse par rapport au DOG et au nDOG ( $x \pm s$ ).

Subject	DOG	nDOG
Nombre	46	24
Années d'âge	78.07 $\pm$ 14.2	74,26 $\pm$ 11.3
Évolution des maladies (années)	10.3 $\pm$ 7.56**	7.33 $\pm$ 5.51
FBG (mmol/L)	14.2 $\pm$ 4.51**	10.9 $\pm$ 2.24
2hBG (mmol/L)	17.6 $\pm$ 3.43*	14,5 $\pm$ 5.17
24 h Albuminurie (g)	1.08 $\pm$ 0,37**	0,54 $\pm$ 0,52
Indice de sensibilité à l'insuline	0,005 $\pm$ 0,011**	0,018 $\pm$ 0,010
HbA1c (%)	9,67 $\pm$ 1,38**	7.06 $\pm$ 1.24
IMC (kg/m2)	22,2 $\pm$ 2,37**	25.2 $\pm$ 1,85

\*P < 0.01, \*\*P < 0.001, La comparaison entre les groupe diabétique avec l'ostéoporose DOG et les groupe sans ostéoporose nDOG



**Fig15. With the extension of diabetes mellitus (DM),**

the reduction of bone density was more obvious. Bone metabolism indexes compare diabetic nephropathy groups with control group. A, B and C groups were compared with control group (CG), \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

Pour l'albuminurie clinique était bien inférieure à celle du groupe témoin normal (Tableau 3).

Le déclin de la fonction rénale était un facteur important d'incidence sur la PO chez les hommes âgés atteints de 2-DM, avec l'extension de la DM, la réduction de la densité osseuse était plus évidente

**Tableau 07 :** Les indices de métabolisme osseux comparent les groupes de néphropathie diabétique avec le groupe témoin ( $x \pm s$ ).

G roupe	IM C(kg/m)	FB G(mmo/l)	2hB G(mmol/l)	Hb A1c(%)	Ca (mmol/l)	P(mm o/l)	A LP
G	C 20, 5 ± 4.3	5,8 2± 0,51	– 15,4	– 7.5	2.3 2 ± 0,13	1.07 ± 0,15 1.09 ±	7 4,2 ±
A	25,5 ±	11. ± 7.3	17,5 ± 5.2	9.8 ± 2.4	2.34 ±	1.06 ±	19.7 ±
B	4.1 26,1	4±5.2**	18,0 ± 8.5	11.4 ± 3.2	0,15 2,35 ± 0,13	0,18 1.21 ±	72,5 ±
C	± 3.9 23,9 ± 4.5	11.2± 4.5** 12.1± 6.4**			± 0,13 2.31 ± 0,23	0,22	16,8 74,7 ± 18.3 73,3 ± 17,9
G roupe	PTH( pg/ml)	BG P(ng/ml)	BUN(m mmol/l)	Cr(- mol/l)	Uri ne Ca/Cr	DPD/CR CG	
G	C 62, 5 ± 16,7	5.6 ± 2,42	4.6 ± 1.3	72,4 ± 21,3	0,39 ± 0,12 0,31 ±	4.73 ± 1,82 5.06 ± 2,42*	
A	70.1 ±	4.9 ±	4.8 ±	68,1 ±	0,15 0,65 ±	5.22 ± 2,84*	
B	20.3*	2,35* 4.2	1.7	23,6 75.7	0,24* 0,82 ±	7.85 ± 3.61**	
C	73,6 ± 25,5* 107,2 ± 68,5**	± 3,52* 3.8 ± 4,91**	4.7 ± 1.6 9.3 ± 7,921**	± 28,5 93,5 ± 76,4**	0,42**		

Les groupes A, B et C ont été comparés au groupe témoin (CG), \*P < 0,05, \*\*P < 0,01.

### Discussion :

Le DT2 et l'OP sont tous deux des maladies séniles courantes, qui peuvent survenir en même temps ou de manière séquentielle. La DM s'accompagne souvent de troubles du métabolisme osseux, calcique et phosphoré ; L'OP est une complication grave du système osseux du corps dans le DM.

Depuis l'apparition précoce du DT2, l'insuline est généralement plus élevée, souvent après la diminution, de sorte que l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2 peut être causée par des fluctuations, incompatibles avec l'une des raisons.

L'OP peut être une complication chronique du DT2, la morbidité de l'OP est plus élevée chez les patients âgés de sexe masculin atteints de DM de type 2. Un risque accru d'OP chez les patients atteints de DT2 avec un risque statistiquement significatif de 2,08 ; avec l'allongement de l'évolution du diabète, la perte de masse osseuse a progressivement augmenté en sévérité et la prévalence de l'OP a augmenté ;

- le poids corporel est l'un des indices importants affectant la DMO, tandis que le maintien d'un poids santé est devenu une mesure importante dans le contrôle du diabète

## Article 01

---

- L'HbA1c est liée à la DMO et positivement à la survenue d'OP. Par conséquent, il est implicite qu'un meilleur contrôle de la glycémie peut stabiliser la DMO, ce qui est cohérent avec d'autres rapports

- un rôle important est également joué par les complications chroniques du diabète, en particulier la néphropathie diabétique, elle est devenue un facteur de risque vital pour l'OD

- L'IR contribue au développement de l'OP dans le diabète sucré insulino-dépendant. Le changement osseux est caractérisé par un taux d'absorption osseuse élevé et un faible taux de formation osseuse.

## Article 02

---

**La densité osseuse du pied dans le diabète peut ne pas être affectée par la présence de neuropathie ( Alex L. Barwick une,, John W. Tessier une, Xanne Janse de Jonge b, Vivienne H. Chuter) 2012**

Les neuropathies sont des complications courantes du diabète et sont proposées pour influencer l'os périphérique, principalement via une vascularisation altérée et pour une meilleure compréhension de cette phénomène et ses implications docteur Benjamin barwick et ses coéquipiers. ont dédié cette étude pour déterminer la relation entre les sous-types de neuropathie et la réactivité vasculaire sur la densité osseuse du pied chez les personnes atteintes de diabète .

et pour affirmer l'existence d'une relation entre les deux facteurs (la densité osseuse w la présence de neuropathie) il a utilisé :

Un échantillon de volontaires de commodité a été recruté parmi des patients atteints de diabète dans des cliniques de podologie de la région de Hunter en Nouvelle-Galles du Sud, en Australie.

Les participants (46 participants) ont été recrutés simultanément et regroupés en deux groupe (23 dans chaque groupe ) :

ceux avec une neuropathie sensorielle à grandes fibres et ceux sans.

Les groupes ont été appariés pour l'âge , l'IMC , le type de diabète, le sexe et la durée du diabète

### **Les critères d'exclusion comprenaient :**

grossesse

utilisation à long terme de corticostéroïdes

d'un traitement hormonal substitutif ou de bisphosphonates

ostéoporose

l'insuffisance rénale chronique

ulcération actuelle du pied ou ostéoarthropathie neuropathique des deux pieds

malignité

neuropathie non causée par le diabète

## Article 02

---

antécédents récents de traumatisme du pied

les troubles endocriniens tels que les maladies thyroïdiennes

et la participation à d'autres recherches au cours des 12 derniers mois impliquant des rayonnements ionisants. L'éthique a été obtenue auprès du comité d'éthique de la recherche humaine de l'Université de Newcastle et le consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants avant la participation. Le diagnostic de diabète a été tiré de l'auto-évaluation et des antécédents médicaux obtenus auprès du médecin généraliste des participants.

L'HbA1c la plus récente a été obtenue à partir des dossiers des patients. Le niveau d'activité physique a été mesuré à l'aide du questionnaire international sur l'activité physique et est présenté en équivalent métabolique minutes/ semaine .

### **Méthode :**

Le pied droit de tous les participants a été scanné, sauf lorsque cela est interdit par une blessure ou une amputation, auquel cas le pied gauche a été scanné. Chaque participant a été placé en position allongée sur la table, décalée du côté controlatéral au membre scanné afin de permettre une position plus médiane pour le membre inférieur à scanner. Le genou était fléchi pour empêcher le balayage du pied controlatéral. Le degré d'angulation de cette jambe a été déterminé par le confort du patient pour aider à maintenir la position souhaitée tout au long de l'examen et empêcher ainsi tout artefact de mouvement.

### **Évaluation de la neuropathie :**

La présence d'une neuropathie à grandes fibres (LFN) a été évaluée à l'aide des lignes directrices élaborées par Boulton et al. (2008

qui recommandent le test au monofilament de 10 g et un autre des cinq examens neurologiques. Dans ce cas, le deuxième test utilisé était le seuil de perception des vibrations tel qu'évalué avec un neurothésiomètre. Un test de monofilament à quatre sites utilisant un monofilament de Bailey Instruments calibré pour boucler à 10 g a été réalisé. Ce test a été effectué trois fois et une moyenne des trois a été prise.

Un moniteur cardiaque Polar RS800cx a été utilisé pour évaluer la variabilité de la fréquence cardiaque en tant que mesure de la fonction autonome cardiaque. Le tachygramme de l'intervalle RR a été analysé avec le logiciel de variabilité de la fréquence cardiaque Kubios avec

## Article 02

---

suppression des battements ectopiques à l'aide d'une interpolation linéaire des battements précédents et suivants.

(Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho et Karjalainen, 2014).

### **Évaluation de l'hyperémie réactive:**

post-occlusive (PORH) a été évaluée en utilisant le protocole de Barwick, Lanting et Chuter (2015). En bref, un laser Doppler MoorVMS-LDF2 (Moor Instruments Ltd, Axminster, Royaume-Uni) a été utilisé pour mesurer le flux sanguin au niveau de l'hallux plantaire avant, pendant et après une occlusion de trois minutes de l'hallux avec un brassard pneumatique. Pic de flux post-occlusion exprimé en pourcentage de Les différences de densité osseuse pour chaque os du pied entre les groupes ont été étudiées avec un test t indépendant avec un niveau alpha fixé à 0,01 pour la signification en raison du nombre de tests exécutés augmentant la probabilité d'erreur.

Des analyses de régression multiple hiérarchiques ont examiné dans quelle mesure d'autres facteurs neurologiques et la réponse à l'occlusion représentaient la variance de la densité osseuse observée de l'os cortical naviculaire, de l'os trabéculaire naviculaire et du deuxième os trabéculaire métatarsien. Ces os ont été choisis en raison de leur implication fréquente dans le pied de Charcot (Frykberg & Belczyk, 2008). Les variables démographiques (âge, sexe et IMC) ont été saisies à l'étape 1 et les facteurs neurologiques et vasculaires à l'étape 2. Une valeur de significativité de 0,01 a été choisie en raison de la petite taille relative de l'échantillon. Les données non distribuées normalement ont été transformées en log

### **analyses statistiques :**

L'analyse statistique a été réalisée dans SPSS Version 22 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, USA). La fiabilité des mesures des résultats a été évaluée par des tests répétés sur 10 participants pour la densité osseuse du pied, 31 pour les évaluations de neuropathie périphérique et 29 pour les tests de VRC. Les variables dichotomiques (présence de SFN et LFN) ont été évaluées avec la statistique Kappa et interprétées selon Landis et Koch (Landis & Koch, 1977):  $\geq 0,75$  = excellent accord,  $0,4-0,75$  = accord passable à bon et  $\leq 0,40$  = accord médiocre. Les variables continues (densité osseuse du pied et HRV) ont été évaluées avec des coefficients de corrélation intra-classe (ICC) et interprétées selon Portney et Watkins (2000):  $\geq 0,75$  = bon,  $0,50$  à  $0,75$  = modéré,  $\leq 0,50$  = pauvre. Des tests T ont été effectués pour déterminer les différences significatives entre les groupes en termes d'âge, d'IMC, de durée du diabète et d'HbA1c avec un



## Article 02

---

niveau significatif fixé à pb 0,05. Les données de niveau d'activité ont été nettoyées conformément aux recommandations (Groupe IPAQ, 2005) et ont été exprimés sous forme d'intervalles médians et interquartiles. Les différences entre les groupes ont été évaluées avec un test Mann-Whitney U.

### Resultat :

**Tableau 08 : comparaison de la densité osseuse (HU) chez ceux avec et sans neuropathie à grosses fibres**

Caractéristique ( moyenne, sd )	Statut de neuropathie à grosse fibre		valeur p
	Absent	présent	
Age	68(8)	70(8)	p=0.37
Sexe	19\4	20\3	
Hauteur	169(8)	178(8)	
Poids	95(18)	109(28)	
IMC	33(7)	34 (8)	p=0.67
Type de diabète1\2	1\22	1/22	
Durée de diabète	15\12	12 (10)	p=0.19
Hbac1 (96 %)	7(1)	7(1)	p= 0.22
Hbac2 mmmol	53(16)	54(14)	
Minutes rencontrées/semaine (médiane,gamme interquartile)	3416(5227)	1716(2186)	p=0.09

**IMC : indice de masse corporelle.**

### Résultat :

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne l'activité physique, l'âge, l'IMC, la durée du diabète ou l'HbA1c.

## Article 02

**Tableau 09 : comparaison de la densité osseuse (HU) chez ceux avec et sans neuropathie à grosse fibres**

Résultat	Statut de neuropathie a grosse fibre						99% de confiance Intervalle pour différence moyenne DF	T
	Absent			cadeau				
	M	N	Dakota du Sud	M	N	Dakota du Sud		
corticale								
Astragale		3009.53	233.98	23	3040.06	422.68	- 305.23, 244.17	-
calcaneum	23						0.31 34.33	
Naviculaire		2856.66	314.41	23	2782.63	318.69	- 177,29, 325,35	
Cuboïde	23						0.79 44	
Premier		2849.88	353.43	23	2796.94	238.82	- 188,03, 293,91	
métatarsien	23						0.60 38.63	
Trabéculaire		2766.85	289.48	23	2805.36	351.48	- 294.22, 217.21	-
Astragale	23						0.41 44	
calcaneum		2990.35	297.83	23	2930.57	325.24	- 187,78, 307,35	
Naviculaire	23						0.65 44	
Cuboïde								
Cunéiforme		443,70	65.40	23	467.36	59.14	- 73,15, 25,84	-
médial	23						1.29 44	
Inter.		217,85	58.74	23	240.00	41.99	- 62,69, 18,38	-
cunéiforme	23						1.47 44	
Cunéiforme		377,31	63.33	23	387.46	50.17	- 55,50, 35,21	-
latéral	23						0.60 44	
Premier		225,71	65.36	23	249.65	84.96	- 84,12, 36,24	-
métatarsien	23						1.07 44	
Deuxièmeméta		374,87	75.02	23	385.69	63.31	- 65,92, 44,29	-
tarsien	23						0.53 44	
Troisièmeméta		495,37	101.96	23	529.40	62.14	- 101,70, 33,64	
tarsien	23						1.37 36.36	
Quatrièmeméta		387,49	74.73	23	410.85	71.73	- 81,50, 34,79	
tarsien	23						0.99 44	
Cinquièmemét		261.39	84.72	23	283.67	67.60	- 83.09, 38.53	
atarsien	23						-1.08 44	
							- 111.15, 11.74	-
		289.21	88.96	23	338.92	62.80	2.19 39.56	
	23						- 91,25, 18,17	
		273.30	72.14	23	309.93	65.52	-1.80 44	
	23						- 91,85, 40,30	-
		279,23	97.39	23	305.01	64.66	1.06 38.24	
	23						- 552,25, 116,53	-
		391.01	341.52	23	608.86	484.34	1.76 39.54	
	23							

**HU : Unités Hounsfield**

## Article 02

Résultat :

Les tests T n'ont révélé aucune différence statistiquement significative dans la densité osseuse entre les groupes (Tableau 2).

**Tableau10: association entre variables PORH.présence de SFN et densité osseuse de l'os cortical naviculaire et cuboïde et de l'os trabéculaire naviculaire .cuboïde et deuxième métatarsien**

	tPic (log) Changement de R2	??	p	Changement de R2	??	p	P%BL	Changement de R2	??	p	SFN
	Os cortical naviculaire										
	0,28				b0,01??		0,28		b0,01??		0,28
	0,02				0,27		0,003		0,67		0,04
0,14											
- 0,24	IMC			- 0. 23	0,12			- 0,24	0,1		
				0,09							
- 0,40	Le genre				- 0. 40				b0,01??		
					b0,01??		- 0,39		b0,01??		
- 0,30	Âge				- 0. 24				0,14		
					0,06		- 0,29		0,05		
- 0,20	variable PORH			- 0.16	0,27			- 0,06	0,67		
	0,14										
	Os cortical cuboïde										
	0,20				0,03		0,20		0,03		0,20
	0,003				0,72		0,04		0,15		0,000
0,19	IMC			0. 20	0,14			0,21	0,16		
				0,22							
- 0,22	Le genre			- 0. 21	0,17			- 0,18	0,19		
				0,13							
- 0,26	Âge			- 0. 24	0,72			- 0,19	0,23		
				0,09							
0,005	variable PORH				0. 37				0,21		0,15
	0,97										
	Os trabéculaire naviculaire										
0,63	Étape 1						0,04		0,63		0,04
	0,03						0,001		0,85		0,007
- 0,04	IMC			- 0. 6	0,72			- 0,03	0,85		
				0,83							
0,18	Le genre			0. 17	0,26			0,19	0,24		
				0,26							
0,05	Âge			- 0. 3	0,86			0,07	0,6		
				0,78							
	variable PORH			- 0. 16	0, 23			- 0,03			
				0,85			0,09	0,58			
	Os trabéculaire cuboïde										
b0,01??	Étape 1				0,03		0. 19		0,03		0,19
					0,44		0,01		0,61		0,14
- 0,02	IMC			0.000	0,99			- 0,02	0,88		
0,39	Le genre			0.41	b0,01??			0,40	b0,01??		
0,07	Âge			0.18	0,28			0,10	0,54		
0,38	variable PORH			0.12	0,44			0,08	0,61		
	Trabéculaire deuxième métatarsien										
	0,02				0,84		0. 02		0,84		0,02
	0,000				0,99		0,000		0,8		0,12
0,06	IMC			0.07	0,68			0,07	0,69		
				0,70							
0,01	Le genre			0.03	0,83			0,03	0,85		
- 0,10	Âge				- 0.09				0,62		
									- 0,15		0,37
	0,56								0,99		
0,02	variable PORH				0,003						
	0,89			0,35	0,02						

Des régressions multiples hiérarchiques ont montré que ni la réponse PORH . (Tableau 3) ni VRC (Tableau 4) prédit la variance de la densité osseuse après ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC. La neuropathie des petites fibres était associée à une augmentation de la densité osseuse trabéculaire cuboïde ( $p = 0,006$ ) avec sa présence prédictive de 14 % de la variance (Tableau 3).

## Article 03

---

### Enquête sur la relation entre le diabète de type 2 et l'ostéoporose à l'aide de l'inférence bayésienne

M. Sta. Romana<sup>1</sup> and J. T. Li-Yu. *Journal of Clinical Densitometry*, 2007

le diabète et l'ostéoporose sont des maladies silencieuses qui peuvent passer inaperçues et non diagnostiquées pendant des années jusqu'à ce que des complications s'installent.

M. Sta. Romana<sup>1</sup> et JT Li-Yu ont consacré cette étude pour déterminer la prévalence du diabète de type 2 chez les femmes atteintes d'ostéoporose et à estimer le rapport de cotes (OR) de l'ostéoporose chez les femmes atteintes de diabète de type 2 en utilisant l'inférence bayésienne.

il s'agit d'une conception d'étude cas-témoins qui a examiné la prévalence du diabète chez 582 patientes ayant une densité minérale osseuse (DMO) normale et 598 patientes atteintes d'ostéoporose, prendre en considération des données sur l'âge, l'activité physique, l'IMC, l'utilisation de corticostéroïdes, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS)

**Les critères d'exclusion** comprenaient les femmes de moins de 30 ans

les fumeuses actuelles ou passées

les buveurs d'alcool actuels

ayant reçu un diagnostic de diabète de type 2 avant leur 30<sup>e</sup> anniversaire de diabète de type 1, de diabète gestationnel, de maladie rénale, celles qui ne savent pas si elles ont déjà reçu un diagnostic de diabète de type 2 diabétiques

utilisateurs ou anciens utilisateurs de corticoïdes au cours des 6 derniers mois à compter de la date de mesure de la DMO, et ceux dont la mesure de la DMO est comprise entre  $1 < \text{DMO} < 2.5$  écarts types en dessous de la moyenne des jeunes adulte

#### **Methode :**

pour la méthodologie de l'étude Les données démographiques et les antécédents médicaux des patients ont été obtenus grâce à un questionnaire auto-administré et La mesure de la densité minérale osseuse a été obtenue à l'aide du densitomètre GE Lunar DPX-IQ.

Les données démographiques et les antécédents médicaux des patients ont été obtenus grâce à un questionnaire auto-administré. Les données sur l'âge, l'activité physique, l'IMC, l'utilisation de corticostéroïdes, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'utilisation d'un

## Article 03

---

traitement hormonal substitutif (THS) ont toutes été prises en compte. La mesure de la densité minérale osseuse a été obtenue à l'aide du densitomètre GE Lunar DPX-IQ. Le rachis postéro-antérieur (L1eL4) ou la mesure de la DMO col fémoral/fémur total, quel que soit le site ayant généré les résultats les plus faibles, a été utilisée pour l'étude.

### **Analyses statistiques**

La mesure de la DMO a été analysée comme une variable dichotomique, normale et avec ostéoporose selon les T-scores. Pour la variable âge, la moyenne de cette variable a été soustraite de l'âge de chacun des patients pour favoriser la convergence des estimations. Le modèle logit a été utilisé initialement pour obtenir la distribution postérieure. On considère qu'un a priori diffus exprime l'ignorance de la relation entre le diabète de type 2 et l'ostéoporose. Ceci est exprimé comme une distribution normale avec une moyenne égale à 0 et une très grande variance pour rendre la distribution relativement plate, indiquant l'ignorance sur les variables du modèle a priori.

Initialement, une seule chaîne a été utilisée pour générer les caractéristiques descriptives des distributions de paramètres. Des valeurs initiales ont été fournies pour tous les paramètres du modèle. Les résultats obtenus ici, en particulier les valeurs des 2,5e, 50e et 97,5e centiles des densités, ont été utilisés pour trouver les estimations des paramètres en utilisant les valeurs spécifiées comme points de départ des 3 chaînes pour les itérations suivantes. Une fois que les estimations de paramètres obtenues à partir du Gibbs Sampler ont convergé, elles ont ensuite été transformées en rapport de cotes (OR) et substituées dans le modèle de régression logistique.

Le logiciel SPSS a été utilisé pour générer des statistiques descriptives, tandis que WinBUGS (inférence bayésienne utilisant l'échantillonnage de Gibbs) 1.4 a été utilisé pour générer le modèle de régression logistique utilisant l'inférence bayésienne.

### **Les résultats de l'étude montre que**

les sujets avec une DMO normale étaient plus jeunes de 15 ans par rapport à ceux qui souffraient d'ostéoporose (Tableau 1). En termes d'activité physique, la plupart des sujets menaient une vie sédentaire. Pourtant un pourcentage plus élevé (39,13 %) du groupe ostéoporose participe à des activités physiques considérées comme bénéfiques pour leur DMO, comparativement à 25,26 % du groupe témoin et dans toutes les catégories d'IMC les sujets a suivi la même tendance dans les deux groupes tableau 1 :

## Article 03

**Tableau11 : Les patients diabétiques atteints d'ostéoporose étaient plus âgés que les sujets avec une DMO normale de près de 10 ans**

Variable	Normal (n 5 582)	ostéoporose (n 5 598)
Âge (an)		51.42
66,96		
Activité physique (%)		
Actif	25.26	39,13
Sédentaire	74,74	60.87
IMC (%)		
Meugler	2,58	11,20
Normal	54,98	69,23
Extrême	42.44	19.57
THS (%)		
présent	13,57	6,02
Absent	86..43	93.98

La prévalence du diabète de type 2 chez les sujets atteints d'ostéoporose est de 22,41 %, alors que 19,07 % des sujets ayant une DMO normale étaient diabétiques. Le risque de développer une ostéoporose est de 22,54 % plus élevé chez les sujets diabétiques de type 2. Les patients atteints d'ostéoporose étaient plus âgés que les sujets avec une DMO normale de près de 10 ans. Parmi les patients diabétiques ostéoporotiques, 44,78 % étaient physiquement actifs contre 20,72 % de diabétiques ayant une DMO normale (tableau 2).

La plupart des diabétiques (60,36 %) ayant une DMO normale étaient obèses, alors que la majorité des ostéoporotiques diabétiques (64,93 %) ont un indice de masse corporelle (IMC) normal. (Tableau 11)

## Article 03

Variable	Normal (n 5 111)	ostéoporose (n 5 134)
Âge (an) 66,99		57.30
Activité physique (%)		
Actif	20.72	44,78
Sédentaire	79,28	55.22
IMC (%)		
Meugler	2,70	5,97
Normal	36,94	64,93
Extrême	60.36	29.10
THS (%)		
présent	9,91	5,97
Absent	90.09	94.03

La prévalence du diabète de type 2 chez les sujets ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose était de 22,41 %, alors que 19,07 % des sujets ayant une DMO normale avaient un diabète

**Tableau 12 : Tableau croisé de l'ostéoporose et du diabète de type 2**

Diabète	Ostéoporose	Normal	Le
total			
Diabétique	134	111	245
Normal	464	471	935
Le total	598	582	1180
Rapport de cotes brut	1.2254	IC à 95 % : 0,9151e1.6426	

L'OR brut estimé de l'ostéoporose chez les patients atteints de diabète de type 2 était de 1,2254, de sorte que la probabilité de développer une ostéoporose était de 22,54 % plus élevé pour les sujets qui avaient déjà reçu un diagnostic de diabète de type 2 sans tenir compte des facteurs de confusion possibles dans la relation. Sur les 598 sujets atteints d'ostéoporose, 20,74 % ont été classés comme ostéoporose sévère en présence de fractures a traumatiques



## Article 03

**tableau 13 : Estimations du rapport de cotes pour le diabète de type 2 et l'ostéoporose (en tenant compte de l'âge, de l'activité physique,**

Modèle	Avant pour modèle logit	notez les cotes rapport	Chances rapport	IC à 95 % pour les cotes rapport
1	N (0,0, 1 000 000)	-0,4006	0,670	0,464e0,970

l'appartenance au groupe IMC extrême est positivement associée au diabète de type 2, tandis que l'appartenance à la même catégorie IMC indique une association négative avec l'ostéoporose. Si l'IMC n'était pas contrôlé, alors l'OR montrerait un effet de risque plus faible de l'exposition au résultat. L'OR obtenu lorsque l'IMC est contrôlé à 1,5389, est plus grand que l'OR brut (Tableau 13)

Diabète Statut	IMC	Osteoporose		
		osteoporose	normal	total
Diabétique	IMC faible	8	3	11
	IMC normal	87	41	128
	IMC externe	39	67	106
	Le total	134	111	245
Normal	IMC faible	59	12	71
	IMC normal	327	279	606
	IMC externe	78	180	258
	Le total	464	471	935
OR stratified	1.5389	IC à 95% : 1.14 <sup>e</sup> 2.0774		

**Tableau 14 : Tableau croisé de l'ostéoporose, du diabète et de l'IMC**

### Discussion :

dans cette étude, 2 modèles ont été considérés, tous deux utilisant des distributions a priori normales diffuses. Pour le modèle 1, l'âge, l'activité physique, l'IMC et le THS ont été contrôlés dans l'analyse, l'OR pour l'ostéoporose étant donné le diabète de type 2 indique un effet

## Article 03

---

protecteur, OR 0,670 (IC à 95 % : 0,464e0,970). Dans le modèle 2, seuls l'âge du facteur de confusion et le modificateur d'effet TSH sont contrôlés mais l'indication de l'effet du contrôle uniquement de ces deux variables est la même que dans le premier modèle, avec un OR de 0,660 (IC à 95 % : 0,455e0,946).

La distribution postérieure des deux modèles indique que le diabète de type 2 protège en fait de l'ostéoporose lorsque les variables âge, activité physique, IMC et TSH ont été contrôlées dans l'analyse. Des études antérieures ont tenté d'expliquer le mécanisme biologique derrière l'effet du diabète de type 2 sur l'ostéoporose (2). Brown et Sharpless ont discuté de plusieurs mécanismes biologiques possibles de l'ostéoporose liée au diabète. Comme par conséquent, l'hypercalciurie est observée dans les diabètes de type 1 ou de type 2 mal contrôlés. Lorsque le diabète est sous contrôle, comme en témoigne une amélioration de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C), cette condition est améliorée. Un processus autoimmunitaire du diabète atténue davantage les faibles DMO chez ces patients. Ceci propose une première insulte pas particulièrement liée au contrôle du diabète, mais probablement au processus auto-immunitaire. Un autre mécanisme biologique possible tel que proposé par Brown et Sharpless(2) ont indiqué que les facteurs liés au mode de vie tels que l'obésité et l'inactivité chez les diabétiques de type 2 ont des conséquences secondaires par rapport à la DMO.

**L'étude a conclu** que Le diabète de type 2 s'avère être un facteur protecteur de l'ostéoporose dans cette population de femmes référées. Pourtant, les facteurs liés au diabète comme la neuropathie périphérique peuvent provoquer un déséquilibre musculaire, éventuellement une hypoglycémie pouvant provoquer des étourdissements, une nycturie et une déficience visuelle affectent le risque de fracture. Étant donné que de nombreux patients atteints de diabète de type 2 sont obèses et sédentaires, les facteurs de coordination et d'équilibre qui protègent contre les chutes peuvent ne pas être présents.(1) (Chau et Edelman, 2002). Par conséquent, il est fortement recommandé d'effectuer une évaluation et un dépistage de l'ostéoporose et de la réduction du risque de fracture chez les patients diabétiques.

## Article 04

---

**Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains** S. Safi<sup>1</sup>, H. Ouleghzal<sup>1</sup>, I. Khaldouni<sup>1</sup>, H. Hassikou<sup>1</sup>, L. Ballouch<sup>2</sup>, Y. Bamou<sup>2</sup>, L. Hadri<sup>1</sup> Février 2015

La vitamine D (Vit D) est reconnue depuis plusieurs décennies comme un acteur important dans le métabolisme osseux et phosphocalcique. Ces dernières années, des études épidémiologiques et cliniques ont permis de découvrir de nouvelles fonctions à cette vitamine. Le but de notre travail est d'évaluer le statut de la Vit D dans la population diabétique marocaine, puis d'établir les corrélations entre le statut de la Vit D et les différents paramètres métaboliques et les complications dégénératives et traitements des patients diabétiques de type 2 (DT2).

### **Population étudiée et méthodes :**

Dans cette étude prospective soumaya Safi et all analysé les données de 230 patients DT2 ayant consulté au service d'endocrinologie et de maladies métaboliques de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (Maroc) sur une période de 6 mois (du 1er janvier 2013 au 30 juin 2013, soit sur les saisons hiver et printemps).Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation.

• Le DT2 a été retenu :

- chez les patients diabétiques traités par diététique seule ou associée aux antidiabétiques oraux ;
- chez les patients diabétiques traités par insuline, et dont le diagnostic a été porté à un âge  $\geq 40$  ans, ou chez qui la valeur du C-peptide était  $\geq 1 \mu\text{g/l}$ .

• Les critères d'exclusion ont été :

- tout patient présentant une infection systémique, une maladie inflammatoire ou une autre maladie systémique ;
- un diabète de type 1 ;
- les patientes enceintes ;
- les patients avec maladie intéressant le métabolisme phosphocalcique ou les patients recevant une supplémentation en Vit D ;
- les patients avec diminution sévère du débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), ou avec une maladie hépatique avancée.

Les paramètres cliniques étudiés ont été :

- l'âge ;
- le sexe ;
- la race ;
- l'ancienneté du DT2 ;

## Article 04

---

- l'indice de masse corporelle)
- la pression artérielle
- les complications (cf. ci-après). Des informations sur le tabagisme et l'utilisation de médicaments (incluant antidiabétiques oraux, insuline, anti-hypertenseurs, hypolipémiants) ont été obtenues chez tous les participants par questionnaire.
- Le bilan biologique a été réalisé par prélèvement sanguin veineux, le matin après au moins 9 heures de jeûne.
  - la mesure de la 25 hydroxy-vitamine D
  - l'hémoglobine glyquée (HbA1c)
  - la valeur normale de la créatinine a été définie de 7 à 14 mg/l
  - l'excrétion urinaire d'albumine
  - la glycémie à jeun (VN : 0,72 à 1,07 g/l)
  - les paramètres lipidiques (cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol [HDL-C], LDL-cholestérol [LDL-C])
  - l'acide urique (VN : 36 à 70 mg/l)
  - les transaminases : alanine amino transférase (ALAT, VN : 5 à 50 UI/l).
  - la protéine C réactive (CRP, VN : 0 à 4,5 mg/l) .
  - la ferritine (VN : 20 à 300 µg/l).
- Par ailleurs, la recherche de complications dégénératives du diabète a été réalisée. Les chercheurs retenus :
  - la néphropathie en présence d'une micro- ou macro albuminurie
  - la rétinopathie en présence d'anomalies au fond d'œil, complétée éventuellement par une angiographie rétinienne .
  - la neuropathie périphérique en présence de douleurs neuropathiques ou en cas d'anomalies des tests neurologiques (diminution des réflexes achilléens, anomalies au monofilament 10 g, diminution de la vibration au diapason 128 Hz)
  - a été considéré comme hypertendu tout patient présentant une PA systolique > 140 mm Hg, ou une PA diastolique > 90 mm Hg, ou sous traitement anti hypertenseur .
  - la cardiopathie (infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque) a été recherchée par l'interrogatoire et l'examen clinique. Tous les patients ont bénéficié d'un électrocardiogramme, complété si nécessaire par les explorations cardiologiques appropriées.

### Analyse statistique

Plusieurs tests statistiques ont été appliqués à l'aide du logiciel SPSS® version 17.0 : le Chi-carré pour la comparaison des variables qualitatives, le test t de Student pour la comparaison des moyennes entre deux groupes indépendants. L'analyse par régression logistique multivariée a été appliquée afin d'évaluer le degré d'interférence entre les paramètres testés et le statut

## Article 04

---

vitaminique. Les résultats ont été exprimés sous forme d'odds ratios (ORs) et d'un intervalle de confiance de 95 % (IC 95 %). Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

### Résultats

Ceux-ci portent sur 211 participants retenus dans l'analyse statistique.

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population sont représentés dans le tableau 1

- Dans cette population générale, l'âge moyen est de  $52,9 \pm 1,3$  ans, avec un ratio homme-femme de 1,40 ; de race caucasöide/blanche dans 91,3 % des cas. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de cette population est de  $27,0 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> et le tour de taille moyen est de  $93,51 \pm 1,71$  cm La PA systolique moyenne est de  $128,40 \pm 2,30$  mm Hg, et la PA diastolique moyenne de  $74,50 \pm 4,83$  mmHg. La durée moyenne de diabète est de  $10,8 \pm 7,9$  ans et l'HbA1c moyenne est de  $8,85 \pm 1,96$  %.

- La valeur moyenne de la 25(OH)D est de  $10,95 \pm 6,99$  ng/ml La valeur moyenne de la Vit D au cours de l'hiver est de 10,87 ng/ml et, au cours du printemps, elle est de 11,06 ng/ml.

- Les autres caractéristiques cliniques et biologiques de la population de base sont présentées dans le tableau I.

#### Facteurs associés au taux sériques de 25(OH)D chez les patients DT2

- Au total, 207 (98,1 %) patients DT2 présentent un déficit ou une carence en Vit D. Ces patients ont été classés en trois groupes (tableau II) :

- Groupe 1 : 25(OH)D < 10 ng/ml 110 patients (52,1 %) ;

- Groupe 2 : 25(OH)D > 10 et < 20 ng/ml ; 75 patients (35,6 %) ;

- Groupe 3 : 25(OH)D > 20 et < 30 ng/ml 22 patients (10,4 %).

- De plus, ont évalué la corrélation entre le taux sérique de 25(OH) D et les autres paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 en analyse univariée

- il existe une corrélation négative entre les taux sériques de la 25(OH)D et le sexe féminin, la durée du diabète, l'IMC.

Cette corrélation négative est à la limite de la significativité pour l'âge, l'hypertension artérielle (HTA) et l'excrétion urinaire d'albumine ;

- il existe une corrélation positive entre les taux sériques de 25(OH) D et le tabac, cette corrélation est à la limite de la significativité pour la ferritinémie – les valeurs de Vit D ne sont pas associées à la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'eDFG, le bilan lipidique, l'acide urique, le bilan hépatique, la CRP, ni aux complications du diabète et aux différents types de traitements.

**Tableau 15. Caractéristiques de base des 211 patients diabétiques de type 2.**

Caractéristiques	de	la	population
<b>Résultats</b>			
• Démographie			
– Âge (années)			52,9 ± 1,3
– Sexe (hommes / femmes) (%)			58,3 / 41,7
– Origine (Caucasoïde / Noire) (%)			91,3 / 9,7
– Durée de diabète (années)			10,8 ± 7,8
– Tabagisme (%)			23,7
– IMC (kg/m <sup>2</sup> )			27,0 ± 5,2
– Tour de taille (cm)			93,51 ± 1,71
– PA systolique (mm Hg)			128,4 ± 2,30
– PA diastolique (mm Hg)			74,5 ± 4,8
• Biologie			
– 25(OH)D (ng/ml)			10,95 ± 6,99
– Glycémie à jeun (g/l)			1,76 ± 0,74
– HbA1c (%)			8,85 ± 1,96
– Créatinine (µmoles/l)			66,36 ±
37,03			
– eDFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			109,97 ± 30,29
– EUA (mg/g créatinine)			83,88 ± 26,48
– CT (g/l)			1,84 ± 0,41
– TG (g/l)			1,37 ± 1,12
– HDL-C (g/l)			0,54 ± 0,26
– LDL-C (g/l)			1,06 ± 0,38
– Acide urique (mg/l)			46,9 ± 18,3
– ALAT (UI/l)			21,6 ± 21,0
– ASAT (UI/l)			22,6 ± 20,1
– PAL (UI/l)			92,3 ± 45,9
– CRP (mg/l)			3,6 ± 4,2
– Ferritine (µg/l)			131,2 ±
11,1			
• Complications			
– Cardiopathie			14,2 %
– HTA			34,1 %
– Rétinopathie			35,1 %
– Neuropathie			29,9 %
– Néphropathie*			28,0 %
• Traitements			
– Régime seul			1,4 %
– ADO			26,5 %
– Insuline			46,9 %
– Insuline + ADO			25,1 %
– Antihypertenseurs			31,7 %
– Hypolipémiants			37,0 %

\*Les patients avec eDFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été exclus de l'analyse.

## Article 04

IMC : indice de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; 25(OH)D : 25-hydroxy-vitamine D ; HbA1c : hémoglobine glyquée A1C ; eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé ; EUA : excrétion urinaire d'albumine ; CT : cholestérol total ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; PAL : phosphatases alcalines leucocytaires ; CRP : protéine C-réactive ; HTA : hypertension artérielle ; ADO : antidiabétiques oraux.

**Tableau 16. Corrélation entre la 25(OH)D et les paramètres cliniques et biologiques des 207 patients diabétiques de type 2 présentant une carence ou une insuffisance en vitamine D.**

Paramètres	25(OH)D < 10 ng/ml (52,1 %)	25(OH)D ≥ 10 à < 20 ng/ml (35,6 %)	25(OH)D ≥ 20 à < 30 ng/ml (10,4 %)	P
Moyenne 25(OH)D (ng/ml)	5,66	14,13	26,08	
• Démographie				
– Âge (années)	55,5	53,8	43,1	0,05
– Sexe (hommes / femmes)	46 / 64	55 / 20	20 / 2	< 0,001
– Durée de diabète (années)	11,3	11,3	7,1	0,02
– Tabagisme (%)	18,2	30,7	27,3	0,01
– IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2	26,9	25,7	0,01
– Tour de taille (cm)	95,7	91,4	87,6	0,14
– PAS / PAD moyenne (mm Hg)	129,0 / 77,9	128,4 / 71,2	120,5 / 68,3	0,20
Biologie				
– Glycémie à jeun (g/l)	001,81	1,74	001,68	00,47
– HbA1c (%)	008,60	09,1	09,2	00,80
– Créatinine (μmol/l)	66,4	68,8	56,4	00,5
– eDFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	108,14	109,36	110,32	00,34
– EUA (mg/g créatinine)	111,92	057,61	027,11	00,05
– CT (g/l)	001,88	001,81	001,78	00,9
– TG (g/l)	001,54	001,17	001,14	0,07
– HDL-C (g/l)	000,53	000,58	000,55	0,4
– LDL-C (g/l)	001,05	001,09	001,11	0,26
– Acide urique (mg/l)	46,6	47,6	44,6	0,4
– ALAT (UI/l)	19,9	22,8	26,1	0,3
– ASAT (UI/l)	21,5	23,3	25,7	0,3
– PAL (UI/l)	95,2	88,2	92,0	0,5
– CRP (mg/l)	04,1	03,4	01,9	1
– Ferritine (μg/l)	119,60	143,50	147,90	00,05
• Complications				
– Cardiopathie (%)	14,6	13,3	18,9	0,8
– HTA (%)	38,2	32,0	22,7	00,05
– Rétinopathie (%)	35,5	38,7	27,3	0,4
– Neuropathie (%)	28,2	30,7	36,4	0,8
– Néphropathie (%)	28,2	25,3	27,3	0,5
• Traitements				
– Régime seul (%)	2,7	0	0	NS
– ADO seuls (%)	28,2	25,3	18,2	NS
– Insuline (%)	38,2	56,0	68,2	NS
– Insuline + ADO (%)	28,2	18,7	27,3	NS
– Antihypertenseurs (%)	27,3	38,7	36,4	NS
– Hypolipémiants (%)	36,4	38,7	31,8	NS

25(OH)D : 25-hydroxy-vitamine D ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HbA1c : hémoglobine glyquée A1C ; eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé ; EUA : excrétion urinaire d'albumine ; CT : cholestérol total ; TG : triglycérides ; HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol ; LDL-C :

## Article 04

---

low-density lipoprotein cholesterol ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; PAL : phosphatases alcalines leucocytaires ; CRP : protéine C-réactive ; HTA : hypertension artérielle ; ADO : antidiabétiques oraux ; NS : non significatif.

**Tableau 17. Analyse de régression multivariée des facteurs indépendamment associés à la carence et au déficit en vitamine D chez les patients diabétiques de type 2.**

Variables	OR [IC 95 %]	p
Âge (> 45 ans)	0,19 [0,06–0,82]	0,03
Sexe (Féminin)	0,02 [0,002–0,31]	0,004
Ancienneté du diabète (< ans)	0,65 [0,29–1,47]	0,30
IMC (> 25 kg/m <sup>2</sup> )	3,07 [1,04–9,06]	0,04
HTA	1,63 [0,17–15,52]	0,67
EUA	2,28 [0,40–16,60]	0,41

OR : odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %. IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; EUA : excrétion urinaire d'albumine.

- L'analyse de régression multiple après ajustement pour tous les facteurs (âge, sexe, IMC, ancienneté du diabète, HTA, ainsi que ces différents paramètres pris indépendamment), identifie le sexe féminin, l'âge > 45 ans et un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> comme facteurs indépendants et associés à la carence en Vit D (tableau III).



## Article 05

---

### **Association entre la calcification vasculaire et l'ostéoporose chez les hommes atteints de diabète de type 2 ( Elbe Bandeira,\*<sup>1,2</sup> Ana Paula Neves,<sup>3</sup> Christiane Costa,<sup>4</sup> et Francisco Bandeira<sup>1</sup>) 2016**

L'artériosclérose est une forme de sclérose qui survient au niveau des artères. En d'autres termes, cela signifie qu'elle est caractérisée par un durcissement, un épaississement et une perte d'élasticité de la paroi des artères. et aussi est souvent définie comme un phénomène naturel lié à l'âge avec un épaississement normal de la paroi des artères.

La maladie vasculaire athéro scléreuse est récente dans le diabète, et certaines statistiques soutiennent un lien avec la perte osseuse.

Elbe Bandeira. Et all de faire L'étude suivante qui évalue la relation entre l'ostéoporose et les facteurs cliniques et métaboliques et les complications chroniques du diabète.

Soixante et onze patients ont été recrutés pour l'étude de mars à septembre 2009. Sujets masculins diabétiques de type 2 âgés de 50 anse80 ans fréquentant une clinique externe .

Un consentement éclairé a été signé par tous les patients après que le protocole d'étude de l'étude ait été évalué et approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital.

Les critères d'exclusion étaient l'utilisation de :

Glucocorticoïdes .

le diabète de type 1.

l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie non contrôlée.

l'hypoparathyroïdie ou l'hyperparathyroïdie.

la polyarthrite.

Rhumatoïde.

la maladie de Paget ou d'autres maladies osseuses telles que l'ostéomalacie ou ostéogénèse imparfaite.

scoliose avancée ou fusion de la colonne lombaire étendue (LS) qui rendent difficile l'évaluation radiographique.

le syndrome de malabsorption et la malignité au cours des5 dernières années, à l'exception du carcinome baso cellulaire.

## Article 05

---

Tous les participants ont répondu à un questionnaire et ont subi un examen physique complet. Données anthropométriques, à savoir poids, taille, IMC, circonférence abdominale Troisième rapport du National Cholestérol Education Program (NCEP/ATP III), pression artérielle, et les signes cliniques de complications chroniques du diabète ont été évalués.

Des échantillons de sang ont été prélevés pour mesurer la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale, l'hémoglobine glyquée, l'urée, la créatinine, le cholestérol total, le cholestérol à lipoprotéines de haute densité, les triglycérides et la protéine C réactive (CRP), et une protéinurie de 24 heures a été collectée. La CRP à haute sensibilité (hs CRP) a été mesurée par la méthode néphélométrique à l'aide de VITROS- 950 (Diagnostics cliniques ortho du système de chimie, Johnson & Johnson, Hong Kong).

Mesure de la DMO

La densité osseuse a été mesurée à l'aide d'une absorptiométrie à rayons X à double énergie .

Radiologie :

Des radiographies latérales et antéropostérieures simples thoraciques et LS ont été prises et analysées par un seul radiologue pour identifier les signes de calcification des artères aortique et iliaque et la présence de fractures vertébrales morphométriques, qui ont été classées en grade I, II ou III.

### **Analyses statistiques**

Les tests utilisés étaient le test du chi carré de Pearson ou le test exact de Fisher lorsque le premier ne pouvait pas être utilisé, le test de Student t-test avec des variances égales, et Student t-tester l'hypothèse d'égalité des variances. Le test F Levene a été utilisé pour vérifier l'hypothèse d'égalité de la variance. Le progiciel de statistiques utilisé pour le calcul statistique était SPSSIBM-Statistical Package for the Social Science, version 15. A  $p < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif .

### **Résultat :**

Soixante et onze patients ont été recrutés pour l'étude de mars à septembre 2009. Douze patients ont été exclus de l'analyse statistique de l'étude : 1 d'entre eux est décédé, 1 a eu une amputation d'un membre inférieur, un autre a eu un diagnostic confirmé d'hyperparathyroïdie, et les autres n'ont pas terminer les tests, avec pour résultat que 59 participants ont été analysés.

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de base des patients de l'étude**

Variable	n (%)
Âge (an)	
- 65	35 (59,3)
≥65	24 (40,7)
Temps de DM (an)	
- 5	15 (24,4)
6edix	17 (28,8)
Odix	27 (45,8)
Traitement actuel	
Insuline	18 (30,5)
Antidiabétiques oraux	25 (42,4)
Insuline médicaments antidiabétiques oraux	13 (22,0)
	3 (5,1)
Le tabagisme	
	4 (6,8)
Consommation d'alcool	16(27,1)
Apport de calcium	
Meugler	51 (86,4)
Intermédiaire	7 (11,9)
Haut	1 (1,7)
Activité physique	
Sédentaire	32 (54,2)
Très actif	12(20,3)
Actif	9 (15,3)
Insuffisamment actif	6 (10,2)
Donnée clinique	
Utilisation de statine	25 (42,4)
Antécédents de fracture antérieure	4 (6,8)
Antécédents de fracture maternelle	6 (10,2)
Utilisation du SAA	47 (79,7)
Hypertension artérielle	49 (83,1)
Obésité abdominale	20 (33,9)
Complications chroniques	
Neuropathie périphérique	38 (64,4)
La rétinopathie diabétique	30 (50,8)
Ulcère du pied	5 (8,5)
Amputation	3 (5,1)
Néphropathie clinique	11 (18,6)
Calcification artérielle à la radiographie	18 (30,5)
Totale	59 (100,0)

## Article 05

Les caractéristiques des participants sont présentées dans Tableaux 1 et 2. Il n'y avait pas de variation d'âge entre les groupes : 74,6 % avaient reçu un diagnostic de diabète plus de 5 ans auparavant et 45,8 % plus de 10 ans auparavant, ce qui signifie que la plupart des patients avaient un diabète depuis assez longtemps pour développer des complications chroniques. Parmi les patients qui étaient sous traitement par antidiabétiques oraux, aucun n'était sous récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-g) agonistes. Cette population avait une faible incidence de tabagisme et d'ingestion d'alcool, ce qui pourrait être lié à une faible masse osseuse. Aucun patient présentant une diminution de la masse osseuse n'a présenté d'hypogonadisme.

**Tableau 2 : Données cliniques et de laboratoire**

Variable Maximale	Moyenne	Médian	Dakota du Sud	CV	minimale
Temps de DM (an)	10,86	10h00	6,92	63,72	1,00
Créatinine (mg/dL)	1.09	1,00	0,43	39.45	0,60
3.60					
CLCr (mL/min/1,73 m2)	80,83	76,00	26,99	33.39	23.00
GFR (mL/min/1,73 m2)	81,24	79.00	23.01	28.32	18h00
151.00					
IMC (kg/m2)	27,71	27,50	4.10	14,8	18.20
39.00					
CA (cm)	98.10	99,00	11.53	11,75	73,00
134,00					
CT (mg/dL)	176,12	173,00	44.02	24,99	84,00
288,00					
HDL (mg/dL)	42.02	38,00	13.02	30,99	24h00
98,00					
LDL (mg/dL)	102,68	99,00	34,79	33,88	39,00
201,00					
TG (mg/dL)	159,68	131,00	96,25	60,28	37,00
557,00					
FG (mg/dL)	176.02	142.00	102,65	58.32	65,00
586,00					
PPG (mg/dL)	225.22	218,50	100,82	44,77	81,00
475,00					
HbA1c (%)	8.23	7,70	1,99	24.18	5.50
14,60					
hsCRP (mg/dL)	0,66	0,31	1,44	218.18	0,05
9,98					
Protéinurie (mg/24 h)	685.20	146.00	1698.74	247,92	9,00
8672.00					
BMD L1eL4 (g/cm2)	1.12	1.09	0,19	16,96	0,77
1,84					
BMD FN (g/cm2)	0,91	0,92	0,14	15.38	0,59
1.22					

## Article 05

**Tableau 3 : Évaluation de la DMO (L1eL4) Liés aux facteurs cliniques**

Variable p Valeur	Ostéoporose (%)	Ostéopénie (%)	Normal (%)	Total, n (%)
Calcification de l'artère aortique	18,8	25,0	56,3	16 (100,0)
Calcification de l'artère iliaque	50,0	25,0	25,0	8 (100,0)
Le total	10,2	45,8	44,1	59 (100,0)

Abbr : DMO, densité minérale osseuse.\* Association significative à 5,0 %.une Utilisation du test exact de Fisher.

Tableau 3 montre une association significative de LS L1e Ostéoporose L4 avec calcification de l'artère iliaque ( p 5 0,004). Cependant, aucune association n'a été observée entre ce dernier et l'âge, le moment du diagnostic du diabète, le traitement médicamenteux, l'hypertension artérielle, l'utilisation d'acide acétylsalicylique et de statine, les antécédents personnels et maternels de fracture, l'ingestion de calcium et d'alcool, le tabagisme, le tour de taille et l'état physique. activité, ni aucune association significative avec les données métaboliques, à savoir la clairance de la créatinine, le taux de filtration glomérulaire, les lipides, la glycémie à jeun et postprandriale, l'hémoglobine glyquée, ou avec des complications chroniques telles que la néphropathie, la rétinopathie, laneuropathie périphérique.

Tableau 4 :

Variable Valeur	Ostéoporose (%)	Ostéopénie (%)	Normal (%)	Total, n (%)
Antécédents personnels de fracture	50,0	ré	50,0	4 (100,0)
Calcification de l'artère aortique	18,8	50,0	31,3	16 (100,0)
0,544b				
Calcification de l'artère iliaque	37,5	50,0	12,5	8 (100,0)
Groupe total	11,9	49,2	39,0	59 (100,0)

Abbr : DMO, densité minérale osseuse.\* Association significative à 5,0 %.uneUtilisation du test exact de Fisher.b Utilisation du test du chi carré de Pearson.

Tableau 4 montre une association significative entre l'ostéoporose FN et la calcification artérielle iliaque ( p 5 0,036) et une fracture personnelle antérieure ( p 5 0,016), mais aucune association significative avec des facteurs cliniques et métaboliques et des complications chroniques du diabète.

## Article 05

---

### Discussion :

La relation entre le diabète de type 2 et l'ostéoporose est très complexe compte tenu de la grande quantité de données contradictoires concernant la densité osseuse chez le patient diabétique (3,4). Cependant, malgré la rareté des données et la controverse entourant cette question, certaines études qui ont évalué la relation entre le diabète de type 2 et l'ostéoporose chez les hommes en utilisant l'ostéodensitométrie ont suggéré que sa prévalence est similaire à celle trouvée dans la population non diabétique.(4,20,21). Le diabète, l'ostéoporose et les maladies vasculaires sont des états pathologiques liés à des taux élevés de morbidité et de mortalité, étant donc considérés comme des problèmes majeurs de santé publique dans le monde entier ; les 3 conditions semblent être associées dès leur origine comme plusieurs études l'ont démontré(12,13,22). Nous avons trouvé une association significative entre l'ostéoporose et la maladie vasculaire infraclinique détectée par la présence de calcifications de l'artère iliaque, corroborant ainsi les données sur la population non diabétique trouvées dans la littérature(10,16,23). Cette étude a également montré que chez les patients diabétiques de sexe masculin, la DMO est diminuée, comme en témoigne la présence d'ostéoporose et d'ostéopénie dans 10,2 % et 11,8 %, respectivement, du LS des patients et dans 45,8 % et 49 % de leur FN, respectivement , indiquant qu'environ 60% de cette population avait une diminution de la DMO. D'autre part, il y avait une faible occurrence de fractures, ce qui est en contradiction avec certaines études qui associent le diabète de type 2 aux fractures indépendamment de la DMO, bien qu'un risque élevé de fractures puisse être lié à l'existence de facteurs autres que la DMO .

### **La prévalence de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées iraniennes atteintes de diabète de type 2 : une revue systématique et une méta-analyse**

Naser Parizad a , Vajiheh Baghi b , Elnaz Baghban Karimi c , Reza Ghanei Gheshlagh d. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13 (2019)

L'ostéoporose est le trouble métabolique osseux le plus courant chez les femmes ménopausées atteintes de diabète de type 2. Dans cet article une méta-analyse a été réalisée par Naser Parizad et al pour estimer la prévalence combinée de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées iraniennes atteintes de diabète de type 2

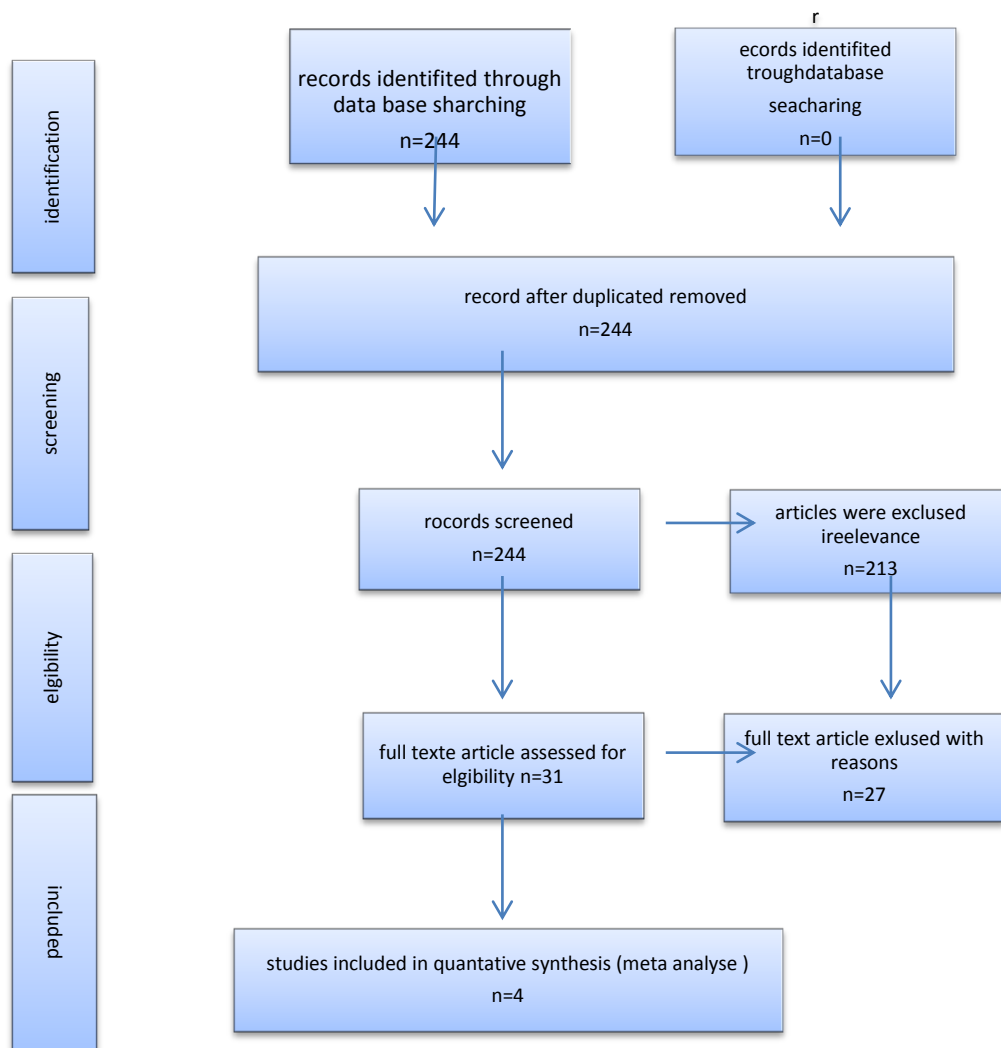
#### **Methode :**

des recherches dans les bases de données nationales et internationales Scientific Information Database (SID), MagIran, PubMed, Scopus et Web of Science depuis leur création jusqu'en janvier 2019 ont été pris , Dans le stade de Sélection des études et extraction des données deux chercheurs indépendants ont rassemblé tous les articles faisant référence à la prévalence de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées atteintes de diabète de type 2.

#### **Les critères d'inclusion étaient**

des études observationnelles, publiées en français ou en anglais, et l'accès au texte intégral des articles. Les études non pertinentes ont également été exclues.

Les données requises telles que le premier auteur, l'année de publication des articles, le lieu de l'étude, la taille de l'échantillon, l'âge moyen, l'indice de masse corporelle (IMC), la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie dans la colonne lombaire et le col fémoral ont été saisies dans un formulaire prédéfini.



**Fig16. Le processus de sélection et de sélection des études.**

### L'analyses statistiques

La prévalence a été calculée comme le rapport entre les patients atteints d'ostéoporose et d'ostéopénie et le nombre total de patients. L'erreur standard de la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie pour chaque étude a été calculée en utilisant la formule de distribution binomiale. L'hétérogénéité entre les études sélectionnées a été évaluée avec I<sup>2</sup> et les indices Q du chi carré. le I<sup>2</sup> un indice supérieur à 50 % indiquait une hétérogénéité entre les études, donc dans cette étude, un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour estimer la prévalence globale de



## Article 06

l'ostéoporose et de l'ostéopénie [19]. La prévalence ponctuelle de l'ostéoporose et de l'ostéopénie a été estimée à l'aide d'un graphique en forêt avec un intervalle de confiance de 95 %. Le biais de publication a été évalué à l'aide du test d' Egger. De plus, une méta-régression a été utilisée pour identifier une hétérogénéité potentielle parmi les études sélectionnées. L'analyse a été réalisée avec la version 11.0 de Stata.

### Résultat :

Quatre articles ont examiné la prévalence de l'ostéoporose chez 562 femmes ménopausées atteintes de diabète de type 2 (une moyenne de 140 sujets dans chaque étude). La taille de l'échantillon variait de 40 à 242 dans les articles sélectionnés. Plus de détails sont rapportés dans Tableau 1

**Tableau 18 : Les caractéristiques des études sélectionnées.**

Premier auteur	n	a	Taille de l'échantillon	Lieu	âge	Lombaire		Hanche^	
						ostéoporose	Os tèopènie	O stéoporose	O stéopènie
Aghajani [20]	116	2	200	spahan	6.9	39	44	9	4
Mobini [14]	112	2	80	ari	8.6	27.5	46	4	4
Moghimi [21]	108	2	240	ananda	3.6	7.9	45	1	7.5
Sharifi[22]	106	2	40	j anjan	8.6	27.5	45	7.5	4
								3	8.3
								0.2	0

**Les résultats de l'étude montre que .**

Les résultats ont montré que la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie n'était liée à aucune de ces variables ( $p > 0,05$ ). Biais de publication pour la prévalence de l'ostéoporose ( $p=0,267$ ) et l'ostéopénie ( $p=0,866$ ) dans la colonne lombaire, et l'ostéopénie dans la colonne lombaire

( $p=0,444$ ) n'était pas significatif. Le biais de publication n'était significatif que pour la prévalence de l'ostéopénie dans la région fémorale ( $p=0,032$ ) (4).

### Discussion :

Cette revue systématique et méta-analyse a été menée pour évaluer la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les femmes ménopausées iraniennes atteintes de diabète de

## Article 06

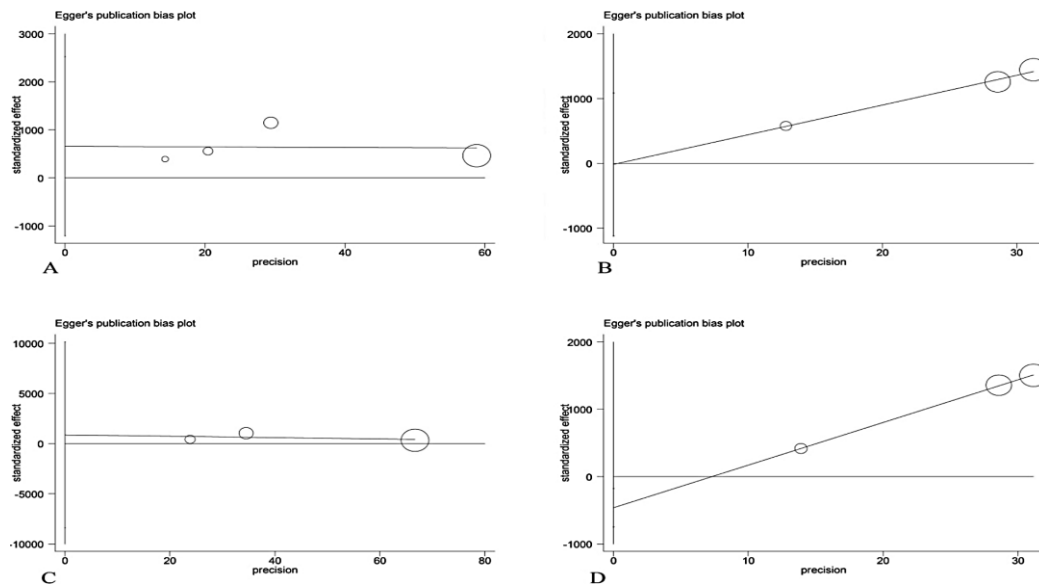
---

type 2. La prévalence combinée de l'ostéoporose dans la colonne lombaire et le col fémoral de ces patients était de 25,26 % et 17,45 %, respectivement.

En outre, la prévalence de l'ostéopénie de la colonne lombaire et du col du fémur était respectivement de 45,23 % et de 44,53 %. Dans une étude de Prakash et al. (2017) sur 96 patients indiens diabétiques de type 2, la prévalence de l'ostéoporose du rachis lombaire et du col fémoral était respectivement de 39,6 % et 20,9 % .Les résultats de Pazhohi et al. (2001) ont montré qu'il existe une relation entre le diabète et l'ostéoporose . Dans l'étude de Moghimi et al. (2008), les femmes ménopausées atteintes de diabète de type 2 avaient un score T inférieur à celui des femmes ménopausées non diabétiques et étaient plus susceptibles aux fractures .

la prévalence élevée de l'ostéoporose chez les patients diabétiques peut être attribuée à un dysfonctionnement rénal et à l'obésité; bien que certains chercheurs pensent que l'utilisation de médicaments antidiabétiques a également des effets indésirables sur les os et que l'utilisation de ces médicaments est associée à des fractures osseuses .

Différentes études ont rapporté des résultats différents concernant la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients diabétiques. Dans certaines études, la DMO chez les patients diabétiques était inférieure à celle des patients non diabétiques. Dans d'autres études, c'était similaire ou plus que les sujets non diabétiques. Le diabète de type II a un effet direct sur le métabolisme osseux via l'hyperglycémie, le stress oxydatif et la formation de produits finaux de glycation avancés, et conduit à une réduction du renouvellement osseux et de la formation osseuse . Selon Rakel, la rétinopathie diabétique peut être associée à une diminution de la DMO ; ces patients sont moins susceptibles d'avoir une activité physique en raison d'une déficience visuelle, ce qui réduit leur force musculaire



**Figure 17 . Biais de publication : ostéoporose (A) et ostéopénie (B) du rachis lombaire, ostéoporose (C) et ostéopénie (D) du col fémoral**

Selon les résultats de la méta-régression, la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie n'a pas changé de manière significative avec le temps. Il semble que les interventions de santé fournies pour ces patients n'aient pas eu d'effet sur la prévalence globale de ce problème. Il n'y avait pas d'association entre l'âge et l'indice de masse corporelle avec la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie. La raison de cette constatation est peut-être que les patients étaient homogènes en termes d'âge et de masse corporelle. L'une des limites de cette étude était le manque d'informations rapportées dans certaines études sélectionnées qui nous aurait empêchés de poursuivre les investigations. De plus, étant donné qu'il n'existe pas de base de données spécifique pour la littérature grise en Iran, de telles études n'ont pas été entrées dans la méta-analyse. L'un des points forts de cette étude est la nouveauté de cette recherche.

**CONCLUSION**

## CONCLUSION

---

### CONCLUSION

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré aujourd'hui comme un problème de santé publique majeur responsable d'une morbidité et mortalité précoces avec une prévalence planétaire en constante augmentation. Bien que le DT2 soit parfois considéré comme évitable, il est généralement irréversible et les traitements actuels sont communément inefficaces pour stopper la progression inexorable de la maladie vers un mauvais contrôle glycémique et des complications dégénératives micro- et macro vasculaires.

Pour l'estimation de lien entre le diabète de type 2 et le développement des maladies de l'atteinte osseuse, l'étude d'articles effectuée a démontré que :

(jinwei Xia , Yuan Zhong et all 2012)( M. Sta. Romana<sup>1</sup> et JT Li-Yu 2007) ont trouvé que l'Age, l'IMC et, la DMO et le sexe ont un effet significatif sur l'apparition des complications osseuses chez les personnes diabétiques.

Les hommes âgée atteints de diabète de type deux ont un risque plus élevé de développer une ostéoporose. Aussi les complications chroniques de diabète en particulier la néphropathie diabétique jouent un rôle important et elle est devenue un facteur de risque vital pour l'ostéoporose.

Par contre (**Elbe Bandeira,\*<sup>1,2</sup> Ana Paula Neves,<sup>3</sup> Christiane Costa,<sup>4</sup> et Francisco Bandeira<sup>1</sup> 2012**) n'ont trouvé aucune association claire entre la présence de neuropathies diabétique et la densité osseuse du pied, de plus la réactivité vasculaire ne semble pas avoir d'impact sur la densité osseuse.

Nous concluons qu'avec l'augmentation permanente de la prévalence du diabète. On sait que l'hyperglycémie chronique exerce des effets néfastes sur le métabolisme osseux. La formation osseuse est altérée en raison des effets toxiques directs du glucose.

Donc, la prise en charge du patient diabétique, une éducation thérapeutique et un mode de vie sain reste la seule garantie pour éviter toute complication de la maladie et pour une réussite thérapeutique.

# **Références et bibliographiques**

## Références et bibliographiques

---

- (1) Cours Commun de Résidanat Juillet 2019 Sujet 20 : Diabète sucré
- (2) K. Gariani I. Hagon-Traub J. Philippe. Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 3 juin 2009
- (3) WADA-Medical-info-Diabetes-Mellitus-2.0-2012-FR.pdf Information médicale pour éclairer les décisions des CAUT Diabète sucré Information médicale pour éclairer les décisions des CAUT Diabète sucré. AMA – Programme mondial antidopage 1 Version 2.0 Mai 2012
- (4) F. BONNET Service Endocrinologie-Diabétologie Nutrition, CHU, RENNES.
- (5) Dr Renaud CHAPELAIN. MEMOIRE du Certificat d'Etude et de Recherche Approfondies en Implantologie Orale Année 2015/2016
- (6) Dr Stéphanie Fabre\*, Pr Martine Cohen-Solal\*. Diabète & Obésité • Mai 2018 • vol. 13 • numéro 117
- (7) **Monnier L, Colette C.** Diabétologie Elsevier Masson SAS : 33-43.
- (8) **Drouin P, Blichle JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, P.F. PLOUIN, et al.** Diabetes et metabolism (Paris) 1999 ; 25 :72-83.
- (9) **Margaux, Ricard.** 2016. p. 8.
- (10) **G. A. Spinass, R. Lehmann,** Diabète sucré, Forum Med Suisse No 20 16 mai 2001 p-519-
- (11) **Flavien BESSAGUET , Alexis DESMOULIÈRE** \*faculté de pharmacie, France • n° 607 • avril 2021
- (12) **Flavien BESSAGUET , Alexis DESMOULIÈRE** \*. faculté de pharmacie, France n° 605 • avril 2021
- (13) **Alexis Guerin-Dubourg,** these de doctorat . Université de de La Réunion 03 décembre 2014 7
- (14) <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/>
- (15) **C. Magnan a , A. Ktorza b,\*** 2005 Elsevier SAS
- (16) **H. Mosbah, F. Andreelli,** 012 - Elsevier Masson SAS
- (17) <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/linsuline#:~:text=L'insuline%20en%20injection%20est,'on%20appelle%20l'insulinoth%C3%A9rapie.>
- (18) **Marcel Breton et al,** Diabète Québec Juin 2014 (mise à jour Août 2018)
- (19) **Dale Clayton MHS, MD, FRCPC, Vincent Woo MD, FRCPC, Jean-François Yale MD, CSPQ, FRCPC** .Elsevier Can J Diabetes 37 (2013)
- (20) **Monnier L. Diabétologie. Issy-les-Moulineaux:** Elsevier Masson, 2010.

## Références et bibliographiques

---

- (21) [https://www.researchgate.net/publication/251370742\\_Epidemiologie\\_criteres\\_diagnostic\\_classification](https://www.researchgate.net/publication/251370742_Epidemiologie_criteres_diagnostic_classification)
- (22) [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf)
- (23) **BEAUGERI, Laurent et SOKOL, Harry.** CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson- Octobre, 2014.
- (24) **FALLER, Adolf, SPRUMONT, Pierre, et SCHÜNKE, Michael.** 5e édition française. De Boeck Supérieur, 2006.
- (25) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf;jsessionid=4D9960DE799958748711A52C057858DC?sequence=1>
- (26) **K. Gariani I. Hagon-Traub J. Philippe,** Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1248-53
- (27) **C, HERBOURG.Elaboration** .These de doctorat .UNIVERSITE DE LORRAINE, 2013,Pharmacie , pp. 24-32-33-47-48.
- (28) **V.Bril et al.** Can J diabtes 2018. 2018. Vol. 42 (suppl 1), pp. S216-S221
- (29) **Jean-Louis Schlienger,** Faculté de médecine Strasbourg, 8 France
- (30) Fédération des diabétiques
- (31) **P. FROGUEL\*, P. PASSA\*** Diabte et hrdité, ev Med Interne 1991 ; 12 : 123-127.
- (32) P. Pastoureau. INRA Productions Animales, Paris: INRA, 1990, 3 (4), pp.265-273.
- (33) Malika BARKIYOU. THESE DE DOCTORAT . Université Mohammed V Faculté de Médecine et de Pharmacie - Rabat . 20 Juillet 2017
- (34) Bonjour J.P., Ammann P., Rizzoli R., Osteoporos. Int. 9 (1999) 379.
- (35) TOPPETS V.1, PASTORET V.2, DE BEHR V.3, ANTOINE N.1, DESSY C.1, GABRIEL A.2. Méd. Vét., 2004, 148, 1-13 p6
- (36) H. Mosbah, F. Andreelli. Vol. 6 - N°4 2012 - Elsevier p311.312
- (37) pierre-henri.bougeon. Actualités pharmaceutiques n° 479 Novembre 2008
- (38) T. Thomas, A. Martin, M.-H. Lafage-Proust. 2008 Elsevier Masson. paris
- (39) Mélody Mazon.these de doctorat. , Université de LAVAL Québec, Canada .2018
- (40) Emmanuelle Lefevre .thèse de doctorat , AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ Ecole doctorale Sciences du Mouvement Humain, 2015.
- (41) 10 Martin Aline. Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie. université Angers, 05 Mai 2015.p48-49
- (42) Serge Ferrari.revue-medicale-suiss. Service des maladies osseuses, Département de médecine, HUG et Faculté de médecine, 1205 Genève
- (43) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>



## Références et bibliographiques

---

- (44) Boirie Y, et al. L'obésité sarcopénique : causes et conséquences. Cahiers de nutrition et de diététique (2015),
- (45) E. Lespessailles. La Lettre du Rhumatologue • N° 429-430 - février-mars 2017
- (46) Mélanie Marchal. Thèse d'exercice de pharmacie. UHP - Université Henri Poincaré - Nancy 1.2009
- (47) Anne-Frédérique Turcotte and Claudia Gagnon. Nutrition, santé osseuse et dentaire. Volume 17, Number 1, Spring 2019
- (48) Bernard Cortet , Stéphanie Lucas , Isabelle Legroux-Gérot , Guillaume Penel , Christophe Chauveaub, Julien Paccoua,. 2018 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS.
- (49) Dr Stéphanie Fabre, Pr Martine Cohen-Solal. Inserm, Département de rhumatologie, Hôpital Lariboisière, Paris. Diabète & Obésité. mai 2018 . vol. 13 numéro 1173
- (50) Anne Tournadrea, Gaele Vial , Frédéric Capel, Martin Soubrier , Yves Boirie. Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS 2018
- (51) <https://www.toutsurlasarcopenie.fr/>
- (52) Prevenir-sarcopenie-etat-science.pdf
- (53) Jean-Claude Souberbielle Published by EDP Sciences 2014 ( Actualités sur la vitamine D 1 )
- (54) Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus : Possible cellular and molecular mechanisms. World J Diabetes 2011;2:41-8
- (55) M. Hokayem<sup>1,2</sup>, C. Bisbal<sup>1,2</sup>, K. Lambert<sup>1,2</sup>, A. Avignon<sup>1,2,3</sup> .2012 - Elsevier Masson SAS .
- (56) Isabelle Aubry. Mémoire de fin des études . la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade.mars 2004
- (57) Aurélien Mary<sup>1,2</sup>, Said Kamel<sup>1,3,\*</sup> Complications vasculaires et osseuses des diabètes REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 502 • MAI 2018
- (58) <https://www.academie-medecine.fr/la-microarchitecture-du-tissu-osseux/#:~:text=Au%20cours%20des%20ost%C3%A9opathies%20b%C3%A9nignes,80%20%25%20d'os%20cortical.>
- (59) Georges Weryha, Patrick Bernard, Séverine Petit-Teuscher, Marc Klein. table ronde .Janvier-Février 2016 VOL 80 MCED .