

MAY/591.S.13/01

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAID – TLEMCEM

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

M 29

THESE DE MAGISTER

*Diabète de type 2 : Valeurs pronostics du tableau
biologique et retentissement physiologique
sur l'œil (la rétine)*

Présentée par :

HADDAM BENDI-OUIS Nahida

Soutenue le : / /2001

Devant le jury composé de :

P^r B. BENABADJI

P^r D. CHAABANE SARI

P^r M. BOUSSALAH

M^{me} A. AOUAR

M^r F. LAHFA

Maitre de conférence

Maitre assistant chargé de cours

Directeur de thèse

Président du Jury

Examinatrice

Examinatrice

Examineur

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAID – TLEMCEM

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



THESE DE MAGISTER

*Diabète de type 2 : Valeurs pronostics du tableau
biologique et retentissement physiologique
sur l'œil (la rétine)*

Présentée par :

HADDAM BENDI-OUIS Nahida

Soutenue le : / /2001

Devant le jury composé de :

P^r B. BENABADJI

P^r D. CHAABANE SARI

P^r M. BOUSSALAH

M^{me} A. AOUAR Maître de conférence

M^r F. LAHFA Maître assistant chargé de cours

Directeur de thèse

Président du Jury

Examinatrice

Examinatrice

Examinateur

Dédicaces

A toi Réda, qui sans ton soutien, ton aide immense et, si précieuse, ce travail ne serait jamais achevé. Pour cela, cette thèse est aussi la tienne

A mon petit bout de choux Sonia

A la mémoire de mon beau-père qui aurait été si heureux de me voir finaliser ce travail.

A mes chers parents

A ma belle mère.

A mes frères Mourad & Salim.

A mon grand père.

A toute ma famille & mes amis (es).



Préface

La science fait tellement corps avec notre civilisation, qu'elle pourrait lui servir de définition. Cela dit, dans l'univers du savoir, tout phénomène s'explique par un langage scientifique.

D'ailleurs, depuis que l'homme est sur cette terre, tout événement n'a de valeur que s'il est fondé sur les lois de la science.

Ce travail n'essaie pas d'échapper à cette règle, bien au contraire ; la conforter en est l'un de ces objectifs.



Remerciements

A tous ceux qui à des titres et à des degrés divers, m'ont aidé à l'élaboration de ce travail, j'exprime ma profonde gratitude. Je cite, tout le personnel administratif et/ ou soignant de :

- La « Maison du Diabétique » de notre région
- Du CHU de Tlemcen (service de bactériologie, biochimie, hématologie clinique, épidémiologie et médecine du travail).
- La clinique d'ophtalmologie d'Imama.
- La direction de la santé de notre wilaya:

ΚΥΚΥΚΥΚΥΚΥΚΥ

A mon directeur de thèse

Ma reconnaissance va au Professeur B. BENABADJI, chef de service de bactériologie- immunologie du CHU de Tlemcen, qui m'a permis d'entreprendre cette étude. A cet effet, je lui témoigne ma profonde gratitude pour la valeur de son enseignement dispensé tout au cours de mon cursus de première post-graduation, ses conseils clairvoyants, son talent scientifique, ses qualités humaines et sa constante patience.

Aux membres du jury :

Au Professeur D. CHAABANE SARI de l'institut de biologie de Tlemcen, président du jury, pour ses encouragements, sa gentillesse et l'estime qu'il m'a appris à porter à ma spécialité (la biologie moléculaire et cellulaire), et ce par la qualité de sa formation et ses précieux conseils.

Au Professeur M. BOUSSALAH, Chef de service d'ophtalmologie du CHU de Tlemcen, pour votre disponibilité, aide et encouragements. C'est un grand plaisir pour nous de vous compter parmi les jury.

A madame A. AOUAR, Maître de conférence à l'institut de biologie de Tlemcen dont la réputation de rigueur scientifique et de sa compréhension n'ont pas d'égal. Nous avons trouvé en vous beaucoup d'amabilité, de disponibilité et de confiance

A Monsieur F. LAHFA , Maître assistant chargé de cours à l'institut de biologie de Tlemcen pour ses compétences et sa disponibilité. C'est un plaisir pour nous de vous compter parmi le jury de cette thèse.

A tous nos enseignants, pour leur persévérance et leur disponibilité constante à avoir œuvrer pour notre formation.

Au Docteur G. SOLTANI, Chef de service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen pour m'avoir si bien accueilli parmi son équipe de travail, pour ses qualités humaines, sa rigueur scientifique et ses précieux conseils.

Au Professeur BENYOUCEF, Chef de service de biochimie, pour m'avoir permis de réaliser la partie biochimique de mon travail, ainsi que pour sa disponibilité.

Au Docteur K. BENSAOULA, Médecin spécialiste en ophtalmologie à la clinique d'Imama , pour avoir accepter de bien vouloir participer à ce travail en effectuant les fonds d'œil des malades. A cet effet, je vous exprime toute ma gratitude

Au Professeur K. MEGUINNI, Doyen de la faculté de Médecine de Tlemcen et Chef de service d'épidémiologie du CHU de Tlemcen, qui en dépit de ses occupations a toujours su trouvé le temps de m'écouter et de m'orienter. Nous avons trouvé en vous beaucoup d'amabilité.

Au Docteur L. BOUKLI, Médecin spécialiste en ophtalmologie au CHU de Tlemcen, pour sa compréhension, son aide et ses constants encouragements.

Au Docteur R. BEDRANE, Médecin inspecteur au niveau de la wilaya de Tlemcen pour m'avoir faciliter l'accès à la « Maison du Diabétique » , son soutien tout au long de ce travail et ses encouragements.

Au Docteur A. TALEB, qui m'a fait profiter de ses connaissances pour la réalisation de la partie statistique de ce travail.

Au Docteur N. BENMANSOUR, Médecin spécialiste en hématologie clinique au CHU de Tlemcen, pour sa gentillesse et sa constante disponibilité.

Au Docteur K. TAOULI, Médecin spécialiste en hématologie clinique au CHU de Tlemcen.

Au Docteur F. KHEDIM de la « Maison Diabétique »

Au Docteur A. ABDELLAOUI de la « Maison Diabétique »

Au Professeur L. HOUTI, épidémiologiste au CHU de Canastel d'Oran.

A Monsieur A. ABOURA, consultant en management des ressources humaines.

Durant ces années de thèse, des amitiés se sont confirmées et de nouvelles se sont nouées. Je ne remercierai jamais assez tous ceux qui m'ont soutenu, aidé ou encouragé, ne serait ce que par une parole !

Je n'ai pas besoin de les nommer pour leur exprimer toute ma gratitude.

Liste Des Abréviations

ADA	:	American Diabetes Association
ADP	:	Adenosine Di-Phosphate
CoA	:	Co-enzyme A
D-Dim	:	D-Dimère
DID	:	Diabète Insulino – Dépendant
DNID	:	Diabète Non Insulino Dépendant
FO	:	Fond d'œil
HDL	:	Lipoprotéine de haute densité
HGPO	:	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IC	:	Intervalle de confiance
IMC [kg/m ²]	:	Indice de masse corporelle
LDL	:	Lipoprotéine de basse densité
MODY	:	Maturity – Onset Diabetes of the Young
N	:	Effectif
n	:	Moyenne
NADP	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NDDG	:	National Diabetes Data Group
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
OR	:	Odd Ratio
p	:	Probabilité
PAI-1	:	Plasminogen Activator Inhibitor – 1
PAD	:	Pression Artérielle Diastolique
PAS	:	Pression Artérielle Systolique
P.P.P.	:	Polyphagie - Polydipsie – Polyurie
RD	:	Rétinopathie Diabétique
Rd	:	Rétinopathie Diabétique Débutante
Rp	:	Rétinopathie Diabétique Proliférante
tPA	:	Tissue plasminogen activator
TP	:	Temps de Prothrombine
TQ	:	Temps de Quick
TCK	:	Temps de Céphaline Kaolin
VLDL	:	Lipoprotéine de très basse densité
VS	:	Vitesse de Sédimentation
σ	:	Ecart – type
β	:	Coefficient de la variable dans le modèle.
s β	:	Ecart – type de β
z	:	Rapport du coefficient de la variable sur l'écart type (test de wald)

Sommaire

Introduction	1
Problématique	4
<i>Chapitre 1 : Diabète sucré</i>	
I.1 QU'EST CE QUE LA GLYCEMIE ?	8
I.1.1. D'ou vient le glucose sanguin ?	8
I.1.2. Où va le glucose plasmatique ?	9
I.1.3. Comment est régulée la glycémie?	9
I.1.3.1. Les organes régulateurs	9
I.1.3.2. Les hormones régulatrices	10
I.2. QU'EST CE QUE LE DIABETE SUCRE ?	13
I.2.1. Définition	13
I.2.2. Critères de diagnostic	14
I.2.3. Classification des états diabétiques	16
<i>Chapitre 2 : Diabète de type 2</i>	
II.1. INTRODUCTION	18
II.2. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2	19
II.2.1. Quelles sont les anomalies observées chez le diabétique de type 2 ?	19
II.2.2. En quoi consiste les anomalies de la sécrétion du pancréas endocrine?	21
II.2.2.1. Anomalies de la sécrétion d'insuline	21
II.2.2.2. Anomalies de la sécrétion du glucagon	23
II.2.3. Mécanismes cellulaires de la résistance à l'insuline	24
II.2.3.1. Nombre de récepteurs de l'insuline et activité tyrosine kinase	25
II.2.3.2. Diminution de la synthèse du glycogène et de l'oxydation du glucose dans le muscle	26
II.2.3.3. Hyperglycémie chronique et insulino-résistance	28
II.2.3.4. Augmentation de la production hépatique de glucose	29
II.3. EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DU TYPE 2	30
II.3.1. Prévalence du diabète du type 2 dans les différents pays du monde	30
II.3.2. Prévalence du diabète de type 2 selon l'origine ethnique	31
II.3.3. Prévalence selon le mode de vie	31
II.3.4. Prévalence du diabète de type 2 selon l'âge	32
II.4. FACTEURS DE RISQUE DU DIABETE DE TYPE 2	33
II.4.1. Hérité	33
II.4.2. HLA et Diabète de Type 2	34
II.4.3. Anticorps anti-pancréas	34
II.4.4. Hérité et/ ou environnement	34
II.4.4.1. Obésité	34
II.4.4.2. La répartition du tissu graisseux	35
II.4.5. Facteurs Nutritionnels	35
II.4.6. La Sédentarité	35

II.5.	DEPISTAGE ET PREVENTION DU DIABETE DE TYPE 2	36
II.5.1.	Comment dépister le diabète de type 2 ?	36
II.5.2.	La prévention du diabète de type 2	38

Chapitre 3 : Rétinopathie diabétique

III.1.	INTRODUCTION	39
III.2.	RETINOPATHIE DIABETIQUE : UNE AFFECTION MULTI-FACTORIELLE	39
III.2.1.	Anomalies métaboliques	42
III.2.1.1.	Voie des polyols	42
III.2.1.2.	Rôle de l'hyperglycémie et de la glycosylation non enzymatique	43
III.2.2.	Anomalies hémodynamiques	45
III.2.3.	Anomalies hémovasculaires	46
III.2.3.1.	Augmentation de la viscosité sanguine	46
III.2.3.2.	Augmentation du fibrinogène	47
III.2.3.3.	Formation de rouleaux et agrégabilité des hématies	47
III.2.3.4.	Diminution de la déformabilité des hématies	48
III.2.3.5.	Augmentation de l'agrégabilité plaquettaire	49
III.2.3.6.	Diminution de la fibrinolyse	50
III.2.3.7.	Augmentation de la synthèse de la thromboxane A2 et diminution de la prostacycline	51
III.3.	CLASSIFICATION	52
III.4.	PREVENIR LA RETINOPATHIE DIABETIQUE	53

Protocole

I.	BUT	56
II.	OBJECTIFS	56
III.	POPULATION	56
III.1.	Critères de sélection	56
III.1.1.	Critère d'inclusion	56
III.1.2.	Critère d'exclusion	56
IV.	METHODOLOGIE	56
IV.1.	Le questionnaire	57
IV.2.	Examens biologiques	57
IV.2.1.	Préparation des échantillons	57
IV.2.2.	Techniques de dosage utilisées	58
IV.3.	Examens cliniques	62
IV.3.1.	Mesure de la tension artérielle systolique et diastolique	62
IV.3.2.	Mesure des paramètres anthropométriques	62
IV.4.	Examen du fond d'œil	62
V.	ANALYSE STATISTIQUE	63
V.1.	Analyse univariée	63
V.2.	Analyse multivariée	63

Résultats

I.	ETUDE DESCRIPTIVE (Description de la population d'étude)	64
I.1.	Répartition géographique	64
I.2.	Répartition des tranches d'âge de la population d'étude	65
I.3.	Habitudes des sujets	66
I.4.	Histoire du diabète de type 2 et ses caractéristiques	67
I.5.	Caractéristiques cliniques	68
II.	ETUDE ANALYTIQUE (Etude de la rétinopathie diabétique)	69
II.1.	Rétinopathie diabétique en fonction du sexe	69
II.2.	Rétinopathie diabétique en fonction de l'âge	70
II.3.	Rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète	70
II.3.1.	Rétinopathie diabétique (tous stades confondus) en fonction de l'ancienneté du diabète	70
II.3.2.	Rétinopathie diabétique débutante et proliférante en fonction de l'ancienneté du diabète	72
II.4.	Rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète et du sexe	72
II.5.	Moyennes des paramètres biologiques (biochimiques et hématologiques) en fonction du type de fond d'œil	74
II.6.	Comparaison entre les différents stades de rétinopathie diabétique (classification DRS et ETDRS de la rétinopathie diabétique)	77
II.7.	Analyse univariée	79
II.7.1.	Facteurs de risque biochimiques	79
II.7.2.	Facteurs de risque hématologiques	80
II.7.3.	Facteurs de risque cliniques	81
II.8.	Analyse multivariée (analyse de régression logistique)	82

Discussion

I.	METHODOLOGIE	84
II.	RAPPEL SYNTHETIQUE DES RESULTATS	85
III.	DISCUSSION DES RESULTATS	86
III.1.	Prévalence de la rétinopathie diabétique	86
III.2.	Facteurs de risque de la rétinopathie diabétique	86
III.2.1.	Facteurs de risque biologiques	86
III.2.1.1.	L'agrégabilité plaquettaire	86
III.2.1.2.	Le fibrinogène	87
III.2.1.3.	Altérations de l'hémostase secondaire	88
III.2.1.4.	Cholestérol	88
III.2.1.5.	LDL _{total}	88
III.2.1.6.	Triglycérides	89
III.2.1.7.	Hyperglycémie	89
III.2.2.	Facteur de risque clinique	91
III.2.2.1.	Hypertension artérielle	91

III.2.3. Autres facteurs de risque	91
III.2.3.1. Age	91
III.2.3.2. Sexe	91
III.2.3.3. Ancienneté du diabète	91
III.2.3.4. La sédentarité	92
Conclusion	93
Bibliographie	95
Résumé	110
Annexes	115
Glossaire	122



Etude

Théorique

Deux millions ! c'est le chiffre effarant du nombre de diabétiques en Algérie. Un chiffre éloquent qui nous confirme l'ampleur de cette pathologie généralement associée aux pays riches. Hélas, s'il n'est pas sûr que cette affection soit un indice de développement économique et social, il est par contre évident que ses conséquences sont purement négatives : douleur et détresse de ceux qui sont atteints, problématique de leur prise en charge par les services de santé, lourdeur des coûts, souvent exorbitant, autant pour les malades que pour la collectivité nationale ...

Entré dans le langage populaire sous l'appellation approximative de « maladie du sucre » ; le diabète est devenu si présent en notre pays, qu'il se dresse sur le chemin non seulement de toutes les spécialités médicales, mais aussi biologiques [1].

A cet égard, la principale complication du diabète sucré, par sa fréquence et sa gravité potentielle, se trouve être la rétinopathie diabétique [2].

Le diabète de type 2 expose tout autant que le diabète de type 1 à la rétinopathie diabétique. La plus grande prévalence du diabète de type 2 fait que dans la pratique quotidienne, la part représentée par ce dernier parmi les diabétiques atteints de rétinopathie est majoritaire [3].

Par ailleurs, le diabète de type 2 est une affection longtemps asymptomatique, nombreux sont les patients dont le diagnostic de leur diabète est porté à l'occasion d'une complication dégénérative, telle que la rétinopathie [4].

La rétinopathie diabétique se caractérise par l'association de lésions vasculaires et tissulaires de nature dégénérative entraînées par la capillaropathie diabétique.

Il est aujourd'hui établi que cette capillaropathie résulte, d'une part de l'augmentation de l'activité de l'aldose réductase tissulaire, et d'autre part, du phénomène de glycosylation protéique tous deux secondaires à l'élévation des taux sanguins de glucose [1].

Par ailleurs, les perturbations de la coagulation, de l'hémostase et de la fibrinolyse ont été mis en évidence chez les diabétiques, et contribuent aux lésions vasculaires [5].

Considérés dans leur ensemble, ces anomalies constituent un état prothrombotique qui pourrait contribuer à la pathogénèse de la rétinopathie diabétique et expliquer l'occlusion des capillaires.

Toutefois, les données nécessaires à la démonstration d'un lien causal entre l'hémostase et la rétinopathie diabétique sont très fragmentaires, tant sur le plan biologique qu'épidémiologique [6].

Un autre facteur impliqué dans la genèse des lésions vasculaires est celui des dyslipidémies diabétiques. En effet, les anomalies des lipoprotéines sont communément rencontrées, puisque la prévalence des dislipidémies est accrue d'un facteur 2 à 3 lors du diabète de type 2. Indépendamment de leur fréquence, elles sont complexes et polymorphes car elles peuvent être à la fois d'ordre quantitatif et qualitatif [7]. Elles sont affectées par l'équilibre glycémique et des modifications subtiles et néfastes persistent néanmoins même lorsque l'équilibre glycémique est optimal [8].

L'Algérie, pays en « voie de développement », est actuellement en phase de transition épidémiologique. On assiste au développement des maladies chroniques, comme le diabète, en rapport avec les changements liés au comportement et à l'environnement.

Cette affection constitue un problème de santé publique du fait de sa fréquence et de ses complications, dominées par la rétinopathie diabétique. Certains des facteurs de risque de cette atteinte oculaire sont bien documentés tel que l'ancienneté du diabète, l'âge ou encore la sédentarité et l'hypertension artérielle ; mais qu'en est-il des paramètres biologiques comme l'agrégabilité plaquettaire, les anomalies des lipoprotéines et autres ? L'on entrevoit dès lors tout l'intérêt d'une recherche plus approfondie concernant cet aspect de la question, intérêt d'autant plus légitime que le diabète de type 2 prend de plus en plus d'ampleur dans notre pays.



Le diabète est un problème de santé publique dans la majorité des communautés dans le monde, et ce de par :

- ☛ Sa fréquence puisque des données récentes révèlent qu'on compte entre 120 et 140 millions de diabétiques dans le monde ; pire : leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2025 [9].

• EN ALGERIE

K. Bessaoud [10] a recensé dans une étude tous les cas de diabète de type 1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans sur une période de 10 ans (1979 – 1988). La prévalence y est de 0,27% alors que l'incidence annuelle est de 4,4/100000, avec une progression à partir de 1986 : elle atteint 8,1/100000 en 1988.

A. Benzaoucha et Coll [11] ont recensé les cas de diabète connus auprès des ménages de la région d'Alger, la prévalence observée est de 2,71% pour tout âge et tout type de diabète confondu.

Plus récemment, L. Houti et Coll [11] ont mis en évidence une prévalence du diabète de type 2 de 6,3% dans une population représentative âgée de 30 à 64 ans de la wilaya d'Oran.

Enfin Malek et Coll [11] ont rapporté une prévalence du diabète type 2 à 8,23% chez la population de Sétif.

• EN TUNISIE

Benkhalifa et Coll [9] ont observé une prévalence de 2,26% pour tout type de diabète confondu. Celle-ci croît avec l'âge pour atteindre 10% après l'âge de 60 ans.

• AU MAROC

J. Benkhadir et Coll [9] ont estimé la prévalence de diabète sucré à 2,26% chez une population active de 1102 sujets.

• DANS LE MONDE

La prévalence du diabète chez l'adulte varie selon l'ethnie et la région. Une méta-analyse effectuée par Kurg H. et Coll [9] a permis de signaler des prévalences diversifiées : 1% en Afrique et Asie, 2 à 4% chez les Russes de Sibérie et 5 à 6% dans les populations blanches d'origine européenne. Par contre dans certains pays, cette prévalence est élevée notamment en Jordanie ainsi que dans la population noire aux Etats-Unis (30%) ; elle peut atteindre jusqu'à 50% chez les Pima et les citoyens micronésiens du Nauru.

- ☞ La place prépondérante qu'il occupe parmi les maladies chroniques, graves et dégénératives.
- ☞ Les difficultés de prise en charge qu'il engendre.
- ☞ Ses complications dégénératives touchant aussi bien les petits vaisseaux (micro-angiopathie) que les gros vaisseaux (macro-angiopathie) et par conséquent mettant en péril des organes nobles tels que le cœur, le rein, l'œil, etc.
- ☞ Son coût : En effet, cette pathologie nécessite un traitement à vie. Ses complications entraînant une surconsommation de médicaments et de soins.

LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

La rétinopathie diabétique (RD) constitue la principale complication du diabète sucré par sa fréquence et sa gravité potentielle [2]. En effet, elle représente la première cause de cécité dans les pays occidentaux. Aux USA, la rétinopathie reste la première cause de nouveaux cas de cécité chez les sujets âgés de 20 à 64 ans : 12% des diabétiques type 1 sont aveugles après 30 ans de diabète et 7% des diabétiques type 2 après 20 ans de diabète [12].

En dépit des progrès réalisés ces dernières années. La rétinopathie diabétique n'en demeure pas moins une affection grave, dont l'évolution la plupart du temps imprévisible reste encore trop souvent dramatique [13]. La fréquence globale de cette affection augmente avec l'espérance de vie des malades diabétiques. En 1940, on estimait à environ 15% le pourcentage des diabétiques porteurs d'une rétinopathie, on pense qu'aujourd'hui 50 à 60% des diabétiques sont porteurs d'une microangiopathie rétinienne et que ce chiffre s'élève à 90% après 20 ans d'évolution de la maladie [12].

Il est intéressant de noter que la fréquence des atteintes rétiniennes, tous types confondus, est plus faible dans le diabète de type 2 par rapport au type 1. L'étude menée à Rochester [13] indique une fréquence de la rétinopathie diabétique de 30% chez les malades

atteints de diabète de type 2, évoluant depuis plus de 20 ans. Celle – ci étant nettement plus faible par rapport à celle observée chez le diabétique de type 1 chiffrée à 60%.

Paradoxalement à cela, le diabète de type 2 constitue une cause importante de rétinopathie et de cécité par comparaison au diabète de type 1, ceci du fait de sa fréquence qui est nettement plus élevée (80% versus 20%). De même, si une durée minimale de 5 ans en moyenne est nécessaire au développement d'une rétinopathie chez les diabétiques de type 1, 15% des patients atteints du type 2 ont déjà une atteinte rétinienne lors de la découverte de leur diabète : la méconnaissance de la maladie durant de longues années en est la cause.

Par ailleurs, la fréquence de la cécité peut être chiffrée à 3% chez les patients de plus de 65 ans atteints de diabète de type 2. Elle survient plus précocement au cours de l'évolution de la maladie que dans le diabète de type 1 (1% environ au cours des 5 premières années de diabète de type 2) [13].

Différentes études se sont effectuées, dont l'objectif principal, était de déterminer les différents facteurs de risque impliqués dans la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 2 [14]. Ces études se sont appuyées d'une part sur la description des diabétiques de type 2 atteints de rétinopathie diabétique et, d'autre part, sur la détermination aussi bien des paramètres biologiques et cliniques impliqués dans ce type de complication.

Sur le plan biologique, le risque de développer une rétinopathie est d'autant plus important que le diabète est mal équilibré ; d'ailleurs la qualité du contrôle glycémique paraît être un facteur déterminant dans sa survenue.

Sur ce même plan, le diabète est associé à des anomalies de l'hémostase telle que l'hyperactivité plaquettaire et l'augmentation du fibrinogène. Ces anomalies constituent un état prothrombotique qui pourrait constituer la pathogénèse de la rétinopathie diabétique.

Toutefois les données nécessaires à la démonstration d'un lien causal entre ces paramètres et la rétinopathie diabétique sont fragmentaires, tant au niveau biologique qu'épidémiologique.

Par ailleurs les anomalies du métabolisme des lipoprotéines chez les diabétiques revêtent une importance majeure en raison des risques athrogènes déjà augmentés chez les diabétiques, ainsi que leur implication probable dans la pathogénèse de la rétinopathie diabétique.

Sur le plan clinique, au cours de ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont permis d'identifier l'ancienneté du diabète, l'hypertension artérielle et la sédentarité , comme facteurs de risque déterminants de la rétinopathie diabétique.

A partir de ce que nous venons de développer , se pose la question de savoir s'il faut considérer les diabétiques présentant les anomalies lipidiques, hémostatiques et cliniques comme étant des malades à haut risque de rétinopathie diabétique . L'analyse des facteurs de risque permettrait non seulement d'établir le profil à risque du diabétique de type 2 atteint de rétinopathie, mais également de suggérer une stratégie préventive afin d'affiner la surveillance du diabétique de type 2.

CHAPITRE 1

Diabète Sucré

I.1 QU'EST CE QUE LA GLYCEMIE ?

La glycémie représente le taux sanguin de glucose. Sucre simple à six atomes de carbone, le glucose est la principale source d'énergie de l'organisme.

I.1.1. D'ou vient le glucose sanguin ?

Le glucose présent dans le sang *a deux origines* :

- L'alimentation apporte une grande quantité d'hydrates de carbone (sucre, féculents, fruits, desserts ...) qui sont dégradés par les enzymes digestives en sucres simples, principalement en glucose. Rapidement absorbé par l'intestin, ce glucose arrive au foie par la veine porte. Environ 20% du glucose absorbé est capté par les hépatocytes pour être stocké sous forme de glycogène. La plus grande quantité (80%) ne fait que traverser le foie et retrouve la circulation générale par le système veineux sus-hépatique qui rejoint la veine cave inférieure.

- A jeûn , lorsque l'intestin ne délivre plus de glucose d'origine alimentaire, le foie est le seul organe producteur de glucose selon deux voies métaboliques :

- la glycogénolyse qui libère le glucose stocké sous forme de glycogène après les repas ;
- la néoglucogenèse qui permet la synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques (lactate, glycérol, acides aminés) [2, 15].

I.1.2. Où va le glucose plasmatique ?

La destinée du glucose sanguin est de rentrer dans les cellules de l'organisme où il pourra être stocké sous forme de glycogène ou utilisé pour fournir de l'énergie. Si la concentration plasmatique du glucose détermine l'importance de son utilisation dans tous les tissus de l'organisme, certains d'entre eux nécessitent en outre l'aide d'une hormone, l'insuline, pour utiliser le glucose. Ces tissus dits insulinosensibles sont le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux [15].

I.1.3. Comment est régulée la glycémie ?

Si, au cours de la journée, la glycémie se maintient dans des limites relativement étroites (0,80 à 1,20 g/l) malgré des entrées (alimentation) et des sorties (activité physique) différentes à chaque instant (*figure I.1.*), c'est qu'il existe une fine régulation métabolique et hormonale de la glycémie permettant un ajustement précis de la production et de l'utilisation du glucose.

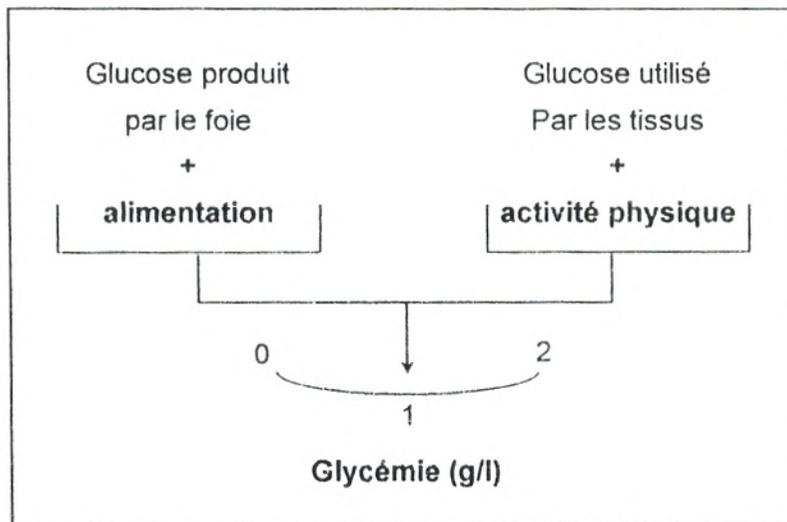


FIGURE I.1. : Equilibre glycémique

I.1.3.1. Les organes régulateurs

Un organe interviendra sur la glycémie si sa production et/ou son utilisation de glucose sont susceptibles d'être modifiées en fonction de sollicitations métaboliques ou hormonales.

a. Ceux qui produisent du glucose

Seuls le foie et le rein possèdent l'enzyme assurant l'hydrolyse du glucose 6 phosphate en glucose (glucose 6 phosphatase) qui peut ainsi être libérée dans le sang. La production

hépatique de glucose est augmentée en cas de carence glucidique (régime hypoglucidique, jeûn) ou si les besoins en glucose de certains tissus sont accrus (activité musculaire). La production rénale de glucose ne s'exprime, quant à elle, qu'en cas d'acidose ou de jeûn prolongé.

b. Ceux qui utilisent du glucose

Le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux sont les seuls tissus capables de moduler leur utilisation de glucose en fonction du niveau glycémique mais également et surtout en fonction de la concentration plasmatique de certaines hormones, principalement l'insuline et le glucagon.

Lorsque la glycémie dépasse 1,80 g/l, le glucose filtré au niveau des glomérules rénaux ne peut être réabsorbé en totalité au niveau des tubes contournés proximaux et apparaît alors dans les urines. La glycosurie permet donc d'éviter les augmentations glycémiques majeures quand le foie et les muscles squelettiques ne sont plus capables de métaboliser le glucose absorbé ou produit.

1.1.3.2. Les hormones régulatrices

Une seule hormone est hypoglycémiante, l'insuline (*figure 1.2.*). Elle est donc essentielle pour le maintien de l'homéostasie glucidique. De plus, c'est la seule hormone qui, dans les situations physiologiques habituelles (alternance de jeûn courts et de périodes postprandiales), agit sur tous les tissus régulateurs de la glycémie, le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux [15].

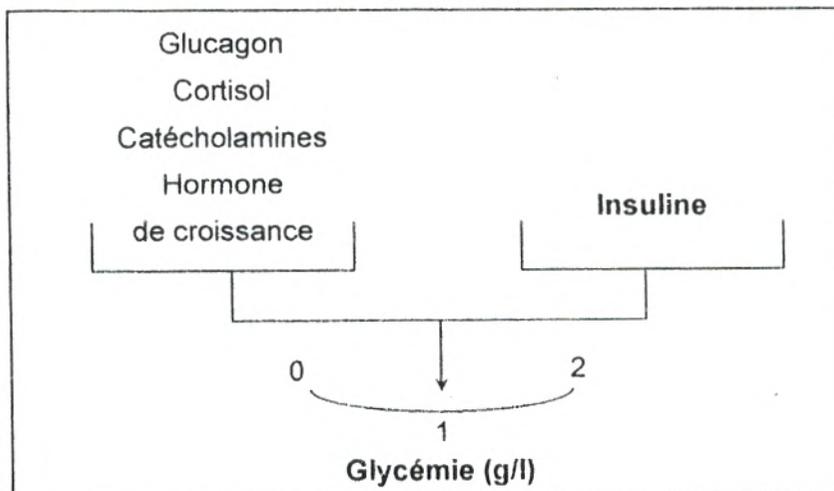


FIGURE 1.2. : L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante

Au niveau du foie (*figure 1.3.*), l'insuline favorise l'utilisation du glucose en stimulant son stockage sous forme de glycogène et son oxydation par la voie de la glycolyse. Par ailleurs, elle inhibe la production de glucose en réduisant la dégradation du glycogène (glycogénolyse) et la fabrication de nouvelles molécules de glucose à partir de précurseurs non glucidiques, comme le lactate et certains acides aminés (néoglucogénèse). Au total, en présence d'insuline, le foie utilise plus de glucose et en produit moins: le débit glucosé hépatique diminue.

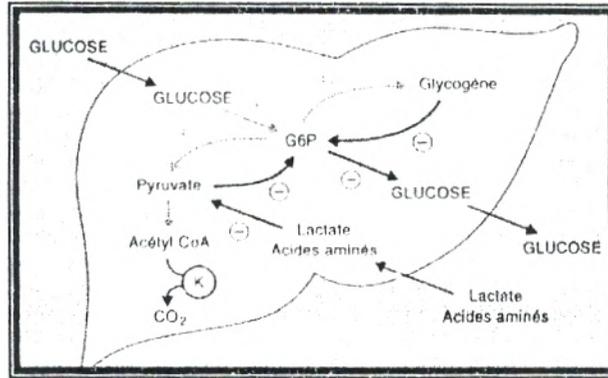


FIGURE 1.3. : Au niveau du foie, l'insuline stimule (+) l'utilisation du glucose et inhibe (-) sa production [15]

A l'opposé du foie où le glucose pénètre dans l'hépatocyte par un processus de diffusion facilitée par un transporteur non insulino-sensible, dans les muscles squelettiques, la captation cellulaire du glucose nécessite un transporteur spécifique dont l'activité est stimulée par l'insuline (*figure 1.4.*).

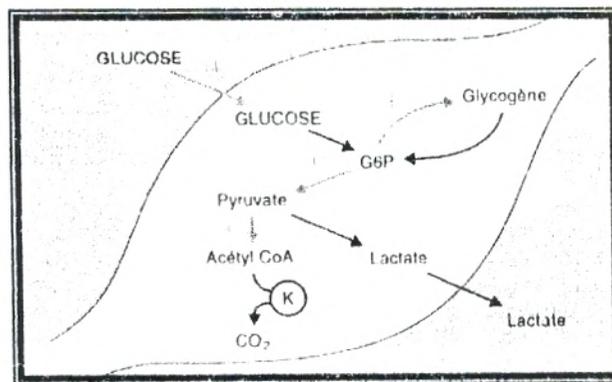


FIGURE 1.4. : Au niveau du muscle, l'insuline stimule (+) l'utilisation du glucose [15]

Mais, comme dans le foie, l'insuline favorise l'utilisation du glucose, à la fois son stockage sous forme de glycogène et son oxydation anaérobie (production de lactate) et aérobie (production de CO_2). Comme dans le muscle, l'insuline favorise l'entrée du glucose dans les cellules du tissu adipeux par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (*figure 1.5*). Le glucose y est alors oxydé pour donner de l'acétyl coenzyme-A, précurseur à l'origine de la synthèse des acides gras (lipogénèse). L'insuline stimule cette lipogénèse et la synthèse des glycérophosphates qui estérifient les acides gras pour former les triglycérides. Ainsi, dans le tissu adipeux, l'insuline favorise le stockage du glucose sous forme de triglycérides. De plus, elle inhibe la lipolyse.

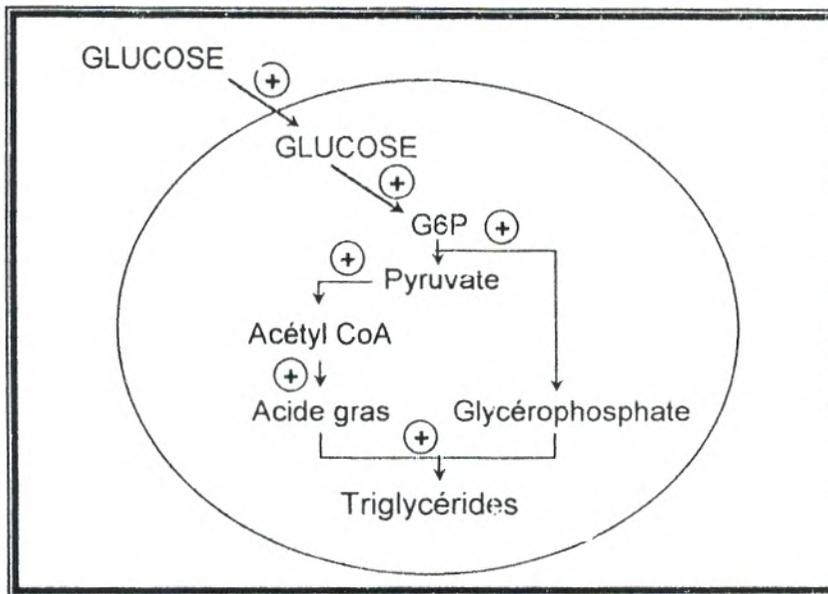


FIGURE 1.5. : Au niveau du tissu adipeux, l'insuline favorise (+) le stockage du glucose sous forme de triglycérides [15]

Si l'insuline est la seule hormone capable de baisser la glycémie, de nombreuses autres hormones sont hyperglycémiantes (*figure 1.6*). Ces hormones « anti-insulines » ou « contre-régulatrices » (glucagon, cortisol, catécholamines, hormone de croissance) agissent également sur la production et l'utilisation du glucose. Le glucagon est la seule de ces hormones hyperglycémiantes à intervenir au cours de situations physiologiques habituelles. Il agit essentiellement au niveau du foie en stimulant la production de glucose. Le cortisol, les catécholamines et l'hormone de croissance n'interviennent que dans des situations extrêmes (exercices physiques prolongés, hypoglycémies, stress majeurs) [15].

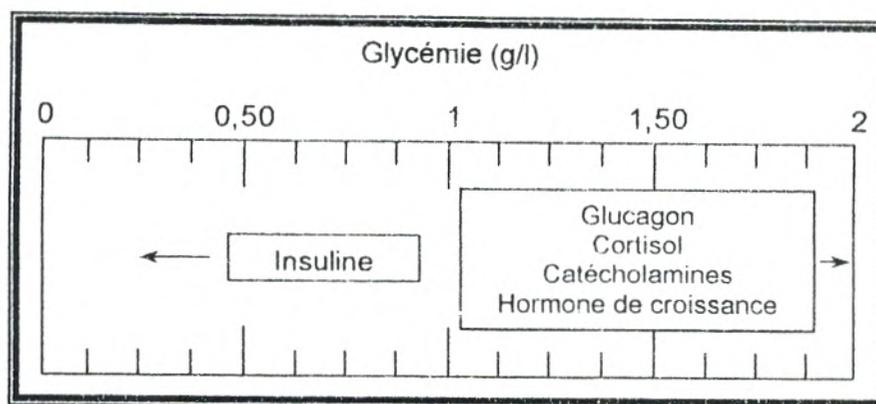


FIGURE I.6. : Les hormones « anti – insulines » ou « contre – régulatrices » [15]

I.2. QU'EST CE QUE LE DIABETE SUCRÉ ?

I.2.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le diabète sucré est *un état d'hyperglycémie chronique qui peut résulter de nombreux facteurs génétiques, liés à l'environnement et agissant souvent de concert.*

Cet état d'hyperglycémie chronique est responsable de complications spécifiques touchant les microvaisseaux (rétinopathie et néphropathie), ainsi que les nerfs (neuropathie). Il participe en outre au développement et aux complications des lésions artérielles, encore appelés macro-angiopathie, qui atteignent les artères coronaires, les artères cervico-céphaliques ainsi que les artères destinées aux membres inférieurs.

L'objectif du traitement est de ramener la glycémie à des valeurs aussi proches que possible de la normale, dès le début du diabète, afin de prévenir et de retarder la survenue de ces complications [2].

Or le seuil pathogène de l'hyperglycémie n'est pas connu de façon précise d'où, la diversité des niveaux glycémiques définissant le diabète sucré : des propositions ont été faites par le National DATA Group en 1967 et adoptées en 1979 par l'OMS puis révisées en 1985. Une récente proposition de 1997 est faite par l'ADA (American Diabetes Association) et KG.M.M. Alberte (au nom du groupe de travail de l'OMS) sans publication officielle de ces recommandations à l'heure actuelle [16].

1.2.2. Critères de diagnostic

Comme il a été déjà précisé plus haut, les critères de diagnostic traditionnels du diabète reposaient sur des recommandations émises par l'O.M.S. en 1979 puis en 1985 [17, 18]. Ils ont été déterminés à partir d'études longitudinales réalisées au Royaume-Uni ainsi que d'enquêtes prospectives effectuées auprès des Indiens Pima [19, 20]. Ces critères ont été initialement adoptés en raison de leur aptitude à reproduire la distribution bi-modale de la glycémie à jeûn et post charge dans les populations à haut risque de diabète, et de leur capacité à distinguer les sujets à risque de micro-angiopathie (la rétinopathie principalement). Ont ainsi été définis trois états pour la glycorégulation, la normalité, l'intolérance au glucose et le diabète. Ces trois états et les seuils glycémiques correspondants étaient déterminés par les différents risques vasculaires.

Mais certaines constatations ont amené un comité d'experts internationaux, sous l'égide de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'O.M.S. [21], à revoir les critères de diagnostic du diabète :

1. Il existe une différence de sensibilité dans les critères actuellement proposés. En effet 75 % des individus diabétiques après épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) présentent une glycémie à jeûn inférieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l), alors que la quasi-totalité des sujets dont la glycémie à jeûn est supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) présentent une glycémie supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) après charge en glucose [22]. Le degré d'hyperglycémie chronique est donc plus marqué lorsque le diagnostic de diabète est porté sur une glycémie à jeûn supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) par rapport à une glycémie à 2 h supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l). La glycémie à jeûn qui correspond à une glycémie à 2 h de 2 g/l (11,1 mmol/l) est comprise entre 1,20 et 1,26 g/l (6,6–7,0 mmol/l).
2. Le meilleur seuil prédictif du développement « d'une rétinopathie » serait des glycémies à jeûn comprises entre 1,20 et 1,26 g/l (6,6 - 7,1 mmol/l), soit inférieures au seuil de 1,40g/l (7,8 mmol/l) des anciens critères de l'OMS [23, 14]. De plus, l'étude prospective parisienne a montré que le risque de mortalité coronaire est significativement augmenté à partir d'une glycémie à jeûn de 1,26 g/l (7,0 mmol/l) avec un risque relatif à peine supérieur lorsque la glycémie à jeûn dépasse 1,40 g/l (7,8 mmol/l) (RR 3 *versus* 2,63 NS) [24].
3. La classique HGPO est contraignante, coûteuse, et crée des conditions artificielles de surcharge glucidique éloignées de la situation physiologique quotidienne. De plus, la difficulté de sa réalisation sur de larges populations pose un problème de reproductibilité.

À la lumière de ces données, il semblait important d'abaisser le seuil de la glycémie à jeûn considéré comme pathologique. Aussi, l'ADA (réunie à Boston en 1997) et l'OMS ont proposé conjointement des nouvelles normes diagnostics du diabète [21]. Les nouveaux critères proposés par le comité d'experts sont rapportés dans le tableau ci-après. Les résultats sont fondés sur le dosage de la glycémie à jeûn sur le plasma du sang veineux, par une méthode enzymatique. Les principales modifications par rapport aux critères précédents portent sur la glycémie à jeûn.

La tolérance glucidique se répartit en 4 catégories :

1. Tolérance glucidique normale, définie par une hyperglycémie à jeûn inférieure à 1,10g/l ; 6,05 mmol/l).
La glycémie correspondante 2 h après de 75 g de glucose est inférieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) (comme dans la classification précédente).
2. L'hyperglycémie modérée à jeûn, définie par une glycémie comprise entre 1,10 et 1,25g/l (6,1 - 6,9 mmol/l). Elle est l'équivalent de l'intolérance au glucose pour la glycémie à jeûn.
3. L'intolérance au glucose toujours définie par une glycémie à 2h comprise entre 1,4 et 1,99g/l (7,8 - 10,9 mmol/l) avec une glycémie à jeûn en dessous de 1,26 g/l (7,0 mmol/l).
4. Le diabète, défini par une glycémie à jeûn supérieure ou égale à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) et/ ou supérieur ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 h après 75g de glucose. Seul le critère de la glycémie à jeûn a été abaissé.

Glycémie	A jeûn	2 h après 75 g de glucose
Tolérance glucidique normale	< 1,10 g/l < 6,05 mmol/l	< 1,40 g/l < 7,8 mmol/l
Hyperglycémie modérée à jeûn	1,10 – 1,25 g/l 6,1 – 6,9 mmol/l	
Intolérance au glucose		1,4 – 1,99 g/l 7,8 – 10,9 mmol/l
Diabète	≥ 1,26 g/l ≥ 7,0 mmol/l	≥ 2 g/l ≥ 11,1 mmol/l

TABLEAU I.1. : Nouvelle classification en quatre catégories [17]

1.2.3. Classification des états diabétiques

La classification traditionnelle du diabète a été fondée en 1979 par le National Diabetes Data Group (NDDG), émanant de l'American Diabetes Association (ADA) [18]. Les propositions furent approuvées par l'O.M.S. en 1980 [16]. Cette classification reposait essentiellement sur des données cliniques et des critères pharmacologiques, en individualisant deux entités majeures : diabète insulindépendant (DID) et diabète non insulindépendant (DNID).

Au cours de ces vingt dernières années, des progrès immenses ont été accomplis en particulier dans les domaines génétique et moléculaire, permettant une meilleure compréhension de la physiopathologie des différentes formes de diabète. À la lumière de ces données, il fallait donc proposer une nouvelle nomenclature du diabète. Un comité d'experts internationaux sous l'égide de l'ADA ainsi que l'OMS ont proposé une nouvelle classification du diabète et des troubles de la glycorégulation à l'occasion de la réunion tenue à Boston en juin 1997 [17]. Les nouvelles propositions permettent de distinguer à la fois l'étiologie et la pathologie du diabète.

- Les termes diabète insulindépendant et diabète non insulindépendant qui reposent sur des considérations thérapeutiques, sont remplacés par diabète de type 1 et diabète de type 2, permettant une distinction physiopathologique. La numérotation est transcrite en chiffres arabes pour éviter toute confusion entre le II romain et le nombre 11.

- Il existe un diabète de type 1 auto-immun, caractérisé par la présence de stigmates d'immunité témoins de la destruction des cellules β et un diabète de type 1 idiopathique, pour lequel aucun stigmatisme d'auto-immunité n'est retrouvé. Celui-ci est largement minoritaire.

- Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète. Sont regroupés dans ce type 2, l'ensemble des diabètes associant une insulino-résistance et une insulino-pénie. Deux sous-groupes sont identifiés en fonction de la prédominance de l'un ou de l'autre

- Les autres types spécifiques regroupent les étiologies classiques des diabètes secondaires ainsi que les formes liées aux anomalies génétiques.

- Le diabète gestationnel reste une rubrique à part entière. Soulignons qu'il n'existe toujours aucun consensus international quant à son dépistage.

Diabète de type 1 <i>a. d'origine immunologique</i> <i>b. idiopathique</i>	Destruction des cellules β , aboutissant habituellement à une carence insulinaire absolue.
Diabète de type 2	Association d'une insulino-résistance et d'un défaut de l'insulinosécrétion
Autres types spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> - Défaut génétique de la fonction β cellulaire - Défaut génétique de l'action de l'insuline - Maladie du pancréas exocrine - Endocrinopathie - Diabète d'origine médicamenteuse ou chimique - Formes inhabituelles de diabète d'origine immunologique - Autres syndromes génétiques.
Diabète gestationnel ?	

TABLEAU I.2. : nouvelle classification [17]

CHAPITRE 2

Diabète De Type 2

II.1. INTRODUCTION

Depuis le premier homme, nous sommes des omnivores génétiquement programmés pour nous nourrir de viandes sans graisses et de plantes à fibres. L'exercice physique nous a toujours permis d'acquérir notre alimentation (chasse, pêche et cueillette). Nous avons pu ainsi subsister, vivre assez bien et même évoluer.

Il y a moins de dix mille ans, la révolution néolithique introduit la culture et l'élevage. Ce choix alimentaire et la sédentarisation induisent des affections inconnues jusque là. La révolution industrielle du siècle dernier aggravera cette dérive.

Les maladies de surcharge du syndrome X d'insulinorésistance de G.M. Reaven (intolérance au glucose et diabète de type 2, obésité androïde, dyslipidémies, hypertension artérielle, affections cardiovasculaires, hypercoagulabilité, hyperuricémie) sont les fruits de notre évolution. Elles frappent nombre d'entre nous ; elles sont encore plus fréquentes dans certains groupes ethniques, entrés depuis une ou deux décennies dans notre « Coca Cola civilisation ». Elle sont bien les maladies du XX^{ème} et plus encore du XXI^{ème} siècle [25].

Ainsi le diabète du type 2 lié à la surcharge (80% sont en surpoids ou obèses) est une maladie fréquente , il représente d'ailleurs 90 à 95% des cas de diabète mondiaux [1]. Par ailleurs il est en progression préoccupante y compris de façon plus rapide dans les pays en voie de développement [4]. L'OMS prévoit d'ici 2025 une augmentation globale de 122% du nombre de diabétiques dans le monde, passant de 135 à 300 millions chez l'adulte. Les pays en développement connaîtront une hausse de 170%, alors qu'elle sera de 41% dans les pays développés [26]. Aussi, il s'agit d'une affection lourde par ses complications spécifiques : aux USA comme en Suède, les diabètes représentent plus de 50% des causes d'amputation non

traumatique, 15% des cécités et de 15 à 35% des insuffisances rénales au stade de la dialyse, 70 à 90% des diabétiques en dialyse étant des diabétiques de type 2 [18]. Ce type de diabète constitue ainsi un problème de santé publique majeur dont le poids va croissant [27]. Malgré cet impact humain et économique, on considère qu'une proportion importante de diabétiques de type 2 (estimée à un sur deux aux USA) n'est pas diagnostiquée et demeure donc non traitée durant de nombreuses années. En effet, cette affection est longtemps asymptomatique et nombreux sont les patients dont le diagnostic du diabète est porté à l'occasion d'une complication dégénérative ou métabolique aiguë et grave [26].

Ainsi, on estime à environ sept années le retard au diagnostic dans cette affection. Aux USA, des études longitudinales, suivies de sujets ayant été diagnostiqués comme diabétiques sur un test d'HGPO pathologique ont montré que le délai moyen entre la découverte biologique et le diagnostic clinique du diabète de type 2 est de dix ans. Dans ces conditions, les complications micro et macro - vasculaires commencent à se développer avant le diagnostic clinique du diabète de type 2, expliquant en grande partie la morbidité considérable de cette affection [26, 28, 29].

II.2. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2

II.2.1. Quelles sont les anomalies observées chez le diabétique de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène qui ne peut s'expliquer par une physiopathologie unique. Certains auteurs pensent que le défaut génétique primaire, chez un petit nombre de sujets diabétiques de type 2, est un déficit de l'insulinosécrétion [30]. Néanmoins, la majorité des auteurs pensent que le diabète de type 2 débute par une insulino-résistance, qui pourrait être génétique, acquise, ou les deux à la fois (*figure II.1*) [31, 32]. Tant que le fonctionnement des cellules β du pancréas est normal, une hyperinsulinémie compensatrice se met en place et permet le maintien d'une homéostasie glucidique normale. Il existe en effet une insulino-résistance et un hyperinsulinisme chez les sujets pré-diabétiques ayant une tolérance normale au glucose et bien avant le début d'un diabète de type 2.

Le passage de l'état pré-diabétique au diabète de type 2 se caractérise par trois changements :

- Le premier est une diminution de la fonction des cellules β du pancréas et de l'insulinosécrétion compensatrice. On ne sait pas si cette perte de fonction est génétiquement programmée ou acquise (glucotoxicité ou lipotoxicité), ou les deux à la fois. Cette transition est cruciale dans l'histoire naturelle du diabète de type 2.

- Le deuxième est une augmentation de la production hépatique de glucose. Les pré-diabétiques ont une production normale de glucose alors que les sujets diabétiques ont une production hépatique de glucose augmentée. Certains sujets diabétiques ont une production hépatique de glucose normale en valeur absolue, mais cela en présence d'une hyperglycémie marquée. Comme l'hyperglycémie freine la production hépatique de glucose chez les sujets non diabétiques, la production hépatique de glucose est donc supérieure à la normale en valeur relative chez les sujets diabétiques. L'hyperproduction de glucose par le foie est probablement secondaire à l'anomalie de la sécrétion de glucagon et à l'excès d'acides gras libres circulants.

- Le troisième est une augmentation de la résistance à l'insuline chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets pré-diabétiques, souvent liée à la présence d'une obésité et d'un excès de glucose et d'acides gras libres circulants.

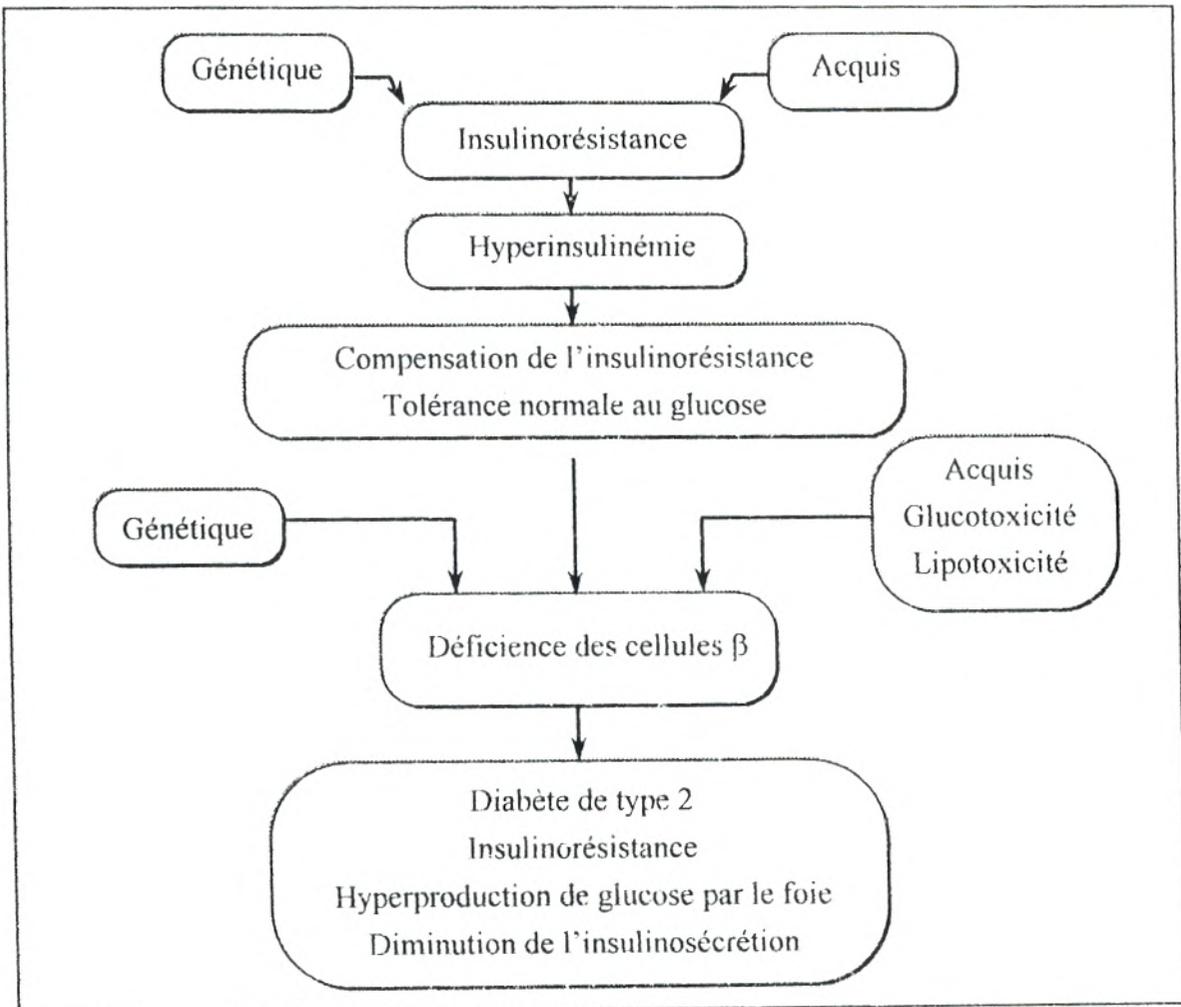


FIGURE II.1. : Hypothèse concernant l'étiologie du diabète de type 2 [33]

Le diabète de type 2 se caractérise donc par deux anomalies majeures :

1. Une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques
2. Une perturbation des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance) (figure II.2.).

La principale anomalie pancréatique est une diminution quantitative et qualitative (phase précoce, pulsatilité) de la sécrétion d'insuline. Le diabète de type 2 est aussi associé à une augmentation de la sécrétion du glucagon, qui est souvent négligée, mais qui pourrait avoir des conséquences importantes sur la production hépatique de glucose. Les anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles sont liées à un défaut de fonctionnement du récepteur de l'insuline et/ou à des défauts post-récepteurs [33].

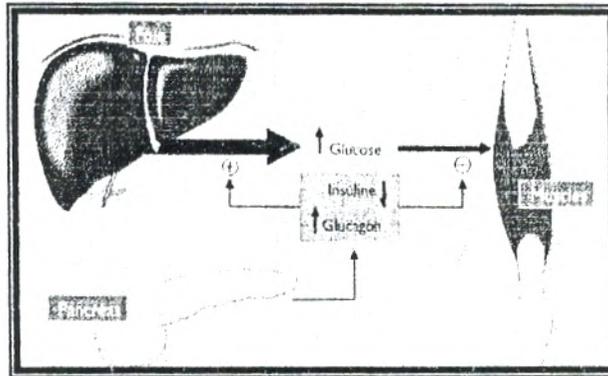


FIGURE II.2. : Représentation schématique des anomalies de l'homéostasie du glucose chez les sujets diabétiques [26].

II.2.2. En quoi consiste les anomalies de la sécrétion du pancréas endocrine?

II.2.2.1. Anomalies de la sécrétion d'insuline

Des études longitudinales réalisées chez le même sujet à différents stades du diabète ont montré une détérioration de l'insulinosécrétion au fur et à mesure de l'évolution de la maladie [33].

Le diabète de type 2 se caractérise par :

1. Une perte de la phase précoce de la sécrétion insulinaire en réponse au glucose.
2. Une abolition de la pulsatilité sécrétoire de l'insuline
3. Un pourcentage plus élevé de pro-insuline dans le plasma, suggérant un défaut de clivage de la pro-insuline en insuline dans les cellules β du pancréas.

Le défaut de la sécrétion d'insuline chez les sujets diabétiques est lié à une mauvaise reconnaissance du glucose comme signal direct et comme agent potentialisateur de l'insulinosécrétion. Ce défaut de reconnaissance du glucose par les cellules β du pancréas des sujets diabétiques peut résulter d'une lésion intrinsèque (génétique) des cellules β et /ou de facteurs circulants exerçant des effets inhibiteurs. L'origine du défaut fonctionnel de la cellule β génétique ou acquis, n'est pas établie. Comme le défaut de la pulsativité de l'insulinosécrétion est présent chez les sujets diabétiques avant l'apparition de l'intolérance au glucose ou d'une hyperglycémie franche, une lésion génétique initiale des cellules β pancréatiques n'est pas exclue. L'abolition de la pulsativité sécrétoire de l'insuline chez les sujets diabétiques a des conséquences directes sur la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. En effet, l'insuline administrée de façon pulsatile est plus efficace sur la stimulation de l'utilisation de glucose que l'insuline administrée de façon continue.

La nature pulsatile de l'insulinosécrétion résulte en effet d'oscillations de la concentration du calcium intracellulaire en réponse aux changements du métabolisme du glucose dans la cellule. Il faut donc rechercher un défaut génétique éventuel des protéines qui contrôlent le métabolisme du glucose et/ou des canaux ioniques impliqués dans la régulation de la concentration du calcium intracellulaire. On sait qu'une forme particulière de diabète de type 2, le MODY (Maturity - Onset Diabetes of the Young) résulte de mutations dans des gènes contrôlant le développement, le transport et le métabolisme du glucose dans les cellules β du pancréas [34]. Néanmoins, ces mutations sont beaucoup plus rares chez les sujets diabétiques de la maturité et on peut se demander si ces anomalies peuvent expliquer les défauts de la sécrétion d'insuline chez les sujets diabétiques.

L'hypothèse qui prévaut en ce qui concerne le défaut acquis de l'insulinosécrétion est celle appelée « glucotoxicité » [35]. Selon cette hypothèse, l'hyperglycémie chronique aurait des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

La phase précoce de l'insulinosécrétion résulte d'une augmentation du métabolisme du glucose qui, en augmentant l'adénosine triphosphate intracellulaire, conduit à la fermeture des canaux potassiques sensibles à celle-ci, à la dépolarisation de la membrane plasmique, et, à l'ouverture des canaux calciques dépendants du potentiel de membrane. L'augmentation du calcium intracellulaire induit alors la sécrétion d'insuline par exocytose (*figure II.3.*). Les mécanismes intracellulaires invoqués pour expliquer le défaut de l'insulinosécrétion chez les sujets diabétiques sont nombreux : diminution du nombre de transporteurs de glucose,

diminution de l'activité de la glucokinase, accumulation de glycogène, etc. mais aucun ne permet seul d'apporter une réponse définitive [36].

Une autre hypothèse a été récemment suggérée pour les sujets diabétiques obèses. L'accumulation de triglycérides dans le pancréas, secondairement à l'augmentation chronique de la concentration des acides gras et des triglycérides dans le plasma, conduirait à une «lipotoxicité» entraînant la perte de l'insulinosécrétion en réponse au glucose [37]. L'accumulation de triglycérides dans les cellules β entraînerait la formation de monoxyde d'azote et de céramide, molécules qui conduiraient à une apoptose des cellules β [38].

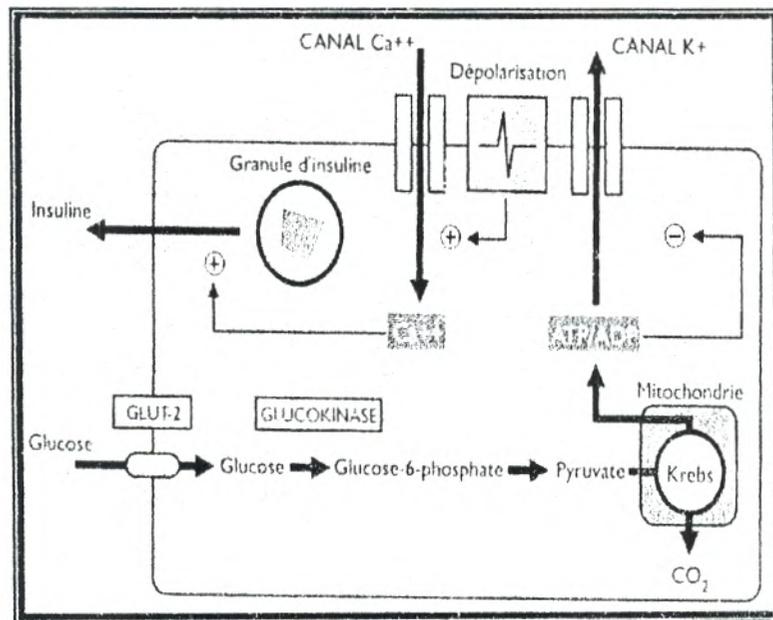


FIGURE II.3. : Sécrétion d'insuline par la cellule β du pancréas [33]

II.2.2.2. Anomalies de la sécrétion du glucagon

Les sujets diabétiques ont une hyperglucagonémie relative qui reflète une anomalie de la régulation de la fonction des cellules α du pancréas. L'inhibition de la sécrétion de glucagon en réponse à l'hyperglycémie est inférieure à la normale. Le même type d'anomalie existe chez les sujets pré-diabétiques qui ont une intolérance au glucose. Cela suggère que l'altération de la sécrétion de glucagon est une lésion précoce du pancréas endocrine, qui précède l'apparition du diabète de type 2. Le mauvais fonctionnement des cellules α semble résulter d'un défaut intrinsèque de la reconnaissance du glucose (cécité) due à l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité). Les mécanismes cellulaires responsables de la « cécité » au glucose des cellules α demeurent inconnus [33].

II.2. 3. Mécanismes cellulaires de la résistance à l'insuline

L'utilisation de techniques variées et principalement de la technique de clamp euglycémique hyperinsulinémique a permis de mettre en évidence un état de résistance à l'insuline chez les sujets diabétiques. Puisque 80% des sujets diabétiques sont obèses et que l'obésité est un facteur de résistance à l'insuline. Il est important de distinguer ce qui est dû au diabète de ce qui est dû à l'obésité. Comme la résistance à l'insuline est observée chez les sujets diabétiques minces comparés à des témoins minces, et comme les sujets diabétiques obèses sont plus résistants à l'insuline que des témoins ayant le même degré d'obésité, l'insulinorésistance des sujets diabétiques est spécifique de l'état diabétique. Par souci de simplicité, nous ne parlerons, dorénavant que de diabète de type 2, même lorsque le diabète est associé à une obésité.

Chez les sujets diabétiques, la production hépatique de glucose est moins freinée et l'utilisation périphérique de glucose moins stimulée en réponse à l'insuline, indiquant que le foie et les tissus périphériques sont impliqués dans l'insulinorésistance. Chez le sujet non diabétique, les muscles squelettiques sont le site majeur des effets de l'insuline sur le captage de glucose. Chez les diabétiques, le défaut de captage musculaire de glucose rend compte de la résistance à l'insuline. Chez l'homme non diabétique, 30% du glucose capté par les muscles est oxydé et 70 % est stocké sous forme de glycogène. Chez les sujets diabétiques, l'augmentation du stockage et de l'oxydation du glucose en réponse à l'insuline est réduite de 40 à 50% [31, 32].

Les études réalisées in vivo ont permis de bien identifier les principaux tissus (foie et muscles) et les voies métaboliques (néoglucogénèse, synthèse de glycogène et à un moindre degré oxydation du glucose) responsables de l'insulinorésistance chez les sujets diabétiques. Néanmoins, elles ne permettent pas de savoir si ces défauts résultent de l'altération du transport trans-capillaire de l'insuline [39], d'anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles [31, 32] ou d'interrelations entre le métabolisme du glucose et des acides gras [40, 41, 42]. Elles ne permettent pas non plus d'identifier les étapes cellulaires altérées. Celles-ci sont nombreuses : nombre et fonctionnement des récepteurs de l'insuline, transport du glucose, enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène, enzymes impliquées dans l'oxydation du pyruvate dans le muscle, enzymes de la néoglucogénèse ou de la glycolyse dans le foie. Ces différentes étapes seront analysées successivement.

II.2.3.1. Nombre de récepteurs de l'insuline et activité tyrosine kinase

Les études réalisées sur le tissu adipeux, le foie et les muscles des sujets diabétiques ont montré que le nombre de récepteurs de l'insuline était soit légèrement diminué (-20 à -30%), soit inchangé. La diminution de liaison de l'insuline à son récepteur explique seulement la résistance modeste à l'insuline des personnes ayant une intolérance au glucose, et non la résistance de celles avec un diabète de type 2 établi. La résistance à l'insuline des sujets diabétiques est donc localisée à une étape post-récepteur [31, 32].

Lorsque l'insuline se lie à son récepteur membranaire, celui-ci change de conformation, s'autophosphoryle sur des tyrosines et acquiert la capacité de phosphoryler des protéines intracellulaires sur des tyrosines [43]. Une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline et de la phosphorylation du principal substrat endogène du récepteur de l'insuline (la protéine IRS-1, Insulin Responsive Substrate 1) est observée dans les tissus des sujets diabétiques minces [31]. La réduction de l'activité tyrosine kinase pourrait être liée à la phosphorylation du récepteur sur des sérines / thréonines en raison de l'augmentation chronique de la glycémie qui stimule la protéine kinase C. Les capacités de phosphorylation des protéines intracellulaires sur des tyrosines sont aussi contrôlées par des tyrosine phosphatases [44]. L'activité de la tyrosine phosphatase étant soit augmentée soit diminuée dans les muscles des sujets diabétiques, on ne sait donc pas si un défaut de la tyrosine phosphatase peut rendre compte de la diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline chez les sujets diabétiques [43]. La possibilité existe également que d'autres étapes faisant suite à l'interaction de l'insuline avec son récepteur soient affectées : interaction avec des protéines G [43]. Il semble peu probable qu'une anomalie structurale du gène du récepteur de l'insuline soit à l'origine du diabète de type 2, car des mutations n'ont été retrouvées que chez moins de 3% des sujets diabétiques étudiés. Par contre, le défaut d'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline des sujets diabétiques semble être un phénomène acquis, car il est réversible suite à un strict contrôle métabolique [31].

Plusieurs données récentes ont suggéré l'existence de molécules naturelles qui pourraient inhiber l'action de l'insuline chez les sujets diabétiques.

L'une de ces molécules, appelée PC-1, est une glycoprotéine membranaire qui est sur-exprimée dans les cellules des sujets diabétiques et inhibe l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. Le mécanisme de cette inhibition n'a pas encore été élucidé mais il pourrait résulter d'une interaction entre PC-1 et récepteur de l'insuline. L'autre molécule est une cytokine produite par le tissu adipeux, le tumor necrosis factor α (TNF- α) qui pourrait être le facteur qui lie l'obésité et la résistance à l'insuline des sujets diabétiques [31].

L'expression de TNF α (ARN messager et protéine) varie en relation directe avec la masse adipeuse, c'est-à-dire, avec le degré d'obésité. Le TNF α inhiberait l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline en phosphorylant la sous-unité β sur des résidus sérine / thréonine.

II.2.3.2. Diminution de la synthèse du glycogène et de l'oxydation du glucose dans le muscle

Le défaut de stockage et d'oxydation du glucose dans le muscle des sujets diabétiques peut théoriquement résulter d'une diminution :

1. du transport membranaire de glucose
2. de la phosphorylation du glucose par l'hexokinase
3. de l'activation de la glycogène synthase
4. de l'activation de la pyruvate déshydrogénase (figure II.4).

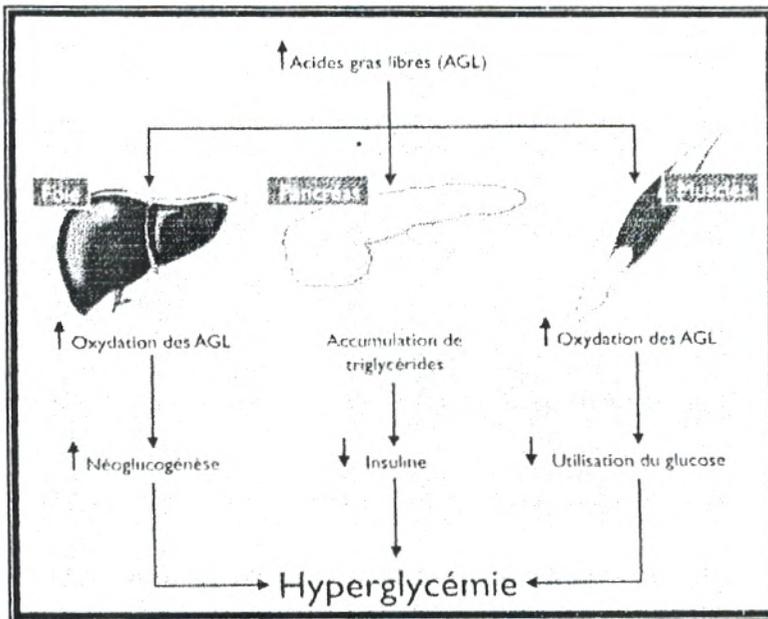


FIGURE II.4. : Effets provoqués par la présence d'une augmentation chronique de la concentration des acides gras libres peuvent provenir soit de la lipolyse à partir des triglycérides du tissu adipeux, soit de la mobilisation des triglycérides du muscle ou du foie [33].

a. Transport du glucose dans le muscle

Le transport de glucose est considéré comme l'étape limitante du métabolisme du glucose dans le muscle. La stimulation du transport de glucose par l'insuline résulte d'une translocation de transporteurs spécifiques de glucose (GLUT4) localisés dans les membranes intracellulaires vers la membrane plasmique. La stimulation du transport de glucose par

l'insuline est diminuée de 50 % dans le muscle des sujets diabétiques ; elle est en outre, corrélée à la sévérité du diabète. Par contre, la concentration de GLUT4 dans les muscles des sujets diabétiques n'est interdépendante ni de la sévérité de l'hyperglycémie, ni de la durée du diabète, ni de l'index de masse corporel [45]. Un défaut dans la translocation (ou le trafic) de GLUT4 est probablement à l'origine de la diminution du transport de glucose [46]. Le défaut de stimulation du transport musculaire de glucose n'étant pas normalisé lorsqu'on cultive les myocytes des sujets diabétiques, ce défaut pourrait être en partie d'origine génétique [31]

b. Phosphorylation du glucose dans le muscle

La phosphorylation du glucose est également diminuée de 60 % dans le muscle des sujets diabétiques [33].

L'activité de l'isoforme de l'hexokinase spécifique du muscle a été mesurée chez les sujets diabétiques. La plupart des auteurs ont trouvé une diminution de l'activité de l'hexokinase II dans le muscle des sujets diabétiques et une incapacité d'augmenter l'activité en réponse à l'insuline [47, 48]. Un défaut de transport / phosphorylation du glucose a été également mis en évidence chez les descendants des sujets diabétiques, ce qui suggère que ce défaut est présent avant l'apparition du diabète.

c. Synthèse de glycogène dans le muscle

La stimulation du captage musculaire de glucose par l'insuline est proportionnelle à l'activation de la glycogène synthase. La glycogène synthase est activée par l'insuline par un mécanisme impliquant une déphosphorylation catalysée par la glycogène synthase phosphatase [33]. Chez les sujets diabétiques, la synthèse de glycogène musculaire en réponse à l'insuline est réduite. Les sujets diabétiques présentent un défaut d'activation de la glycogène synthase musculaire qui pourrait résulter d'une diminution de l'activité de la glycogène synthase phosphatase.

Le défaut de régulation de la glycogène synthase musculaire est aussi observée chez les ascendants ou descendants non diabétiques ayant un risque de développer le diabète de type 2 [33, 49]. Cela suggère que ce défaut pourrait être en partie d'origine génétique.

d. Oxydation musculaire du glucose

L'oxydation musculaire du glucose est contrôlée par la pyruvate déshydrogénase (PDH) mitochondriale, qui est un complexe enzymatique dont l'activité est fixée par l'état de phosphorylation de la protéine. La pyruvate déshydrogénase est activée lorsqu'elle est déphosphorylée par la pyruvate déshydrogénase phosphatase et elle est inactivée lorsqu'elle

est phosphorylée par la pyruvate déshydrogénase kinase. La pyruvate déshydrogénase phosphatase est activée par les ions calcium et la pyruvate déshydrogénase kinase est activée par l'acétyl-CoA et les produits de l'oxydation mitochondriale des acides gras. Chez les sujets diabétiques, il existe une diminution des effets de l'insuline sur l'activité de la pyruvate déshydrogénase ce qui rend compte de la réduction de l'oxydation musculaire du glucose [33].

II.2.3.3. Hyperglycémie chronique et insulino-résistance

La résistance à l'insuline est plus marquée chez les sujets diabétiques que chez leurs apparentés ayant une tolérance normale ou une intolérance légère au glucose. La normalisation de la glycémie chez les sujets diabétiques améliore l'insulino-résistance, quelque soit le traitement utilisé (régime alimentaire, insulinothérapie, hypoglycémiant oraux) [50]. Cela suggère que chez les sujets diabétiques, il existe une insulino-résistance acquise, en plus de l'insulino-résistance d'origine génétique et que l'hyperglycémie est en partie responsable. Il y aurait alors un cercle vicieux dans lequel l'hyperglycémie exacerberait l'insulino-résistance et aggraverait l'hyperglycémie lorsque la sécrétion d'insuline commencerait à devenir défaillante.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la glucotoxicité. La première est une augmentation par l'hyperglycémie de l'activité de la protéine kinase C (PKC), conduisant à une phosphorylation des résidus sérine / thréonine de la sous-unité β du récepteur de l'insuline et à une diminution de son activité tyrosine kinase [51]. L'activation de la protéine kinase C entraîne aussi une inhibition d'IRS-1, de la glycogène synthase, conduisant à une diminution de la synthèse de glycogène et du transport de glucose. La seconde est l'accumulation de métabolites intracellulaires en réponse à l'hyperglycémie, conduisant à une inhibition du transport et du métabolisme du glucose [52]. L'augmentation de la glycémie entraîne une production accrue de fructose-6-phosphate qui est métabolisée en glucosamine-6-phosphate et en UDP-N-acétylglucosamine par la glutamine-fructose-6-phosphate-amidotransférase (GFAT). L'activité de la glutamine fructose-6-phosphate-amidotransférase est augmentée chez les sujets diabétiques [53]. La surexpression de la glutamine-fructose-6-phosphate-amidotransférase dans les muscles et le tissu adipeux de la souris induit une insulino-résistance caractérisée par une diminution de la concentration du transporteur du glucose GLUT4 [53, 54].

II.2.3.4. Augmentation de la production hépatique de glucose

Les sujets diabétiques ont une production hépatique de glucose augmentée en période postabsorptive et il existe une étroite corrélation entre le degré de l'hyperglycémie et la production hépatique de glucose. L'hyperproduction de glucose par le foie des sujets diabétiques résulte d'une augmentation de la néoglucogenèse, la glycogénolyse n'étant pas augmentée [32]. Deux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation de la néoglucogenèse par le foie des sujets diabétiques. Le premier pourrait être l'existence d'une hyperglucagonémie tout au long de la journée chez les sujets diabétiques, qui stimule la néoglucogenèse secondairement à l'augmentation de l'expression de gènes codant pour des enzymes clés de cette voie métabolique, comme la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK). La suppression de l'hyperglucagonémie réduit l'hyperproduction de glucose par le foie chez les sujets diabétiques et la surexpression de la phosphoénolpyruvate carboxykinase dans le foie de souris transgéniques conduit à un état d'intolérance au glucose, mais pas au diabète du type 2. Cela suggère que l'hyperproduction de glucose par le foie contribue au développement de l'intolérance au glucose, mais ne peut en aucun cas être responsable à elle seule du diabète de type 2.

Le second facteur pourrait être la présence de concentrations élevées d'acides gras libres tout au long de la journée chez les sujets diabétiques, leur oxydation hépatique fournissant les co-facteurs (adénosine triphosphate, acétyl-Coenzyme A, nicotinamide adénine dinucléotide réduit) indispensables au bon fonctionnement de la néoglucogenèse [33]. L'inhibition de l'oxydation hépatique des acides gras conduit en effet à une diminution de la production hépatique de glucose chez les sujets diabétiques.

En conclusion, le diabète de type 2 est une pathologie hétérogène ; il serait naïf à cet égard de vouloir l'identifier à une maladie monogénique. Il existe probablement chez un nombre très réduit (< 5 %) de sujets diabétiques, des défauts portant sur un seul gène (glucokinase, glycogène synthase, acide désoxyribonucléique mitochondrial, récepteur de l'insuline) mais chez la grande majorité des sujets diabétiques, la maladie résulte d'anomalies de plusieurs gènes et des dérèglements métaboliques à long terme (hyperglycémie, hyperlipidémie). Cela est bien illustré par les expériences réalisées sur les souris transgéniques [57].

II.3. EPIDEMIOLOGIE DU DIABÈTE DU TYPE 2

Le diabète du type 2 reste toujours plus difficile à étudier sur le plan épidémiologique que le diabète de type 1 pour une raison incontournable : la grande fréquence des formes asymptomatiques imposent de réaliser des prélèvements sanguins systématiques pour mesurer la glycémie si on veut apprécier l'incidence ou la prévalence du diabète du type 2. Pourtant, malgré cette difficulté, les connaissances épidémiologiques concernant le diabète de type 2 ont fait un bond considérable durant la dernière décennie. Il faut reconnaître que cette prédominance du diabète de type 2, presque dix fois plus fréquent que le diabète de type 1 et son taux de croissance rapide dans nombre de pays, avec de lourdes conséquences socio-économique et financière pour les individus et la société, ont fortement incité à orienter les recherches épidémiologiques dans ce domaine [2].

II.3.1. Prévalence du diabète du type 2 dans les différents pays du monde

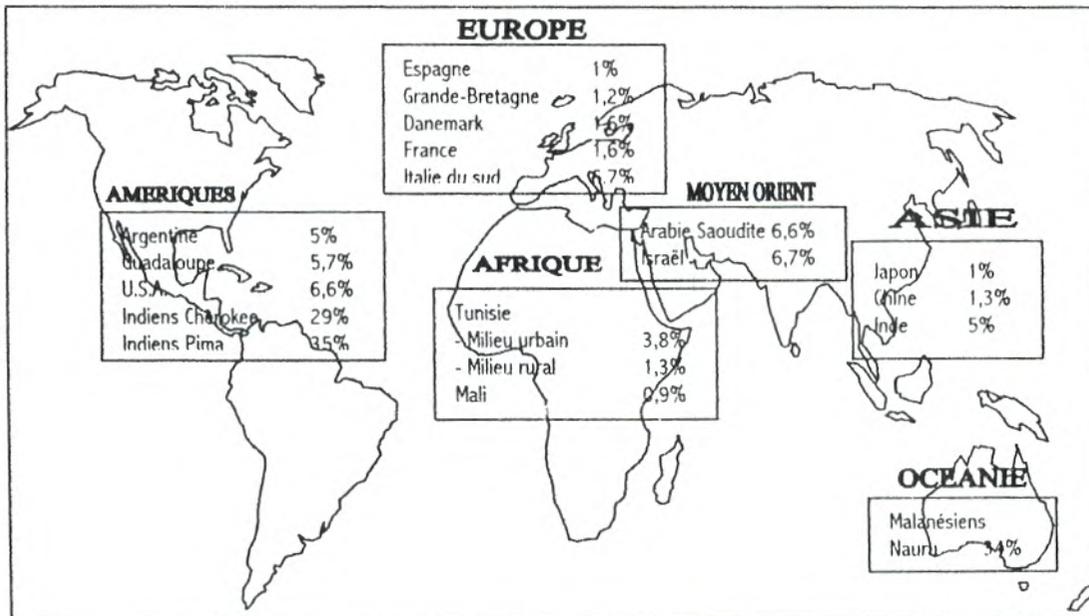


FIGURE II.5. : Prévalence du diabète du type 2 dans les différents pays du monde [58, 59]

Le diabète de type 2 est de loin, la variété de diabète la plus fréquente, représentant dans les pays occidentaux ou occidentalisés, 90% ou plus de tous les diabètes. La prévalence globale est en revanche très variable d'un pays à l'autre : proche de 1% au Japon , en Chine ou en Afrique noire pour s'élever à 35% chez les indiens Pima de l'Arizona ou les Micronésiens Nauru (figure II.5.).

En France, où un registre de diabète fait défaut, la prévalence du diabète de type 2 est évaluée à 2% de la population [58, 59].

II.3.2. Prévalence du diabète de type 2 selon l'origine ethnique

La prévalence du diabète du type 2 varie dans un même environnement selon l'origine du groupe de population considéré (*figure II.6.*). Ceci témoigne de l'importance de l'influence génétique dans le diabète de type 2 [58, 59] et le rôle important de l'environnement dans l'éclosion de cette affection [2].

Par exemple, les indiens : la prévalence du diabète de type 2 est de 5% en Inde. Cette prévalence est dans ce groupe 2 à 3 fois supérieur à celle des autres ethnies à Singapour ; en Afrique du sud , elle est trois fois plus élevée.

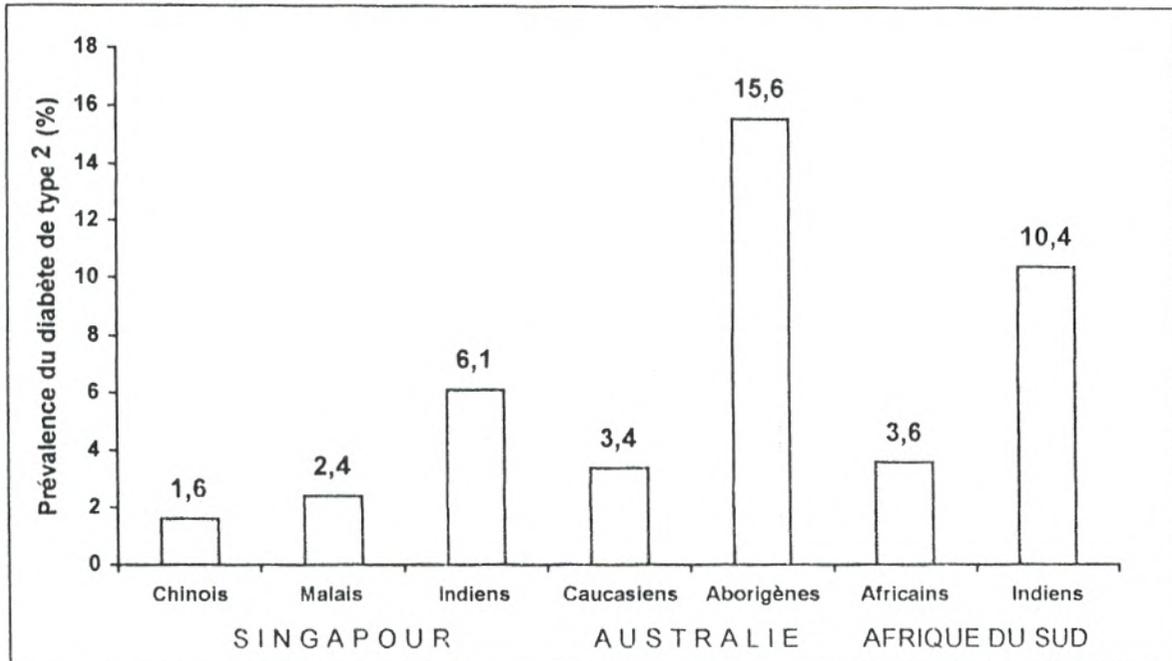


FIGURE II.6. : Prévalence du diabète du type 2 selon l'origine ethnique, dans le même environnement et dans des environnements différents pour la même ethnie [58, 59]

II.3.3. Prévalence selon le mode de vie

La prévalence du diabète de type 2 est très fortement influencée par le mode de vie. Le mode de vie « occidental », qui comporte une alimentation richement calorique avec des aliments « raffinés », des sucres simples en quantité abondante, des boissons alcoolisées ou sucrées, peu de fibres, et où l'activité physique est occasionnelle , réduite , voire absente, est particulièrement « diabétogène ». Chez les Micronésiens de l'île Nauru par exemple, où l'on a pu parler de « coca-colonisation », le mode de vie occidental a conduit à une rapide montée de la prévalence de l'obésité et de celle du diabète, atteignant 5 à 10 fois celles des populations Caucasiennes (*figure II.5.*) [58, 59].

Pour expliquer les prévalences élevées du diabète de type 2 dans quelques peuplades ayant connu récemment un changement radical de leur mode de vie, tels les indiens Pimas ou les habitants de Nauru, une hypothèse dite du « génotype d'épargne » émise il y a une trentaine d'année par J.V. Neel connaît aujourd'hui un regain de popularité. Cette théorie repose sur le principe que le génotype prédisposant au diabète de type 2 a offert une capacité plus grande à résister aux périodes de famine. Ainsi, dans les sociétés primitives vivant de chasse, de cueillette et de récolte, la sélection naturelle lors des disettes a eu tendance à épargner les sujets qui avaient été capables de constituer des réserves de graisse durant les périodes antérieures d'abondance. Après avoir été favorisés dans ces temps difficiles, ces sujets (ou plutôt leurs descendants) sont devenus victimes à l'époque moderne de leur génotypes d'épargne, dans la mesure où leur activité physique s'est considérablement réduite, en même temps s'ils ont eu à satiété tous les apports caloriques, avec souvent une alimentation énergétiquement concentrée, riche en graisse et en sucre d'absorption rapide. Ils ont alors développé une obésité et un diabète de type 2. Cette hypothèse séduisante reste pour le moment sans démonstration objective [2].

II.3.4. Prévalence du diabète de type 2 selon l'âge

- Le diabète de type 2 est une maladie de l'âge mûr. Sa prévalence est faible chez l'enfant, en dehors du MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).
- Après la sixième décennie, la prévalence du diabète de type 2 augmente régulièrement. L'étude d'une population caucasienne d'un niveau social aisé de la Californie du sud est démonstrative à cet égard (figure II.7.) [60].

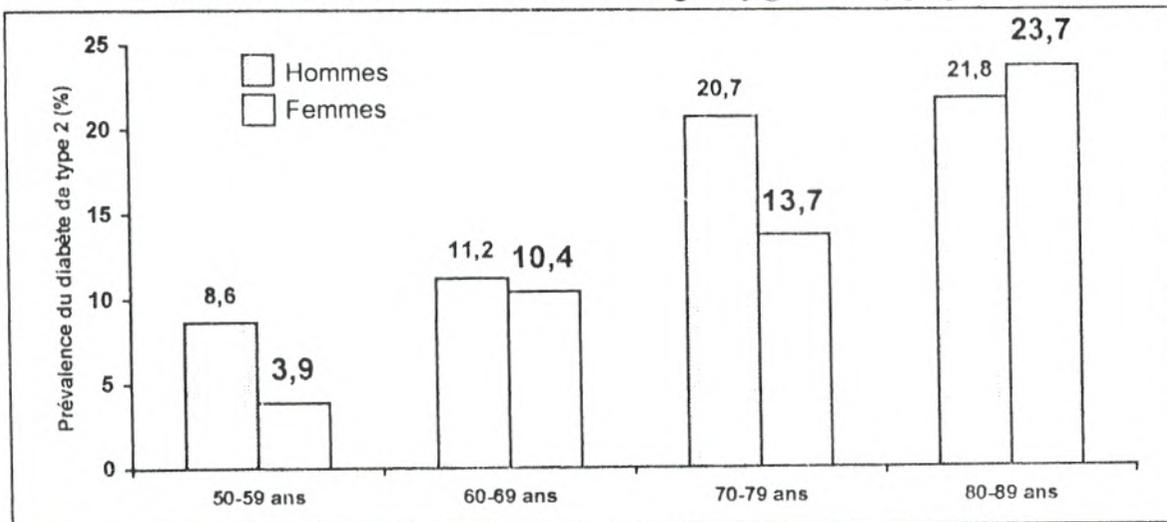


FIGURE II.7. : Prévalence du diabète du type 2 selon l'âge [60]

En conclusion, le diabète de type 2 est la variété de diabète la plus fréquente dans les pays occidentaux. Sa prévalence augmente dans les pays en voie de développement lorsque le mode de vie traditionnel est abandonné. Sa prévalence augmente avec l'âge.

II.4. FACTEURS DE RISQUE DU DIABETE DE TYPE 2

II.4.1. Hérité

De nombreux arguments démontrent le rôle de l'hérité dans le diabète de type 2. Les études de population, soit à faible prévalence (Esquimaux) soit à prévalence très élevée (indiens Pima ou micronésiens) plaident fortement en faveur de cette hypothèse. Dans ces derniers groupes ethniques, la distribution de la glycémie dans la population est bi-modale distinguant la population normale de la population diabétique.

Le rôle de l'environnement est important, comme en témoigne la forte augmentation de la prévalence de cette affection dans plusieurs populations, une fois celles-ci transplantées dans un milieu au mode de vie occidental. Cela suggère que sur un terrain génétique donné, l'environnement joue un rôle additif.

Il existe des arguments s'appuyant sur l'étude des familles dans lesquelles le diabète de type 2 est particulièrement présent. Les études des jumeaux homozygotes montrent que si l'un présente un diabète de type 2, dans 90% des cas, l'autre aussi est diabétique ou le deviendra.

Par ailleurs, 26 % des frères ou sœurs d'un diabétique de type 2 sont, ou seront diabétiques.

Le diabète de type 2 chez les sujets jeunes (moins de trente ans) ou MODY, constitue une prédisposition familiale particulièrement forte avec une présence de diabète en trois générations successives, et chez 50 % des sujets d'une même fratrie. Ceci plaide fortement pour une transmission autosomique dominante.

Toutefois l'étude de l'hérité du diabète de type 2 est délicate, l'âge de la découverte, relativement tardif dans la plupart des cas, rend difficile l'établissement d'un arbre généalogique.

De plus le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène.

Dans certains cas, il existe une transmission dominante surtout dans les familles où des sujets jeunes en sont atteints.

Le mode dominant avec une expressivité variable pourrait être admis dans le diabète de type 2.

Des études utilisant des techniques de biologie moléculaire sont actuellement menées en particulier en France, dans les familles de diabète de type 2. La recherche porte sur l'existence d'un ou de plusieurs gènes de diabète [28].

II.4.2. HLA et Diabète de Type 2

Outre les facteurs génétiques qui jouent sans aucun doute un rôle majeur dans l'éclosion du diabète de type 2, il faut signaler la remise en cause récente de la notion apparemment solidement établie depuis bientôt vingt ans de la séparation totale du diabète de type 1 et du diabète de type 2 pour les mécanismes de transmission génétique.

En effet, deux études scandinaves ont montré d'une part, qu'il existait une augmentation significative du risque de diabète de type 2, sur trois générations de parents d'enfants atteints de diabète type 1, par rapport aux parents d'enfants sains, (le risque étant multiplié par trois) et d'autre part, que la susceptibilité génétique au diabète de type 2 et l'intolérance au glucose était localisée sur la région HLA : les halotypes HLA connus pour conférer la susceptibilité au diabète de type 1 chez les enfants Finlandais, étaient présents chez 94% diabétiques de type 2, 79% des intolérants au glucose et seulement 13 % des sujets n'ayant aucun trouble de la glycorégulation, dans un échantillon représentative des hommes finlandais de 70 à 89 ans.

D'autres études sur d'autres populations de diabète de type 2 sont nécessaires pour accrédi-ter ces résultats inattendus [2]

II.4.3. Anticorps anti-pancréas

Il ne sont pas présents dans cette affection ou l'auto-immunité ne semble jouer aucun rôle [2, 28].

II.4.4. Hérité et/ ou environnement

II.4.4.1.Obésité

Une obésité ou un surpoids important sont fréquemment associés au diabète de type 2.

50 à 80 % des diabétiques de type 2 ont un excès pondéral supérieur à 10 %, ce qui représente un doublement de leur masse graisseuse.

Il est possible que l'obésité n'agisse, que comme facteur favorisant l'éclosion du diabète de type 2 sur un terrain génétiquement prédisposé, comme il est possible qu'obésité et diabète dépendent d'une même prédisposition génétique. Il existe toutefois des obésités majeures sans diabète et des diabètes de type 2 sans surpoids [28].

II.4.4.2. La répartition du tissu graisseux

Plus que le degré d'obésité, le type de répartition des graisses semble jouer un rôle déterminant. Ainsi le diabète survient plus fréquemment chez les obèses présentant une répartition androïde ou supérieure de la graisse [2].

Celle-ci est appréciée par le rapport de la circonférence de la taille sur la circonférence des hanches (au niveau de la symphyse pubienne et des grands trochanters). Au delà de 0,8 chez la femme et inférieure à 0,8 chez l'homme, il caractérise la répartition androïde par opposition à la répartition gynoïde ou féminine. Ces deux répartitions ont été qualifiées de façon caricaturale :

- d'androïde ou en pomme,
- de gynoïde ou en poire.

Outre le diabète ou l'intolérance au glucose, ce morphotype serait associé dans les deux sexes:

- à un hyperinsulinisme (encore plus marqué que dans l'obésité gynoïde),
- à un profil métabolique lipidique athérogène (HDL bas, LDL élevé, hypertriglycéridémie),
- à une HTA
- à un plus fort risque d'accidents vasculaires, en particulier coronariens.

On le dénomme souvent aujourd'hui « Syndrome X » [28, 61, 62].

II.4.5. Facteurs Nutritionnels

Hormis l'excès d'apports caloriques par le biais de l'obésité qu'ils entraînent, des études récentes plaident en faveur de facteurs nutritionnels qualitatifs spécifiques :

- la consommation excessive de sucre (saccharose),
- l'insuffisance d'apports en fibres alimentaires,
- la qualité des acides gras alimentaires [25, 28].

II.4.6. La Sédentarité

De nombreux arguments sont avancés en faveur du rôle protecteur de l'exercice physique, ou au contraire d'un effet défavorable de la sédentarité [28]. On peut actuellement dire avec certitude, que la pratique d'une activité physique améliore la sensibilité à l'insuline et joue par ce biais un rôle important dans la prévention et dans l'équilibre métabolique du diabète de type 2 [61].

En revanche la multiparité ne semble pas être un facteur de risque de diabète de type 2. Quant au stress qui caractérise nos sociétés, il s'associe volontiers à des conditions nutritionnelles et de sédentarité ce qui rend difficile son analyse de façon indépendante. Enfin la prévalence et l'incidence du diabète de type 2 augmentent en fonction de l'âge, ceci peut s'expliquer en partie par une insulino-résistance qui croît parallèlement de façon physiologique [28].

On peut ainsi formuler l'hypothèse d'une maladie génétiquement déterminée (génotype diabétique) et de facteurs d'environnement favorisant l'éclosion de la maladie (phénotype diabétique) et son évolution. Dans certaines formes l'anomalie génétique est si importante que le diabète apparaîtra quelles que soient les circonstances. Dans d'autres cas, l'apparition du diabète dépendra du cumul des facteurs de risque [28, 63].

II.5. DEPISTAGE ET PREVENTION DU DIABETE DE TYPE 2

II.5.1. Comment dépister le diabète de type 2 ?

L'hyperglycémie étant le maître-symptôme qui définit le diabète, il est logique de recourir directement au dosage de la glycémie pour dépister les diabétiques. Faut-il pratiquer un prélèvement veineux ou capillaire ? Celui-ci doit-il être effectué à jeûn, après un repas, ou après une charge glucosée orale ?

Pour être fiable et donc efficace, le dépistage du diabète nécessite des moyens non seulement sensibles et spécifiques mais aussi et surtout, simples à réaliser.

Le dépistage du diabète peut maintenant être effectué au cabinet ou à domicile grâce au dosage de la glycémie capillaire au doigt. Pour être fiable, il doit être réalisé de manière rigoureuse: grosse goutte de sang déposée sur la bandelette, respect du temps d'imprégnation de la plage réactive et du délai de lecture, étalonnage correct du lecteur de glycémie. Pouvant être effectué à tout moment (à jeûn, après un repas), il constitue l'outil privilégié de dépistage du diabète par le médecin. Mais une glycémie capillaire supérieure à 1,10 g/l, quelle que soit l'heure du prélèvement, doit être confirmée par une glycémie à jeûn faite au laboratoire.

Peu coûteux, le dosage de la glycémie à jeûn doit être largement prescrit au cours des bilans de santé. C'est un examen irremplaçable pour porter le diagnostic de diabète. Si la glycémie à jeûn se situe entre 1,10 et 1,26 g/l, il faut réaliser une glycémie deux heures après une charge orale de 75 g de glucose pour distinguer les intolérants au glucose des diabétiques. Si la glycémie à jeûn est retrouvée à deux reprises supérieure ou égale à 1,26 g/l, il s'agit bien d'un diabète. La réalisation d'une glycémie post-prandiale (1h30 à 2h après le déjeuner) permet alors non pas de diagnostiquer le diabète mais d'apprécier l'importance du déséquilibre

glycémique. Si un patient présente des facteurs de risque de devenir diabétique de type 2, à des valeurs glycémiques normales à jeûn et après le repas, il ne faut pas hésiter à contrôler sa glycémie tous les ans pour dépister le plutôt possible une hyperglycémie même minime.

La mesure de l'hémoglobine glycosylée qui reflète la glycémie moyenne des deux mois qui précèdent le prélèvement n'a pas de place dans la stratégie de dépistage du diabète [64].

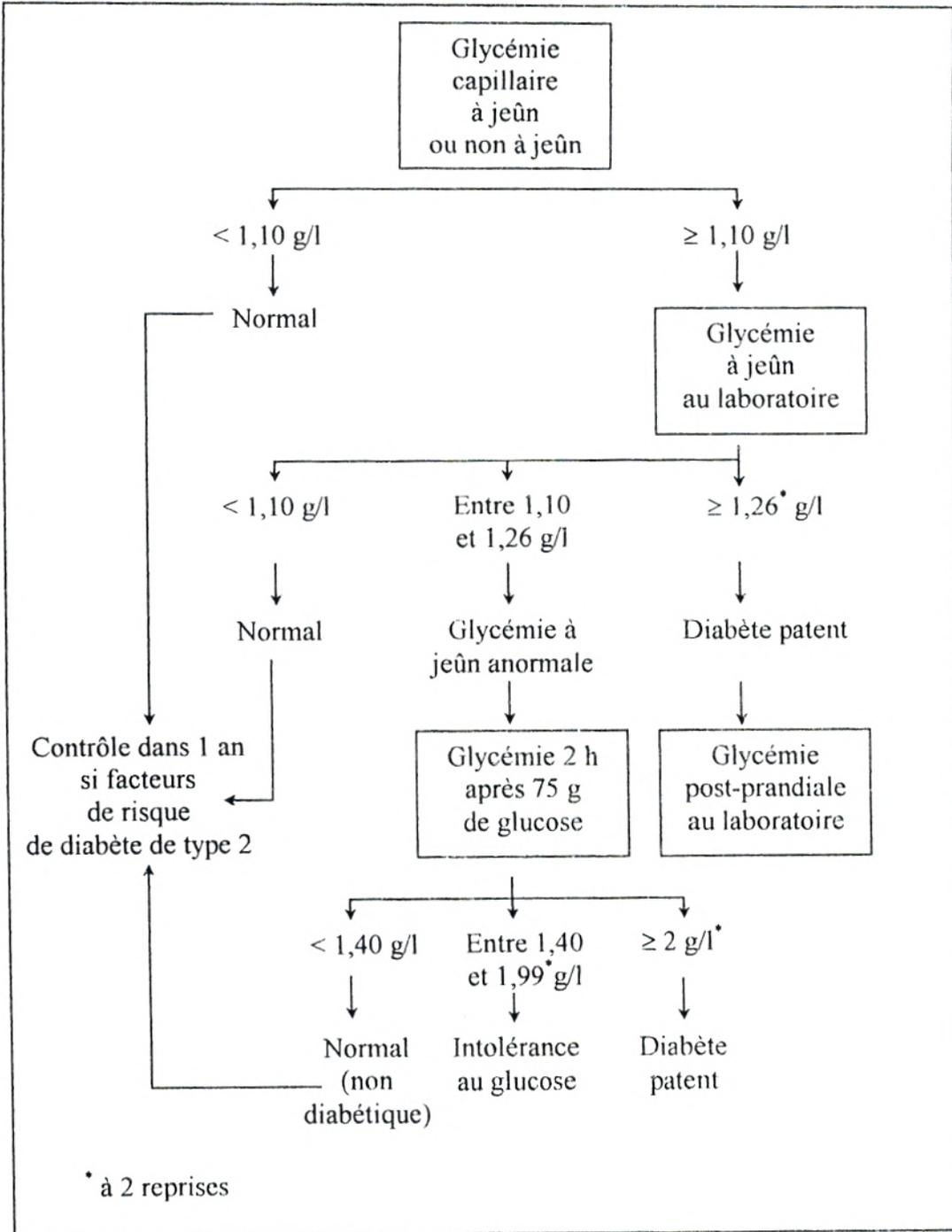


FIGURE II.8. : Stratégie de dépistage du diabète

II.5.2. La prévention du diabète de type 2

Compte tenu du rôle des facteurs d'environnement que nous avons détaillés plus haut, la prévention du surpoids, l'amélioration qualitative de l'alimentation et la lutte contre la sédentarité, représentent les mesures les plus logiques tant à titre individuel qu'en termes de politique de santé [28].

Par ailleurs, l'identification des étapes biochimiques dont le fonctionnement est altéré dans le diabète de type 2, est d'une importance cruciale. En effet elles permettent à l'industrie pharmaceutique de développer des substances ayant pour cibles les enzymes ou protéines impliquées dans ces défauts. On peut concevoir ainsi que la mise au point de molécules permettant d'augmenter spécifiquement le flux de glucose (en agissant sur la glucokinase) et/ou les flux calciques (en agissant sur le canal calcique membranaire ou les calciosomes intracellulaires) dans la cellule β ; aurait un impact considérable sur la sécrétion d'insuline. De même, on peut concevoir aussi des molécules qui permettraient d'augmenter spécifiquement l'activité de la glycogène synthase ou d'inhiber de façon spécifique la sécrétion du glucagon, ce qui aurait un intérêt considérable dans l'amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et dans la réduction de la néoglucogenèse chez les sujets diabétiques.

CHAPITRES

Rétinopathie Diabétique

III.1. INTRODUCTION

La rétinopathie diabétique est la complication la plus spécifique liée directement à la micro-angiopathie diabétique [2, 65]. Celle-ci constitue la complication principale du diabète sucré par sa fréquence et sa gravité potentielle : La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité des pays occidentaux et malgré les progrès réalisés ces dernières années, elle n'en demeure pas moins une affection redoutable dont l'évolution la plupart du temps imprévisible reste encore trop souvent dramatique. Par ailleurs, avec les progrès de la médecine, l'espérance de vie des diabétiques a augmenté en même temps que la fréquence de la rétinopathie . En effet, en 1940, on estimait à environ 15% le pourcentage des diabétiques porteurs d'une rétinopathie, on pense qu'aujourd'hui 50 à 60% des diabétiques sont porteurs d'une micro-angiopathie rétinienne et que ce chiffre s'élève à 90% après vingt ans d'évolution de la maladie [66].

III.2. RETINOPATHIE DIABETIQUE : UNE AFFECTION MULTI-FACTORIELLE

Si la rétinopathie diabétique est une complication très fréquente, il faut cependant admettre que sa survenue n'est pas inéluctable et que certains diabétiques (bien équilibrés) ne présenteront jamais de lésions rétiniennes graves. Les études épidémiologiques ont permis d'identifier de nombreux facteurs qui favorisent l'apparition de ces lésions. Souvent liés, ces facteurs de risque potentialisent leurs effets délétères.

L'hyperglycémie joue un rôle essentiel dans la genèse de ces lésions rétinienne. *Ce sont la durée de l'hyperglycémie et sa sévérité qui sont déterminante* : plus le diabète est ancien et la qualité du contrôle glycémique médiocre, plus le risque de développer une rétinopathie est grand. Après 10 ans d'évolution du diabète, un patient sur deux présente des lésions rétinienne et après 20 ans, ils sont 80%. Les formes sévères de rétinopathie se constatent surtout en cas de mauvais contrôle glycémique (*figure III.1.*).

Par ailleurs, il n'est pas rare de découvrir des lésions rétinienne à la première consultation d'un diabétique de type 2 du fait du retard du diagnostic de ce type de diabète (*figure III.2.*).

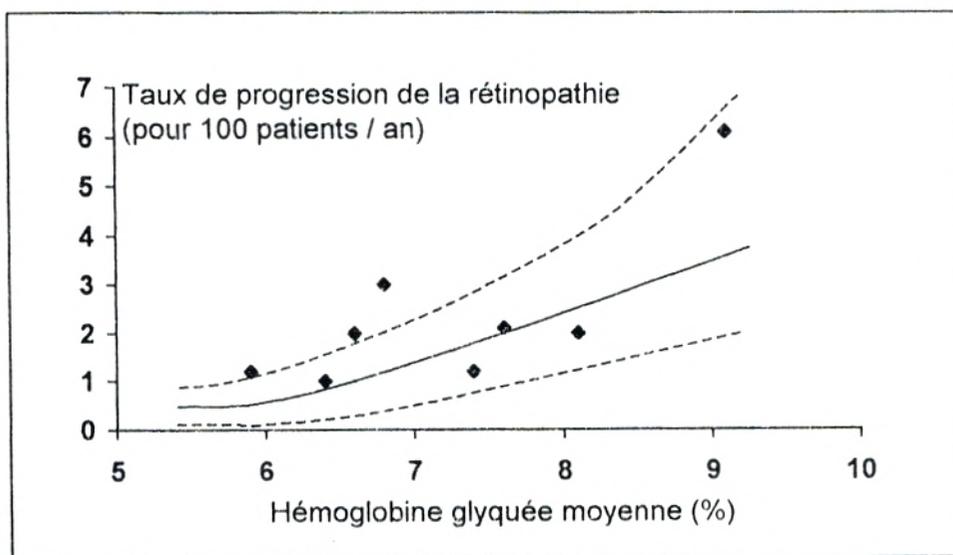


FIGURE III.1. : La qualité du contrôle métabolique, appréciée par la valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée influe de façon déterminante sur l'incidence de la rétinopathie diabétique [67]

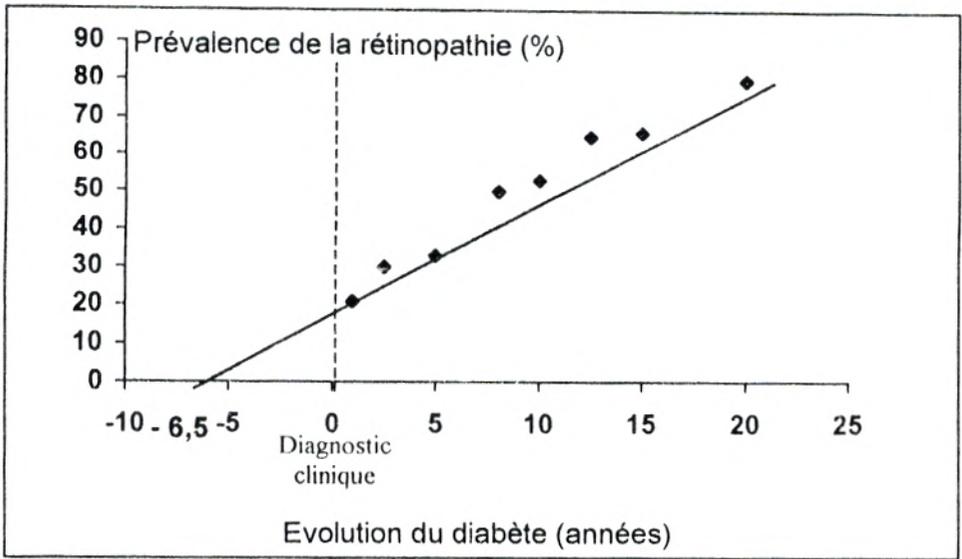


FIGURE III.2. : Prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'évolution du diabète [67]

La toxicité de l'hyperglycémie sur la rétine est due à trois types d'anomalies affectant autant la paroi capillaire « contenant » que le sang et ses éléments figurés « contenu » (figure III.3.).

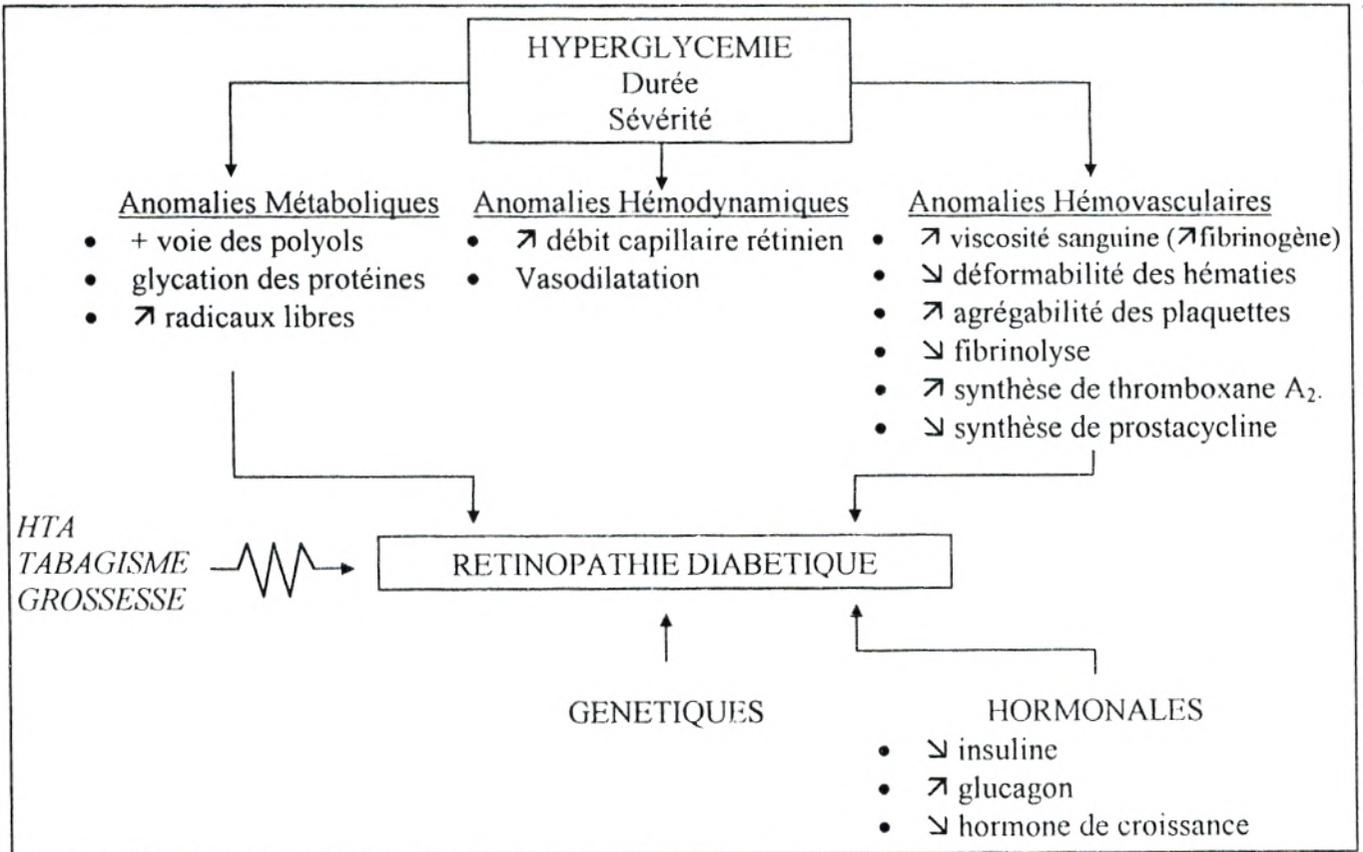


FIGURE III.3.: De nombreux facteurs déterminent la survenue de la rétinopathie diabétique [67]

III.2.1. Anomalies métaboliques

Le rôle de l'hyperglycémie est reconnu comme déterminant dans la genèse de la rétinopathie diabétique. Des arguments épidémiologiques et expérimentaux ont pu confirmer cette évidence clinique. Des modèles animaux ont contribué à étayer cette hypothèse du rôle de l'hyperglycémie dans l'apparition de la capillaropathie diabétique.

Pourtant les mécanismes biochimiques et moléculaires au niveau cellulaire ou extra-cellulaire demeurent controversés. Plusieurs voies de recherche, non exclusives les unes des autres sont considérées comme étant responsable des conséquences de l'hyperglycémie.

Deux voies métaboliques sont les plus étudiées : La voie des polyols et la glycosylation non enzymatique [67].

III.2.1.1. Voie des polyols

a. Généralité sur la voie des polyols

La voie métabolique des polyols est le système enzymatique pour lequel le plus de preuves ont été accumulées en faveur de son rôle dans la genèse des complications diabétiques et plus particulièrement dans la rétinopathie diabétique [68]. Elle concerne les cellules pour lesquelles le transport intracellulaire de glucose est indépendant de l'insuline. Dans ce cas, les cellules atteignent rapidement une forte concentration de glucose intracellulaire proportionnelle au niveau de l'hyperglycémie. Ce mécanisme peut avoir lieu par exemple dans les cellules du cristallin, ou les cellules glomérulaires, ou encore les cellules de la micro-circulation rétinienne induisant dans un second temps des lésions cellulaires.

L'aldose-réductase est une enzyme cytosolique qui catalyse la réduction NADPH-dépendante des hexoses intracellulaires (glucose ou galactose par exemple) lorsque leurs concentrations cellulaires deviennent supranormales. La voie métabolique des polyols comprend deux réactions. Pour le glucose, la première réaction est la réduction du glucose en sorbitol par l'aldose-réductase (le NADPH est consommé favorisant une diminution du ratio NADPH/NADP⁺). Dans la deuxième réaction, le sorbitol est oxydé en fructose par la polyol-deshydrogénase (avec cette fois-ci augmentation du rapport NADPH/NADP). Lorsque l'on considère les concentrations normales de glucose, cette voie est très peu utilisée. Au contraire, lorsqu'il y a hyperglycémie, les taux intracellulaires de glucose deviennent très importants et la voie du sorbitol est utilisée. Il faut préciser que les polyols ne peuvent pas sortir de la cellule et atteindront à leur tour une concentration élevée. L'élévation des polyols aura de multiples conséquences dont plusieurs pourraient être intriquées.

b. Conséquences cellulaires de l'accumulation des polyols

Les conséquences cellulaires de cette augmentation des polyols sont probablement multiples [69]. En effet, l'hyperglycémie par l'intermédiaire de la voie des polyols provoquerait une diminution du taux intracellulaire des myo-inositols et une réduction de l'activité $Na^+ - K^+ - ATPase$ de la membrane cellulaire [68].

Le myo-inositol est un sucre capital pour la synthèse des phospho-inositides et joue un rôle important dans la régulation cellulaire. La voie des inositol phospholipides est un processus majeur de signalisation intracellulaire qui se déroule au niveau de la portion interne de la membrane cytoplasmique. Le myo-inositol est, dans les conditions normales, transformé en phosphotylinositol. La chute de myo-inositol, lors de l'hyperglycémie, réduit ce processus de signalisation intracellulaire. Les conséquences seront multiples avec notamment une diminution de l'activité de la pompe $Na^+ - K^+ - ATPase$ [70].

Il a été rapporté au cours d'une expérience que l'épithélium pigmentaire de lapins diabétiques présente des concentrations de sorbitol élevées et des concentrations de myo-inositols diminuées ainsi qu'une activité $Na^+ - K^+ - ATPase$ diminuée. L'altération potentielle de cette pompe, importante dans la dynamique des fluides rétiniens extracellulaires, pourrait expliquer en partie les phénomènes d'accumulation de fluides extracellulaires auxquels se surajouteraient les phénomènes de fuite dues à la modification de la perméabilité des capillaires rétiniens [71, 72, 73].

En conclusion, la toxicité de l'accumulation des polyols est une hypertonicité de la cellule avec gonflement osmotique et déséquilibres électrolytiques [2].

III.2.1.2. Rôle de l'hyperglycémie et de la glycosylation non enzymatique

Une autre hypothèse physiopathogénique, très séduisante, est celle de la glycosylation non enzymatique. La formation de produits avancés de glycosylation, accélérée par l'hyperglycémie, pourrait participer à la physiopathogénie de la rétinopathie diabétique.

En effet, ce processus biochimique pourrait être à l'origine ou en tout cas participer aux deux complications de la micro-angiopathie, diabétique l'augmentation de la perméabilité des capillaires et leur occlusion [74].

a. Glycosylation non enzymatique

En cas d'hyperglycémie, les molécules de glucose forment des produits précoces de glycosylation avec les protéines en se fixant sur elles. Ce processus est proportionnel à la concentration de glucose dans le milieu. Ces produits, dont la formation est réversible,

subissent une transformation en produits dits de type Amadori (du nom de l'auteur ayant décrit ces produits de glycosylation précoces dont la formation est également réversible). La normalisation de la glycémie à ce stade entraîne la diminution puis la disparition de ces produits. En revanche, si l'hyperglycémie est continue, ces produits de glycosylation précoces peuvent subir des transformations complexes et chroniques qui conduisent à la formation de produits avancés de glycosylation (« AGE proteins » : Advanced Glycosylation Proteins). La formation de ces produits est cette fois-ci irréversible et ne peut être empêchée par une normalisation glycémique. Ces produits s'accumulent donc de manière inexorable dans les tissus. Ils peuvent subir d'autres transformations biochimiques notamment lorsqu'ils sont intégrés dans la cellule. En effet ces produits, plus ou moins remaniés par d'autres réactions biochimiques annexes, peuvent être retrouvés aussi bien dans la matrice extracellulaire que dans les cellules, voire même au niveau des acides nucléiques.

Les conséquences cellulaires et extracellulaires de la présence de produits avancés de glycosylation non enzymatique sont nombreuses et offrent d'intéressantes hypothèses physiopathogéniques pour leurs rôles dans les complications de la maladie diabétique [74].

b. Conséquences sur la matrice extracellulaire et les membranes basales

Les produits avancés de la glycosylation non enzymatique entraînent des altérations irréversibles quantitatives de la matrice extracellulaire. L'architecture de la matrice extracellulaire est modifiée et désorganisée en raison de la glycosylation de certains de ces composés comme le collagène de type IV ou la laminine. De plus, l'accumulation de ces produits avancés de la glycosylation au niveau de la matrice extracellulaire peut neutraliser l'effet de protéines vasodilatatrices et antiprolifératives contribuant à l'occlusion vasculaire [74].

c. Conséquences au niveau cellulaire

De même, ces produits peuvent induire des phénomènes pathologiques en interagissant avec des récepteurs de certaines cellules qui les reconnaissent spécifiquement. Les cellules concernées sont des macrophages qui libéreront des facteurs pouvant entraîner la prolifération cellulaire [75].

Les phénomènes de glycosylation avancés pourraient toucher les protéines nucléaires ainsi que les acides nucléiques et notamment l'ADN [76]. L'hyperglycémie peut ainsi provoquer l'augmentation de la synthèse d'ARN messager de certaines protéines nécessaires pour leur synthèse.

d. Phénomène de la mémoire glycémique

La mémoire hyperglycémique est un terme qui illustre la persistance et la progression d'altérations liées à une hyperglycémie ancienne alors que le tissu est exposé à un environnement euglycémique [77].

Ce phénomène de mémoire glycémique semble pouvoir s'expliquer par la cinétique ainsi que par les caractéristiques de la glycosylation non enzymatique : processus lent, inexorable et entraînant des lésions permanentes. La mémoire hyperglycémique a été retrouvée également au niveau cellulaire et moléculaire. L'augmentation de l'expression de certains gènes, codant par exemple pour des constituants de la matrice extracellulaire est induite par l'hyperglycémie et se perpétue sur plusieurs générations cellulaires [78].

L'hyperglycémie augmente aussi l'expression de certains gènes codant pour des protéines spécifiques des capillaires : le collagène IV, la fibronectine et l'intégrine. Ces composants de la membrane basale des capillaires rétiens participent à l'augmentation de l'épaisseur de la membrane basale au cours de la rétinopathie diabétique. La conséquence en est l'augmentation de la perméabilité et la réduction du diamètre des capillaires et d'où une augmentation du débit capillaire [75].

III.2.2. Anomalies hémodynamiques

La première manifestation de l'atteinte rétinienne au cours du diabète consiste en une vasodilatation de tout le lit capillaire rétinien qui serait une réponse à l'hypoxémie rétinienne, elle même secondaire à l'hyperglycémie (*figure* III.4.). Cette vasodilatation s'associe à des modifications de la paroi capillaire dont les lésions histologiques sont les plus précoces au cours de la rétinopathie diabétique. Ces altérations pariétales associent une prolifération et une hyperactivité des cellules endothéliales, une disparition progressive des péricytes et un épaissement de la membrane. Ces lésions entraînent une altération des jonctions intercellulaires provoquant la rupture de la barrière hématorétinienne.

L'ensemble de ces lésions histologiques diminuent la résistance mécanique des capillaires rétiens favorisant la formation de dilatations vasculaires localisées, réalisant les classiques microanévrismes, et la survenue d'hémorragies intrarétiniennes. De plus, ces lésions pariétales augmentent la perméabilité des capillaires rétiens entraînant une exsudation plasmatique à l'origine d'un œdème rétinien. De grosses molécules (lipoprotéines) traversent la paroi capillaire altérée et s'accumulent dans les couches profondes de la rétine sous la forme d'exsudats lipidiques.

A côté de ces altérations de la paroi des capillaires, l'hyperglycémie entraîne également des perturbations hémovasculaires qui favorisent l'obstruction de la lumière des capillaires à l'origine d'une ischémie rétinienne. [79].

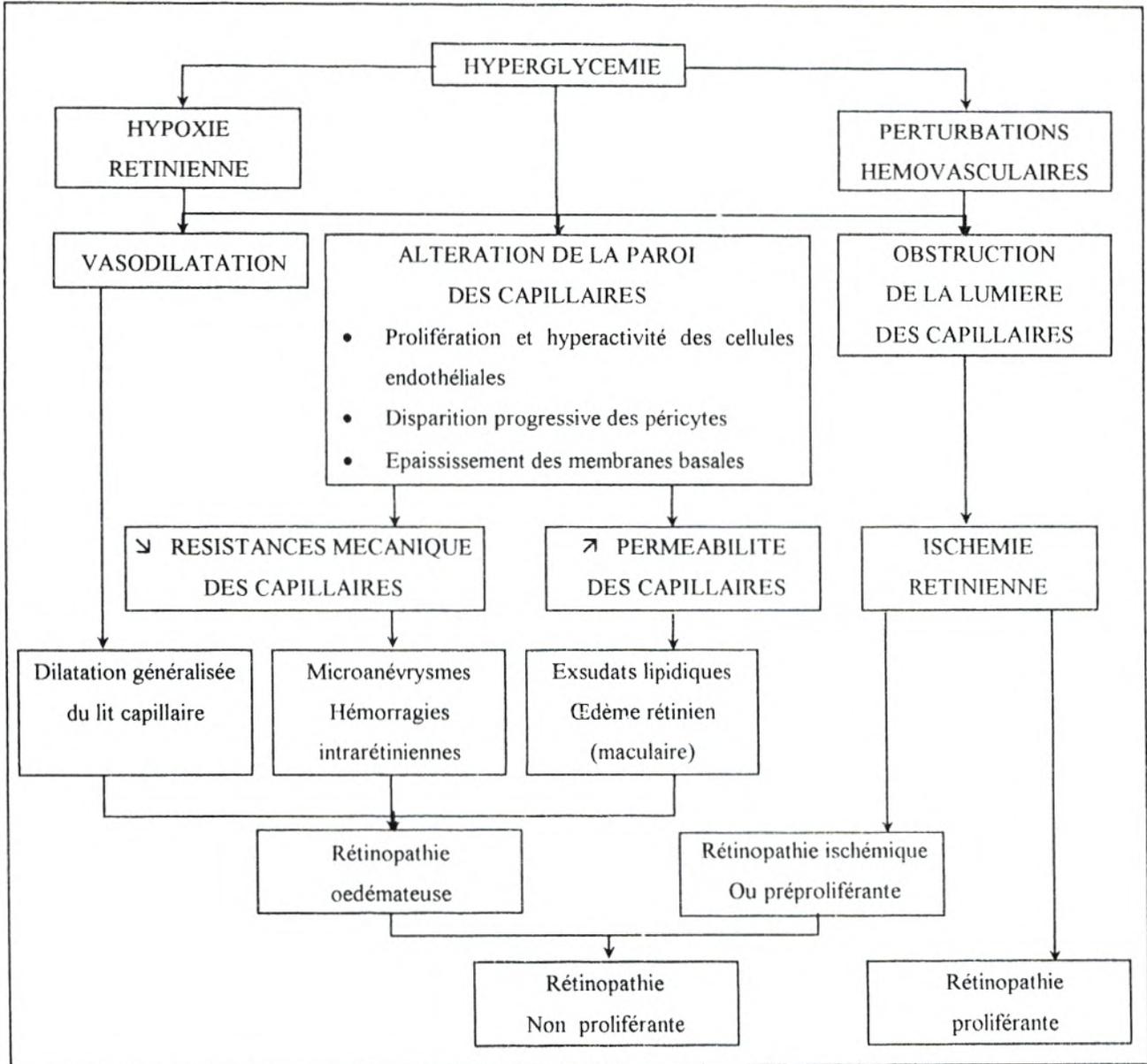


FIGURE III.4. : L'hyperglycémie est responsable des lésions qui caractérisent les différentes formes cliniques de la rétinopathie diabétique [79]

III.2.3. Anomalies hémovasculaires

III.2.3.1. Augmentation de la viscosité sanguine

De nombreux travaux ont mis en évidence une hyperviscosité sanguine chez les diabétiques. Celle ci est plus importante en présence d'une rétinopathie diabétique ou d'une autre complication dégénérative. Il semble également exister une relation entre

l'hyperviscosité sanguine, l'ancienneté du diabète, le degré et l'importance des complications dégénératives [66].

III.2.3.2. Augmentation du fibrinogène

La formation d'un thrombus résulte de la production de fibrine à partir du fibrinogène, sous l'action de la thrombine, elle-même produite par l'activation de la coagulation. La fibrine soluble (monomérique) ou le fibrinogène intact facilitent aussi l'agrégation plaquettaire [80]. Il est important de souligner que la fibrine a d'autres fonctions que la formation du thrombus. Elle modifie la perméabilité de l'intima et induit la sécrétion de facteur de Willebrand par l'endothélium [81].

Le taux plasmatique de fibrinogène est élevé chez les patients diabétiques de type 1, et plus nettement encore dans le type 2 [82]. La synthèse hépatique de fibrinogène est sous le contrôle négatif de l'insuline [83]. L'hyperfibrinogénémie serait donc la conséquence d'un manque d'insuline ou d'une résistance à celle-ci, et constituerait ainsi un lien entre les anomalies métaboliques du diabète et les troubles de l'hémostase [84].

Chez les patients diabétiques, l'hyperfibrinogénémie s'accompagne d'une augmentation de la formation de fibrine, comme en témoignent l'élévation des produits de sa dégradation. [85, 86, 87]. Ces anomalies sont partiellement réversibles après amélioration du contrôle glycémique. Chez des lapins rendus diabétiques, l'injection de fibrinogène radioactif est suivie de dépôts augmentés de radioactivité dans le sous-endothélium aortique. Cette observation suggère une accumulation augmentée de fibrinogène et/ou de fibrine dans les parois vasculaires. Cette accumulation reste toutefois à confirmer au niveau des vaisseaux rétiniens [88].

III.2.3.3. Formation de rouleaux et agrégabilité des hématies

En régime d'écoulement lent ou à basse pression de perfusion, les globules rouges tendent à s'agréger et à former des « rouleaux », voire de réels agrégats. Ceci entraîne une augmentation de la viscosité sanguine.

Cette formation excessive de rouleaux a été mise en évidence, in-vitro, sur du sang de diabétiques atteints de rétinopathie.

Ces travaux de laboratoire ont été confirmés in vivo par Isogai et Coll. au niveau des vaisseaux conjonctivaux de diabétiques atteints de rétinopathie [66].

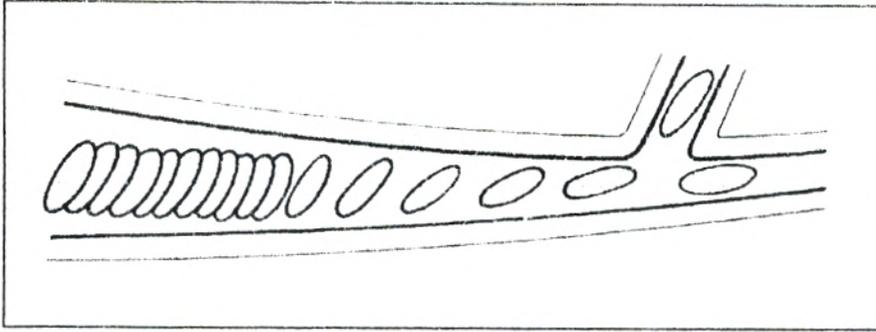


FIGURE III.5. : *Diagramme montrant la formation normale de rouleaux d'hématie qui peuvent ainsi passer de vaisseaux de large calibre à des vaisseaux plus petits [66]*

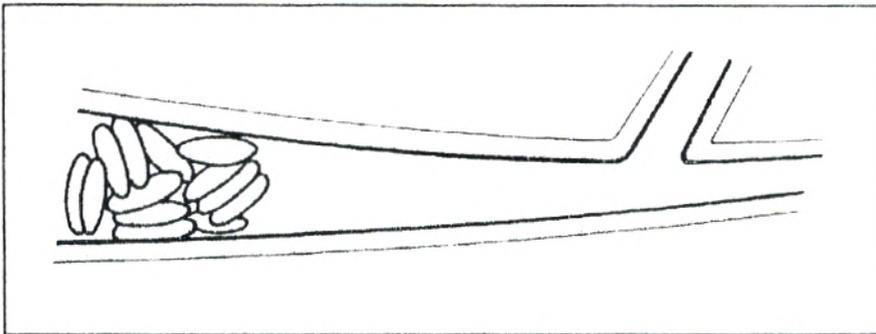


FIGURE III.6. : *Agrégation érythrocytaire anormale dans la rétinopathie diabétique avec impossibilité pour les hématies de se détacher de l'agrégat et de passer dans les vaisseaux de plus petit calibre [66].*

III.2.3.4. Diminution de la déformabilité des hématies

Durant ces dernières années, les études sur les anomalies de la déformabilité des globules rouges chez le diabétique en fonction des données cliniques et épidémiologiques ont été nombreuses.

La grande majorité des auteurs ont constaté une diminution de la filtration sanguine et érythrocytaire.

Cette réduction de la filtrabilité érythrocytaire semble indépendante :

- du sexe,
- de l'âge,
- de l'ancienneté du diabète,
- du traitement (antidiabétiques oraux ou insuline),

- de la glycosylation de l'hémoglobine,
- de la qualité du contrôle de la glycémie.

A l'inverse, la diminution de la filtration sanguine et de la déformabilité des globules rouges semble directement liée à la survenue de complications dégénératives micro-angiopathiques ou macro-angiopathiques.

La réduction de la filtrabilité sanguine est de cause encore mal connue mais est certainement plurifactorielle. Le rôle de certains facteurs semble malgré tout admis par la majorité des auteurs :

- a. Elévation de la viscosité interne par glycosylation de l'hémoglobine. Cette notion ne fait cependant pas l'unanimité.
- b. Augmentation de la fluidité membranaire qui serait due à une modification des lipides membranaires (cholestérol/phospholipides).
- c. Elévation de la résistance membranaire érythrocytaire à la courbure par glycosylation des protéines membranaires [66].

III.2.3.5. Augmentation de l'agrégabilité plaquettaire

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une hyperactivité plaquettaire chez les patients diabétiques. In vitro, une agrégation plaquettaire augmentée en réponse à différents agonistes tels que le collagène et l'ADP a été décrite. Ces observations sont à mettre en parallèle avec des études montrant une hyperactivité plaquettaire in vivo. En effet, la survie plaquettaire est diminuée et le dosage de produits de sécrétion plaquettaire, tels que la thromboxane et la β thrombo-globuline est élevé chez les patients diabétiques. Cette hyperactivité est partiellement corrigée par un bon contrôle glycémique [89].

Il est à noter que les anomalies plaquettaires sont présentes chez les diabétiques avant le développement des complications micro – et macro-vasculaires et semblent en être la cause plutôt que la conséquence [90, 91].

Différentes propositions ont été faites pour expliquer l'hyperactivité plaquettaire observée chez les diabétiques. L'hyperglycémie en elle-même a un rôle semble-t-il direct. Les concentrations plasmatiques de fibrinogène impliquées dans l'agrégation plaquettaire, sont élevées chez les diabétiques [92, 93].

Des études longitudinales indiquent que l'élévation du fibrinogène constitue chez les non-diabétiques et chez les diabétiques un indicateur de risque coronaire et vasculaire [94], quoique des données contradictoires aient été publiées [95]. Un déséquilibre entre la production endothéliale de prostacycline anti-agrégante et une synthèse et/ou une libération

excessive de thromboxane A2 proagrégante est observée chez des diabétiques [96, 97].

Le rôle des radicaux libres a été également évoqué. Les lipoprotéines de faible densité ou LDL, oxydées chez les diabétiques, stimulent davantage l'agrégation plaquettaire que les LDL des non-diabétiques [98]. De nombreuses anomalies concernant les radicaux libres ont été décrites chez les diabétiques, soit production accrue, soit dégradation insuffisante par déficit en épurateurs (glutathion réduit, vitamine E, vitamine C) [99]. La diminution des concentrations plaquettaires de glutathion réduit est associée chez les diabétiques à une hyperactivation plaquettaire ainsi qu'à une augmentation de la production de la thromboxane A2 [100]. La diminution du glutathion réduit pourrait être secondaire à une consommation accrue de NADPH, co-facteur à la fois de la réduction du glutathion et de l'aldose réductase, enzyme de la première étape de la voie des polyols.

III.2.3.6. Diminution de la fibrinolyse

La persistance du thrombus est favorisée par l'apparition de dépôt de fibrine qui vont former un caillot insérant le thrombus dans ces mailles. Chez un sujet normal, la paroi vasculaire, possède grâce à la plasmine, un potentiel fibrinolytique qui permet de dégrader le caillot de fibrine. La plasmine provient de l'activation du plasminogène, d'une part, par un activateur du plasminogène, le t-PA et, d'autre part, par l'activateur de la prékallikréine (*figure III.7*).

Chez le diabétique, en plus de l'hyper-agrégabilité plaquettaire, on retrouve une activité fibrinolytique pariétale réduite, ce qui explique la persistance de la thrombose. Les deux facteurs importants de la régulation de la fibrinolyse sont altérés : diminution de l'activité du plasminogène (t-PA) et diminution de l'activité prékallikréine [101]. Par ailleurs l'hypofibrinolyse semble étroitement liée au taux plasmatique de PAI-1. Cette protéine est augmentée dans les états de résistance à l'insuline y compris dans le diabète de type 2 [102]. En effet la biosynthèse de ce puissant inhibiteur de l'effet fibrinolytique de plasminogène est mise en jeu par l'insuline au niveau hépatique et par l'hyperglycémie dans les cellules endothéliales périphériques. Elle est accrue par les LDL au niveau de l'hépatocyte et les VLDL au sein des cellules endothéliales.

Aussi, on a noté que la lipoprotéine A présente une similitude de structure importante avec le plasminogène. Il est possible que la lipoprotéine A soit un inhibiteur de la fibrinolyse par effet de compétition de la liaison de plasminogène à son récepteur (qui est nécessaire pour son activité). Une publication récente suggère que la lipoprotéine A est plus fréquemment augmentée chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie que le diabétique

contrôle [103]. Il a été même rapporté que cette lipoprotéine A pourrait même être à l'origine de l'augmentation du PAI-I en stimulant l'expression de son gène [14].

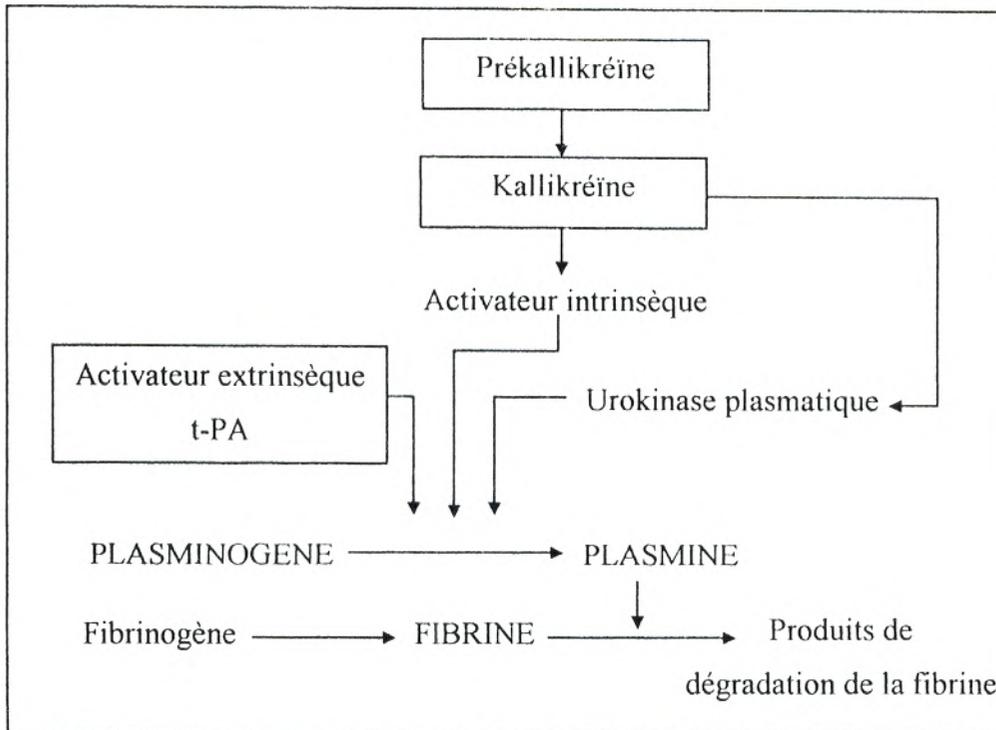


FIGURE III.7. : *Processus de fibrinolyse chez un sujet normal*

III.2.3.7. Augmentation de la synthèse de la thromboxane A2 et diminution de la prostacycline

La prostacycline (PGI₂) produite par les cellules endothéliales a un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire. Son action s'oppose à celle du thromboxane A₂, une autre prostaglandine pro-agrégante d'origine plaquettaire [89]. Un déséquilibre dans la production de ces deux substances, induit par l'hyperglycémie, pourrait entraîner une activation des plaquettes et participer ainsi à la formation de microthrombi [104].

En effet au cours du diabète, on constate une augmentation de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaire, un déséquilibre des prostaglandines avec augmentation du thromboxane A₂, une diminution de la prostacycline PGI₂, ainsi qu'une absence de désagrégation plaquettaire [101].

En conclusion, il est évident que la conséquence de toutes les modifications est une obstruction capillaire avec ischémie d'aval [2].

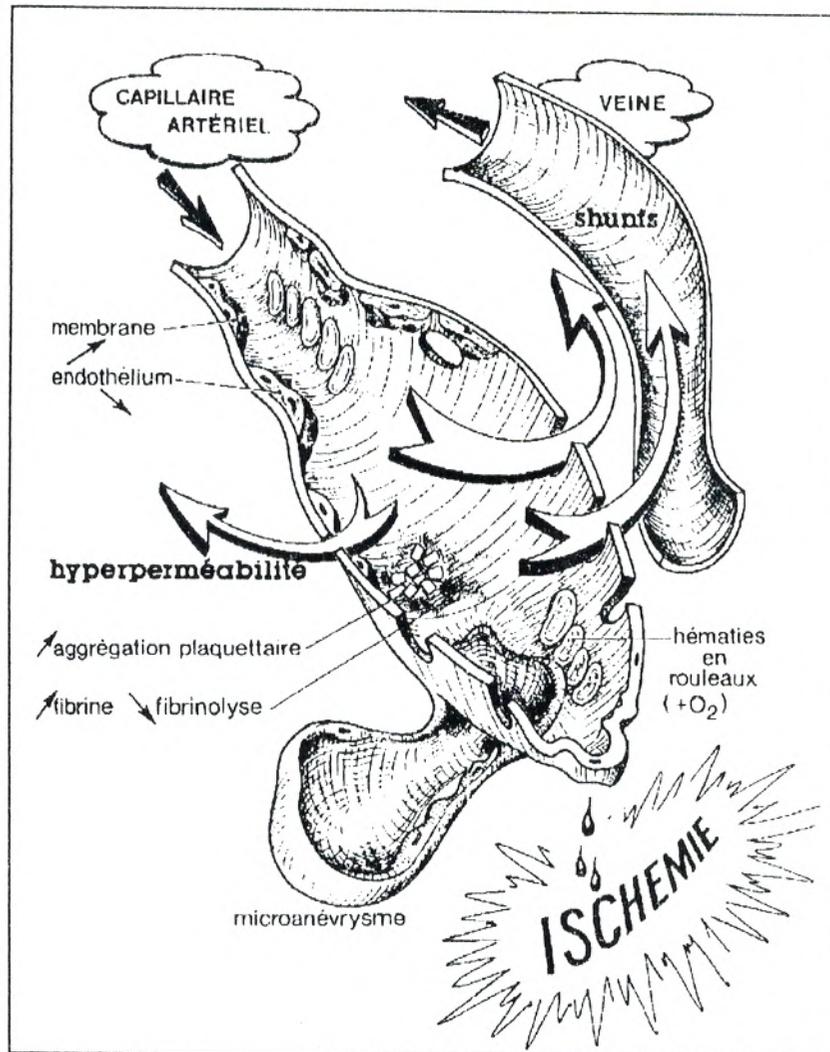


FIGURE III.8. : Mécanismes et conséquences de la micro-angiopathie diabétique [2]

III.3. CLASSIFICATION

Il n'existe pas de classification entièrement satisfaisante de la rétinopathie diabétique. Celle d'Alaerts et Slosse décrivant 6 stades a été abandonnée au profit de la classification DRS (Diabetic Retinopathy Study) et ETDRS (Early Treatment of diabetic Retinopathy) (tableau III.1.) de la rétinopathie diabétique. Cette dernière, permet d'évaluer les risques de façon relativement précise.

RETINOPATHIE NON PROLIFERANTE
<p>Rétinopathie débutante (Background retinopathy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • microanévrismes, • hémorragies intrarétiniennes, • exsudats, • œdème maculaire. <p>Rétinopathie préproliférante</p> <ul style="list-style-type: none"> • veines dilatées irrégulières, • nodules cotonneux, ischémie périphérique, • anomalies microvasculaires intrarétiniennes, • hémorragies rétiniennes étendues.
RETINOPATHIE PROLIFERANTE
<ul style="list-style-type: none"> • néovascularisation prépapillaire, • néovascularisation prérétinienne, • hémorragies intravitréennes, • prolifération fibrovasculaire, • décollement rétinien par traction • néovascularisation irienne.

TABLEAU III.1. : Classification DRS (Diabetic Retinopathy Study) et ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy) de la rétinopathie diabétique [2].

III.4. PREVENIR LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

La difficulté de connaître les diabétiques qui développeront ou ne développeront pas des lésions de rétinopathie rend indispensable une surveillance ophtalmologique annuelle.

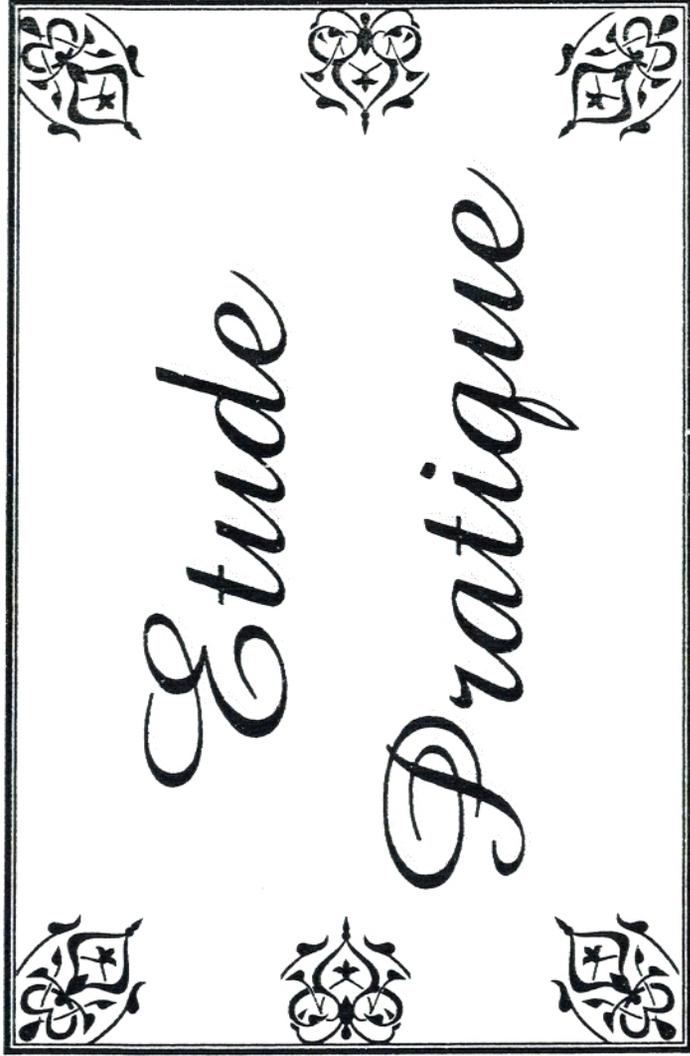
Ainsi qu'il a été démontré dans ce chapitre, la rétinopathie diabétique constitue la principale complication du diabète sucré par sa fréquence et sa gravité potentielle.

De nombreuses circonstances ont tendance à aggraver son évolution : *en premier le déséquilibre glycémique* et en second l'hypertension artérielle, le tabagisme, la grossesse, etc...

Prévenir la rétinopathie est possible : un diabétique ne doit plus perdre la vue du fait de lésions rétiniennes. Cela avant tout grâce à l'instauration précoce d'un traitement anti-

diabétique exigeant et visant la normoglycémie. *Un bon contrôle métabolique doit permettre de limiter voire d'éviter la survenue de telles complications.*

Une prise en charge ophtalmologique précoce est également essentielle pour espérer voire régresser le nombre des cécités par rétinopathie diabétique. Même si l'avènement du laser a transformé l'évolution et le pronostic de la rétinopathie diabétique, il ne faut surtout pas attendre que le diabétique présente une baisse de son acuité visuelle pour penser à la rétinopathie et adresser le patient à l'ophtalmologiste . Ainsi, nous pourrions préserver les yeux de nos diabétiques [79].



I. BUT

La prévention de la rétinopathie diabétique par la surveillance du tableau biologique.

II. OBJECTIFS

1. Déterminer la prévalence de la rétinopathie chez le diabétique de type 2.
2. Décrire les caractéristiques biologiques (biochimiques, hématologiques) en fonction du stade de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 2.
3. Déterminer les facteurs de risque de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 2.

III. POPULATION

Malades présentant un diabète de type 2 et suivis au niveau de la « Maison du Diabétique » de la wilaya de Tlemcen.

III.1. Critères de sélection

III.1.1. Critère d'inclusion

Tous les diabétiques de type 2 consultant « la Maison du Diabétique » de Tlemcen, durant la période d'avril à juillet 1999.

III.1.2. Critère d'exclusion

Tous les cas de diabète de type 1 suivis au niveau de « la Maison de Diabétique » de Tlemcen.

IV. METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude réalisée sur une série de malade. Chacun d'entre eux a été soumis à :

- un questionnaire ;
- un examen clinique : fond d'œil, mesure tensionnelle et détermination des paramètres antropométriques ;
- un prélèvement sanguin pour les examens biologiques (hématologiques et biochimiques)

IV.1. Le questionnaire

Il a consisté en :

- L'identification du malade : le nom, l'âge, le sexe, la situation maritale, l'habitat et la profession actuelle, les circonstances de découverte du diabète avec l'ancienneté de celui – ci.
- La recherche des antécédents personnels, maladie (s) actuelle (s) avec précision de celle (s)-ci, éventuellement les complications liées au diabète ainsi que le type de traitement.
- L'étude des habitudes du sujet : consommation de tabac, d'alcool, sédentarité.
- Les antécédents familiaux du diabète de type 2.

IV.2. Examens biologiques

IV.2.1. Préparation des échantillons

Chaque malade recensé a été convoqué pour subir un prélèvement sanguin, ainsi qu'un examen de fond d'œil.

Le malade, après avoir effectué un jeûne de 12 heures, a été soumis à un prélèvement sanguin par ponction veineuse du pli du coude (avec garrot, sauf pour la numération plaquettaire ainsi que l'examen du frottis sanguin).

Le sang a été recueilli dans différents tubes, adaptés aux dosages correspondants :

- Tube sec pour le dosage des fractions LDL_{total} , HDL_{total} , LDL_{triglycéride}, HDL_{triglycéride} (quantité de sang nécessaire 5 cc).
- Tube hépariné pour la mesure de la glycémie, cholestérol, triglycéride, urée et créatinine (quantité de sang nécessaire 5 cc).
- Tube contenant de l'EDTA pour la numération des plaquettes et l'examen du frottis sanguin (quantité de sang nécessaire 2 cc).
- Tube citraté (un volume de solution citraté pour neuf volumes de sang) pour le D-DI Test, le TP, le TQ et le TCK (quantité de sang nécessaire 5 cc).
- Tube citraté (un volume de solution citraté pour quatre volumes de sang) pour la mesure de la V.S. (quantité de sang nécessaire 2,5 cc).

On procède avec précaution après chaque prélèvement, au mélange du sang avec la solution contenue dans chaque tube et ceux par retournements successifs du tube en évitant une agitation brutale.

Ensuite chaque récipient est conservé au frais (4 à 6°C) dans une glacière (contenant des glaçons), pendant un temps ne dépassant pas les trente minutes. Une fois arrivé à l'hôpital, le sang a été immédiatement centrifugé à :

- 400 tr/min pendant 5 minutes pour les examens biochimiques.
- 2500 tr/min pendant 10 minutes pour le dosage du fibrinogène.
- 3000 tr/min pendant 15 minutes pour le reste des examens hématologiques (sauf pour la numération plaquettaire et l'examen du frottis sanguin).

En vue de réduire au minimum tout risque pouvant fausser nos dosages, le temps écoulé entre les prélèvements, le transport et la centrifugation des tubes ne dépassait jamais les 60 à 65 minutes.

Notons également que nous avons ré-orienté vers le médecin traitant muni de l'ensemble des tests cliniques et biologiques, chaque malade dont nous avons découvert la rétinopathie diabétique à l'occasion de notre enquête. Tel a été également le cas des sujets dont le bilan biologique était préoccupant, même s'ils présentaient seulement une glycémie dépassant la norme internationale ($\geq 1,26$ g/l).

IV.2.2. Techniques de dosage utilisées

a. Paramètres biochimiques

Les concentrations en glucose, cholestérol, triglycéride, urée et créatinine des échantillons de plasma ont été déterminées automatiquement par l'appareil « Technicon RA100 » du service de Biochimie de l'hôpital de Tlemcen.

Les méthodes utilisées sont les suivantes, par ordre de succession :

- Dosage du glucose par la technique colorimétrique enzymatique (méthode GOD-PAP) [105].
- Dosage du cholestérol par la technique colorimétrique enzymatique (méthode CHOD - PAP) [106].
- Dosage des triglycérides par la technique colorimétrique enzymatique (méthode GPO-PAP) [107, 108].
- Dosage de l'urée par la technique colorimétrique enzymatique avec salicylate (méthode à l'Uréase - Berthelot) [109,110].
- Dosage de la créatinine par la technique colorimétrique enzymatique (méthode aux picrate alcalin, sans déprotéinésation) [111].

Les valeurs usuelles sont les suivantes :

- Glycémie < 1,26 g/l [17]
- Cholestérol \leq 2 g/l [112]
- Triglycéride (0,5 – 1,5) g/l. [112]
- Urée 0,50 g/l [113]
- Créatinine 14 mg/l [113]

Pour ce qui est du dosage qualitatif et quantitatif des lipoprotéines LDL et HDL :

On obtient le surnageant HDL et un précipité contenant les chylomicrons , les VLDL et LDL par précipitation sélective résultant de l'association des cations bivalents ($MgCl_2$: chlorure de magnésium) et de polyanions (dextrane sulfate) [113].

Le dosage du HDL_{total} se fait par la technique colorimétrique enzymatique, méthode CHOD-PAP (utilisée pour le dosage du cholestérol). Le taux de la fraction LDL_{total} , est obtenu par la formule suivante :

$$LDL_{total} = Cholestérol_{total} - HDL_{total} - (Triglycérides / 5)$$

La fraction LDL est précipitée dans un milieu à pH de 5,08 (pH isoélectrique pour les LDL). Après centrifugation, les HDL, les VLDL et chylomicrons restent dans le surnageant et le culot ne contiendra que les LDL.

Le dosage en triglycérides des fractions LDL et HDL se fait par la technique colorimétrique enzymatique, méthode GPO – PAP citée ci-dessus (utilisée pour le dosage des triglycérides) [113].

Les résultats ont été exprimé en gramme par litre et les valeurs usuelles sont les suivantes :

- HDL_{Total} < 0,50 g/l [112]
- LDL_{Total} > 1,30 g/l [112]
- $HDL_{triglycéride}$ (0,05 – 0,15) g/l. [112]
- $LDL_{triglycéride}$ (0,25 – 0,65) g/l [112]

b. Paramètres hématologiques

i. Numération plaquettaire

Cette dernière, a été déterminée automatiquement au moyen de l'appareil Coulter « Médonic CA570 » du service d'hématologie du CHU de Tlemcen. Un taux normal de plaquette se situe dans la fourchette de 150 à $450 \cdot 10^9 / l$ [114].

ii. Examen qualitatif des plaquettes sanguines sur frottis

L'examen a été réalisé manuellement ; et, la technique consiste à déposer une goutte sur une lame dégraissée, à l'étaler, à procéder à une coloration au MGG (May Grunwald Giemss) puis examiner le frottis au microscope optique.

Les plaquettes apparaissent sous le microscope optique comme des corpuscules de 1 à 3µm de diamètre, légèrement colorées en pourpre, dans lesquelles on peut reconnaître deux zones distinctes, le chromomère et le hyalomère.

A l'état normal, les plaquettes apparaissent séparées les unes des autres et décimonnées sur l'ensemble de la lame.[115], alors qu'à l'état pathologique, les plaquettes agrégées ont l'aspect d'un amas plus ou moins condensé selon l'importance de l'agrégation.

L'agrégation est le processus physiologique par lequel les plaquettes se lient les unes aux autres. Cette dernière, comme la sécrétion plaquettaire, étant la conséquence habituelle de l'activation des plaquettes, les inducteurs sont donc les mêmes. Ces derniers modifient la configuration des plaquettes : elles les rendent aptes à former les ponts moléculaires qui sont le substratum de l'agrégat et leur font sécréter les produits de stockage pro-agrégants (ADP, catécholamine) et les produits de synthèse pro-agrégants (thromboxane A₂) [116].

iii. Vitesse de sédimentation

La technique consiste à aspirer le mélange sang – solution citraté dans le tube de westergreen jusqu'au repère 0 et à lire la hauteur du plasma surnageant au bout d'une heure.

Les valeurs normales sont les suivantes :

1^{ère} heure :

Hommes : 3 – 10 mm

Femmes : 7 – 15 mm [115].

iv. Exploration de la coagulation :

• **TCA :**

Le test consiste à mesurer le temps de recalcification du plasma en présence d'une suspension de phospholipides, équivalent du facteur III plaquettaire (temps de céphaline) et souvent d'une quantité optimum de kaolin uniformisant le rôle du contact (temps de céphaline-kaolin ou TCK).

Ce temps est toujours effectué comparativement sur l'échantillon à tester sur un plasma témoin. Un allongement de 8 à 10 secondes par rapport au témoin est significatif [113].

- **TQ :**

Le temps de Quick représente le temps de recalcification du plasma en présence d'un excès d'extrait tissulaire. Le test est toujours pratiqué sur l'échantillon à tester et sur différentes dilutions d'un plasma témoin de référence. Les variations du temps de quick des différentes dilutions du plasma de référence n'expriment alors que celles des facteurs II, VII et X.

Suivant la qualité du réactif utilisé, le temps de quick d'un plasma normal citraté est de 12 à 14 secondes. Il est habituelle d'exprimer le temps de quick en pourcentage d'activité.

Exemple : 13 secondes correspond à 100%.

Normalement, il est de 70 à 80% [113].

- **Dosage du fibrinogène :**

Il s'agit de mesurer le temps de coagulation du plasma à la thrombine dans un système tel que le temps mesuré est inversement proportionnel à la concentration du fibrinogène.

La concentration normale du fibrinogène du plasma varie entre 2 et 4 g/l.

v. **Exploration du système fibrinolytique**

- **D-DI Test :**

Recherche du D-Dimère, produit de dégradation de la fibrine, par agglutination de particules de latex sensibilisées à l'aide d'un anticorps monoclonale .

En présence de l'antigène correspondant, les particules de Latex sensibilisées par l'anticorps monoclonale forme des agglutinats macroscopiques lorsque la concentration en D-Dimère est au moins égale à 0,5 µg/ml exprimée en équivalent fibrinogène initial.

- Résultats :

Le seuil de détection de la méthode étant de 0,5µg/ml en équivalent fibrinogène initial, deux cas résumés dans le tableau ci – dessous peuvent se présenter [116] :

Plasma pur	Présence d'une agglutination	Taux de D-dimère
Cas 1	Non	< 0,5 µg/ml
Cas 2	Oui	≥ 0,5 µg/ml

IV.3. Examens cliniques

IV.3.1. Mesure de la tension artérielle systolique et diastolique

Chaque sujet est mis en décubitus dorsal pendant 5 minutes de repos. La mesure est répétée deux fois au niveau du bras droit à une minute d'intervalle, en utilisant le sphyngomanomètre à mercure. On retient les valeurs les plus basses de la PAS, qui correspondent à l'apparition des bruits phase I de Korotkoff, et de la PAD, qui correspondent à la disparition des bruits phase V de Korotkoff.

Les sujets considérés comme hypertendus sont ceux dont la PAS est supérieure ou égale à 160 mm Hg et/ ou la PAD est supérieure ou égale à 95 mmHg et/ ou prenant un traitement anti-hypertenseur (OMS) [117].

IV.3.2. Mesure des paramètres anthropométriques

Le poids est mesuré à l'aide d'une balance avec une moyenne d'erreur de 200 g près. La taille est mesurée grâce à une toise et arrondie au centimètre supérieur.

A partir de ces deux données (poids et taille), on définit un indice de corpulence, l'indice de masse corporelle (IMC) correspond au rapport du poids [kg] sur la taille au carré [m²].

Trois classes sont obtenues :

- $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$: correspond au poids idéal.
- $27 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$: correspond à un surplus de poids.
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$: correspond à une obésité.
 - Obésité au stade II : IMC entre 30 et 35 kg/m², surpoids de 20 à 50% chez l'homme et de 25 à 60% chez la femme.
 - Obésité au stade III : $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ [117].

IV.4. Examen du fond d'œil

Cet examen a été réalisé au niveau de la clinique ophtalmologique d'Imama (Mansourah) par un médecin spécialiste en ophtalmologie ayant de l'expérience et s'occupant d'ailleurs personnellement des malades de la maison du diabétique.

Chaque malade a subi le fond d'œil après une dilatation pupillaire à l'atropine (délai de dilatation : 30 minutes). L'examen a été réalisé au verre à trois miroirs de Goldmann.

Au terme de l'examen, le médecin établissait le pronostic de la rétinopathie, en déterminant le stade de celle-ci, et ceci en se basant sur la classification DRS et ETDRS de la rétinopathie diabétique [2].

V. ANALYSE STATISTIQUE

V.1. Analyse univariée

L'analyse univariée a été réalisée sur le logiciel EPI-INFO Version 6.0.

Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) pour les variables qualitatives (fréquence de tabagisme, pratique de la marche, antécédents familiaux, surplus de poids, etc...). Et sont exprimés en moyenne (n) \pm écart type (σ) de la moyenne pour les variables quantitatives.

La comparaison des pourcentages a été faite deux à deux par le test de χ^2 de Pearson ou Yates.

Mesure de l'association facteur de risque – rétinopathie diabétique. Elle est déterminée par l'odd - ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) [118 – 119].

IV.2. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été réalisée sur le logiciel STATA Version 5.0.

Le modèle de régression logistique a été utilisé. La variable dépendante est la rétinopathie diabétique, les variables indépendantes principales sont l'agrégabilité plaquettaire et l'HTA, les autres variables indépendantes sont celles dont le degré de signification des tests statistiques est inférieur à 0,25 (résultats de l'analyse univariée).

Le test de Wald a permis de tester l'hypothèse concernant la liaison facteur de risque – maladie dans la régression logistique. Le logiciel donne pour chaque variable x_k le coefficient β et son écart type $s\beta$. Le test de Wald utilise le paramètre suivant :

$$\epsilon = \frac{\beta}{s\beta} \quad \text{qui suit une loi normale centré réduit.}$$

Lorsque $\epsilon > 1,96$, on rejette l'hypothèse nulle (H_0) au risque de 5%. On conclut que la variable est significativement liée avec la maladie.

La stratégie utilisée dans l'analyse multivariée est la procédure descendante pas à pas selon l'approche de Hosmer et Lemeshow. C'est un modèle saturé contenant toutes les variables retenues initialement. On élimine successivement les variables qui peuvent l'être [121].

Les variables qualitatives sont binaires et codées (Oui = 1 ; Non = 0).

Les variables quantitatives sont utilisés telles quelles ou transformés en variables qualitatives ordinales notamment les variables biologiques (glycémie, cholestérol) ou clinique (HTA) en fonction des seuils pathologiques. Les seuils de significations sont les suivants :

* : $p < 0,05$ ** : $p < 0,01$ *** : $p < 0,001$

Il est à noter que sur les 416 diabétiques de type 2 recensés, seulement 244 d'entre eux ont accepté de poursuivre le protocole.

I. ETUDE DESCRIPTIVE (Description de la population d'étude)

I.1. Répartition géographique

Communes	Population	Pourcentage
Tlemcen	135	55,7 %
Chetouane	48	20,0 %
Mansourah	25	10,2 %
Beni Mester	10	4,10 %
Terny	7	2,90 %
Hennaya	6	2,50 %
Ouled – Mimoun	4	1,70 %
Aïn Fezza	4	1,70 %
Sebra	2	0,80 %
Bensekrane	2	0,80 %
Nedroma	1	0,40 %

TABLEAU 1 : Répartition géographique de la population d'étude

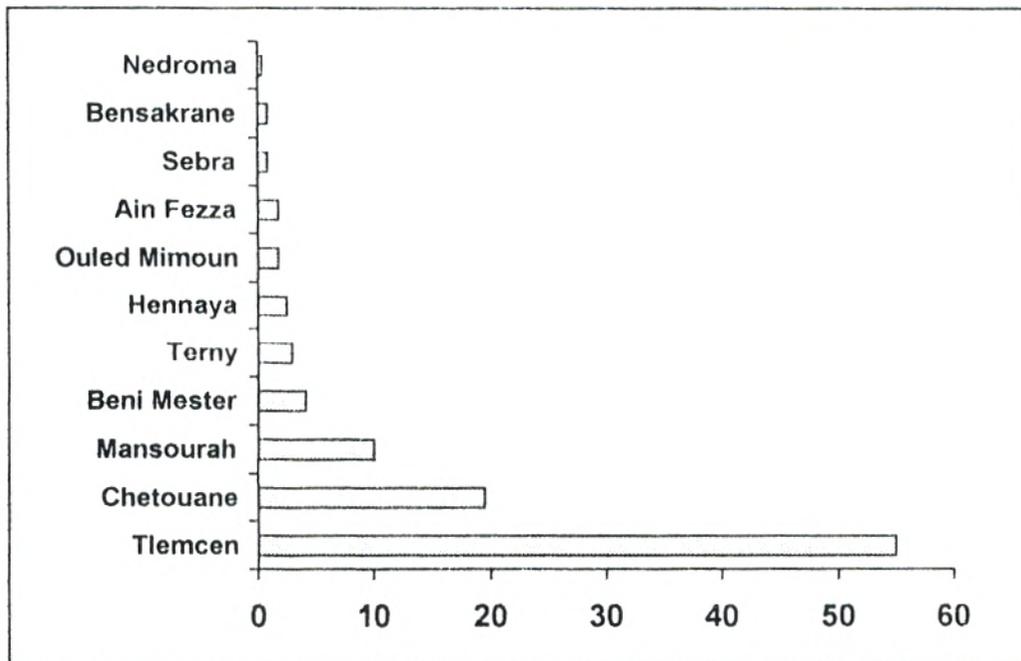


FIGURE 1 : Répartition géographique de la population d'étude

Notre étude a porté sur 244 diabétiques de type 2, recrutés auprès de la maison du diabétique de la wilaya de Tlemcen.

Plus de la moitié des malades (55,7%) habitent le chef lieu de la wilaya, l'autre moitié habitent les autres daïras.

I.2. Répartition des tranches d'âge de la population d'étude

	Population d'étude (N = 244)			Hommes (N = 82)			Femmes (N = 162)			P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%	
Age	57,8 ± 11,2			56,4 ± 11,9			60,7 ± 09,2			< 0,01
Tranches d'âges										
30 – 39 ans	11		(04,5%)	00		(00,0%)	11		(06,7%)	-
40 – 49 ans	48		(19,7%)	08		(09,7%)	40		(24,6%)	< 0,01
50 – 59 ans	66		(27,0%)	26		(31,7%)	40		(24,6%)	< 0,01
60 – 69 ans	82		(33,6%)	34		(41,4%)	48		(29,6%)	< 0,02
70 – 79 ans	33		(13,5%)	14		(17,0%)	19		(11,7%)	< 0,21
80 – 89 ans	04		(01,6%)	00		(00,0%)	04		(02,4%)	-

p < 0,05 : différence significative.

TABLEAU 2 : Répartition des tranches d'âge de la population d'étude

L'échantillon est composé de 66% de femmes et de 34% d'hommes. La différence est significative ($p < 0,01$).

L'âge moyen de nos diabétiques est relativement élevé ($57,8 \pm 11,2$) ans, celui-ci étant significativement plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes (60,7 ans chez les femmes versus 56,4 ans chez les hommes). La différence est statistiquement significative ($p < 0,01$).

Le pic de fréquence se situe entre 60 et 69 ans (33% des sujets).

1.3. Habitudes des sujets

	Population d'étude (N = 244)			Hommes (N = 82)			Femmes (N = 162)			P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%	
Fumeur régulier	16		(06,5%)	16		(19,5%)	00		(00,0%)	-
Consommation d'alcool	06		(2,45%)	06		(7,31%)	00		(00,0%)	-
Pratique de la marche	85		(35,0%)	35		(42,6%)	50		(30,8%)	0,22
Régulière	27		(11,1%)	14		(17,1%)	13		(08,0%)	0,03
Irrégulière	66		(27,0%)	23		(28,0%)	43		(26,5%)	0,13

$p < 0,05$: différence significative.

TABLEAU 3 : Habitudes des sujets étudiés

Le tabagisme ne semble pas fréquent chez les diabétiques. En effet moins d'un sujet sur dix est fumeur. De même la consommation d'alcool déclarée est faible (2,45%).

Un peu plus d'un diabétique sur trois pratique la marche (plus de 10 km / jour). Cette activité est plus fréquente chez les hommes.

I.4. Histoire du diabète de type 2 et ses caractéristiques

	Population d'étude (N = 244)			Hommes (N = 82)			Femmes (N = 162)			P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%	
Antécédents familiaux	138		(56,5%)	44		(53,6%)	94		(58,1%)	0,69
Modalité du régime										
Régime alimentaire	183		(75,1%)	63		(76,8%)	120		(74,0%)	0,76
- Régulier	058		(23,7%)	19		(23,1%)	39		(24,0%)	0,87
- Irrégulier	125		(51,4%)	54		(65,0%)	71		(43,8%)	0,67
Anti – diabétiques Oraux	196		(80,3%)	34		(41,4%)	162		(100%)	< 10 ⁻³
- Régulier	130		(53,2%)	21		(25,6%)	109		(67,2%)	< 10 ⁻³
- Irrégulier	066		(27,0%)	08		(09,7%)	059		(36,4%)	0,28
Complications du diabète	070		(28,0%)	27		(32,0%)	43		(26,5%)	0,86
Cardiaques	019		(07,8%)	10		(12,0%)	09		(05,5%)	-
Rénales	010		(04,1%)	02		(02,4%)	08		(05,0%)	-
Ophtalmologiques	040		(16,4%)	14		(17,0%)	26		(16,0%)	0,65

TABLEAU 4 : Caractéristiques et histoire du diabète de type 2

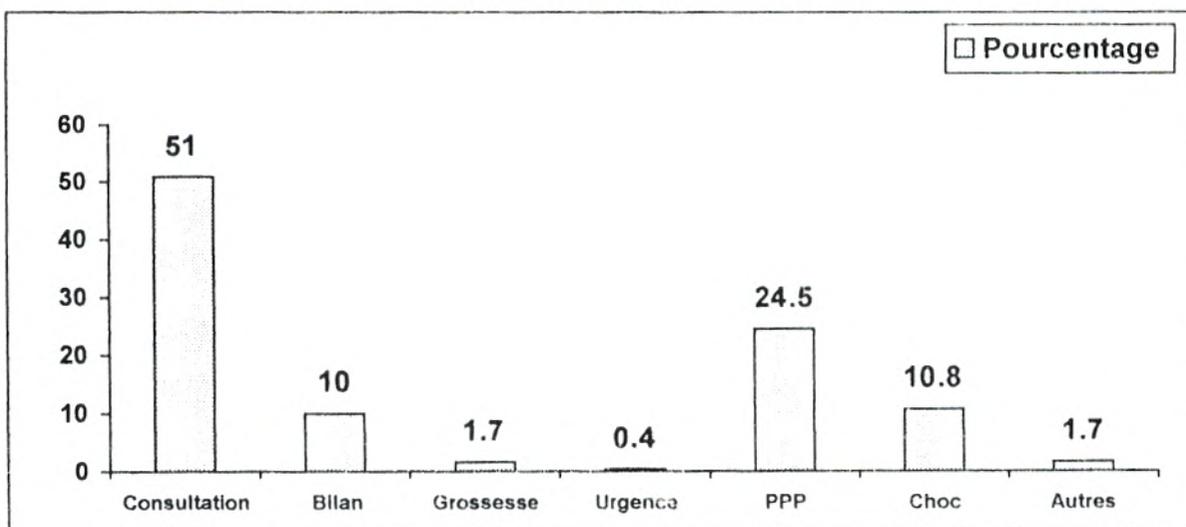


FIGURE 2 : Modes de découverte du diabète du type 2

On note que la notion de diabète familiale est présente dans plus d'un cas sur deux (56,5%). Les trois-quart des malades suivent un régime alimentaire. Cependant, ce dernier n'est suivi de façon régulière que dans un tiers des cas.

Plus de trois malades sur quatre prennent des antidiabétiques oraux. Les femmes suivent plus régulièrement leur traitement que les hommes : la différence est significative (67,2% versus 25,6%).

Les complications du diabète sont fréquentes. En effet presque un malade sur trois présente une complication de type cardiaque, rénale ou encore ophtalmologique. Notons enfin que ce dernier type de complication est le plus observé (16,4%).

La figure 2 montre que c'est au cours des consultations, que le plus de sujets sont diagnostiqués.

1.5. Caractéristiques cliniques

	Population d'étude (N = 244)			Hommes (N = 82)			Femmes (N = 162)			P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%	
Ancienneté du diabète (ans)	06,9 ± 05,8			06,1 ± 06,7			07,0 ± 05,3			0,12
HTA	81 (33,2%)			15 (18,3%)			66 (40,7%)			< 0,001
Indice de masse corporelle (I.M.C.)	27,5 ± 05,1			26,4 ± 03,9			28,0 ± 05,6			0,05
Statut pondéral										
<i>Poids normal</i> (IMC < 27) kg/m ²	118 (48,4%)			72 (87,8%)			46 (28,3%)			0,08
<i>Excès de poids</i> (27 ≤ IMC < 30) kg/m ²	110 (45,0%)			36 (43,9%)			74 (45,6%)			0,88
<i>Obésité</i> (IMC ≥ 30) kg/m ²	052 (21,3%)			26 (31,7%)			26 (16,0%)			0,19
⊗ <i>Stade II</i> (IMC : 30 - 35) kg/m ²	038 (15,5%)			15 (18,3%)			023 (14,2%)			0,40
⊗ <i>Stade III</i> (IMC > 35) kg/m ²	023 (09,4%)			00 (00,0%)			23 (14,2%)			-

TABLEAU 5 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude

L'analyse des caractéristiques cliniques montre une fréquence élevée de l'hypertension artérielle chez les diabétiques : en effet un malade sur trois est hypertendu.

Cette prévalence est significativement plus élevée chez les femmes (40,7% chez les femmes versus 18,3% chez les hommes).

L'ancienneté du diabète est en moyenne de 6,9 ans chez l'ensemble des diabétiques. Elle est presque identique dans les deux sexes.

L'analyse de l'indice de masse corporelle montre que tous les diabétiques présentent un surplus pondéral ($27 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$). Cet indice est nettement plus élevé chez les femmes (la différence est à la limite de la signification).

L'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) touche un diabétique sur quatre (21,3%).

II. ETUDE ANALYTIQUE (Etude de la rétinopathie diabétique)

II.1. Rétinopathie diabétique en fonction du sexe

	Population d'étude (N = 244)			Hommes (N = 82)			Femmes (N = 162)			P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%	
Fond d'œil normal	160		(65,6%)	56		(68,3%)	104		(64,2%)	0,52
Rétinopathie diabétique	84		(34,4%)	26		(31,7%)	58		(35,8%)	0,52
- débutante	56		(23,0%)	16		(19,5%)	40		(24,7%)	0,24
- proliférante	28		(11,5%)	10		(12,2%)	18		(11,1%)	0,80

TABLEAU 6 : Prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction du sexe

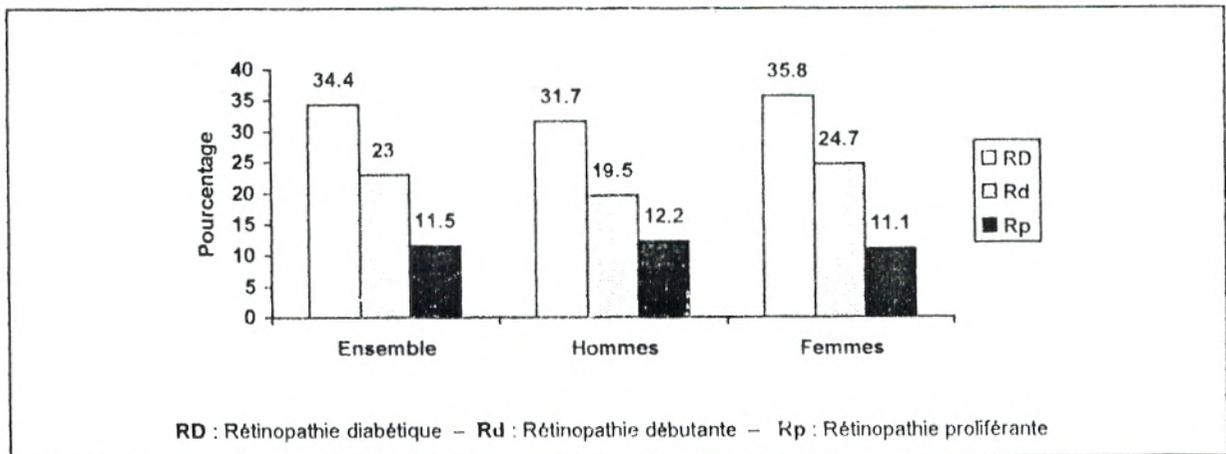


FIGURE 3 : Prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction du sexe

La prévalence de la rétinopathie est de 34,4% chez les diabétiques, celle ci est de 23,0% pour la rétinopathie débutante et de 11,5% pour la rétinopathie proliférante. Cependant ces prévalences sont comparables en fonction du sexe.

II.2. Rétinopathie diabétique en fonction de l'âge

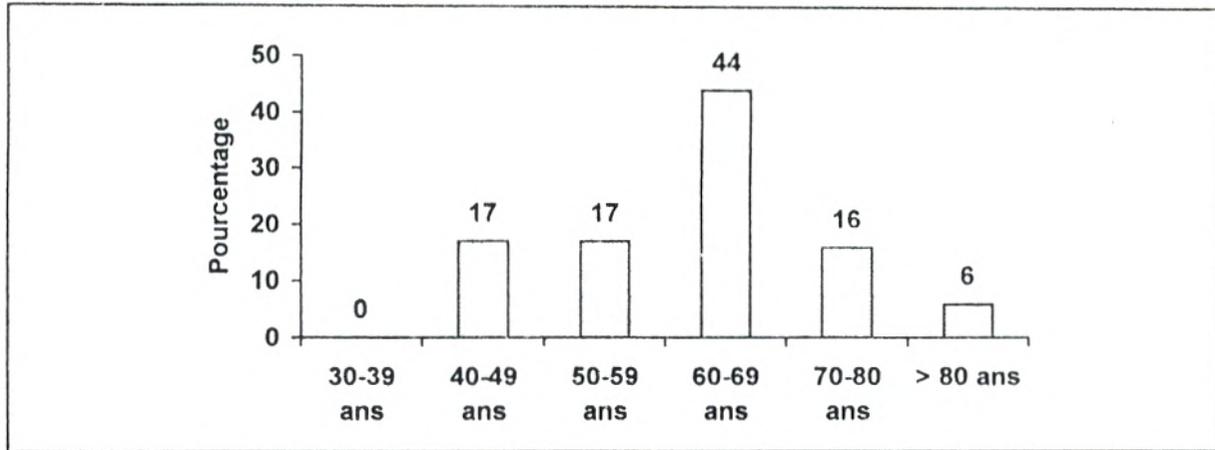


FIGURE 4 : *Distribution de la rétinopathie diabétique en fonction de l'âge*

La distribution de la fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'âge montre que cette dernière commence à apparaître après l'âge de 40 ans, tout en étant plus fréquente entre 60 et 69 ans. Aussi, on note une décroissance après l'âge de 70 ans.

II.3. Rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète

II.3.1. Rétinopathie diabétique (tous stades confondus) en fonction de l'ancienneté du diabète

Anc. du diab. / Type de F.O.	0 – 4 ans	5 – 9 ans	10 – 14 ans	15 – 19 ans	≥ 20 ans
Normal	72 (75,0%)	51 (66,2%)	28 (58,3%)	07 (53,8%)	02 (20,0%)
Pathologique	24 (25,0%)	26 (33,7%)	20 (41,6%)	06 (46,1%)	08 (80,0%)
Total	96	77	48	13	10

Anc. du diab. : Ancienneté du diabète

TABLEAU 7 : *Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète*

Type de F.O.	Anc. du diab.	0 – 4 ans	
		0 – 1 an	2 – 4 ans
Normal		42 (80,7%)	30 (68,2%)
Pathologique		10 (19,2%)	14 (31,8%)
Total		52	44

Anc. du diab. : Ancienneté du diabète

TABLEAU 8 : Fréquence de la rétinopathie diabétique durant les quatre premières années du diabète

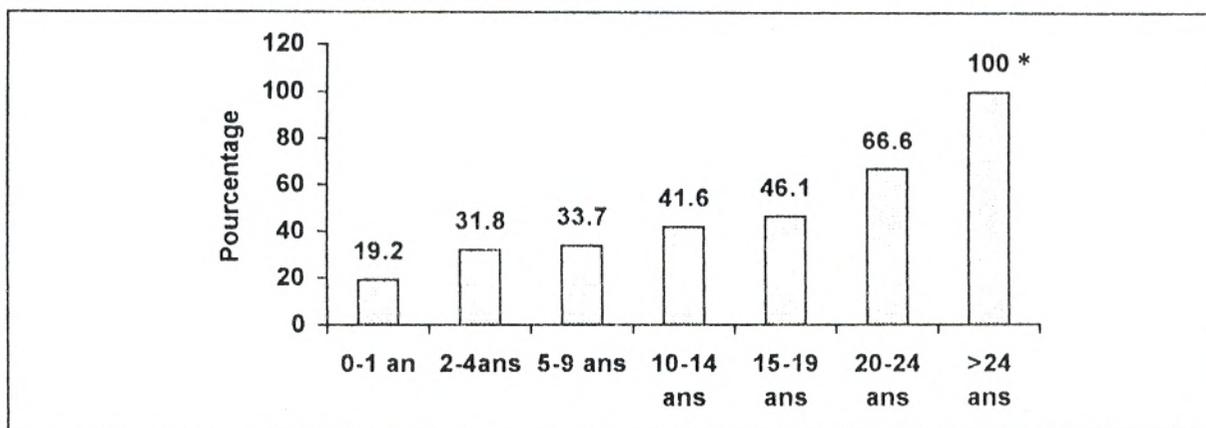


FIGURE 5 : Distribution de la fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète (*p < 0,013)

Il est à préciser que les diabétiques de type 2 atteints de rétinopathie diabétique ont une ancienneté moyenne de diabète de $(8,71 \pm 7,0)$ ans.

Le tableau 7 et la figure 5 révèlent que la fréquence de la rétinopathie diabétique augmente proportionnellement à l'ancienneté du diabète. Cependant, on observe qu'un diabétique sur cinq est déjà atteint d'une rétinopathie un an après la découverte de son diabète. On observe que les deux-tiers des diabétiques présentent une rétinopathie à partir de vingt ans d'ancienneté du diabète.

II.3.2. Rétinopathie diabétique débutante et proliférante en fonction de l'ancienneté du diabète

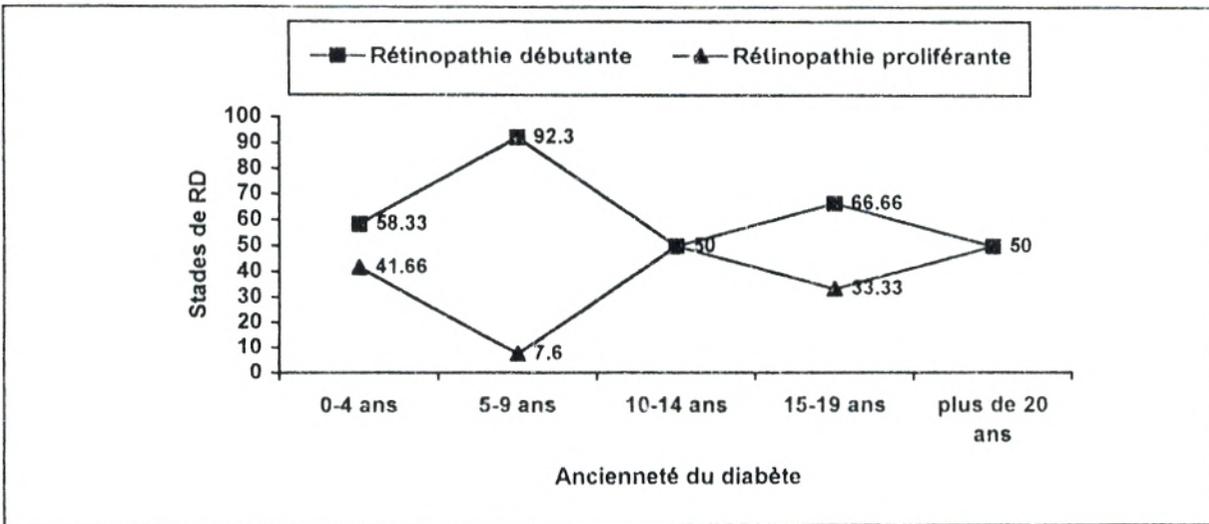


FIGURE 6 : *Prévalence des différents stades de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète*

La prévalence de la rétinopathie diabétique (débutante ou proliférante) augmente significativement en fonction de l'ancienneté du diabète.

II.3.3. Rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète et du sexe

Anc du diab \ Sexe	0 – 4 ans	5 – 9 ans	10 – 14 ans	15 – 19 ans	≥ 20 ans
Femmes	16 (66,0%)	20 (76,9%)	14 (70,0%)	4 (66,0%)	04 (50,0%)
Hommes	08 (33,0%)	6 (23,0%)	6 (30,0%)	2 (33,3%)	04 (50,0%)
Total	24	26	20	6	08

TABLEAU 9 : *Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète et du sexe*

II.4. Moyennes des paramètres biologiques (biochimiques et hématologiques) en fonction du type de fond d'œil :

Paramètres		FO : Normal	FO : Rd	FO : Rp	P
Glycémie (g/l)	T	(2,25 ± 0,80)	(2,40 ± 0,80)	(2,23 ± 0,66)	0,45
	F	(2,41 ± 0,80)	(2,47 ± 0,78)	(2,12 ± 0,55)	0,26
	H	(1,97 ± 0,71)	(2,23 ± 0,86)	(2,44 ± 0,81)	0,12
Cholestérol (g/l)	T	(2,04 ± 0,40)	(2,20 ± 0,57)	(2,38 ± 1,04)	0,11
	F	(2,06 ± 0,41)	(2,30 ± 0,60)	(2,70 ± 1,14)	< 0,001
	H	(2,01 ± 0,47)	(1,92 ± 0,38)	(1,75 ± 0,33)	0,22
Triglycérides (g/l)	T	(1,40 ± 0,62)	(1,46 ± 0,67)	(1,61 ± 1,14)	0,86
	F	(1,49 ± 0,62)	(1,48 ± 0,61)	(1,81 ± 1,37)	0,95
	H	(1,24 ± 0,60)	(1,43 ± 0,80)	(1,27 ± 0,35)	0,79
HDL _{total} (g/l)	T	(0,43 ± 0,12)	(0,48 ± 0,11)	(0,47 ± 0,20)	0,01
	F	(0,45 ± 0,13)	(0,50 ± 0,11)	(0,53 ± 0,25)	0,05
	H	(0,40 ± 0,10)	(0,42 ± 0,10)	(0,40 ± 0,07)	0,69
HDL _{triglycéride} (g/l)	T	(0,23 ± 0,06)	(0,26 ± 0,08)	(0,25 ± 0,43)	0,08
	F	(0,24 ± 0,06)	(0,27 ± 0,07)	(0,26 ± 0,22)	0,03
	H	(0,22 ± 0,06)	(0,23 ± 0,11)	(0,24 ± 0,04)	0,51
LDL _{total} (g/l)	T	(1,09 ± 0,50)	(1,35 ± 0,38)	(1,30 ± 1,19)	0,01
	F	(1,11 ± 0,54)	(1,42 ± 0,34)	(2,04 ± 1,29)	0,006
	H	(1,06 ± 0,50)	(1,13 ± 0,38)	(0,57 ± 0,38)	0,01
LDL _{triglycéride} (g/l)	T	(0,45 ± 0,28)	(1,17 ± 0,84)	(0,52 ± 0,39)	0,09
	F	(0,47 ± 0,29)	(1,22 ± 0,73)	(0,56 ± 0,31)	0,10
	H	(0,41 ± 0,28)	(1,18 ± 0,84)	(0,52 ± 0,31)	0,08
Urée (g/l)	T	(0,32 ± 0,16)	(0,31 ± 0,07)	(0,33 ± 0,05)	0,52
	F	(0,32 ± 0,19)	(0,32 ± 0,07)	(0,32 ± 0,04)	0,54
	H	(0,32 ± 0,07)	(0,30 ± 0,07)	(0,34 ± 0,07)	0,50
Créatinine (mg/l)	T	(9,80 ± 2,12)	(9,71 ± 2,34)	(14 ± 12,52)	0,02
	F	(9,57 ± 2,15)	(9,60 ± 2,55)	(16,3 ± 15,24)	0,003
	H	(10,33 ± 1,9)	(9,81 ± 1,70)	(9,81 ± 1,16)	0,50

p < 0,05 : Différence significative. T : Total ; H : Homme ; F : Femme ; Rd : Rétinopathie débutante ; Rp : Rétinopathie proliférante.

TABLEAU 10 : Moyennes des paramètres biochimiques en fonction du type de fond d'œil

Paramètres		FO : Normal	FO : Rd	FO : Rp	p
Plaquettes ($10^3/mm^3$)	T	(248 ± 85,71)	(207 ± 64,97)	(248 ± 8,22)	0,01
	F	(267 ± 88,77)	(209,9±61,18)	(250,1±72,53)	0,005
	H	(212,5±66,70)	(197 ± 78,4)	(245,1 ± 96,2)	0,40
Fibrinogène (g/l)	T	(3,044 ± 0,80)	(2,96 ± 0,79)	(3,54 ± 0,94)	0,03
	F	(3,10 ± 0,83)	(3,15 ± 0,83)	(3,61 ± 1,09)	0,12
	H	(2,91 ± 0,74)	(2,54 ± 0,48)	(3,42 ± 0,60)	0,02
TP (%)	T	(95,13±10,33)	(96,98 ± 7,2)	(96,65 ± 8,90)	0,41
	F	(95,31 ± 9,50)	(97,2 ± 8,00)	(95,23±11,79)	0,54
	H	(94,79 ± 11,8)	(96,4 ± 4,64)	(98,5 ± 2,41)	0,57
TCK (secondes)	T	(28,8 ± 2,08)	(29,03 ± 2,32)	(29,25 ± 2,28)	0,64
	F	(28,8 ± 1,93)	(28,9 ± 2,21)	(29,1 ± 2,70)	0,89
	H	(28,8 ± 2,37)	(29,37 ± 2,6)	(29,4 ± 1,57)	0,59
VS (mm/h)	T	(11,1 ± 9,40)	(11,2 ± 9,20)	(14,1 ± 9,50)	0,37
	F	(12,3 ± 9,4)	(12,0 ± 8,20)	(18,5 ± 9,00)	0,05
	H	(8,80 ± 8,90)	(9,2 ± 11,7)	(6,2 ± 3,2)	0,93

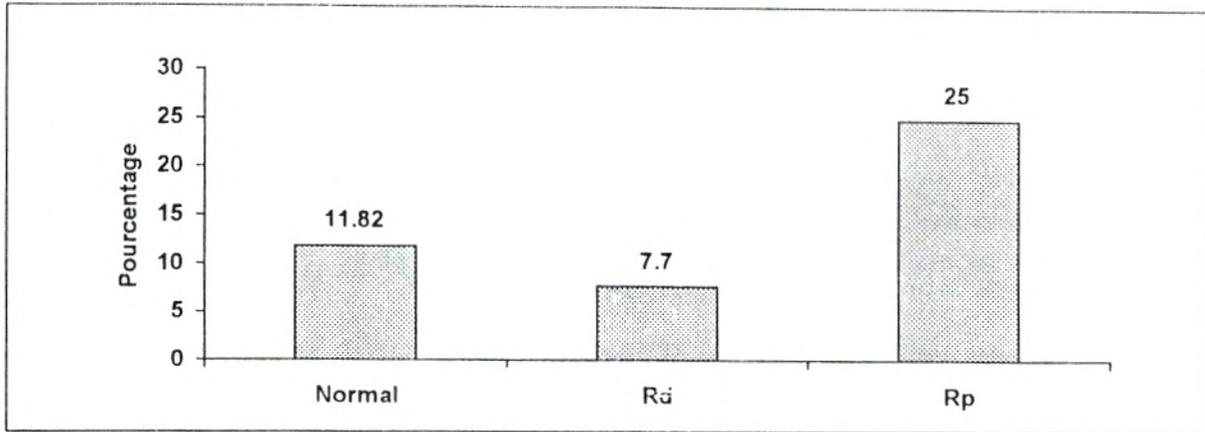
p < 0,05 : Différence significative. T : Total ; H : Homme ; F : Femme ; Rd : Rétinopathie débutante ; Rp : Rétinopathie proliférante

TABLEAU 11 : Moyennes des paramètres hématologiques en fonction du type de fond d'œil

L'analyse des paramètres biologiques (biochimiques et hématologiques) en fonction des stades de rétinopathie diabétique (classification DRS et ETDRS) de la rétinopathie diabétique ne montre pas de différence significative sauf pour le taux de cholestérol total qui est significativement plus élevé chez les femmes présentant une rétinopathie proliférante.

Le taux d'HDL_{total} diffère significativement en fonction du type de fond d'œil. En effet, il est significativement plus élevé chez les diabétiques atteints de rétinopathie (débutante ou proliférante). La même tendance est observée pour les taux des LDL_{total} et ceci quelque soit le sexe et les taux des HDL triglycérides chez les femmes.

Par ailleurs, nous avons exploré la fonction rénale par le dosage de l'urée et de la créatinine sanguine. On observe alors une créatinémie significativement plus élevée chez les chez l'ensemble des malades présentant une rétinopathie de type proliférante. La même tendance est observée chez les femmes. Enfin, les taux de plaquettes sanguines et de fibrinogène diffèrent significativement en fonction des stades de rétinopathie.

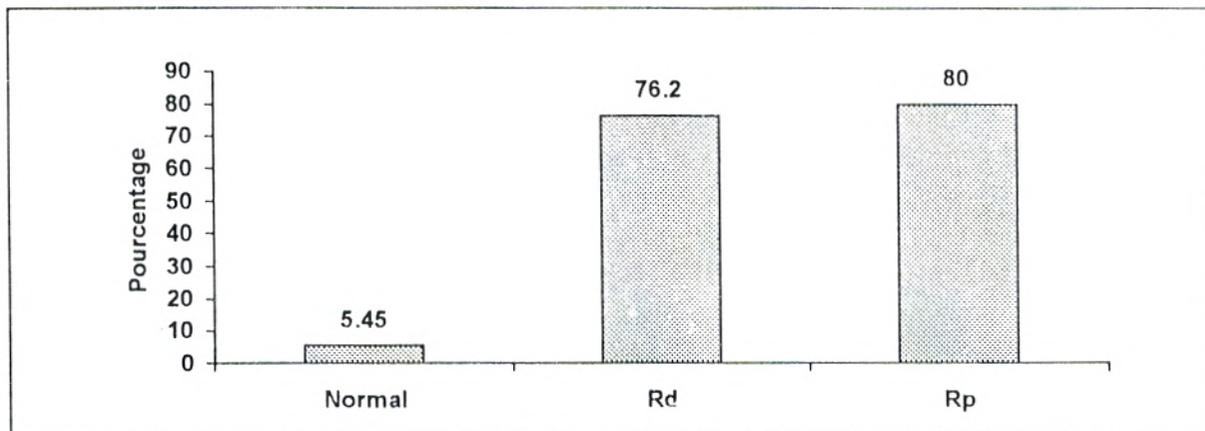


Rd : Rétinopathie débutante ; Rp : Rétinopathie proliférante

FIGURE 8 : Fréquence des sujets ayant un D-Di test positif en fonction des différents types de fond d'œil (normal, Rd et Rp)

Un diabétique sur quatre ayant une rétinopathie proliférante présente un D-Di test positif, signe d'une activation de la coagulation.

Cette fréquence est plus faible chez les sujets ayant une rétinopathie débutante ou un fond d'œil normal.



Rd : Rétinopathie débutante ; Rp : Rétinopathie proliférante

FIGURE 9 : Fréquence des sujets ayant des agrégats plaquettaires en fonction des différents types de fond d'œil (normal, Rd et Rp)

La fréquence des diabétiques ayant une rétinopathie débutante ou proliférante et présentant des agrégats plaquettaires, est significativement plus élevée par rapport aux sujets dont le fond d'œil est normal.

II.5. Comparaison entre les différents stades de rétinopathie diabétique (classification DRS et ETDRS de la rétinopathie diabétique)

Facteurs dépassants le seuil de pathologie	Rd N = 56	Rp N = 28	OR	Intervalles de confiance	p
HTA (Oui)	26 (46,4%)	15 (53,5%)	0,75	0,27 – 2,05	0,53
Age du malade (> 63 ans)	29 (51,7%)	10 (35,7%)	0,52	0,18 – 1,46	0,16
Découverte du Diabète (≤ 1 an)	52 (92,8%)	22 (78,5%)	0,28	0,06 – 1,30	0,05
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²)	14 (25,0%)	6 (21,4%)	0,82	0,23 – 2,68	0,71
Excès de poids (27 ≤ IMC < 30)	52 (92,8%)	22 (78,5%)	0,28	0,06 – 1,30	0,058
Sexe : Féminin	40 (71,4%)	18 (64,2%)	0,72	0,24 – 2,13	0,50
Tabac (Oui)	02 (3,57%)	04 (14,2%)	0,22	0,03 – 1,58	0,07
Pas de régularité dans le traitement	15 (26,7%)	05 (17,8%)	0,59	0,16 – 2,09	0,36
Pas de régime alimentaire	49 (87,5%)	21 (75,0%)	0,43	0,11 – 1,60	0,14
Pratique de la marche (Oui)	34 (60,7%)	14 (50,0%)	0,76	0,47 – 0,83	0,70
Glycémie (≥ 1,26 g/l)	54 (96,4%)	26 (92,8%)	0,48	0,04 – 5,22	0,47
Cholestérol (> 2,00 g/l)	31 (55,3%)	18 (64,28%)	1,45	0,51 – 4,15	0,43
Triglycérides (> 1,50 g/l)	22 (39,2%)	12 (42,8%)	1,16	0,41 – 3,24	0,75
HDL _{total} (< 0,50 g/l)	33 (58,9%)	22 (78,5%)	2,56	0,80 – 8,45	0,07
LDL _{total} (> 1,30 g/l)	29 (51,7%)	06 (21,4%)	0,25	0,08 – 0,80	0,008
LDL _{triglycéride} (> 0,65 g/l)	52 (92,87%)	22 (78,5%)	0,28	0,06 – 1,30	0,05

Facteurs dépassants le seuil de pathologie	Rd N = 56	Rp N = 28	OR	Intervalles de confiance	p
HDL _{triglycéride} (> 0,15 g/l)	48 (85,7%)	16 (57,14%)	0,22	0,07 – 0,93	0,002
Urée (> 0,50 g/l)	09 (16,0%)	02 (7,14%)	0,40	0,05 – 2,25	0,25
Créatinine (> 14 mg/l)	02 (3,57%)	02 (7,14%)	2,08	0,19 – 22,57	0,47
Agrégabilité plaquettaire (+)	46 (82,0%)	24 (85,7%)	1,30	0,32 – 5,64	0,68
D-Di test (+)	32 (57,0%)	22 (78,5%)	2,75	0,87 – 9,80	0,054
Temps de Prothrombine (TP < 70%)	02 (3,57%)	06 (21,4%)	7,36	1,18 – 58,54	0,008
Fibrinogène (> 4,00 g/l)	04 (7,10%)	02 (7,14%)	1	0,12 – 7,11	1

p < 0,05 : Différence significative. Rd : Rétinopathie débutante ; Rp : Rétinopathie proliférante

TABLEAU 12 : Comparaison entre les différents stades de rétinopathie diabétique (classification DRS et ETDRS de la rétinopathie diabétique)

L'étude comparative des paramètres biologiques dépassant le seuil normal et des facteurs cliniques pathologiques, en fonction du stade de rétinopathie diabétique ne montre pas de différence significative sauf pour le LDL_{total} (p = 0,008), HDL_{triglycéride} (p = 0,02) et le temps de prothrombine (p = 0,008).

II.6. Analyse univariée

II.6.1. Facteurs de risque biochimiques

Facteurs de risque (présence)	Population d'étude (N=244)			Cas (N = 84)			Témoins (N = 160)			OR	Intervalles de confiance	P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%			
Glycémie ≥ 1,26g/l	218 (89,3%)			80 (95,2%)			138 (86,2%)			3,19	0,98–11,5	0,03
Cholestérol > 2 g/l	54 (22,1%)			25 (29,7%)			29 (18,1%)			1,91	0,98 – 3,73	0,04
Triglycérides > 1,50 g/l	94 (38,5%)			35 (41,6%)			59 (36,8%)			1,22	0,68 – 1,22	0,46
HDL _{total} < 0,50 g/l	189 (77,4%)			55 (65,4%)			134 (83,7%)			0,37	0,19 – 0,72	0,001
HDL _{triglycérides} > 0,15 g/l	48 (19,6%)			08 (09,5%)			40 (25,0%)			0,33	0,13 – 0,80	0,006
LDL _{total} > 1,30 g/l	79 (32,3%)			35 (41,6%)			44 (27,5%)			1,88	1,03 – 3,43	0,02
LDL _{triglycérides} > 0,65 g/l	06 (2,45%)			04 (4,76%)			02 (1,25%)			0,20	0,02 – 1,46	0,05
Urée > 0,50 g/l	1 (0,40%)			0 (0,00%)			1 (0,62%)			-	-	-
Créatinine > 14 mg/l	4 (1,63%)			4 (4,76%)			0 (0,00%)			-	-	-

p < 0,05 : Différence significative.

TABLEAU 13 : Facteurs de risque biochimiques de la rétinopathie diabétique

Nous avons analysé un certain nombre de variables biologiques en fonction de la rétinopathie diabétique. Ces paramètres ont été recodés en deux modalités selon leurs valeurs seuils établies par les normes internationales.

Les cas sont définis comme étant tous diabétiques présentant une rétinopathie diabétique (quelque soit son stade) et les témoins tous ceux qui sont indemnes de cette affection.

Les résultats montrent que le risque de rétinopathie est significativement multiplié par trois chez les diabétiques présentant une glycémie pathologique ($\geq 1,26$ g/l), par deux chez les hypercholestérolémiques (> 2 g/l), enfin par deux chez ceux dont un LDL_{total} est supérieur à 1,30 g/l.

II.6.2. Facteurs de risque hématologiques

Facteurs de risque (présence)	Population d'étude (N=244)			Cas (N = 84)			Témoins (N = 160)			OR	Intervalles de confiance	P
	n	σ	%	n	σ	%	n	σ	%			
Agrégabilité plaquettaire (+)	126		(51,6%)	70		(83,3%)	56		(35,0%)	9,29	4,57 – 19,14	$< 10^{-3}$
D - Di test (+)	133		(54,5%)	55		(65,4%)	78		(48,75%)	1,99	1,11 – 3,60	0,01
TP < 70%	13		(5,32%)	8		(9,50%)	5		(3,12%)	3,26	0,92 – 1,07	0,03
Fibrinogène > 4 g/l	12		(4,90%)	06		(7,10%)	06		(3,75%)	1,97	0,54 – 7,27	0,24

p < 0,05 : Différence significative.

TABLEAU 14 : Facteurs de risque hématologiques de la rétinopathie diabétique

Rappelons que l'agrégabilité plaquettaire a été appréciée qualitativement en utilisant le microscope optique. Deux catégories (normale et pathologique) ont été différenciées en fonction de la présence ou non d'agrégats. Nos résultats montrent que le risque de rétinopathie diabétique est significativement multiplié par 9,3 chez les diabétiques présentant des agrégats plaquettaires ($p < 0,001$).

Par ailleurs, la fibrinolyse a été explorée en utilisant le D- Di Test. En analyse brute, le risque de rétinopathie est multiplié par 2 ($p = 0,01$) chez les diabétiques dont le D-Di Test est positif.

II.6.3. Facteurs de risque cliniques

Facteurs de risque (présence)	Population d'étude (N=244)		Cas (N = 84)		Témoins (N = 160)		OR	Intervalles de confiance	p
	n	σ %	n	σ %	n	σ %			
Ancienneté du diabète ≤ 1 an	115 (47,1%)		41 (48,8%)		71 (44,3%)		1,38	0,93 – 1,34	0,23
Age > 56 ans	119 (48,7%)		52 (62,0%)		67 (41,8%)		2,26	1,26 – 4,04	< 0,003
Sexe : Féminin	162 (66,3%)		58 (69,0%)		104 (65,0%)		1,20	0,45 – 1,53	0,52
Obésité IMC ≥ 30	61 (25,0%)		20 (23,8%)		41 (25,6%)		0,91	0,47 – 1,76	0,75
Tabac (Oui)	16 (06,5%)		6 (07,1%)		10 (06,2%)		0,87	0,27–2,83	0,70
Alcool (Oui)	02 (0,81%)		00 (0,00%)		02 (1,25%)		-	-	-
Pratique de la marche (Non)	85 (34,9%)		36 (42,8%)		49 (30,6%)		0,59	0,33 – 1,07	0,07
Pas de régularité dans le traitement	195 (79,9%)		73 (87,0%)		122 (76,2%)		1,14	0,59 – 2,19	0,67
Pas de régime Alimentaire	184 (75,4%)		62 (73,8%)		122 (76,2%)		1,14	0,59 – 2,19	0,67
HTA (Oui)	81 (33,1%)		41 (48,8%)		40 (25,0%)		2,86	1,57 – 5,23	< 0,001

p < 0,05 : différence significative

TABLEAU 15 : Facteurs de risque cliniques de la rétinopathie diabétique

Les analyses univariées montrent que l'hypertension artérielle multiplie le risque de rétinopathie par trois, alors que l'âge la multiplie par 2,5. Par contre les autres variables (obésité, tabac, sédentarité, irrégularité dans la prise médicamenteuse, mauvais régime alimentaire, sexe féminin) ne semblent pas être des facteurs de risque de la rétinopathie.

II.7. Analyse multivariée (analyse de régression logistique)

Variables explicatives	OR	β	$s\beta$	Z	$p > z $	IC 95% (OR)
Tabac	5,48	1,70	0,61	2,76	0,006	1,64 – 18,3
Cholestérol	4,52	1,50	0,32	4,66	<0,001	2,39 – 8,52
Fibrinogène	4,24	1,44	0,34	4,14	<0,001	2,14 – 8,41
Agrégabilité Plaquettaire	2,95	1,08	0,47	2,30	0,02	1,17 – 7,43
D-Di Test	2,40	0,87	0,52	1,67	0,09	0,86 – 6,69
Sexe	2,27	0,82	0,31	2,64	0,008	1,23 – 4,19
Glycémie	2,02	0,70	0,48	1,46	0,14	0,78 – 5,23
Ancienneté du diabète	1,51	0,41	0,37	1,12	0,26	0,73 – 3,15
Age	1,28	0,24	0,42	0,59	0,55	0,56 – 2,92
HTA	0,88	-0,11	0,44	-0,26	0,79	0,36 – 2,14

TABLEAU 16 : Modèle 1

Les paramètres introduits sont les variables explicatives (ou indépendantes) : agrégabilité plaquettaire, âge (recodé en deux modalités), hypertension artérielle (présence ou absence), ancienneté du diabète (recodé en deux modalités à partir de la valeur seuil d'un an), LDL_{total} , fibrinogène, la sédentarité et le sexe.

Variabes explicatives	OR	β	$s\beta$	z	$p > z $	IC 95% (OR)
Agrégabilité Plaquettaire	15,6	2,7	0,41	6,61	< 0,001	6,92 – 35,3
HTA	4,8	1,5	0,39	4,02	< 0,001	2,25 – 10,5
Sédentarité	2,9	1,0	0,37	2,84	0,004	0,16 – 0,72
Age	2,7	1,0	0,36	2,79	0,005	1,35 – 5,66
Ancienneté du diabète	2,6	0,9	0,47	2,02	0,04	1,03 – 6,60
LDL _{total}	1,9	0,6	0,38	1,76	0,04	0,92 – 4,23
Sexe	0,7	-0,32	0,39	-0,80	0,40	0,33 – 1,55
Fibrinogène	6,8	1,9	0,8	2,38	0,01	1,40 – 33,5

TABLEAU 17 : *Modèle final*

De ce modèle, on ressort les variables les plus discriminantes ayant un effet indépendant sur le risque de rétinopathie : agrégabilité plaquettaire (OR = 15,6), le fibrinogène (OR = 6,8), l'HTA (OR = 4,8), l'âge (OR = 2,7) et LDL_{total} (OR = 1,9). La vraisemblance maximale, c'est-à-dire la probabilité d'observation de l'échantillon est de : - 106,31.

Notre travail sera discuté successivement du point de vue de la méthodologie adoptée et des résultats obtenus.

I. METHODOLOGIE

L'objectif d'établir les facteurs de risque de la rétinopathie diabétique pouvait être réalisé sur un plan méthodologique au moyen d'une étude analytique ou descriptive. Nous avons opté pour ce dernier type d'enquête, c'est-à-dire pour une étude descriptive transversale, en raison de ses avantages pratiques, en particulier un délai de réalisation plus court, un nombre de sujet nécessaire plus limité et un coût moindre.

Par ailleurs, la méthode adoptée nous a permis d'analyser en transversal les différents facteurs de risque biologiques et cliniques qui peuvent être associés à la rétinopathie, à savoir les facteurs biochimiques (l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, les fractions lipoprotéiques dépassant les normes admises), les facteurs hématologiques (l'altération de l'hémostase primaire: présence d'agrégats plaquettaires, l'altération de l'hémostase secondaire appréciée par un taux bas de prothombine et un taux élevé de fibrinogène et enfin l'altération de la fibrinolyse mise en évidence par le D-Di Test).

La possibilité d'un biais résiduel a néanmoins été prise en considération dans l'analyse statistique où des ajustements sur les facteurs de confusion ou les facteurs modificateurs de l'effet ont été effectués. Des analyses multivariées ont par ailleurs permis d'étudier les interactions entre variables (facteurs de risque étudiés et les facteurs de confusion). Ces analyses nous ont permis d'établir le profil à risque biologique du diabétique de type 2 présentant une rétinopathie. De ce fait, nous avons investigué 244 diabétiques de type 2 suivis par la « Maison du Diabétique » de notre région.

Rappelons aussi que les diabétiques étudiés ne constituaient pas l'exhaustivité des diabétiques de type 2 recensés. En effet, seulement 244 malades sur les 416 ressources ont acceptés de poursuivre le protocole. Cet échantillon s'est avéré suffisant pour permettre une bonne puissance des tests statistiques.

Enfin, pour mettre en évidence les facteurs de risque de la rétinopathie, nous avons effectué une enquête transversale descriptive à visée exploratoire permettant de comparer deux groupes de sujets : les cas de diabétiques affectés par la rétinopathie et ceux qui ne le sont pas.

Contrôle des biais

Au cours de l'enquête, nous avons été confrontés à un certain nombre de difficultés liées aux mesures. En effet, pour chaque malade, nous n'avons effectué qu'un seul bilan biologique et ceci par faute de moyens. Cependant nous avons veillé à respecter un certain nombre d'impératifs techniques nécessaires pour une bonne validation des résultats obtenus. Ainsi par exemple, nous avons demandé aux malades de se soumettre à un jeûne de douze heures avant chaque prélèvement sanguin, de respecter le délai entre le temps de prélèvement et celui de la mesure des paramètres biologiques, celui-ci ne devant pas dépasser une heure, les tubes étant conservés pendant ce temps dans une glacière.

C'est posé également le problème de la fiabilité du diagnostic de la rétinopathie diabétique, pour parer à cela chaque malade a subi un fond d'œil avec au préalable une dilatation pupillaire à l'atropine. Le délai nécessaire pour une dilatation satisfaisante a été respecté. Ce fond d'œil a été pratiqué par le même ophtalmologiste.

Pour le classement de nos diabétiques, nous avons adopté pour la classification DRS (Diabetic Retinopathy Study) et ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) de la rétinopathie diabétique. En effet, celle-ci étant plus récente, permet d'évaluer les risques de façon relativement précise.

Nous avons été aussi confronté à la subjectivité du questionnaire. Sachant qu'il peut exister des difficultés de mémorisation, nous avons pris le soin de laisser pour chaque malade le temps nécessaire pour répondre à certaines questions pertinentes telles que la date du diagnostic du diabète, les antécédents familiaux et les modalités thérapeutiques adoptées.

II. RAPPEL SYNTHETIQUE DES RESULTATS

Notre étude a porté sur 244 diabétiques de type 2, répartis entre 82 hommes et 162 femmes. La moyenne d'âge de la population d'étude est de 58 ans, l'ancienneté du diabète est en moyenne de sept années.

Tous nos diabétiques présentent un surplus pondéral et plus d'un diabétique sur trois, une rétinopathie diabétique. La fréquence de cette complication augmente également proportionnellement à la durée du diabète, ce qui constitue un fait déjà établi dans plusieurs études [14]. Notons aussi que les deux-tiers des malades ayant contracté leur diabète type 2 depuis plus de vingt ans présentent une rétinopathie.

Les analyses univariées, nous ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque. Les résultats montrent que l'hypertension artérielle multiplie le risque de rétinopathie par trois, l'âge par 2,5.

D'une part ce risque est multiplié par trois chez les diabétiques ayant une glycémie pathologique ($\geq 1,26$ g/l), par deux chez les hypercholestérolémiques (> 2 g/l) et ceux ayant un LDL_{total} élevé ($> 1,30$ g/l).

D'autre part, l'agrégabilité plaquettaire multiplie ce risque par 9,3 ($p < 0,001$) et par 2 chez les diabétiques ayant un D-Di Test positif ($p = 0,01$).

Les analyses multivariées ont permis de confirmer les résultats des analyses univariées. Entre autre, elle nous ont permis d'observer que l'élévation du fibrinogène au delà du seuil pathologique constitue un facteur de risque déterminant de la rétinopathie. Enfin les diabétiques ayant un D-Di Test positif multiplie ce risque par 2.

III. DISCUSSION DES RESULTATS

III.1. Prévalence de la rétinopathie diabétique

Notre étude nous a permis de mesurer la prévalence de la rétinopathie : celle ci est de l'ordre de 34,4% ; en d'autres termes plus d'un diabétique sur trois est atteint de cette affection de l'œil. Ce constat rejoint les données de la littérature qui signalent des prévalences similaires [14]. En effet, il a été rapporté qu'environ 50 % des cas de rétinopathie diabétique menacent la vue des diabétiques type 2.

Kohner E.M. et Coll [14] ont effectué une méta - analyse sur les données de la prévalence de la rétinopathie chez les diabétiques (type 1 et 2), ils ont observé qu'elle varie en fonction des populations, en effet celle ci passe de 10,2% aux USA à 80% en Finlande.

Par ailleurs, un diabétique sur dix présente une rétinopathie proliférante ce qui semble être une faible proportion par rapport à celle notée dans la littérature qui est de 25 %. Cette différence peut s'expliquer par l'effet de l'ancienneté du diabète et les différences entre populations [14].

III.2. Facteurs de risque de la rétinopathie diabétique

III.2.1. Facteurs de risque biologiques

III.2.1.1. L'agrégabilité plaquettaire

Nous avons analysé l'agrégabilité plaquettaire en utilisant une technique qui consiste à effectuer au préalable un frottis sanguin afin d'apprécier qualitativement la morphologie des cellules plaquettares sous microscope optique.

Toutefois les analyses univariées et multivariées ont bien montré une forte association entre la rétinopathie diabétique et l'agrégabilité plaquettaire. Ce résultat laisse suggérer que

cette dernière constitue bien un facteur de risque important de la rétinopathie diabétique.

Cependant sur un plan méthodologique, cette approche plutôt qualitative devrait être validée par une technique de référence utilisant un agrégomètre permettant de déterminer la sensibilité et la spécificité de notre technique.

Par ailleurs, se pose alors la question de savoir quels sont les mécanismes sous-jacents ? La relation permettant d'expliquer ce lien peut trouver son fondement physiopathologique par les faits suivants :

- Un déséquilibre dans la production de la prostacycline (antiagrégante) et de la thromboxane A₂ (proagrégante) induit par l'hyperglycémie, entraînent une activation des plaquettes (entre autre leur agrégation) et participent ainsi à la formation de microthrombus [13, 14, 82].
- Les LDL oxydées chez les diabétiques stimulent d'avantage l'agrégation plaquettaire que les LDL des non-diabétiques [13]. Il est intéressant de noter que d'une part, l'augmentation de la concentration des LDL peut s'observer bien avant le diabète et que d'autre part, on assiste au cours de cette pathologie (diabète) à des modifications qualitatives des LDL, allongeant leur demie vie et les exposant ainsi davantage au phénomène d'oxydation.
- Selon GANDA O.P. et Coll, le taux plasmatique de fibrinogène est élevé chez les diabétiques du type 2. Par ailleurs, des chercheurs ont mis en évidence que le fibrinogène facilite l'agrégation plaquettaire [17].

En conséquence, nous pouvons considérer, à travers nos résultats et leur confrontation aux données physiopathologiques, l'hyperagrégabilité plaquettaire comme un indicateur pertinent de la rétinopathie des diabétiques de type 2.

III.2.1.2. Le fibrinogène

Plusieurs études ont déjà montré que le fibrinogène plasmatique est un facteur de risque vasculaire indépendant [2]. De l'ensemble de nos résultats, il ressort que le fibrinogène constitue un facteur déterminant associé significativement à la rétinopathie ; il peut être considéré, par conséquent, comme un facteur prédictif de la survenue de cette complication.

Sur un plan physiopathologique, cette association peut s'expliquer comme suit :

L'hyperfibrinogénémie, conséquence d'un manque d'insuline ou d'une résistance à celle-ci [84], s'accompagne d'une augmentation de la formation de fibrine comme en témoignent ses produits de dégradation [85, 86, 87]. La fibrine soluble ou le fibrinogène intact

facilitent l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, la fibrine modifie, d'une part la perméabilité de l'intima et d'autre part induit la sécrétion du facteur de WILEBRAND par l'endothélium, et entraîne donc une hyper-adhésivité plaquettaire, contribuant à la formation des thromboses [81]. Il est important de signaler ainsi que ces anomalies sont partiellement réversibles après amélioration du contrôle glycémique [14, 88].

III.2.1.3. Altérations de l'hémostase secondaire

Nous avons observé que 5 % des diabétiques présentent un taux de prothrombine pathologique (TP < 70 %). Cette fréquence est trois fois plus élevée chez les sujets atteints de rétinopathie. Un tel constat peut être expliqué par l'altération de l'hémostase secondaire plus marqué chez les diabétiques présentant une rétinopathie. En effet, la littérature rapporte qu'il existe une augmentation plasmatique du Facteur VII chez ces malades [13], une glycolysation de la fibrine et du fibrinogène accentuant la coagulabilité [2], ainsi qu'une réduction de l'activité de certains inhibiteurs de la coagulation comme l'anti-thrombine III, ou encore la plasmine secondaire suite à leur glycosylation non enzymatique [14].

III.2.1.4. Cholestérol

L'analyse de régression logistique a permis de montrer que le cholestérol total constitue un facteur déterminant associé à la rétinopathie diabétique. En effet le risque de cette affection est multiplié par 4,5 pour un taux de cholestérol pathologique. Il s'agit donc d'un facteur de risque important. Par comparaison aux données de la littérature, trois études sur sept rapportent des résultats similaires [14]. De même, il a été montré chez le diabétique une relation positive entre l'hypercholestérolémie et l'évolution de la rétinopathie diabétique [14, 62]. Ce lien pourrait s'expliquer sur un plan physiopathologique par l'augmentation de la diffusion du contenu intra-vasculaire à partir de vaisseaux rétiniens notamment de lipides dérivés du cholestérol qui n'auraient pas été réabsorbés [14].

III.2.1.5. LDL_{total}

Les analyses statistiques ont montré une association à la limite de la signification ($p = 0,04$) entre l'élévation du LDL_{total} et la rétinopathie diabétique. En effet, le diabétique est caractérisé par une dyslipidémie associant une augmentation des LDL_{total} [2] qui s'associe à la rétinopathie [14]. En effet ces lipoprotéines traversent la paroi capillaire altérée et s'accumulent dans les couches profondes de la rétine sous la forme d'exsudats lipidiques.

L'augmentation du taux des LDL s'observe non seulement chez le diabétique de type 2

mais aussi chez le pré-diabétique :

- L'hyperinsulinémie, caractérisant l'état pré-diabétique entraîne une augmentation de la synthèse des VLDL et par conséquent une augmentation de la concentration des LDL.

- A l'intérieur d'un même organe, certaines voies métaboliques peuvent être insulino-résistantes et d'autres pas ; c'est le cas d'ailleurs de la production des VLDL au niveau du foie qui est favorisée par l'insuline. A cet effet, on aura alors une augmentation de la concentration des LDL.

- On assiste au cours du diabète de type 2 à :

- Une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase qui induit, non seulement une diminution du catabolisme des VLDL mais aussi des LDL.
- Des anomalies qualitatives des LDL. En effet, elles s'enrichissent en triglycérides. Ce phénomène réduit leur affinité pour leur récepteur à l'apo B, ce qui entraîne l'allongement de leur demi-vie, et par conséquent l'augmentation de leur concentration plasmatique.

Il est à noter que l'équilibre glycémique peut améliorer les anomalies quantitatives. Cependant les études les mieux contrôlées suggèrent que les altérations qualitatives ne sont que partiellement corrigées [14, 61].

III.2.1.6. Triglycérides

Notre étude ne montre pas de lien entre l'hypertriglycéridémie et la rétinopathie diabétique. Cette dissociation semble en contradiction avec ce qui est rapporté dans la littérature.

En effet, l'hypertriglycéridémie est observée bien avant le diabète : elle est présente chez l'insulino-résistant avec un état d'hyperinsulinémie [62], et constitue par conséquent un facteur de risque supplémentaire.

III.2.1.7. Hyperglycémie

En analyse brute, l'hyperglycémie est associée significativement à la rétinopathie; en effet le risque de cette dernière est multiplié par trois lorsque la glycémie est supérieure à la norme internationale. Cependant cette relation ne ressort pas lors des analyses multivariées. Ce résultat peut s'expliquer par l'interaction de l'hyperglycémie avec d'autres paramètres biologiques (agrégabilité plaquettaire, Cholestérol, LDL, triglycérides, fibrinogène). Ceci semble être logique puisqu'elle est à l'origine d'anomalies affectant autant la paroi capillaire

que le sang et ses éléments figurés. En effet la toxicité de l'hyperglycémie sur la rétine est due à trois types d'anomalies:

- Anomalies métaboliques : activation de la voie des polyols avec formation du sorbitol, glycation des protéines et production accrue de radicaux libres.
- Anomalies hémodynamiques : augmentation du débit capillaire rétinien et vasodilatation généralisée du lit capillaire.
- Anomalies hémovasculaires : augmentation de la viscosité sanguine par excès de fibrinogène, hyperagrégabilité plaquettaire, diminution de la fibrinolyse et anomalies de l'équilibre des prostaglandines favorisant la vasoconstruction et l'agrégation plaquettaire [79].

S'agissant des recherches analysant la relation entre l'hyperglycémie et la rétinopathie chez les diabétiques de type 2, on dispose de très peu de données dans la littérature [122]. Nathan et Coll [123] ont suivi une cohorte de 233 sujets répartis en 185 diabétiques de type 2 âgés de 55 ans à 75 ans et 48 non diabétiques. Cette étude avait pour objectif d'établir une relation entre l'équilibre glycémique et la sévérité de la rétinopathie ainsi que l'identification des facteurs de risque de cette complication : la prévalence de la rétinopathie y est de 25 % pour la forme non proliférante , et 1,6 % pour la forme proliférante. L'équilibre glycémique et la durée d'évolution du diabète constituent des facteurs de risque de la rétinopathie.

Par ailleurs, chez les indiens Pima d'Arizona connu pour leur taux de prévalence les plus élevés, il n'a pas été rapporté de rétinopathie chez les sujets qui ont une glycémie à jeûn inférieur à 1,40 g/l et une glycémie post prandiale < 2 g/l. Par contre , la prévalence de la rétinopathie tend à augmenter pour des niveaux glycémiques plus élevés [124].

Ces dernières années, on s'intéresse beaucoup plus aux dosages de l'hémoglobine glyquée qui représente un témoin fidèle de l'équilibre glycémique pendant les deux derniers mois. L'hémoglobine glyquée est actuellement le meilleur moyen assurant un contrôle glycémique optimal pour le malade. Plusieurs études considèrent unanimement que son augmentation au delà du seuil normal (> 8%) constitue un facteur de risque significativement associé à la rétinopathie diabétique [14, 23]. Son dosage pourrait donc servir de moyen pour surveiller les malades à risque .

Il a été montré que la valeur de l'hémoglobine glyquée supérieure à 8% constitue un facteur prédictif de la survenue de la rétinopathie diabétique.

III.2.2. Facteur de risque clinique

III.2.2.1. Hypertension artérielle

L'association diabète - hypertension artérielle est fréquente. Dans le cas de notre enquête l'hypertension artérielle est retrouvée dans un tiers des cas. Cette proportion est plus faible que celle notée par Houti et Coll [117] qui ont trouvé que 48 % des diabétiques de type 2 dans la wilaya d'Oran présentaient une HTA au seuil 140-90 mmHg.

Par ailleurs, la régression logistique a montré que l'hypertension multiplie le risque de rétinopathie diabétique par cinq. Elle constitue ainsi un facteur de risque important de cette complication chez le diabétique de type 2. D'ailleurs, il existe un effet de l'HTA sur la survenue et l'évolution de la rétinopathie [66]. Plusieurs études ont noté l'effet délétère de l'élévation de la pression artérielle systolique sur l'aggravation de la rétinopathie chez le diabétique de type 2 [62]. En résumé, l'HTA joue un rôle propre dans l'élévation et l'aggravation de la rétinopathie diabétique.

III.2.3. Autres facteurs de risque

III.2.3.1. Age

Aucun diabétique ne présente une rétinopathie avant l'âge de quarante ans. Cette dernière devient fréquente à partir de la soixantaine. En effet la tranche d'âge la plus affectée par la rétinopathie se situe entre 60 et 69 ans , la prévalence est de 33,6%. Lynn JR et Coll [14] ont observé une prévalence légèrement plus élevée (40%) chez les diabétiques de la même tranche d'âge. Ce résultat est important pour la prévention car il permet d'orienter la surveillance biologique et ophtalmologique du diabétique de type 2 [14].

III.2.3.2. Sexe

La prévalence de la rétinopathie diabétique est comparable en fonction du sexe. Ceci rejoint les données de la littérature qui signale une tendance similaire [14].

III.2.3.3. Ancienneté du diabète

La prévalence et la sévérité de la rétinopathie diabétique évolue avec la durée du diabète. Ainsi la durée d'évolution du diabète constitue un facteur de risque fondamental de l'atteinte rétinienne. Nous avons observé que les deux tiers de nos malades présentent une rétinopathie à partir de vingt ans d'ancienneté du diabète. Des résultats similaires sont aussi signalées par Frank et Coll [12] mentionnant que 67% des malades présentent une rétinopathie diabétique après 16 ans d'évolution de leur maladie. De même notre étude a

révélé qu'un diabétique sur cinq présente une rétinopathie, une année après la découverte de leur maladie. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le diabète type 2 étant souvent méconnu, celui-ci peut se révéler par la rétinopathie ou être présent dès le diagnostic de celle-ci.

Toutefois, ce résultat est similaire à ceux de Broucker et Coll [79] et de Serge Halimi et Coll [4]. En effet ces auteurs ont observé que la rétinopathie étant d'emblée présente chez 10 à 29 % des patients au moment du diagnostic clinique du diabète.

III.2.3.4. La sédentarité

Notre étude a aussi montré qu'il existe une relation entre la sédentarité et le risque de rétinopathie. Les données épidémiologiques ont établi que la forte augmentation de la prévalence du diabète du type 2 est en partie liée à la sédentarité. D'ailleurs, plusieurs études d'intervention ont montré que la pratique régulière d'une activité physique pourrait prévenir la survenue d'un diabète chez des individus prédisposés et améliorer l'équilibre métabolique des diabétiques de type 2. Phénomène que l'on peut expliquer de la manière suivante :

- L'exercice améliore l'insulino – sensibilité du muscle car il augmente le nombre de transporteurs du glucose tout en favorisant la synthèse du glycogène.
De plus, l'activité musculaire accroît l'apport et l'utilisation musculaire du glucose et de l'insuline en augmentant le flux sanguin local.
- En pratique, l'exercice abaisse la glycémie du diabétique du type 2 (mais ce bénéfice est de courte durée, de 24 à 48 heures si l'activité physique n'est pas régulière).
- L'hyperinsulinémie diminue avec l'exercice.
- Avec la pratique régulière d'une activité physique, le HDL augmente et les triglycérides s'abaissent.
- L'exercice limite le caractère thrombogène du sang, diminue la pression artérielle et normalise le profil tensionnel [26].

Conclusion

*N*otre étude a révélé qu'un diabétique « de type 2 » sur trois est atteint de rétinopathie diabétique.

Un retard dans le diagnostic du diabète de type 2 est noté. En effet, un diabétique sur cinq présente une rétinopathie diabétique une année seulement après la découverte de son diabète. Ce résultat permet de mettre en évidence l'intérêt crucial d'un dépistage précoce de cette pathologie.

Par ailleurs, notre étude a permis de mettre en évidence les facteurs de risque hémostatiques et biochimiques les plus discriminants de la rétinopathie diabétique. Il s'agit de trois facteurs :

- l'agrégabilité plaquettaire ;
- le fibrinogène ;
- les LDL.

En effet plusieurs arguments plaident en faveur d'une hyperactivité plaquettaire chez les patients diabétiques, et, plus précisément d'une agrégation exagérée, induite par l'hyperglycémie, et, participant à la formation de micro-thombus.

Par ailleurs, l'hyperfibrinogénémie, conséquence d'un manque d'insuline ou d'une résistance à celle-ci, s'accompagne de l'augmentation de la fibrine. La fibrine soluble ou le fibrinogène intact facilite l'agrégation plaquettaire, contribuant ainsi à la formation des thromboses.

Enfin, plusieurs études ont démontré, que d'une part le taux des LDL est augmenté chez les diabétiques de type 2, et d'autre part l'oxydation des ces particules lipoprotéiques stimulent d'avantage l'agrégation plaquettaire.

Il est bien établi aujourd'hui, que ces anomalies sont spécifiques aux complications macrovasculaires, et ne peuvent donc pas rendre compte du mécanisme primaire de rétinopathie. Cela, n'exclut bien sûr pas que ces anomalies jouent un rôle aggravant dans la progression de la pathologie vasculaire rétinienne.

Notre étude a permis aussi de montrer que l'hypertension artérielle, la sédentarité et l'ancienneté du diabète constituent aussi des facteurs de risque associés à la rétinopathie diabétique.

Les résultats transversaux de notre étude restent à confirmer par d'autres travaux prospectifs et rétrospectifs.

Toute fois, ils peuvent servir de base pour orienter une stratégie préventive contre l'apparition et / ou l'évolution de la rétinopathie diabétique.

Cette stratégie reposera principalement sur le contrôle glycémique, mais aussi sur la surveillance du tableau biologique qui doit vérifier le taux des LDL et celui du fibrinogène.

En ce qui concerne l'agrégabilité plaquettaire, une démarche thérapeutique peut être envisagée. Elle consistera en l'administration d'anti-coagulants plaquettaires tel que l'aspirine. Cela, permettra de réduire les risques vasculaires. A cet effet, il a été d'ailleurs démontré l'effet bénéfique des anti-coagulants, principalement chez les sujets présentant une rétinopathie débutante.

Enfin, cette stratégie doit aussi permettre d'une part, un contrôle stricte des paramètres cliniques, en particulier l'hypertension artérielle et la sédentarité et d'autre part, de multiplier les contrôles ophtalmologiques, principalement lorsque le diabète est ancien.

Ces résultats incitent à traiter vigoureusement, dans le diabète de type 2 aussi bien l'hyperglycémie que l'HTA. Le bénéfice des deux thérapeutiques s'additionnent sur le plan microvasculaire car l'hyperglycémie plus l'HTA forment un double redoutable.

Les valeurs seuils définissant une augmentation du risque ne sont pas bien déterminées ; alors il est recommandé de faire :

- Une glycémie à jeûn : Elle fournit un aperçu instantané de l'équilibre glycémique
- L'hémoglobine glyquée : Elle est le reflet de cet équilibre au cours des trois mois précédents la prise de sang.
- La fructosamine : Elle est préférable à l'hémoglobine glyquée car son dosage correspond à l'ensemble des protéines glyquées du sérum.

Références Bibliographiques

- [1] RAZOUK B.
Le diabète, une pathologie nationale lourde , 2000.
- [2] PERLEMULER G., COLLIN DE L'HORTET G.
Diabète et maladie métabolique. 2^{ème} edd Masson. 1996, 17 – 20 – 30 , 153 – 155,
197 – 202.
- [3] BEN HAMOU P. Y.
Complications microvasculaires du diabète non insulino dépendant. 1995 , Grenoble.
- [4] HALIMI S., BENHAMOU P. Y.
Critères diagnostiques du diabète non insulino dépendant : Dépistage dans la
population générale. 1997 , Grenoble.
- [5] DUPAY E.
Autithrombotiques et diabète. Archives des maladies du cœur. 1996, 89, 1557 – 1559.
- [6] VISCHER U.M. , POURNARAS C.J.
Anomalies de l'hémostase et pathogénèse de la rétinopathie diabétique. 1996;10,523-526
- [7] BAGDADE J.D., BUCHUAN W.E., KUNSI T., TASKENER M.R.
Persistent abnormalities in lipoprotein composition in insulin – dependent diabetes
after intensive insulin therapy. Arteriosclerosis. 1990; 10, 232 – 239.
- [8] HOWARD B.V.
Lipoproteine metabolism in diabetes mellitus . J. lipid Res. 1987, 28 ,613 – 628.

- [9] SEKKAL F.
Aspect épidémiologique et aspects évolutifs. La revue médico – pharmaceutique N°4.
1998, 21 – 24
- [10] BESSAOUD K, BOUDRAA G., DESCHAMP I., HORS J.,
BENBOUABDELLAH M., TOUHAMI M.
Epidémiologie du diabète insulino – dépendant Juvénite en Algérie (Wilaya d’Oran).
- [11] BEZZAOUCHA, DEKKAR N.
Le diabète sucré connu à Alger : Fréquences et conséquences ; diabète et métabolisme.
1992, 18 , 229 – 235.
- [12] MOREAU Y.
Epidémiologie de la rétinopathie diabétique. In : œil et pathologie vasculaire. Paris.
1985 , 8 , 22 – 23.
- [13] GUILLAUSSEAU J.P.
Complications cardiaques et vasculaires. Diabète non insulino dépendant : Nouvelles
Acquisitions. 1998 , 25 – 26.
- [14] ORANG J.D.
Rétinopathie diabétique. Edd Masson. Paris. 1995 , 43 – 45, 55 – 65, 82.
- [15] CASABIANCA S., DE TROUCKER H., SIRVANI S.
Qu’est ce que la glycémie ? Le diabétique au quotidien N°14. 1998. 2 – 4
- [16] World health organization expert comittee on diabetes mellitus. Second report.
Technical report series 646, Who, Geneva 85.
- [17] Report of the expert committee on the diagnostic and classification diabete
Care. Vol. 20 N°7 , Juin 97, 1183 – 98
- [18] National diabetes data group. Classification and diagnosis of diabete mellitus and
other categories of glucose intolerence. Diabetes 1979; 28 : 1039 – 57

- [19] RUSLIFORTH N.B., MILLER M., BERNETT P.H.
Fasting and two hour post load glucose levels for the diagnosis of diabete. The relation ship between glucose levels and complications of diabetes in the Pima Indians. Diabetologia 1979; 16 : 373 – 9.
- [20] AI SAYEGH H.A.I., JARRET R.Y.
Oral glucose tolerance tests and the diagnosis of diabetes : results protective study based on the whitcall study. Lancet 1979; 1 : 431 – 3.
- [21] ALBERTI K.G.M.M. , ZIMMET P.Z.
for the who consultation : definition , diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. Part 1 : Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation. Diabet med 1998; 539 – 53.
- [22] HARRIS M.L. , HADDEN W.C., KNOULER W.C., BENNET P.H.
Prevalnce of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20 – 74 yr. Diabetes 1987 ; 36 : 523 – 34.
- [23] CAUCE D.R., HANSON R.L. , CHARLES M.A. et Coll
Comparison of teats for glycatedhalmoglobin and fasting and two hour plasma glucose conentrations as methods for diabetes . B2 Med J 1884 ; 308 : 1328 – 8
- [24] FINCH C.F. , ZIMMET P.A. , ALBERTI K.G.M.M.
Determining diabetes prevalence : a rational basis for the use of fasting plasma Glucose contratoires ? Diabetes Med 1990; 7 : 603 : 10
- [25] DELLUC G. , ROQUIS M.
De la préhistoire au prédiabète. Le diabétique au quotidien N° 20. 1998, 7.
- [26] VIRALLY M.
Diabete et maladie vasculaire. Diabète au quotidien , 1998 , 1 – 8.

- [27] BOYAHIA A.S.
Complications dégénératives du diabète sucré. Revue médico – pharmaceutique N°20, 1998, 25.
- [28] HALIMI S.
Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. 1993 , grenoble.
- [29] CHARBONNEL B.
Avant Propos, diabète de type 2. Revue du praticien. 2000 ; Tome 49 , 13 – 15
- [30] GERICH J.E. , VAN HAEFTEN T.
Insulin resistance versus impaired insulin secretion as the genetic basis for type 2 diabetes. *Cun open Endocrinol diabetes* 1998; 5 : 144 – 8.
- [31] KRUISZYNSKA Y.T. , OLEFSKY J.M.
Cellular and molecular mechanism of non insulindependent diabetes mellitus
J. Invest Med 1996; 44 : 413 – 28.
- [32] DOFRONZO R.A.
Pathogenesis of type 2 diabetes :metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 177 – 269.
- [33] GIRARD J.
Physiopathologie du diabète non insulinodépendant.
Med Ther 1997 : 3 (suppm 2) : 33 – 47
- [34] VELHO J., FROGUEL P.
Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young.
Eur. J. Endocrinol 1998 : 138 : 233 – 9
- [35] PORTHA B., KTORZA A.
Glucotoxicité et sécrétion d'insuline. In : journées de diabétologie de l'Hôtel – Dieu
Paris : Flammarion, 1996 : 121 – 31.

- [36] LEAHY J.L.
Impaired β -cell function with chronic hyperglycemia
“overworked β -cell” hypothesis . *Diabetes Rev* 1996 ; 4 : 298 – 319
- [37] UNGER R.H.
Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity – dependent NIDDM : Genetic and clinical
Implications . *Diabetes* 1995 ; 44 : 863 -- 70
- [38] UNGER R.H.
How obesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats .
Trends Endocrinol Metab 1997 ; 8 : 276 – 82
- [39] BERGMAN R.N.
New concepts in extracellular signaling for insulin action : the single gateway
hypothesis . *Recent Prog Horm Res* 1997 ; 52 : 359 – 85
- [40] MCGARRY J.D.
Glucose fatty acid interactions in health and disease *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : S500 –
S 504.
- [41] TAPPY L., ACHESON K.
Role of substrate competition in the pathogenesis of insulin resistance in man.
Eur J. Endocrinol 1998 ; 138 : 10 – 5
- [42] PAOLISSO G., HOWARD BV.
Role of non – esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.
Diabet Med 1998 ; 15 : 350 – 6
- [43] CHETHAM B., KAHN C.R.
Insulin action and the insulin signaling network . *Endocr Rev* 1995 : 16 : 117 – 42
- [44] GOLDSTEIN B., LI P., DING W., AHMAD F., ZHANG W.
Regulation of insulin action by protein tyrosine phosphatases.
Vitam Horm 1998 : 54 : 67 – 96.

- [45] ZIERATH J.R., HOUSEKNECHT K I., KAHN B.B.
Glucose transporters and diabetes . *Semin Cell Develop Biol* 1996 ; 7 : 295 – 307
- [46] GARVEY W.T., MAIANU L., ZHU J.H., BRECHTEL – HOOK G., WALLACE P.,
BARON A.D.
Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT 4 glucose
transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J. Clin Invest*
1998 ; 101 : 2377 – 86.
- [47] PENDERGRASS M., KOVAL J., VOGT C. et al
Insulin induced hexokinase II expression is reduced in obesity and NIDDM.
Diabetes 1998 ; 47 : 387 – 94.
- [48] KRUSZYNSKA Y.T., MULFORD M.L., BALOGA J. YU J.G., OLEFSKY J.M.
Regulation of skeletal muscle hexokinase II by insulin in nondiabetic and NIDDM
subjects . *Diabetes* 1998 ; 47 : 1107 – 13
- [49] GROOP L., ORHO M.
Metabolic aspects of glycogen synthase activation . Its role in the pathogenesis of
insulin resistance and hypoglycemia *Front Diabetes* 1998 ; 14 : 47 – 55
- [50] YKI – JARVINEN H.
Glucose toxicity . *Endocrine Rev* 1992 ; 13 : 415 – 31
- [51] HAIRING H.U., KELLERER M., MOSTHAF L.
Modulation of insulin signaling in non – insulin – dependent diabetes mellitus :
Signification of altered receptor isoform patterns and mechanisms of glucose –
induced receptor modulation . *Horm Res* 1994 ; 41 (Suppl 2) : 87 – 92.
- [52] McCLAIN D.A., CROOK E.D.
Hexosamines and insulin resistance . *Diabetes* 1996 ; 45 : 1003 – 9.

- [53] YKI-JARVINEN H., DANIELS M.C., VIRKAMAKI A., MAKI-MATTILA S., De FRONZO R.A., McCLAIN D.
Increased glutamine : fructose – 6 – phosphate amido-transferase activity in Skeletal muscle of patients with NIDDM. *Diabetes* 1996 ; 45 : 302 – 7
- [54] HEBERT L.F., DANIELS M.C., ZHOU J.X. et al
Overexpression of glutamine : fructose – 6 – phosphate amidotransferase in transgenic mice leads to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 930 - 6
- [55] DINNEEN S., GERICH J.E., RIZZA R.A.
Carbohydrate metabolism in non – insulin dependant diabetes – mellitus. *J. Med* 1992 ; 327 : 707 – 13
- [56] MEVORACH M., GIACCA A., AHARON Y., HAWKINS M., SHAMOON H., ROSSETTI L.
Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 Diabetes Mellitus . *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 744 – 53.
- [57] PATTI M.E., KAHN C.R.
Transgenic animal models : insights into the pathophysiology of NIDDM
Diabetes Rev 1997 ; 5 : 149 – 64.
- [58] ZIMMET P.
Type 2 (non – insulin – dependent) diabetes. An epidemiological overview.
Diabetologia 1982 ; 22 : 399 – 411
- [59] PAPOZ L., ESCHWEGE E.
Epidémiologie du diabète non insulodépendant .
In *Traité de Diabétologie Tchobroutsky G et al eds . Paris : Pradel , 1990 : 329 – 34*
- [60] WINGARD D.L., SINSHEIMER P., BARRETT – CONNOR E.L. et al.
Community – based study of prevalence of NIDDM in older adults.
Diabetes Care 1990 ; 13 (Suppl 2) : 3 – 8.

- [61] MESSUG B., BILLAUSE M.S.
Insulinoresistance groupe liaisons. 9. 1999, 91 – 93, 102
- [62] MENGER R., POURNARAS C.J. , GOLAY A.
HTA et rétinopathie diabétique, dislipidémie et diabète. Ophthalmologie N°6. 1996 ;
10 , 517 – 519.
- [63] HALIMI S.
Approches thérapeutiques du DNID. 1997 , Grenoble.
- [64] DE BROUCKER H.
Pour dépister le diabète, une stratégie simple et efficace basée sur la glycémie. Le
diabète au quotidien N° 11. 1999 , 1 – 6.
- [65] HALIMI S.
Diabète non insulino – dépendant et rétinopathie. 1996 , Grenoble
- [66] HALIMI S.
Complications oculaires. 1994 , Grenoble
- [67] DOLLFUS H., SATTEL J.
Rôle de l'hyperglycémie dans la genèse de la rétinopathie diabétique. 1996;10:510-516
- [68] GREENE D.A., LATTIMER S.A., SIMA A.A.F.
Sorbitol , phosphoinositides and sodium – potassium – ATPase in the pathogenesis of
diabétic complications. N Engl J Med 1987 ; 316 : 599 – 606.
- [69] FRANK R.N.
On the pathogenesis of diabetic retinopathy . A 1990 update. Ophthalmology 1991; 98 :
586 – 93.
- [70] LEE T.S., MAC GREGOR L.C., FLUHARTY S.J., KING G.L.
Differential regulation of protein kinase C and (Na, K)-adenosine triphosphate
activities by elevated glucose levels in retinal capillary endothelial cells. J. Clin Invest
1989 ; 83 : 90 – 4

- [71] KIRBER W.C., NICHOLS C.W., GRIMES P.A., WINEGARD A.I., LAITES A.M.
A permeability defect of the retinal pigment in early streptozocin diabetes. Arch
Ophthalmol 1980; 98 : 725 – 8.
- [72] MACGREGOR L.C., MATSCHINSKY F.M.
Experimental diabetes impairs the function of the retinal pigmented epithelium.
Metabolism 1986 ; 35 (Suppl 1) : 28 – 34.
- [73] WINEGRAD A.I.
Does a common mechanism induce the drivers complications of diabetes ?
Diabetes 1986 ; 36 : 396 – 406.
- [74] RUDERMAN N.B., WILLIAMSON J.R., BROWNLEE M.
Glucose and diabetic vascular disease . Faseb J 1992 ; 6 : 2905 –14.
- [75] LORENZI M., GAGLIERO E., TOLEDO S.
Glucose toxicity for human endothelial cells in culture. Delayed replication, disturbed
cell cycle and accelerated death. Diabetes 1985; 34 : 621 – 7
- [76] MULLOKANDOV E.A., FRANKLIN W.A., BROWNLEE M..
Damage by glycation products of glyceraldehydes 3 – phosphate and lysine .
Diabetologia 1994 ; 37 : 145 – 9.
- [77] BROWNLEE M.
Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications.
Diabetes Care 1992; 15 : 1835 – 43.
- [78] ROY S., SALA R., CAGLIERO E., LORENZI M.
Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose : phenomenon with
a memory . Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87 : 404 – 8
- [79] DE BROUCKER H.
Ne pas perdre de vue la rétine des diabétiques. Le diabétique au quotidien N° 16.
1996, 1 – 5.

- [80] HANTGAN R.R., FRANCIS C.W., SCHERAGA H.A., MARDER V.J.
Fibrinogen structure and physiology . In : Colman RW et al. Hemostasis and thrombosis . Lippincott Ed., 2^e edit, 1987 : 269 – 88.
- [81] WAGNER D.D.
Cell biology of Von Willebrand factor. *Ann Rev Cell Biol* 1990; 6 : 217 – 46
- [82] GANDA O.P., ARKIN C.F.
Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes?
Diabetes 1992 ; 15 : 1245 – 50.
- [83] DE FEO P., GAN GAISANO M., HAYMOND N.W.
Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J. Clin Invest* 1991 : 88 : 833 – 40.
- [84] GRUDEN G., CAVALLO – PERIN O., BAZZAN M. et al
PAI – 1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria
Diabetes 1994 ; 43 : 426 – 9.
- [85] EL KHAWAND C., JAMART J., DONCKIER J. et al
Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular Complications. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1137 – 45.
- [86] VUKOVICH T.C., SCHERNTHANER G., KNOBI P.N., HAY U.
The effect of near – normoglycemic control on plasma factor VIII/von Willebrand factor and fibrin degradation products in insulin – dependent diabetic patients .
J. Clin Endocr Metab 1989; 69 : 84 – 8
- [87] CERIELLO A., TABOGA C., GIACOMELLO R. et al
Fibrinogen plasma levels as a maker of thrombin activation in diabetes.
Diabetes 1994 ; 43 : 430 -- 2.

- [88] WITMER M.R., HADCOCK S.J., PELTIER et al
Altered levels of antithrombin III and fibrinogen in the aortic wall of the alloxan –
Induced diabetic rabbit : evidence of a prothrombotic state.
J Lab Clin Med 1992 ; 119 : 221 – 30.
- [89] PATRONO C., DAVI G.
Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications.
Diab Metab Rev 1993 ; 32 : 177 – 88.
- [90] DUPUY E., GUILLAUSSEAU P.J.
Anomalies de l'interaction plaquette-paroi vasculaire au cours du diabète sucré.
Sang Thrombose Vaisseaux 1989; 2 : 13 – 6.
- [91] COLWELL J.A., WINOCOUR P.D., HALUSHKA P.V.
Do platelets have anything to do with diabetic microvascular disease ?
Diabetes 1983 ; 32 (suppl 2) : 14 – 9.
- [92] DIMINO G., SILVER M.J., CERBONNE A.M., et al
Platelet fibrinogen binding in diabetes mellitus ; differences between binding
to platelets from non retinopathic and retinopathic diabetic patients.
Diabetes 1986 ; 35 : 182 – 5.
- [93] GANDA Om.P., ARKIN C.F.
Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes.
Diabetes Care 1992; 15 : 1245 – 50.
- [94] BREDDIN H.K., KRZYWANEK H.J., ALTHOFF P., et al.
Spontaneous platelet aggregation and coagulation parameters as risk factors for arterial
occlusions in diabetics. Results of the PARD -- Study. Intern Angiol 1986 ; 5 : 181 –
95.
- [95] KANNEL W.B., D'AGOSTINO R.B., WILSON P.W.F., et al
Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease : the Framingham experience.
Am Heart J 1990 ; 120 : 672 – 6.

- [96] GUILLAUSSEAU P.J., DUPUY E., MACLOUF et al
Beta thromboglobulin release and thromboxane synthesis in diabetic platelets :
Effects of glycemc control and retinopathy. In Blood Cells in Nuclear Medicine, part
I. Hardeman MR, Najean Y eds. Amsterdam Martinus Nijhoff 1984 : 318 – 28.
- [97] BUTKUS A., SHRINSKA U., SCHUMACHER O.P.
Thromboxane production and platelet aggregation in diabetic subjects with clinical
complications. Thromb Res 1980 ; 19 : 211 – 23.
- [98] WATANABE J., WOHLTMANN H.J., KLEIN R.L. et al.
Enhancement of platelet aggregation by low – density lipoproteins from IDDM
patients. Diabetes 1988 ; 37 : 1652 – 7.
- [99] OBERLEY L.W.
Free Radicals and diabetes. Free Radicals Biol Med 1988 ; 5 ; 113 – 24.
- [100] THOMAS G., SKRINSKA U., LUCAS F.U. et al.
Platelet glutathione and thromboxane synthesis in diabetes. Diabetes 1985 ; 34: 951–4.
- [101] GRAM G.
Altération de la fibrinolyse. Dictionnaire pratique des complications vasculaires du
diabète N°02 . 1997.
- [102] JUGAN VAGUE I., ALESSI M.C., VAGUE P.
Increased plasma plasminogene activator inhibition 1 levels. A possible link between
insulin resistance and atherothrombosis , diabetologia 1991 ; 34 : 457 – 62.
- [103] MAIOLI M., TONOLO G., PACIFICO A., CICCARESE M., BRIZZI P.,
KOHNER E.M., PORTA M.
Raised serum apolipoprotein (a) in active diabetic retinopathy. Diabetologia 1993 :
36 : 88 – 90.

- [104] HANDEKUD S., KRANE H., NORDOY A.
Influence of glucose insulin and sera from diabetic patients on the prostacyclin synthesis in vitro in cultured human endothelial cells. *Diabetologia* 1985 ; 28 : 641 – 4
- [105] TRINDER P., ANN C.
BIOCHEM. 1996 , 6 – 24
- [106] FLEGG H.M. ANN C.
BIOCHEM. 1972 , 10 – 79.
- [107] WAH LYELD A.W.
Triglycerides Method of enzymatic Analysis. Academic press, Inc N.Y., 1974 ,
1831 - 1835
- [108] TRINDER P., ANN C.
BIOCHEM. 1969, 6 – 24
- [109] HAWCELT J.K., SCOTT J.E.
Clin. Path. 13. 1960 , 156.
- [110] MACKAY E.M., MACKAY L.L., CLIN J.
Invest 4, 1927; 295.
- [111] HENRY J.B.
Clinical diagnosis and management 17 th edition , Snaders Pub listher 1984.
- [112] SCHLIENGER J.L.
SOS Cholesterol. Edd Frison – Roche , Paris. 1995, 31 – 34
- [113] KAMOUN P., FREJAVILE J.P.
Guide des examens de laboratoire. Edd. Filanmarion médecine – sciences,
Paris. 1981 , 188 , 191 , 261, 267 , 381.

- [114] QUARANTA J.F. , PESCE A., GASSUTO J.P.
L'hémogramme . Edd. Masson , Paris. 1989 , 35 – 39.
- [115] SULTAN C., PRIOLET G. , BENZARD Y., ROSA R., JOSSO F.
Techniques en hématologie . 2^{ème} édition Flammarion médecine – sciences , Paris.
1982, 47
- [116] DROUET L.
Equilibre de l'hémostase , 188 – 224. A compléter
- [117] TALEB A.
Exposition au bruit , stress et hypertension artérielle en milieu du travail. Thèse de
doctorat en sciences médicales. Faculté de Médecine de Tlemcen. 2000 ; 103, 117.
- [118] SCHAWRTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Edd. Flammarion –
Médecine – sciences. 1969 , 55 - 60.
- [119] RAMEAU C., ROUQUETTE M., BREAT G., PADIEN R.
Méthodes en épidémiologie : échantillonnage, investigations. analyse Eds. 1981,
105 - 106.
- [120] MANTEL N., HAENSZEL W.
Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease J. Nat.
Cancer Inst. 1959; 22 : 719 – 748
- [121] BOUYER J.
La regression logistique en épidémiologie. Revue d'épidémiologie et de santé
publique . 1991, 39 ; 79 – 87.
- [122] TCHOBROUTSKY G.
Relation of diabetic control to development of microvascular complications.
Diabetologia 1978; 15 : 143 – 52.

- [123] NATHA D.M., SINGER D.E. , GODINE J.E, HODGSNOU HARRINGTON C.
PERELINTON L.L.C.
Retinopathy in older type 2. diabetics. Association with glucose control. Diabetes
1986; 35 : 797 – 801.
- [124] PETTIT D.J. , LISSE J.R., KNOWLER W.C., BENNETT P.H.
Development of retinopathy and protenuria in relation to plasma – glucose
concentrations in Pima Indians. Lancet 1980; 1 : 1050 - 52

Résumé

Des examens de fond d'œil réalisés auprès de 244 diabétiques de type 2 ont permis de constater une prévalence de 34,4% de la rétinopathie diabétique. Par la suite, une étude épidémiologique a été menée chez ces sujets, l'objectif était de décrire les facteurs de risque en particulier biologiques de cette complication oculaire. Cette enquête a consisté à comparer deux groupes, l'un représenté par 82 malades affectés par la rétinopathie diabétique et l'autre indemne de cette affection (n = 162).

Chacun de ces malades a été soumis à un questionnaire standardisé et une batterie de tests biologiques (hématologiques et biochimiques).

L'analyse de régression logistique a montré que le risque de rétinopathie diabétique associé à l'agrégabilité plaquettaire est significativement multiplié par 15,6 ($p < 0,001$). Les risques associés à une hyperfibrinogénémie et une élévation du taux des LDL_{total} sont respectivement multipliés par 6,5 ($p < 0,05$) et 1,9 ($p < 0,04$).

Enfin comme l'on pouvait s'y attendre, l'ancienneté du diabète, l'hypertension artérielle et la sédentarité constituaient des facteurs déterminants de la rétinopathie diabétique.

En conclusion, ces résultats transversaux montrent l'intérêt du contrôle du tableau biologique dans la surveillance et la prévention de la rétinopathie diabétique.

Mots clés :

Diabète de type 2 ; Rétinopathie diabétique ;
Surveillance biologique ; Facteurs de risque

Abstract

The basic examinations of eye carried out near 244 diabetics of type 2 have allowed to note a prevalence of 34,4% of the diabetic retinopathy. Thereafter, an epidemiological study was undertaken at these subjects, the objective was to describe in particular, biological factors of risk of this ocular complication. This investigation consisted in comparing two groups, one represented by 82 patients affected by the diabetic retinopathy and the other safe of this ophthalmologic affection (n = 162).

Each one of these patients was subjected to a standardized questionnaire and a biological series of tests (hematological and biochemical).

The logistic analysis of regression showed that the risk of retinopathy diabetic associated with the platelet agregability is significantly multiplied by 15,6 ($p < 0,001$). The risks associated with a hyperfibrinogenemy and a rise in the rate in the total LDL are respectively multiplied by 6,5 ($p < 0,05$) and 1,9 ($p < 0,04$).

Finally as one could expect its, the determining factors of the diabetic retinopathy are : the seniority of the diabetes arterial hypertension and sedentariness .

In conclusion, these transverse results show the importance and the usefulness of the control of the biological table in the supervision and the prevention of the diabetic retinopathy.

Liste Des Tableaux

P R E M I È R E P A R T I E		
TABLEAU I.1. :	Nouvelle classification en quatre catégories	15
TABLEAU I.2. :	Nouvelle classification.	17
TABLEAU III.1. :	Classification DRS (Diabetic Retinopathy Study) et ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy) de la rétinopathie diabétique	53
D E U X I È M E P A R T I E		
TABLEAU 1 :	Répartition géographique de la population d'étude	64
TABLEAU 2 :	Caractéristiques démographiques de la population d'étude	65
TABLEAU 3 :	Habitudes des sujets étudiés	66
TABLEAU 4 :	Caractéristiques et histoire du diabète de type 2	67
TABLEAU 5 :	Caractéristiques cliniques de la population d'étude	68
TABLEAU 6 :	Prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction du sexe	69
TABLEAU 7 :	Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète	70
TABLEAU 8 :	Fréquence de la rétinopathie diabétique durant les quatre premières années du diabète	71
TABLEAU 9 :	Fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète et du sexe	72
TABLEAU 10 :	Moyennes des paramètres biochimiques en fonction du type de fond d'œil	74
TABLEAU 11 :	Moyennes des paramètres hématologiques en fonction du type de fond d'œil	75
TABLEAU 12 :	Comparaison entre les différents stades de rétinopathie diabétique (classification DRS et ETDRS de la rétinopathie diabétique)	78
TABLEAU 13 :	Facteurs de risque biochimiques de la rétinopathie diabétique	79
TABLEAU 14 :	Facteurs de risque hématologiques de la rétinopathie diabétique	80
TABLEAU 15 :	Facteurs de risque cliniques de la rétinopathie diabétique	81
TABLEAU 16 :	Modèle 1	82
TABLEAU 17 :	Modèle final	83

FIGURE III.6.: Agrégation érythrocytaire anormale dans la rétinopathie diabétique avec impossibilité pour les hématies de se détacher de l'agrégat et de passer dans les vaisseaux de plus petit calibre	48
FIGURE III.7.: Processus de fibrinolyse chez un sujet normal	51
FIGURE III.8.: Mécanismes et conséquences de la micro-angiopathie diabétique	52
D E U X I E M E P A R T I E	
FIGURE 1 : Répartition géographique de la population d'étude	65
FIGURE 2 : Modes de découverte de diabète du type 2	67
FIGURE 3 : Prévalence de la rétinopathie en fonction du sexe	69
FIGURE 4 : Distribution de la rétinopathie diabétique en fonction de l'âge	70
FIGURE 5 : Distribution de la fréquence de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète	71
FIGURE 6 : Prévalence des différents stades de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète	72
FIGURE 7 : Distribution de la rétinopathie diabétique en fonction de l'ancienneté du diabète et du sexe	73
FIGURE 8 : Fréquence des sujets ayant un D-Di Test positif en fonction des différents types de fond d'œil (normal, Rd et Rp)	76
FIGURE 9 : Fréquence des sujets ayant des agrégats plaquettaires en fonction des différents types de fond d'œil (normal, Rd et Rp)	76
A N N E X E S	
FIGURE A1 : Paramètres biochimiques dépassant le seuil normal en fonction du sexe chez les diabétiques de type 2	116
FIGURE A2 : Paramètres hématologiques dépassant le seuil normal en fonction du sexe chez les diabétiques de type 2	116
FIGURE A3 : Paramètres biochimiques dépassant le seuil normal en fonction de la présence ou non de la rétinopathie diabétique	117
FIGURE A4 : Paramètres hématologiques dépassant le seuil normal en fonction de la présence ou non de la rétinopathie diabétique	117
FIGURE A5 : Paramètres biochimiques dépassant le seuil normal en fonction des différents stades de rétinopathie diabétique (rétinopathie débutante et rétinopathie proliférante)	118
FIGURE A6 : Paramètres hématologiques dépassant le seuil normal en fonction des différents stades de rétinopathie diabétique (rétinopathie débutante et rétinopathie proliférante)	118

A rectangular decorative border with a double-line black outline. At each of the four corners, there is a stylized floral or foliate motif, possibly a fleur-de-lis or a similar heraldic symbol, rendered in black ink.

Annexes

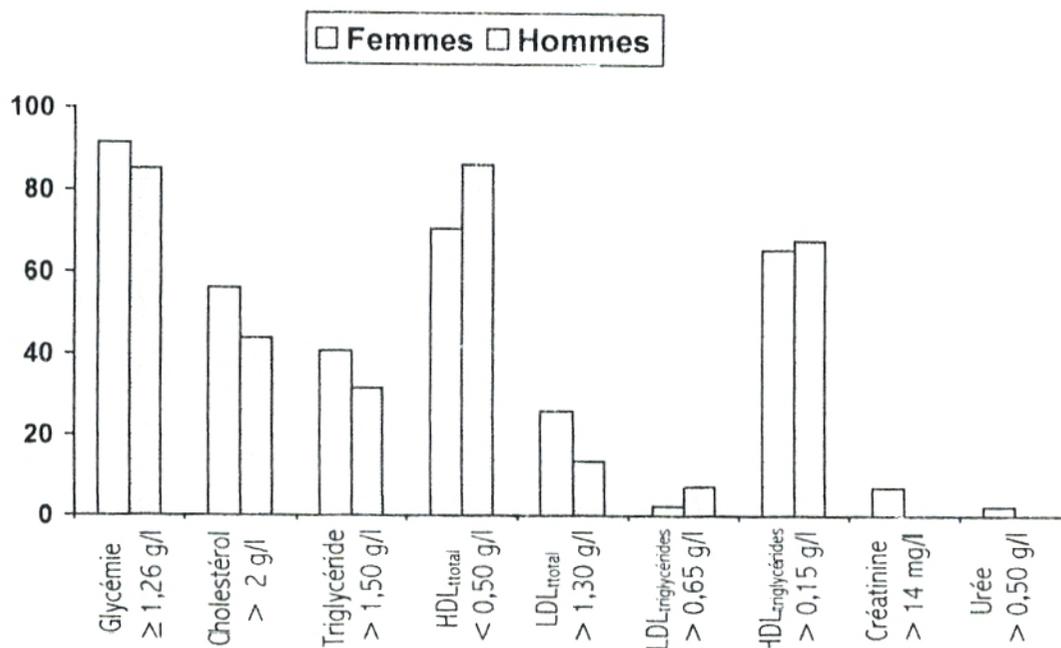


FIGURE A1 : Paramètres biochimiques dépassant le seuil normal en fonction du sexe chez les diabétiques de type 2

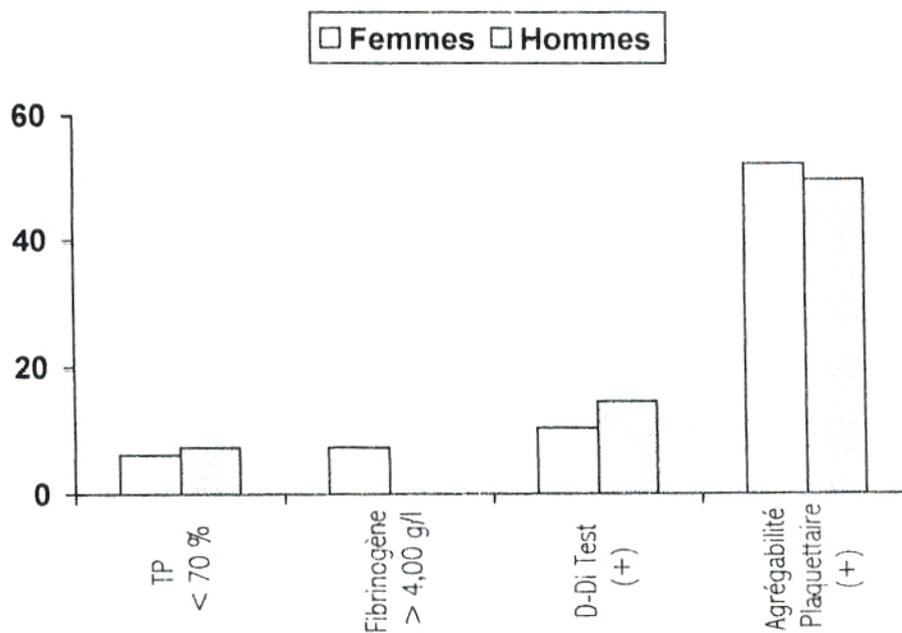


FIGURE A2 : Paramètres hématologiques dépassant le seuil normal en fonction du sexe chez les diabétiques de type 2

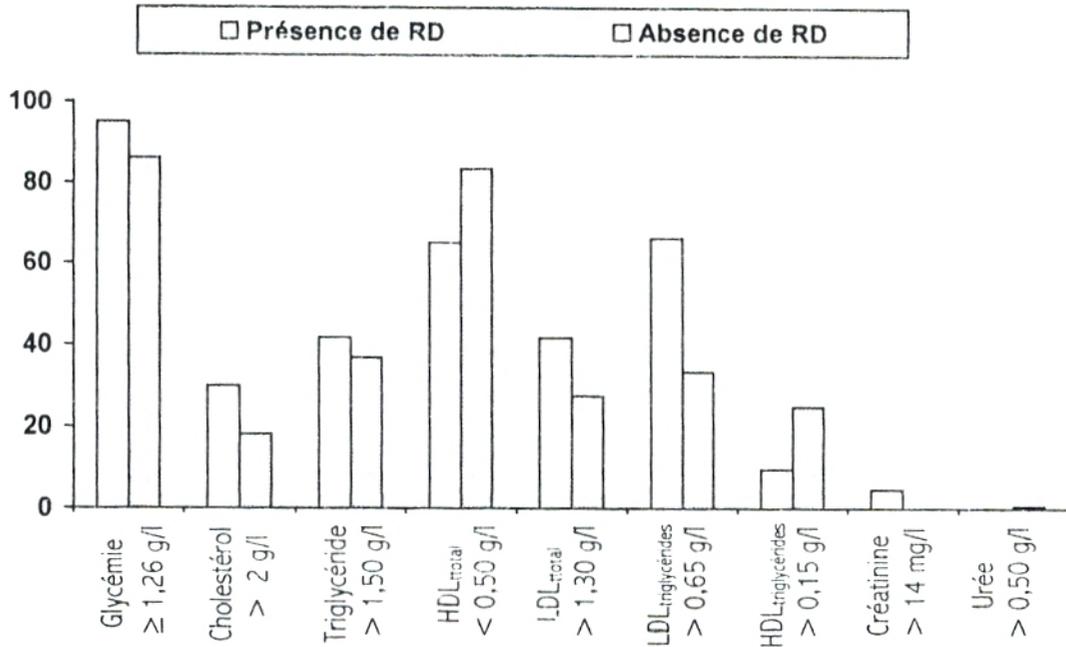


FIGURE A3 : Paramètres biochimiques dépassant le seuil normal en fonction de la présence ou non de la rétinopathie diabétique.

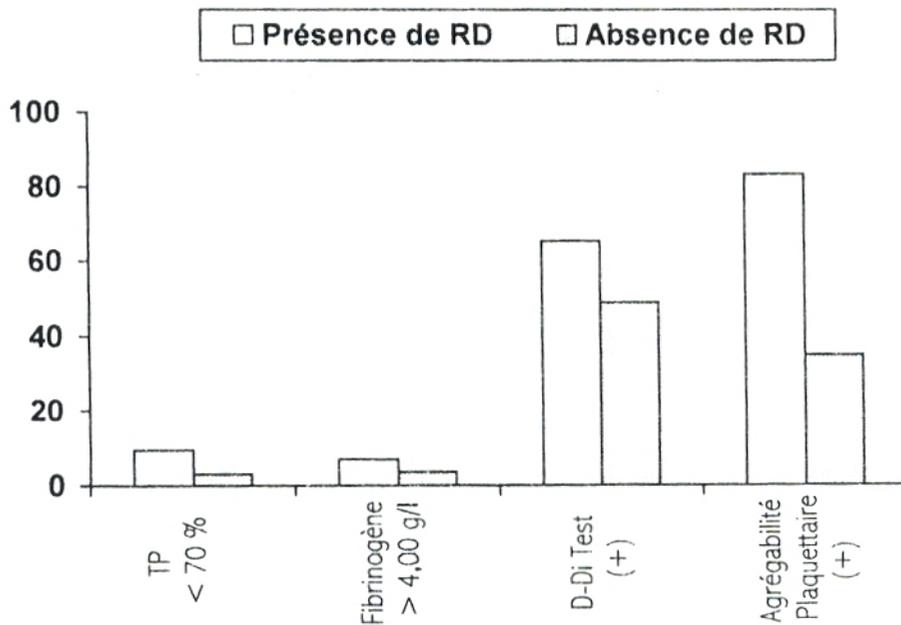


FIGURE A4 : Paramètres hématologiques dépassant le seuil normal en fonction de la présence ou non de la rétinopathie diabétique.

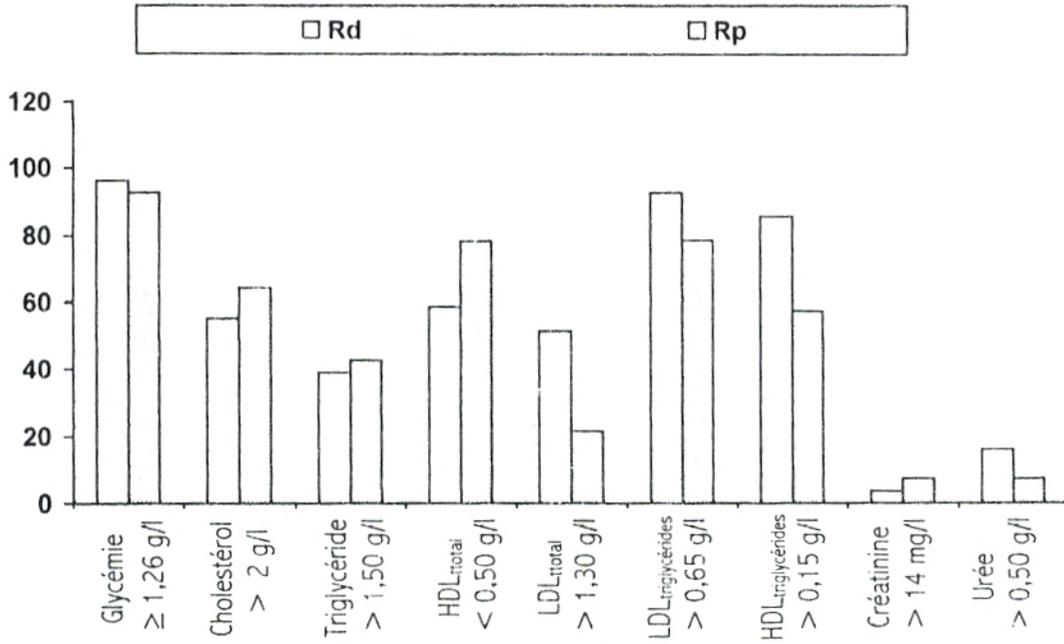


FIGURE A5 : Paramètres biochimiques dépassant le seuil normal en fonction des différents stades de rétinopathie diabétique (rétinopathie débutante et rétinopathie proliférante).

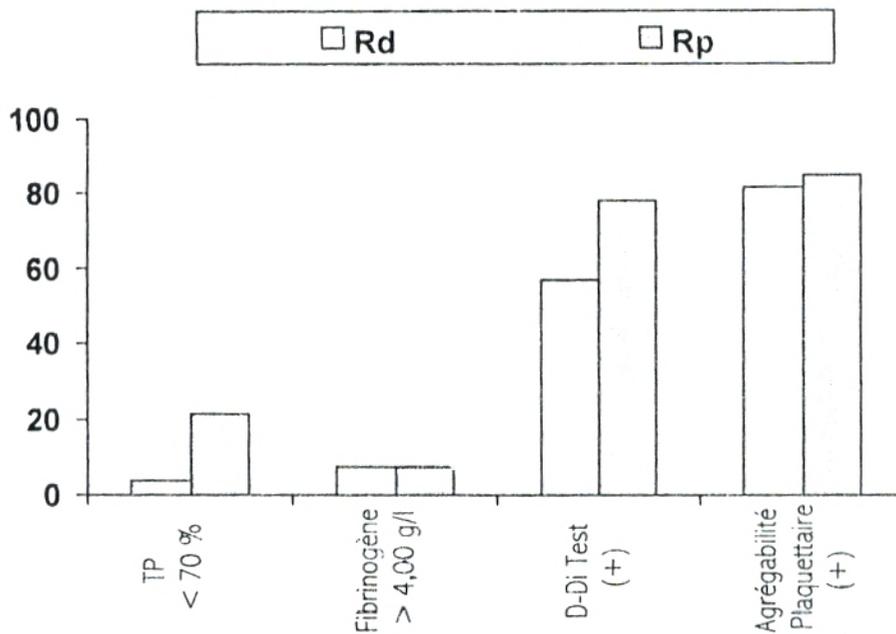


FIGURE A6 : Paramètres hématologiques dépassant le seuil normal en fonction des différents stades de rétinopathie diabétique (rétinopathie débutante et rétinopathie proliférante).

Histoire du diabète de type 2 et ses caractéristiques :

Depuis combien d'années êtes vous diabétique :

Circonstances de découverte du diabète de type 2

- | | | | |
|-----------------|--------|--------|--------------------------|
| Consultation | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| Bilan | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| Hospitalisation | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| Grossesse | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| Urgences | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| P.P.P. | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| Choc | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |
| Autres | 1. Oui | 2. Non | <input type="checkbox"/> |

Antécédents familiaux :

Avez vous des antécédents du diabète de type 2 dans la famille ?

1. Oui 2. Non

Si oui :

Y – a – t – il un ou des membres de la famille proche (s) atteint (s) du diabète ?

1. Oui 2. Non

Si oui , il s'agit de votre :

1. Père 2. Mère
3. Frères et/ou sœurs

Prenez vous des antidiabétiques oraux ?

1. Oui 2. Non

Si oui, la prise est elle régulière ?

1. Oui 2. Non

Est ce que vous suivez un régime ?

1. Oui 2. Non

Si oui, le suivez vous de façon régulière

1. Oui 2. Non

Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez une ou des complication (s) Liée (s) à votre diabète ?

1. Oui 2. Non

Si oui, préciser :

- Ophtalmologique (s)
1. Oui 2. Non

Si oui, précisez

- Rénale (s)
1. Oui 2. Non

Si oui, précisez

- Cardiaque (s)
 - 1. Oui 2. Non
 - Si oui, précisez
- Amputation (s)
 - 1. Oui 2. Non
 - Si oui, précisez le (s) membre (s) amputé (s)

Caractéristiques cliniques :

Mesure tensionnelle

- 1. Systolique (mmHg)
- 2. Diastolique (mmHg)

- Poids (Kg)
- Taille (cm)
- Tour de taille (cm)
- Tour de hanche (cm)

Fond d'œil :

- 1. Normal
- 2. Rétinopathie débutante
- 3. Rétinopathie proliférante

Bilan sanguin :

- | | |
|--|--|
| Glycémie <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Temps de prothrombine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> % |
| Cholestérol <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Temps de quick <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> secondes |
| HDL _{total} <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Temps de céphaline Kaolin <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> secondes |
| HDL _{triglycéride} <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Fibrinogène <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l |
| LDL _{total} <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Vitesse de sédimentation <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm/h |
| LDL _{triglycéride} <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | D-DiTest (+ / -) <input type="checkbox"/> |
| Triglycérides <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Nombre de plaquettes <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> cl ¹⁵ /mm ³ |
| Urée <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> g/l | Présence d'agrégats plaquettaire (+ / -) <input type="checkbox"/> |
| Créatinine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> mg/l | |

Biais

Tout effet qui tend à produire une estimation, de la fréquence d'une maladie, de l'association entre une maladie et un facteur de risque, différant systématiquement, en plus ou en moins, de la vraie valeur. Un biais diffère d'une erreur aléatoire qui est seulement un manque de précision.

Certains biais peuvent être contrôlés ou limités, ou encore leur existence prise en compte dans l'interprétation des résultats.

Cas

Personne ayant la maladie ou le problème de santé que l'on cherche à étudier.

Classification

Méthode d'analyse multidimensionnelle qui a pour but de regrouper en « classes » plus homogènes un ensemble d'observations.

On peut citer, la nomenclature des professions et des catégories socio-professionnelles de l'Office Nationale des Statistiques.

Cohorte

Ensemble de sujets nés à une même période et suivis dans le temps. De façon plus large, ensemble de sujets ayant vécu une même expérience, et suivi depuis la date de cette expérience.

Dépistage

Examen dont l'objectif est d'identifier rapidement une maladie ou une anomalie, Si possible à un stade précoce.

Ecart - type

Racine carrée de la variance.

Echantillon

C'est un sous-ensemble de la population obtenu par sondage.

Enquête

Examen, dont l'objectif est d'identifier rapidement une maladie ou une anomalie, si possible à un stade précoce.

Epidémiologie

Etude de la distribution et des déterminants des états de santé et des maladies dans les populations humaines.

Epidémiologie descriptive

Description de la fréquence des maladies dans des populations définies et de ses variations en fonction des caractéristiques des personnes (age, sexe, etc ...), du temps ou de l'espace.

Exhaustif

Un recueil de données est exhaustif si l'échantillon est constitué par l'ensemble de la population.

Extrapolation

Transposition des résultats observés à une autre population, à une autre situation, ou à des conditions non encore observées, souvent à l'aide d'un modèle.

Facteur de risque

Variable associée statistiquement à la survenue d'une maladie ou d'un phénomène de santé.

Incidence

Nombre de nouveaux cas observés durant une période donnée, rapporté au nombre de sujets à risque pendant cette période.

Intervalle de confiance

Etant donné un paramètre inconnu dans une population, on peut calculer, à partir d'un échantillon, un intervalle de confiance pour ce paramètre. L'intervalle est aléatoire, c'est à dire qu'un autre échantillon donnerait un autre intervalle. Un intervalle de confiance à 95%, est un intervalle qui a une probabilité de 0.95 de contenir la vraie valeur inconnue.

Longitudinale

Une enquête longitudinale est une enquête de cohorte. On parle souvent d'enquête longitudinale dans des situations où l'intérêt principal n'est pas seulement la comparaison entre un groupe exposé et un groupe non exposé, mais la comparaison de l'évolution dans le temps d'un risque pour différents groupes.

Mesure

Toute enquête épidémiologique implique la mesure de variables destinées à refléter les phénomènes de santé étudiés et certains facteurs liés à ces phénomènes.

Médiane

Dans une distribution, valeur x telle que la moitié des valeurs est inférieure à x .

Modèle

Représentation simplifiée d'une situation réelle. Un modèle mathématique est une représentation d'un système, d'un processus ou d'une relation en termes mathématiques.

Moyenne

Caractéristique de valeur centrale, pour une distribution empirique ou théorique.

Multivariée

Une Analyse multivariée : ensemble des méthodes statistiques s'appliquant à l'analyse simultanée de plusieurs variables.

Proportion

Rapport de deux effectifs dans lequel le numérateur est inclus dans le dénominateur.

Protocole

Description de l'ensemble des étapes correspondant à une étude, y compris les documents de recueil de données. Dans une étude épidémiologique la mise au point du protocole est aussi importante et peut demander autant de temps que le recueil des données.

Prévalence

Rapport du nombre de personnes affectées par une maladie à l'effectif de la population susceptible de présenter la maladie, à un instant donné (prévalence instantanée), ou à un moment donné (prévalence de période). La prévalence exprime la situation épidémiologique au moment considéré.

Risque

Probabilité qu'un sujet développe une maladie donnée pendant une période déterminée.

Rétrospective (Etude – enquête) :

Ce terme est utilisé le plus souvent à la place de « cas – témoin » .

Taux

Le plus souvent, mesure de fréquence d'un phénomène dans une population par unité de temps.

Transversale

Une enquête transversale permet d'étudier la morbidité et les facteurs de risque à un moment donné. Une telle enquête est mal adaptée à l'étude des liens entre maladie et facteur de risque, car il est le plus souvent difficile d'interpréter les liaisons observées.

Validité

Pour une étude ou une mesure, le terme de validité recouvre les notions de conformité à la réalité et à l'absence de défauts importants tels que les biais.

Mme HADDAM NÉE BENDI-OUIS
 Departement de biologie
 Faculté des Sciences de Tlemcen
 Nah Haddam @ email.Univ.tlem.dz

RESUME

Des examens de fond d'œil réalisés auprès de 244 diabétiques de type 2 ont permis de constater une prévalence de 34,4% de la rétinopathie diabétique. Par la suite, une étude épidémiologique a été menée chez ces sujets, l'objectif était de décrire les facteurs de risque en particulier biologiques de cette complication oculaire. Cette enquête a consisté à comparer deux groupes, l'un représenté par 82 malades affectés par la rétinopathie diabétique et l'autre indemne de cette affection (n= 162).

Chacun de ces malades a été soumis à un questionnaire standardisé et une batterie des tests biologiques (hématologiques et biochimiques).

L'analyse de régression logistique a montré que le risque de rétinopathie diabétique associé à l'agrégabilité plaquettaire est significativement multiplié par 15,6 ($p < 0,001$). Les risques associés à une hyperfibrinogénémie et une élévation du taux des LDL_{total} sont respectivement multipliés par 6,5 ($p < 0,05$) et 1,9 ($p < 0,04$).

Enfin comme l'on pouvait s'y attendre, l'ancienneté du diabète, l'hypertension artérielle et la sédentarité constituaient des facteurs déterminants de la rétinopathie diabétique.

En conclusion, ces résultats transversaux montrent l'intérêt du contrôle du tableau biologique dans la surveillance de la rétinopathie diabétique.

ABSTRACT

The basic examinations of eye carried out near 244 diabetics of type 2 have allowed to note a prevalence of 34,4 % of the diabetic retinopathy. There after, an epidemiological study was undertaken at these subjects, the objective was to describe in particular, biological factors of risk of this ocular complication. This investigation consisted in comparing two groups, one represented by 82 patients affected by the diabetic retinopathy and the other safe of this ophthalmologic affection (n= 162).

Each one of these patients was subjected to a standardized questionnaire and a biological series of tests (hematological and biochemical).

The logistic analysis of regression showed that the risk of retinopathy diabetic associated with the platelet agregability is significantly multiplied by 15,6 ($p < 0,001$). The risks associated with hyperfibrinogenemy and a rise in the rate in the LDL_{total} are respectively multiplied by 6,5 ($p < 0,05$) and 1,9 ($p < 0,04$).

Finally as one could expect its, the determining factors of the diabetic retinopathy are: the seniority of the diabetes, arterial hypertension and sedentariness.

In conclusion these transverse results show the importance and the usefulness of the control of the biological table in the supervision and the prevention of the diabetic retinopathy

Mors clés :

Diabète de type 2 ; Rétinopathie diabétique ;
 Surveillance biologique ; Facteurs de risque