

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 47

**LES DETERMINANTS DE L'ATHEROSCLEROSE
CHEZ SUJET DIABETIQUE DE TYPE II**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zahra EL GUERCHE

Née le 19 Mars 1993 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Athérosclérose – Diabète type 2 – Prise en charge.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

*Enseignants Militaires



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

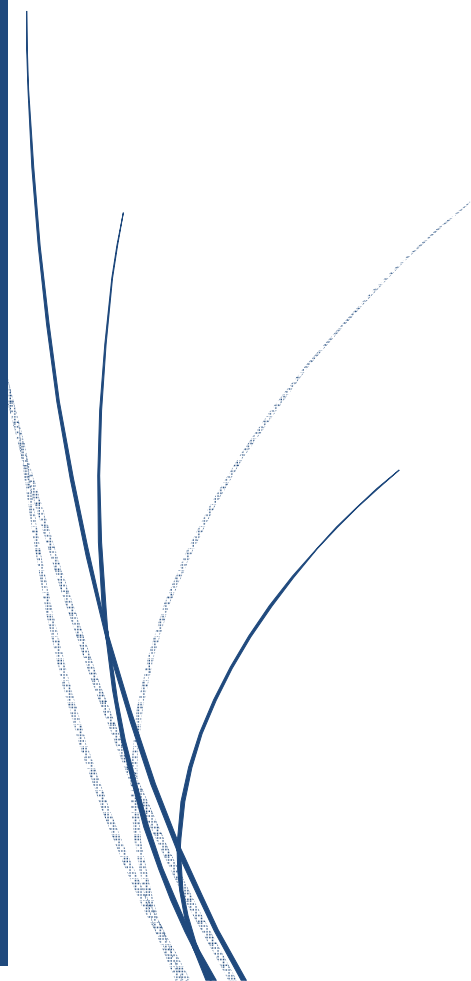
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A mes très chers parents

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A Mon cher frère Abdelhadi

Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de préparation, je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection. Que dieu vous protège.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A Ma très chère sœur

En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde pour vous.

A la mémoire de mes grands- parents

Dziri Zoubida et Kamel Abdelah

El Guerche Idriss et Lachgar Amina

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos
âmes.*

A MES TANTES

Afafa ; Amina ; Aicha je vous aime

Mon amour pour vous est si profond.

A MES COUSINS ET COUSINES,

En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur.

A MES AMIES :

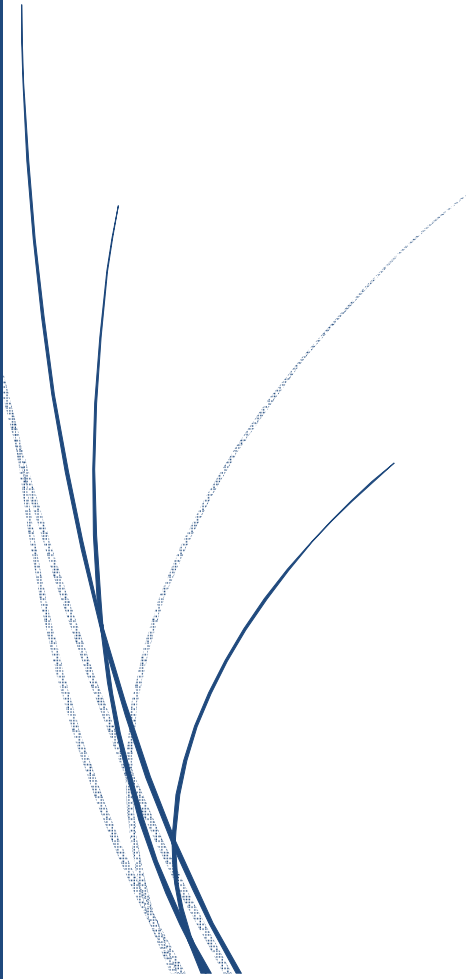
Ezzoubair Khaoula ; Agnaou Hanane ; Rjahi Imane ; Sara Adil ; Asmaa Elogri ; Sara Chorouki ; Erraji abdlewahab ; boukssim yassine ; Fadoua darid ; Fatima zahra geurbazz.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées.

En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur Masrar Azlarab,
Chef de service Hematologie biologique*

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur Benkirane souad

Professeur de Hematologie biologique

Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et sympathie tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre modestie font de vous un encadrant sérieux et à grandes qualités humaines.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre admiration.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame le professeur Nazih mouna

Professeur Hematologie Centre De Transfusion Sanguine Hopital Militaire

MED V

Nous sommes très touchées de vous compter parmi les membres de notre jury et de soumettre notre travail à votre haute compétence.

Votre gentillesse, jointe à vos qualités professionnelles seront pour nous un exemple dans l'expérience de notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le colonel Dami abdelah
Professeur de biochimie

Nous nous estimons fieres de vous compter parmi les membres de notre jury.

Vos grandes qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération .



LISTE DES ABREVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

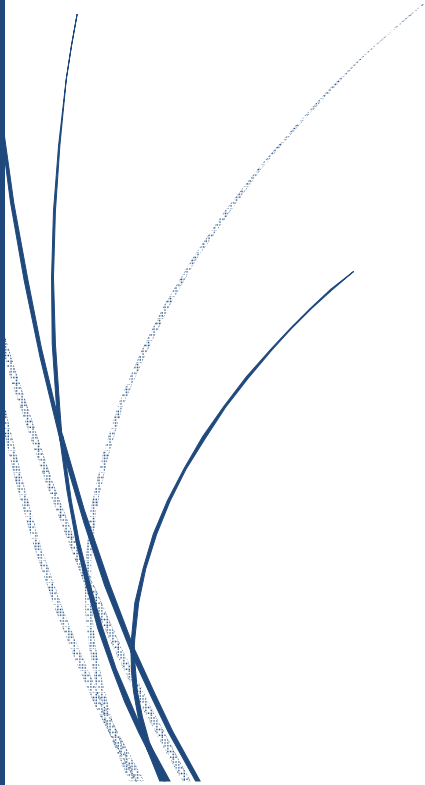
AAS	: Acide acétylsalicylique.
ADA	: Association américaine du diabète.
ADP	: Adénosine diphosphate.
AGEs	: Advanced glycated end products ou produits de glycation avancée des protéines.
AHA	: American Heart Association.
ARN	: Acide ribonucléique.
ARNm	: Acide ribonucléique message
ATP	: Adénosine triphosphate.
CA 2+	: les ions calcium ²⁺ .
CML	: Cellule musculaire lisse.
CRP	: Protéine réactive C.
CV	: Cardiovasculaire.
DT 2	: Diabète type 2.
ECG	: L'électrocardiogramme.
ENTRED	: Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques.
FGF	: Facteur de croissance du fibroblaste.
FID	: Fédération internationale du diabète.
FRC	: Facteurs de risque non modifiables.
FRM	: Facteurs de risque modifiables.
GP	: Glycoprotéine.
GWAS	: Genome wide association studies.

HbAC1	: L'hémoglobine glyquée.
HDL	: Lipoprotéine de haute densité.
HGPO	: Hyperglycémie provoqué oral.
HTA	: Hypertension Artérielle.
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule 1.
IDM	: L'infarctus du myocarde.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LDL	: Lipoprotéine de basse densité.
LDLmm	: Lipoprotéine de basse densité faiblement oxydée.
LDLox	: Lipoprotéine de basses densités oxydée.
Lp(a)	: La lipoprotéine a.
Lp(b)	: La lipoprotéine b.
MACE	: Les évènements cardiaques indésirables majeurs.
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor.
MCV	: Maladie cardiovasculaire.
MENA	: La région moyenne orient et le nord d'Afrique.
MHD	: Mesures hygiéno-diététiques.
MNT	: Maladie non transmissible.
MODY	: Maturity onset diabetes of the young.
NFkB	: Nuclear factor-kappa B.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PAI-1	: L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1.
PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes.

PRC1 : Protein Regulator of Cytokinesis 1.
RCV : Risque cardiovasculaire.
ROS : Les espèces réactives de l'oxygène.
TG : Triglycéridémie.
T-PA : L'activateur tissulaire du plasminogène.
UCP2 : Uncoupling Protein 2.
VCAM1 : Vascular cell adhesion protein 1.
VCAM2 : Vascular cell adhesion protein 2.
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.
VWF : Facteur de von willebrand.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

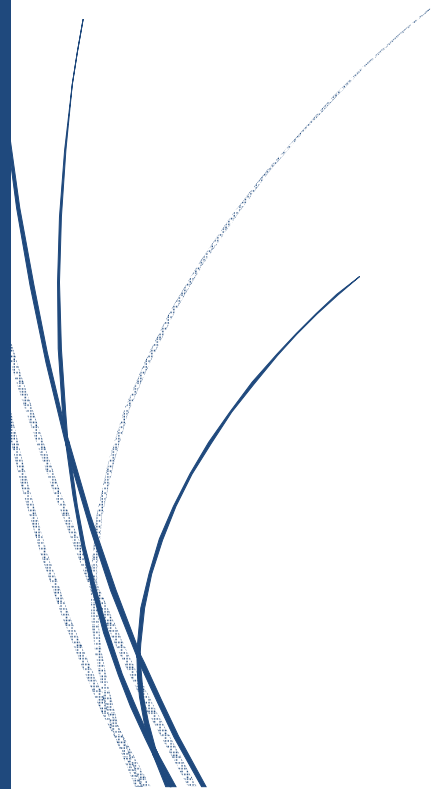
Figure 1 : Répartitions des principales causes de décès dans le monde	6
Figure 2 : Structure en couches concentriques de la paroi artérielle	8
Figure 3 : Schéma d'une coupe transversale d'artère montrant la composition cellulaire de la paroi artérielle	10
Figure 4 : Cascade des évènements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose.....	13
Figure 5 : Implications des monocytes /macrophages dans les phases précoces de l'athérosclérose.....	15
Figure 6 : Vue microscopique de la section d'une plaque stable d'athérosclérose de l'artère coronaire fixée sous pression avec chape fibreuse épaisse.....	17
Figure 7 : Schéma montre la différence quantitative entre plaque vulnérable et plaque stable	18
Figure 8 : Evolution d'une artère atteinte d'athérosclérose	19
Figure 9 : Histoire naturelle schématique de la pathogenèse des lésions d'athérosclérose humaine et de leurs manifestations cliniques.....	23
Figure 10 : Schéma des différents symptômes fréquents au cours du diabète de type 2	35
Figure 11 : Physiopathologie, évolution du diabète de type 2	36
Figure 12 : Interrelations entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance deux de ces situations sont physiologiques : diabète gestationnel et le vieillissement	48
Figure 13 : Les complications induites par le diabète de type 2.....	50
Figure 14 : Le lien entre les principales anomalies du métabolisme des lipoprotéines chez le diabétique de type 2 et la formation de cellules spumeuses au cours d'athérosclérose	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Définition des lésions aux différents stades de l'histoire naturelle de l'athérosclérose dans la classification de l'AHA	12
Tableau II : Médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires intervenant dans la détermination du phénotype macrophagique pro-athérogène.....	16
Tableau III : Pourcentages des décès selon le sexe chez les adultes et les enfants entre 5 à 19 ans	33
Tableau IV : Définition du diabète de type 2 selon l'OMS	34
Tableau V : Mécanismes physiologiques de l'activation plaquettaire.	66
Tableau VI : Prise en charge selon le type de dyslipidémie selon « GSLA »	73
Tableau VII : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient	74
Tableau VIII : La prévention secondaire dans la maladie coronarienne/athérosclérose établie selon l'AHA 160	75



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : ATHEROSCLEROSE	4
I-1-Historique	5
I-2- Epidémiologie	5
I-3-Définition d'athérosclérose.....	7
I-3-1-Physiologie de la paroi artérielle.....	7
I-3-2-Structure de l'artère	8
I-3-3-La composition cellulaire de la paroi artérielle.....	9
I-4- Physiopathologie de l'athérosclérose.....	11
I-4-1- Classifications macroscopique et histologique des lésions de l'athérosclérose.....	11
I-4-2-Cascade d'évènements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose.....	13
I-4-2-1-Entrée des LDL oxydées dans l'intima.....	14
I-4-2-2 Adhésion et chimiotactisme des monocytes.....	14
I-4-2-3-Différenciation des monocytes en macrophages et formation des cellules spumeuses.....	15
I-4-2-4- Modification phénotypique des cellules musculaires lisses.....	16
I-4-2-5 Vasoconstriction des vaisseaux	17
I-4-2-6 -Réaction auto-immune	17
I-4-3-Évolution, notion de plaques stables et instables les lésions athéromateuses chez l'adulte	18
I-4 -4-Complication de la plaque adulte	19
I-4-5- les conséquences cliniques.....	21
I-5-Facteurs de risque et prédisposition	23

I-5-1 les facteurs de risque non modifiables ou constitutionnels.....	24
I-5-2- Les facteurs de risque modifiables	25
I-5-3- Autres.....	28
CHAPITRE II : DIABETE TYPE 2	29
II-1-Généralité sur le diabète	30
II-1-1-Rappel sur le diabète	30
II-1-2-Classification du diabète.....	30
II-2 -Epidémiologie.....	31
II-3- Indice et prévalence au Maroc.....	32
II-4-Diabète type 2.....	34
II-4- 1-Définition du diabète type2	34
II-4-2- Histoire naturelle du diabète type 2	35
II-4-3-Etiopathogénie du diabète type 2.....	38
II-4-3-1-Les facteurs génétiques.....	38
II-4-3-2- Les facteurs environnementaux.....	39
II-5- Physiopathologie du diabète type 2	41
II-5-1- Organisation anatomique et histologique du pancréas.....	41
II-5-1-1-Bases anatomiques et fonctionnelles du pancréas endocrine.....	41
II-5-1-2-Les Hormones pancréatiques	42
A-L'insuline.....	42
B-glucagon.....	43
II-5-2-la pathogenèse du diabète type 2	44
II-5-2-1-Anomalies de l'insulinosécrétion.....	45

II-5-2-2-Mécanismes de l'insulinorésistance	49
II-6- les complications du diabète de type 2	49
II-6-1- Les complications aiguës.....	50
II-6-2- Les Complications chroniques.....	51
II-6-2-1-Microangiopathie	51
II-6-2-1-1-Rétinopathie diabétique (RPD)	51
II- 6-2-1-2-Néphropathie diabétique	51
II-6-2-1-3-Neuropathies diabétiques (ND).....	52
II-6-2-2- Macroangiopathie.....	52
CHAPITRE III : LES DETERMINANTS DE L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LE	
SUJET DIABETIQUE DE TYPE 2	54
III-1-Diabète type 2 et athérosclérose.....	55
III-1- 1-Les déterminants de l'athérosclérose chez le diabétique de type 2	55
III-1-1-1-Remodelage artériel	55
III-1-1-2-Rôle de l'inflammation.....	57
III-1-1-3-Produit de glycation avancée des protéines.....	57
III-1-1-4-Stress oxydant.....	59
III-1-1-5- Instabilité de la plaque	60
III-1-1-6- Activation des monocytes circulants	61
III-1-1-7- Recrutement et adhésion leucocytaire	61
III-1-1-8-Anomalie lipidique.....	62
III-1-2- Troubles d'hémostase	65
III-1-2-1- L'altération des propriétés de coagulation	67
III-1-2-2-Anomalies de la fibrinolyse.....	67

III-1-2-3-Anomalies plaquettaires	68
III-2-Détection de la maladie athéromateuse	69
CHAPITRE IV : PRISE EN CHARGE ET PREVEVTION	71
IV-1-Prise en charge et prévention de l'athérosclérose chez le patient diabétique de type 2.....	72
1-La prévention primaire	72
2- La prévention secondaire.....	74
IV-2- Les mesure hygiéno-diététiques du patient diabétique atteint d'athérosclérose.....	76
CONCLUSION.....	79
RESUMES	
REFERENCES	



INTRODUCTION

L'athérosclérose est un problème de santé publique majeur puisqu'il représente la première cause des décès dans les pays occidentaux et qui commence à prendre une place de plus en plus importante chez les pays en voie de développement. Il s'agit d'un phénomène diffus touchant l'ensemble des artères. Même si les signes cliniques de la maladie ne surviennent généralement qu'après la cinquième décennie. [1]

L'athérosclérose est un processus débutant très précocement dans la vie de l'individu, une pathologie artérielle correspondant à un processus inflammatoire chronique liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires, macrophages dérivés des monocytes circulants et lymphocytes T, et les éléments cellulaires de la paroi artérielle. Cette inflammation chronique conduit à un processus réactionnel cicatriciel de la paroi artérielle impliquant les cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaire. Certaines de ces lésions inflammatoires, trop importantes ou trop brutales, vont conduire à des lésions qui vont se compliquer par une rupture ou une érosion de plaque et une thrombose ou une embolie artérielle. Les présentations cliniques de la maladie athéroscléreuse sont évidemment multiples et en fonction de l'artère touchée. L'atteinte coronaire et l'infarctus du myocarde (IDM) dominent par leur fréquence et leur sévérité suivis de près par les atteintes carotidiennes et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Mais la maladie reste souvent silencieuse et le patient le plus souvent asymptomatique. [2]

Le diabète sucré est un accélérateur puissant des maladies artérielles ischémiques dans leurs localisations au myocarde, au cerveau et aux membres inférieurs. Les diabétiques paient donc un lourd tribut aux maladies artérielles. Le terme de macroangiopathie diabétique a été introduit par opposition à la microangiopathie pour définir les lésions des artères de gros et moyen calibre observées chez le diabétique. Elle associe un athérome accéléré et une athérosclérose prématurée. Elle se distingue de l'athérome classique par sa précocité d'apparition, la coexistence fréquente de localisations multiples sur les coronaires, les artères périphériques, les artères cérébrales et sa gravité évolutive. [3]

L'analyse du lien entre diabète type 2 et athérosclérose reste difficile car, chez le diabétique, les facteurs de risque sont très souvent multiples, intriqués et subissent également des interactions nombreuses. Par ailleurs, le risque cardiovasculaire (RCV) lié à

l'athérosclérose chez le diabétique est augmenté par l'existence d'un syndrome métabolique qui associe insulino-résistance, troubles glucidiques, anomalies lipidiques et obésité androïde. [1 ; 3]

La thèse s'articule au tour de quatre parties. La première partie est consacrée à la connaissance de l'athérosclérose du point de vue historique, épidémiologique et physiopathologique. La deuxième partie est représentée par un rappel générale sur le diabète de type 2 et ses principaux mécanismes et complications. La troisième partie se consacre aux déterminants de l'athérosclérose chez le diabétiques de type 2. Enfin, une dernière partie sur la prise en charge et la prévention du patient diabétique qui est atteint de l'athérosclérose.

CHAPITRE I : ATHEROSCLEROSE

I-1-Historique

Depuis la nuit des temps et dans les différentes cultures et civilisations, l'humanité a fait face à l'athérosclérose. C'est la conclusion des travaux réalisés par une équipe de chercheurs qui ont passé au scanner 137 momies des quatre coins du monde, de l'Égypte jusqu'aux îles Aléoutiennes en Alaska. Parmi ces momies le tiers présentaient probablement des signes d'athérosclérose. [4]

En 1755, les études menées par le fondateur de la physiologie expérimentale, Albrecht Von Haller, sur le système artériel de près de 400 cadavres ont permis au terme athérome de voir le jour. Athérome de son nom grec « athéra » désigne les épais dépôts graisseux qui encombrant la lumière des artères. Cependant, en 1940, Félix Marchand a suggéré que le mot "athérosclérose" devrait être meilleur au lieu de "athérome", qui est dérivé de deux racines grecques: athéré signifie gruau ou bouillie et sclérose signifie durcissement. [5]

A nos jours l'athérosclérose est une maladie systémique, présentant un problème de santé majeur puisqu'il s'agit de la première cause responsable sur la mortalité dans les sociétés développées. [6]

I-2- Epidémiologie

L'épidémiologie des complications cliniques de l'athérosclérose a fait l'objet de plusieurs études et recherches durant les vingt dernières années dans la plupart des pays du monde.

Le nombre de personnes atteints d'athérosclérose n'est pas connu puisque les études épidémiologiques s'intéressent aux manifestations cliniques. Cependant, on peut évaluer sa fréquence dans la population par l'apparition des maladies cardiovasculaires: maladies coronariennes, maladies cérébrovasculaires et artériopathies périphériques tardives. [40]

Prépondérance des maladies non transmissibles

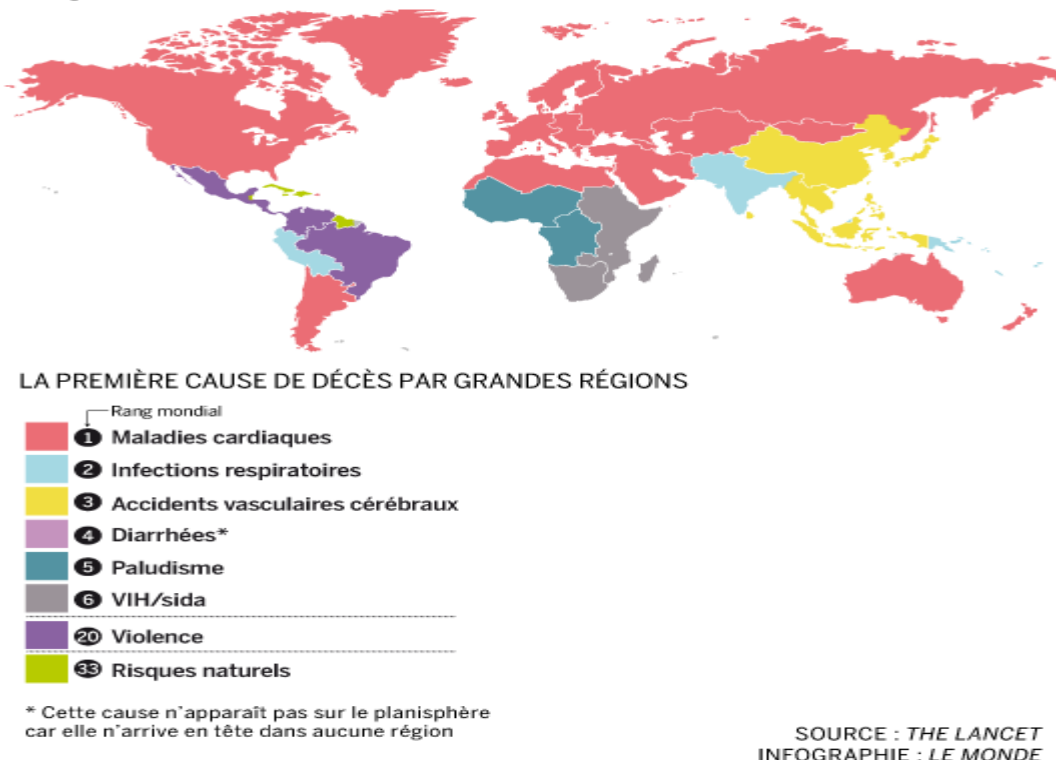


Figure 1 : Répartitions des principales causes de décès dans le monde [7]

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la première cause de mortalité dans le monde (Fig ; 1), le plus grand nombre de ces décès provient des pays développés et en cours de développement (80 %). Aujourd'hui, les MCV régressent dans les pays développés, ce recul est fortement lié aux démarches de prévention cardiovasculaire primaire. Alors que dans les pays en voie de développement, les MCV connaissent une augmentation suite à l'apparition de la fréquence des facteurs de risque, notamment l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'obésité. [8]

Depuis ces dernières décennies, le Maroc vit, une transition épidémiologique marquée par l'évolution des maladies non transmissibles (MNT) et la régression des maladies transmissibles (MT). Les MNT constituent, actuellement, les principales sources de mortalité au Maroc selon les derniers chiffres fournis par le ministère de la santé, dont les maladies cardiovasculaires considérées comme la première cause de mortalité à l'échelle nationale avec un pourcentage de 30 % selon les derniers chiffres nationaux. [8]

I-3-Définition d'athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie artérielle, chronique et évolutive caractérisée par des dépôts de lipides et d'éléments fibreux dans la paroi des artères du moyen et grand calibre. Ces dernières années beaucoup de travaux, ont montré clairement qu'elle correspond à un processus inflammatoire chronique, qui aboutit à un événement clinique aigu par rupture de la plaque d'athérome. [9]

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) « L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipide, de glucide complexe, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires, le tout s'accompagnant de modification de la media ». [10;11]

On constate qu'il s'agit d'une description morphologique du processus, caractérisant son siège qui est l'intima, ses territoires de prédilection : artère de gros et moyen calibre (l'aorte, les premières centimètres de ses branches viscérales, les artères des membres jusqu'à environ la moitié proximale de l'artère humérale et le tiers supérieur des axes de jambes les artères cervicales, les artères intracrâniennes et extra encéphaliques) et son retentissement sur la media facteur favorisant le développement des anévrysmes. [12 ; 13]

Pour comprendre les mécanismes qui provoquent la formation d'un ou plusieurs athéromes qui mène à l'athérosclérose, il faut d'abord connaître la structure des artères. [12]

I-3-1-Physiologie de la paroi artérielle

Les artères sont des vaisseaux qui assurent la distribution du sang à haute pression éjecté des ventricules cardiaques vers les différents tissus du cœur. Ils peuvent être classés en trois catégories : Les artères élastiques, les artères musculaires et les artérioles. [14]

Les vaisseaux, en particulier les artères, ne sont pas de simples conduits passifs mais composent un véritable organe dont la structure varie selon les territoires et dont la fonction est soumise à différents systèmes de régulation, fin, local et systémique. Cette organisation permet de transformer le flux pulsatile imposé par la pompe cardiaque en un flux tissulaire périphérique continu, tout en adaptant les régimes de pression et de débit sanguin aux besoins de chaque territoire. [14]

I-3-2-Structure de l'artère

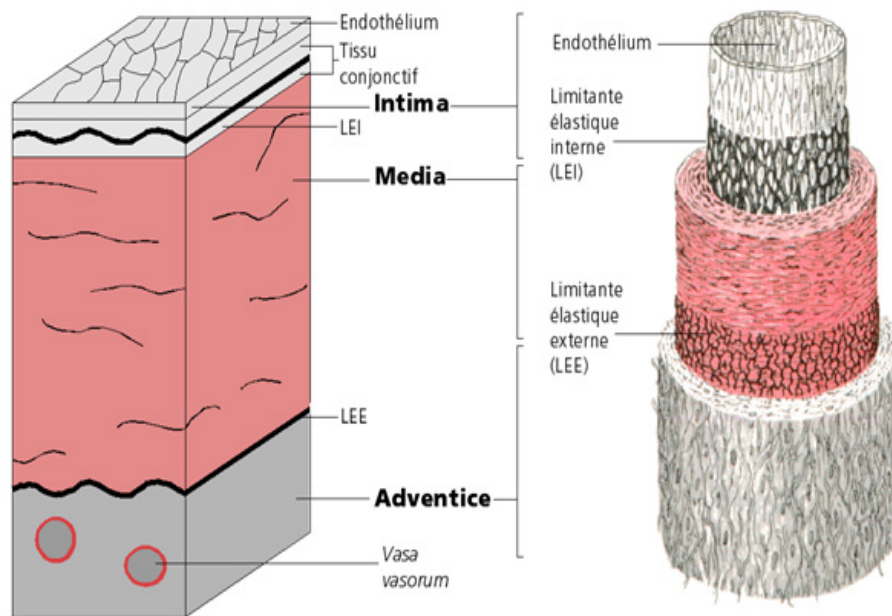


Figure 2:Structure en couches concentriques de la paroi artérielle [18]

La paroi artérielle (Fig ; 2) est constituée de trois couches concentriques : l'intima, la media et l'adventice.

L'intima est la couche intérieure des artères, elle est constituée de trois couches (Fig ; 2) dont une couche de cellules endothéliales, un tissu conjonctif et la limitante élastique interne. L'endothélium constitue la couche interne de l'intima qui est la seule à être en contact direct avec le sang et permet de contrôler le transfert des protéines, des lipides et des cellules immunitaires (monocytes et lymphocytes T), entre le sang et la paroi. Cette couche est la première affectée par l'athérosclérose. [15 ; 16]

La media constitue la couche intermédiaire entre l'intima et l'adventice. Elle est constituée d'une superposition de couches concentriques, de cellules musculaires lisses (CML) et d'un tissu conjonctif (fibres de collagène, fibres élastiques et matrice extracellulaire). Par sa composition elle conditionne les propriétés biomécaniques de la paroi artérielle, donc elle assure un rôle d'amortisseur et participe au contrôle de l'activité des CML. Sa composition et

son épaisseur varie selon les territoires artériels, ce qui permet de différencier et classer les artères. [14; 15 ; 16]

L'adventice est la couche externe de la paroi (épaisseur excède 0,5 mm), elle constitue l'interface entre la paroi vasculaire et les tissus environnants et son but est de protéger l'artère. L'adventice ne contient pas de CML, elle est essentiellement composée de fibres de collagène organisées dans le sens longitudinal intégrées dans une matrice environnante. On y retrouve aussi des nerfs nervi-vasorum ainsi qu'un réseau de petits vaisseaux appelé vasa-vasorum qui alimente les tissus de la paroi. Les terminaisons nerveuses présentes dans l'adventice lui donnent ses propriétés de vasomotricité permettant la régulation du flux sanguin. D'un point de vue mécanique, l'élasticité de l'adventice est considérée plus faible que celle de la media. [14 ; 15 ; 16]

I-3-3-La composition cellulaire de la paroi artérielle

Les principaux types de cellules rencontrés au sein de la paroi artérielle sont les cellules endothéliales et les CML (Fig ; 3). Ces cellules participent à la synthèse des différents composants de la matrice extracellulaire : les fibres de collagènes, l'élastine, les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure. Elles sont associées à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de structure moléculaire, les hémidesmosomes et les intégrines. [17]

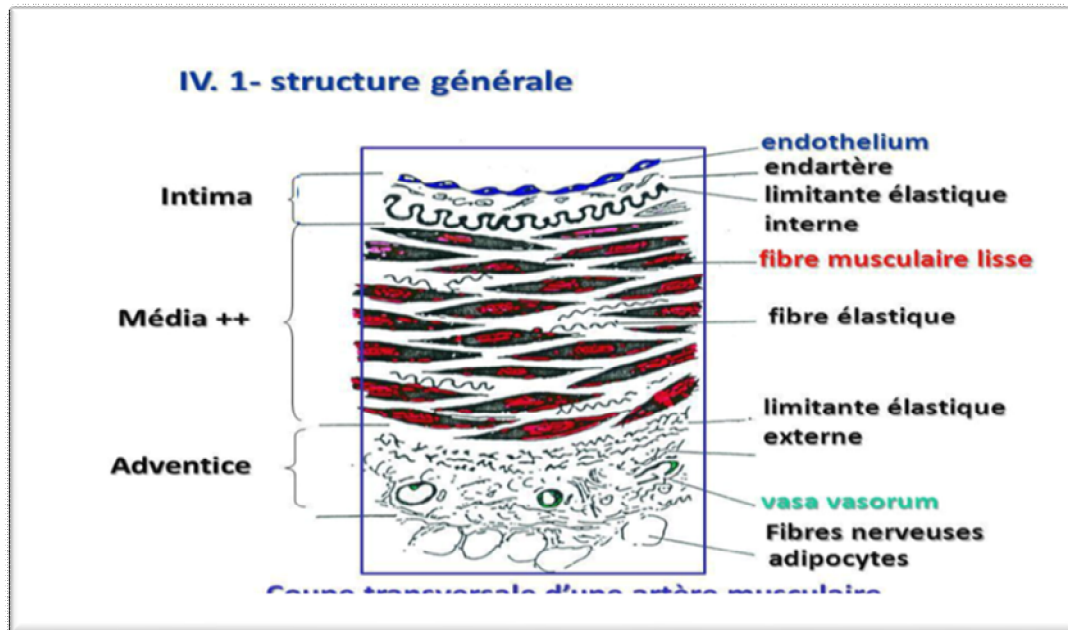


Figure 3 : Schéma d'une coupe transversale d'artère montrant la composition cellulaire de la paroi artérielle [19]

► Les cellules endothéliales forment une monocouche continue, directement en contact avec le sang. Elles ont un rôle majeur dans les échanges, dans le maintien de l'intégrité des artères et permettent de maintenir l'homéostasie des vaisseaux. Les cellules endothéliales ont des fonctions métaboliques très variées et présentent des activités anti-thrombogènes. [14 ; 18]

► La cellule musculaire lisse est le constituant principal du média des artères (Fig ; 3). Elle assure le tonus vasculaire (contraction et relaxation) et entretient la composition de la matrice extracellulaire. Les CML existent sous différents phénotypes: contractile ou sécrétoire et synthétisent de nombreux composants de la matrice extracellulaire (collagènes, élastine et protéoglycanes) ainsi que des facteurs de croissance et des cytokines. [14]

► Les macrophages sont distribués de façon inégale dans l'intima des artères, apparaissent très tôt au cours de la vie et synthétisent de nombreuses molécules parmi elles des métalloprotéinases qui dégradent la matrice extracellulaire (élastase, collagénase), des facteurs de croissance pour les CML et les cellules endothéliales, des facteurs chimiotactiques

et quelques constituants de la matrice extracellulaire. Ils ont un rôle protecteur «éboueur» en phagocytant les cellules mortes, les LDL modifiées, les complexes immuns et les bactéries, interviennent aussi dans le métabolisme des lipoprotéines. [18]

► La matrice extracellulaire(MEC), constitue le milieu que vont traverser tous les éléments nutritifs et à travers lequel certaines cellules vont migrer. Elle est constituée de quatre sortes de protéines sécrétées par les CML et les cellules endothéliales le collagène (type I et II/III), glycoprotéines de structure, les protéoglycanes et enfin l'élastine. Elles participent au phénomène de cohésion et régulent l'équilibre ionique de l'intima. [12]

I-4- Physiopathologie de l'athérosclérose

I-4-1- Classifications macroscopique et histologique des lésions de l'athérosclérose

La classification histologique des lésions d'athérosclérose se fait sur deux champs, sur le plan macroscopique, l'OMS propose les quatre grades suivants :

Grade I : stade débutant constitué surtout de stries lipidiques ;

Grade II : stade moyen comportant des plaques athéroscléreuses non compliquées ;

Grade III : plaques ulcérées et nécrosées avec hémorragies ;

Grade IV : plaques massivement calcifiées et ulcérées ;

Sur le plan histologique, une classification plus détaillée, élaborée par Hubert Sary et approuvée par l'American Heart Association(AHA) en 2000 reposant sur l'observation d'un grand nombre d'artères d'enfants et d'adultes jeunes, qui divise les événements pathologiques en six stades de gravité croissante. (Tab ; I) [20; 21]

Tableau I: Définition des lésions aux différents stades de l'histoire naturelle de l'athérosclérose dans la classification de l'AHA [22]

Types de lésions	Age d'apparition habituel	Corrélations anatomo-cliniques
Lésions précoces		
Type I	0-10ans	Absences complète de manifestation
Macrophages spumeux isolés		
Type II	0-10ans	Aucune manifestation
Stries lipidiques : macrophages et quelques cellules musculaires lisses spumeuses		
Type III	Age intermédiaire après 20 ans	Aucune manifestation
Lésions avancées		
Type IV		
Athérome : formation d'un centre lipidique sans fibrose	Après 40 ans	Manifestation cliniques possibles
Type V	Après 40 ans	Manifestation cliniques possibles dépendant essentiellement du degré de sténose
Fibro-athérome Va : centre lipidique avec chape fibreuse Vb : calcifications Vc : plaques athéroscléroseuses fibreuse avec centre lipidique minuscule ou absent		
Type VI	Après 40 ans	Manifestations cliques possibles fréquentes mais pas constantes
Athérosclérose compliquée VIa : ulcération VIb : hématomes ou hémorragie intraplaque Vic : thrombose		

D'après le tableau ci-dessus, on trouve six types de lésions qui permettent d'identifier les stades d'évolution de la plaque d'athérome après une lente métamorphose artérielle. Elle suggère que les lésions évoluent avec l'âge du sujet. La maladie débute souvent dans l'enfance mais les symptômes cliniques ne deviennent évidents qu'à l'âge adulte ou plus tard lorsque les lésions artérielles deviennent avancées. [23]

I-4-2-Cascade d'évènements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose

L'athérosclérose est déclenchée par une lésion de l'endothélium entraînant une altération de la fonction endothéliale. Les facteurs de risque sont généralement la cause de ces dommages par une ou plusieurs des voies suivantes:

Des taux élevés des lipoprotéines de basse densité oxydées (LDL);

Les radicaux libres tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS);

Les concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine;

Des micro-organismes infectieux tels que le virus de l'herpès ou Chlamydia pneumoniae. [24]

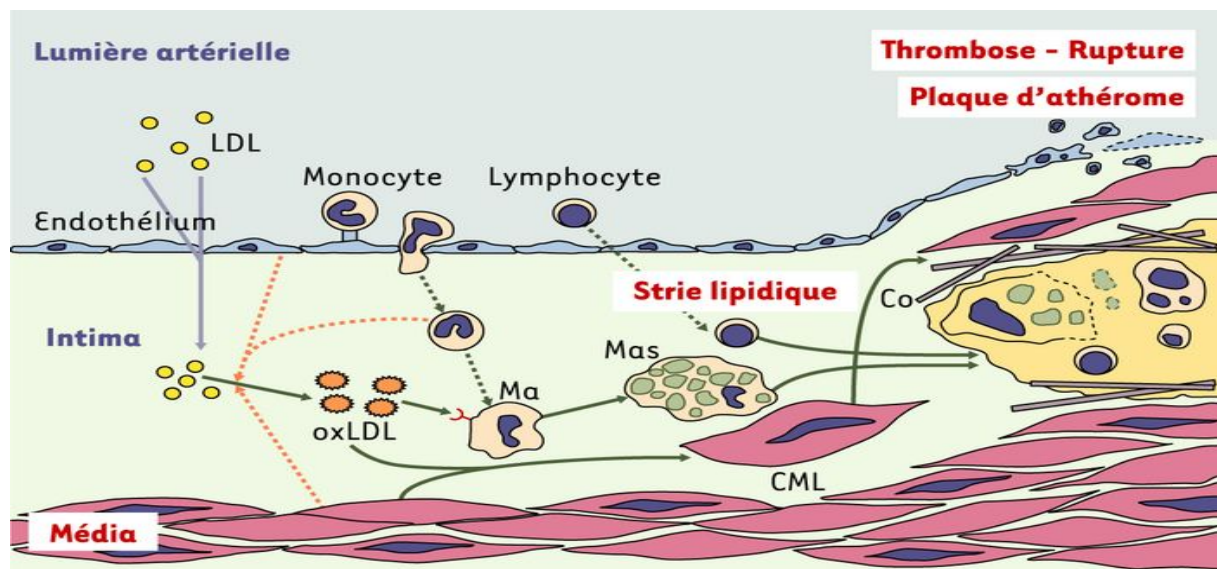


Figure 4: Cascade des évènements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose. [25]

I-4-2-1-Entrée des LDL oxydées dans l'intima

La formation de la plaque athéromateuse commence par un dysfonctionnement endothélial, causé par un taux élevé de cholestérol. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) entrent dans l'intima (Fig ; 4) en traversant la monocouche de cellules endothéliales de la paroi artérielle. Elles peuvent retourner vers la circulation sanguine ou être retenues au sein de l'intima par les protéoglycanes. Ceux-ci altèrent la structure des LDL et favorisent leur oxydation par les macrophages. Les lipoprotéines de haute densité (HDL), ont aussi un rôle antioxydant en captant les lipides oxydés mais leur effet protecteur est insuffisant pour contrebalancer les modifications des LDL et leurs conséquences. [26]

I-4-2-2 Adhésion et chimiotactisme des monocytes

Les LDL faiblement oxydées (LDL_{mm}) induisent l'adhésion des monocytes à la surface des cellules endothéliales de la paroi artérielle (le but de cette adhésion est de recruter les monocytes circulants pour franchir les cellules endothéliales). Cet effet est rapide, nécessite la synthèse de molécules d'adhésion encore inconnues dont sont exclues les vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1), Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) et la E-sélectine. Les LDL plus fortement oxydés pourraient également jouer un rôle dans l'adhésion des monocytes à la surface des cellules endothéliales, mais l'effet serait plus tardif et impliquerait des molécules d'adhésion différentes, comme VCAM-1, et la P-sélectine. Il a également été démontré que les LDL oxydées induisent dans les monocytes et dans les neutrophiles, le réarrangement et la translocation membranaire de l'intégrine CD11/CD18 (récepteur de ICAM-1, 2) ainsi que l'augmentation de l'expression de la L-sélectine.

Toutes ces molécules sont impliquées dans le processus de roulement et de progression (ou rolling) des monocytes à la surface des cellules endothéliales. Les interactions entre l'endothélium et les monocytes sont indispensables pour limiter le rolling et favoriser une adhésion ferme et ainsi la transmigration des monocytes. [27 ; 28 ; 26]

I-4-2-3-Différenciation des monocytes en macrophages et formation des cellules spumeuses

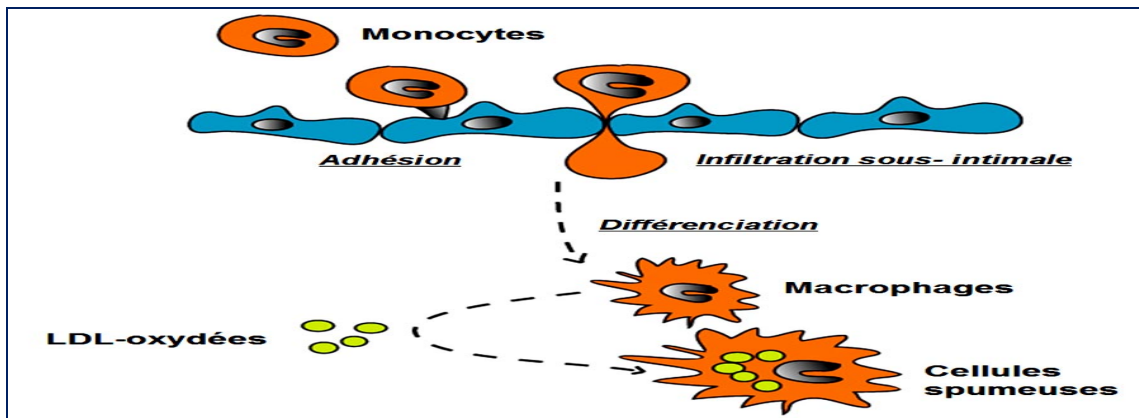


Figure 5: Implications des monocytes /macrophages dans les phases précoces de l'athérosclérose. [29]

Les LDLmm induisent la sécrétion et la synthèse, par les cellules endothéliales, du macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) qui est un puissant facteur de croissance et de différenciation des monocytes en macrophages. Les LDL oxydées sont phagocytées par les macrophages grâce aux récepteurs scavengers ou par pinocytose, puis elles sont accumulées dans les lysosomes secondaires sans être dégradées par les protéases, à l'inverse des LDL acétylées qui sont dégradées formant alors des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques. Les voies d'internalisation des LDL ne sont pas rétro-régulées négativement par une augmentation de taux intracellulaire de cholestérol. Les macrophages se transforment alors en macrophages spumeux dont la mobilité est diminuée empêchant leur retour vers la circulation sanguine. Le caractère pro-athérogène des macrophages spumeux va être déterminé par un déséquilibre de la sécrétion des médiateurs anti-inflammatoires et pro-inflammatoires (Tab ; II) en faveur de ces derniers. [30]

Tableau II : Médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires intervenant dans la détermination du phénotype macrophagique pro-athérogène. [31]

Médiateurs pro-inflammatoires	Médiateurs anti-inflammatoires
IL1, TNF α , IL17A, LTB4, IL23, IL 8, type I IFN	IL 10, IL 13, adénosine, TGF β , PPAR, annexine A1

I-4-2-4- Modification phénotypique des cellules musculaires lisses

Les LDL oxydées induisent un changement de phénotype des CML, qui vont perdre leur différenciation musculaire et acquérir un phénotype macrophage-like avec des capacités de prolifération, de migration, de synthèse des protéines de MEC et de phagocytose. Ainsi elles peuvent même exprimer un marqueur caractéristique du macrophage, le CD68. Cependant, leur capacité de phagocytose est bien moindre que celle des macrophages et leur accumulation dans la plaque athéromateuse aurait un rôle délétère par diminution de la phagocytose des débris nécrotiques, des cellules apoptotiques, des lipides et par activation de l'inflammation locale. Cette activation de l'inflammation induit la formation la chape fibreuse qui isole le cœur ou noyau lipidique de la lumière artérielle (Fig ; 6).

Les LDL oxydées (LDLox) et la lysophosphatidylcholine produite par l'oxydation des LDL, augmentent l'expression du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et de facteur de croissance du fibroblaste (FGF) dans les CML stimulant la migration et la synthèse de protéoglycanes. Cette production de matrice fibreuse, participe au développement de la plaque athéromateuse en créant un épaissement de l'intima. [26 ; 32]

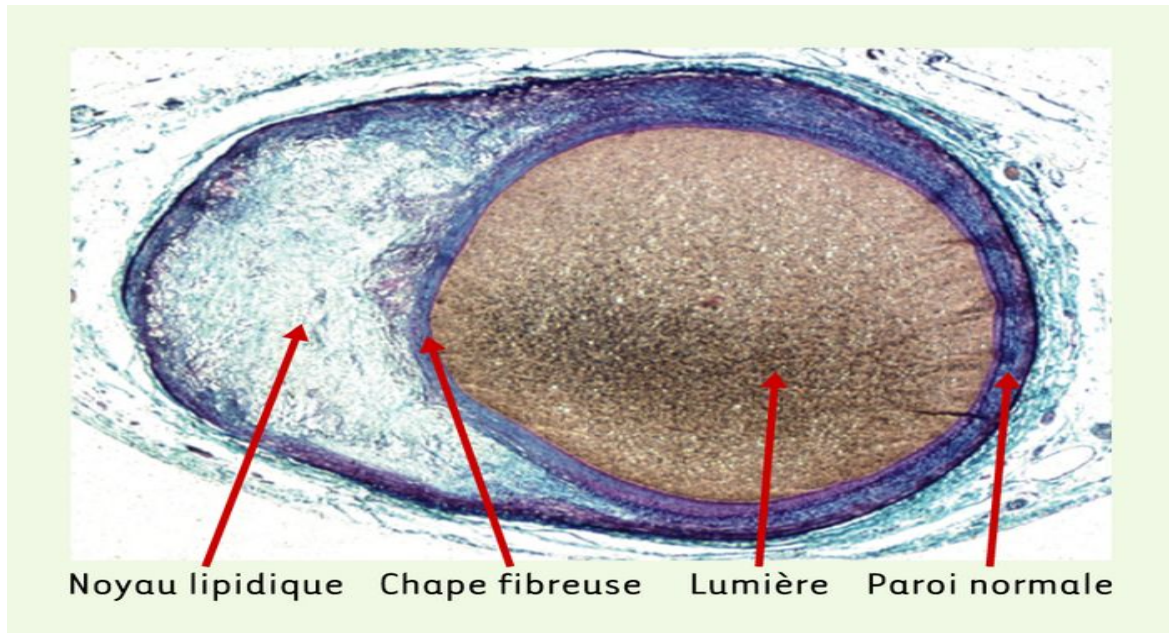


Figure 6 : Vue microscopique de la section d'une plaque stable d'athérosclérose de l'artère coronaire fixée sous pression avec chape fibreuse épaisse. [33]

I-4-2-5 Vasoconstriction des vaisseaux

L'épaississement de l'intima induit une réduction du diamètre de la lumière de l'artère et donc un changement des propriétés. Les LDLox augmentent la vasoconstriction des vaisseaux. Par inhibition de l'une des voies de relaxation de l'endothélium induite par facteur de relaxation dérivé de l'endothélium. [31]

I-4-2-6 -Réaction auto-immune

Les LDL fortement oxydées seraient à l'origine d'une réponse auto-immune au sein des lésions d'athérosclérose par leur rôle immunogène. Les lymphocytes auxiliaires (CD4+) et cytotoxiques (CD8+) sont présents dans les plaques d'athérome. D'après une étude récente ils ont montré que certains clones de lymphocytes T CD4 +, isolés de la plaque d'athérome, répondent en présence de monocytes autologues, à l'antigène « LDL oxydées », en proliférant et en sécrétant des cytokines, telles que l'INF γ , qui amplifie la réaction immunitaire. [31]

I-4-3-Évolution, notion de plaques stables et instables les lésions athéromateuses chez l'adulte

Les lésions athéromateuses sont réparties de façon segmentaire et focale puis, au fur et à mesure que la maladie évolue, elles deviennent plus nombreuses, pouvant recouvrir la totalité de la circonférence de nombreuses artères atteintes. Selon la composition relative de la plaque en lipides, en tissus fibreux et la taille de la chape fibreuse, on distinguera des plaques d'athérome dites vulnérables et des plaques dites stables. La stabilité de la plaque est déterminée en fonction de son contenu en lipides, en macrophages, en cellules musculaires lisses et en collagène.

Les plaques les plus vulnérables sont celles qui comportent un centre lipidique important, une chape fibreuse relativement fine et moins solide (Fig; 7), un centre nécrotique très abondant riche en macrophages apoptotiques, en débris cellulaires et en lipides extracellulaires et qui est surmonté d'une fine chape fibreuse pauvre en collagène et en cellules musculaires lisse.

A l'inverse, les plaques les moins vulnérables dites les plus stables, sont celles qui ont un centre lipidique de petite taille, isolé de la lumière par une chape fibreuse épaisse donc plus solide (Fig; 7). [34]

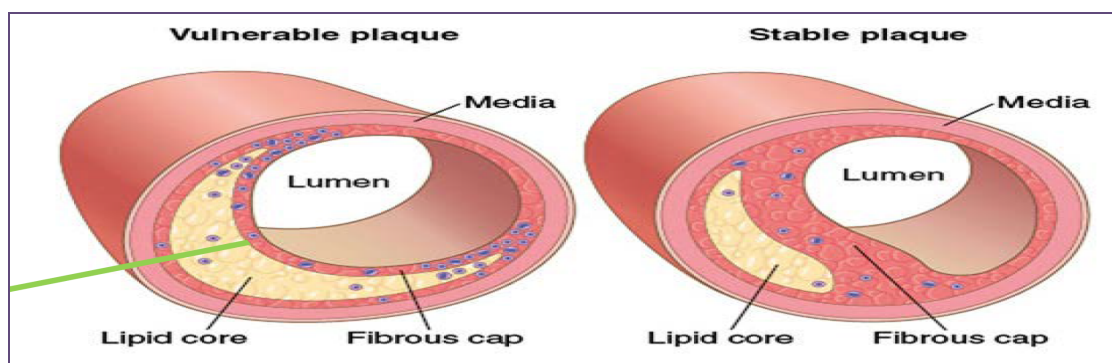


Figure7: Schéma montre la différence quantitative entre plaque vulnérable et plaque stable [35]

I-4 -4-Complication de la plaque adulte

La complication de la plaque est liée à des phénomènes qui ont lieu soit dans la plaque elle-même soit à sa surface. Au fur et à mesure que ces lésions s'aggravent et grandissent la plaque d'athérome (Fig ; 8) peut subir des complications: l'hémorragie, l'embolie la sténose, la calcification, l'anévrisme et la rupture de la plaque. [36; 34]

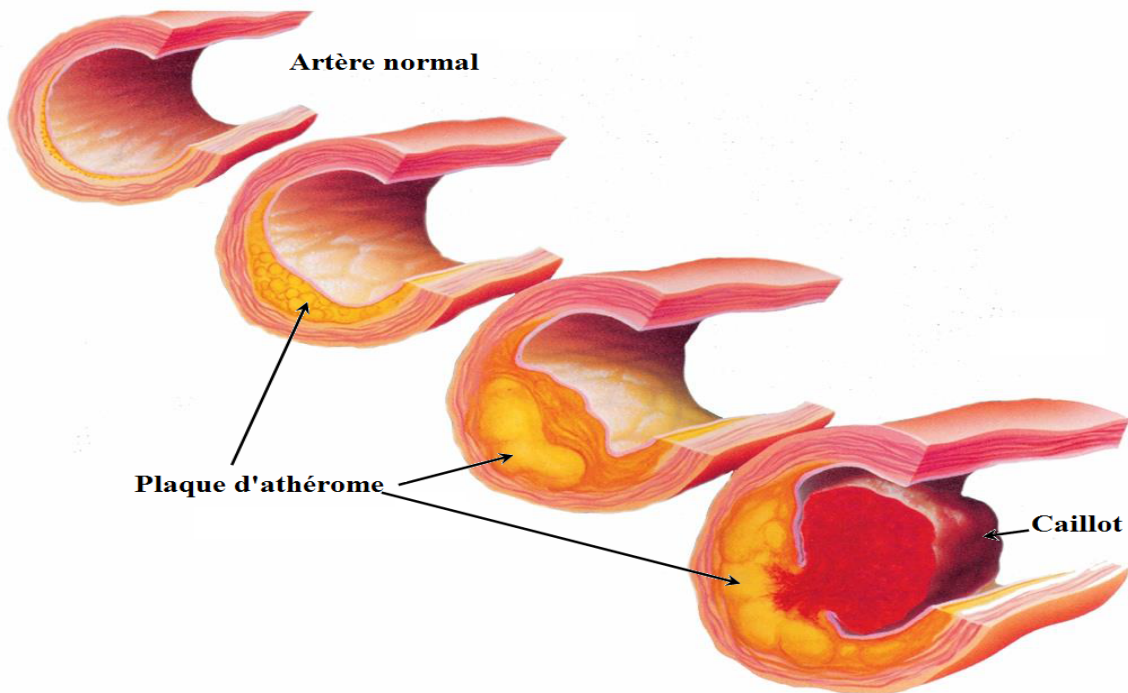


Figure 8: Evolution d'une artère atteinte d'athérosclérose [36]

•Hémorragie ou hématome intra –plaque :

Complication fréquente qui peut être responsable d'une symptomatologie clinique en particulier dans le territoire carotidien.

L'hémorragie intraplaque en serait le mécanisme favorisant, permettant l'issue de sang à partir de la lumière vers l'intérieur de la plaque, de même que la rupture des néovaisseaux, sous l'effet de contraintes hémodynamiques. [37]

•**Embolies :**

Elles peuvent être de nature diverses : plaquettaires fibrino-cruoriques calcaires ou des cristaux de cholestérol. [38]

•**La sténose :**

Une sténose est un rétrécissement permanent du calibre de l'artère dû à un dépôt athéromateux ou un thrombus. Malgré ce rétrécissement la lumière de l'artère reste invisible à l'artériographie grâce au phénomène de remodelage qui vise à augmenter la taille du vaisseau. Il existe deux types de remodelage: le compensateur et le constrictif. [39]

Cependant le remodelage a des limites- estimé dans les artères coronaires à 40 % de l'aire délimitée par la limitante élastique interne, un rétrécissement et une déformation de la lumière apparaissent – qui a un certain degré (environ 70 % du calibre de la lumière) la sténose peut entraver l'écoulement du sang et provoquer des phénomènes ischémiques notamment à l'effort : angor pour le myocarde et claudication intermittente pour les membres inférieurs. [39]

•**Calcification :**

La calcification, sur le plan morphologique, présente une complication qui se traduit par un durcissement de la plaque d'athérome et aboutit à la formation de plaques fibrocalcaires. Sur le plan clinique elle est constante et n'a pas d'influence néfaste prouvée sur la maladie ischémique. [39]

•**Anévrisme :**

Les anévrismes, définis par une dilatation du calibre artériel avec perte de parallélisme des bords, sont associés à une modification constante de la paroi artérielle : amincissement ou disparition de la media avec perte de cellules musculaires lisses vasculaires remplacées par la fibrose.

L'athérosclérose est étroitement associée au développement des anévrysmes de l'aorte essentiellement abdominal et des artères iliaques. [37]

•Rupture :

On parle de rupture de la plaque d'athérome quand cette dernière se détache d'une artère. Une rupture de plaque d'athérome peut avoir de graves conséquences. La rupture appelée aussi ulcération ou fissure est l'événement clé de l'athérosclérose qui fait passer la plaque d'athérome évolué vers la plaque rompue.

La formation d'un thrombus est une conséquence inévitable de la rupture de la plaque. Le rôle de cette formation, sert comme pansement de la plaque rompue qui permet sa cicatrisation. Ce phénomène commence par une disparition de l'endothélium, qui assure la thromborésistance naturelle de la paroi artérielle et l'exposition de l'intérieur de la plaque contenant des molécules fortement thrombogènes comme le collagène et les facteurs tissulaires, ce qui va enclencher les mécanismes de l'hémostase (adhérence et agrégation plaquettaire, formation de fibrine) qui donnera lieu à un thrombus formé au contact de la plaque rompue. Le thrombus peut croître, se détacher et occlure l'artère, le risque de cette occlusion est plus élevé que le rétrécissement de la lumière artérielle.

Le degré d'obstruction est liée à la contraction de la media qui est déclenché par la sécrétion des plaquettes et à l'hématome, ce dernier s'il est volumineux peut provoquer une obstruction artérielle importante, ou une occlusion artérielle aigue s'il est associée au thrombus et au spasme. [39]

I-4-5- les conséquences cliniques

Les conséquences cliniques de l'athérosclérose sont conditionnées par l'insuffisance d'apport en oxygène aux tissus périphériques ils sont représentées par :

-Ischémie transitoire : Elle peut être déclenchée par l'effort, témoigne d'une sténose serrée de l'artère en cause elle est localisée exclusivement au niveau des artères des membres et les artères coronariennes.

-Accidents neurologiques déficitaires transitoires : Les accidents ischémiques transitoires sont surtout liés à des migrations emboliques à point de départ carotidien.

-l'insuffisance circulatoire vertébrobasilaire : Se présente par des signes (vertiges, instabilité à la marche, diplopie) sont souvent déclenchées par des mouvements brusques de la tête qui sont en rapport avec une sténose athéromateuse d'une artère sous calvière et provoque des manifestations neurologiques transitoires liées aux contractions musculaires du membre supérieur homolatéral. [10]

-Les douleurs de repos : Elles témoignent souvent de lésions plus évoluées parfois en rapport avec une ischémie permanente. Les douleurs spontanées d'origine coronarienne traduisent une diminution de l'apport d'oxygène au myocarde, pour les membres inférieurs les douleurs permanentes définissent le stade III précédant la gangrène.

-Les douleurs spontanées et prolongées : Elles concernent les artères coronaires, elles annoncent un état préthrombotique ou de thrombose instable, en rapport avec la fissuration d'une plaque d'athérosclérose.

-Nécrose tissulaire : C'est le stade ultime qu'il s'agisse d'infarctus du myocarde, de gangrène des membres, d'infarctus mésentériques ou de ramollissement cérébral .La constitution d'un thrombus totalement occlusif en est la cause, il peut être thrombus in situ ou de migration à distance de matériel fibrino-cruorique. [10]

D'autres manifestations évolutives en lieu :

-L'insuffisance tissulaire ischémique en particulier du myocarde, elle possède plusieurs aspects cliniques parmi eux l'ischémie muette qui est particulièrement fréquentes chez le diabétiques.

-L'embolie fibrino-cruorique : Se présente principalement par l'embolie de cholestérol. [10]

-Les anévrismes.

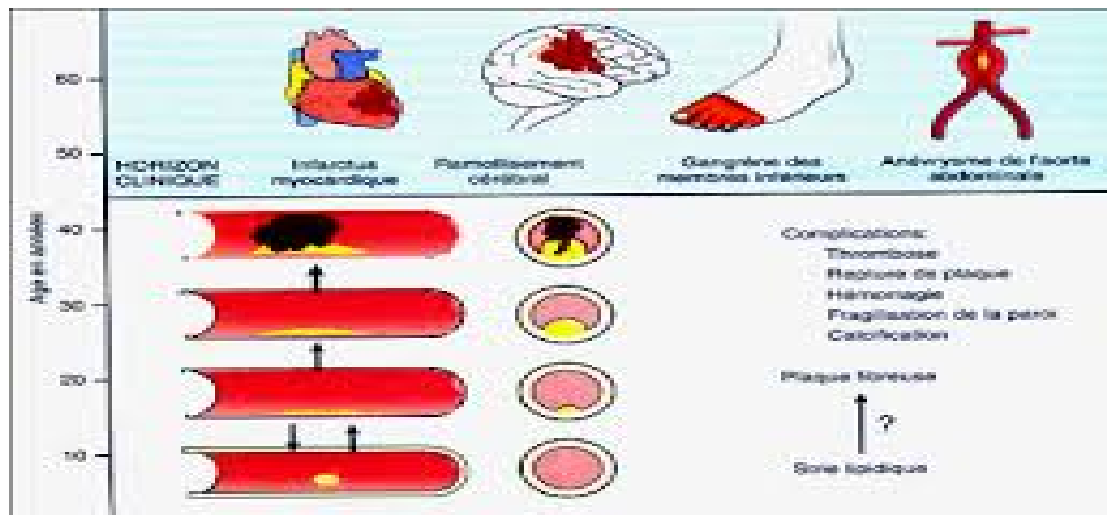


Figure 9 : Histoire naturelle schématique de la pathogenèse des lésions d'athérosclérose humaine et de leurs manifestations cliniques. [40]

I-5-Facteurs de risque et prédisposition

Le facteur de risque désigne tout facteur d'exposition susceptible de modifier le risque d'une maladie, sa probabilité de survenue présente un lien causal avec celle-ci. Les études épidémiologiques et les observations faites sur la population, au cours des 50 dernières années ont révélé de nombreux facteurs de risque d'athérosclérose, qu'on a pu classer en deux groupes : les facteurs de risque modifiables (FRM) qui sont en relation avec l'état pathologique et les habitudes du patient, et les facteurs de risque non modifiables (FRC) qui comprennent l'état physiologique du patient. [41]

Les facteurs de risque peuvent prendre un autre niveau de complexité par l'interaction entre les FRM et les FRC. D'autres situations sont classiquement liées à une augmentation du risque cardiovasculaire, sans qu'une relation causale soit établie avec celui-ci. Il s'agit des biomarqueurs du risque cardiovasculaire (élévation des taux plasmatiques de protéine C réactive, fibrinogène ou homocystéine). Et même un bas niveau socio-économique, l'absence de soutien social, le stress au travail ou dans le cadre de la vie privée, la dépression, l'anxiété, l'hostilité, ainsi que certains types de personnalité sont également des situations à risque cardiovasculaire majoré. [42]

I-5-1 les facteurs de risque non modifiables ou constitutionnels

●Age

Il existe une corrélation importante entre l'âge et l'athérosclérose. Les lésions apparaissent en précoce et se développent tardivement avec ou sans symptômes cliniques, la prévalence des maladies MCV augmente avec l'âge de la population. [42]

●Sexe

Le sexe masculin serait le plus exposé à l'athérosclérose qui se développerait chez l'homme avant l'âge de 60 ans. Pour la femme L'œstradiol, hormone féminine de la classe des œstrogènes exerce des effets complexes sur les vaisseaux. Cette hormone protège les femmes jeunes de l'athérosclérose, mais après la ménopause quand elle n'est plus sécrétée par les ovaires, l'effet protecteur disparaît et le risque de maladie cardio-vasculaire chez les femmes rejoint progressivement celui observé chez l'homme. [42 ; 39]

L'effet bénéfiques des œstrogènes apparaît sur les stades précoces de la constitution de la strie lipidique (modèles expérimentaux et potentiellement chez la femme en période d'activité génitale). Les cibles cellulaires de l'œstradiol impliquent probablement à la fois l'endothélium et le système immuno-inflammatoire, aussi l'élucidation des mécanismes cellulaires et moléculaires, donc l'effet athéro-protecteur de l'œstradiol pourrait permettre de mettre un jour des nouvelles cibles thérapeutiques. [44]

●Hérédité

L'athérosclérose est un trouble complexe dépendant d'une interaction entre le génotype et l'environnement. La contribution relative des gènes et de l'environnement varie d'un patient à l'autre. Il n'y a pas de schéma génétique unificateur associé à l'athérosclérose.

Les études épidémiologiques suggèrent que des antécédents familiaux positifs sont indépendamment associés à l'incidence des événements cardiovasculaires, présentent un facteur de risque majeur. On considère dans la survenue chez un apparenté du premier degré d'un événement cardiovasculaire aigu précoce, comme un facteur de risque. Ces antécédents familiaux nous reflète à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de la vie

familiales, pour le cas des maladies cardiovasculaires la susceptibilité génétique est multifactorielle qui implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène et gène-environnement dans la détermination du risque. [44]

Les principaux déterminants génétiques des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, tels que ceux qui influencent le profil lipidique, sont probablement un grand nombre des facteurs génétiques supplémentaires interagissent avec les facteurs environnementaux pour déterminer le risque cardiovasculaire global. [44]

Les processus pathogéniques les plus importants, déterminés en partie génétiquement et en partie à l'environnement, sont la dyslipidémie, l'hypertension, la dysfonction endothéliale, le diabète et l'hypertrophie cardiaque et vasculaire. [45]

●Stress

Le stress est difficilement mesurable, les sujets de type A (hyperactifs, ambitieux colériques) semblent présenter une prédisposition aux lésions coronariennes et aux accidents cardiovasculaires ischémiques. Des différences dans l'incidence de l'infarctus, d'ordre socio-économique existent dont certaines sont peut être indirectement liées au stress. [10]

I-5-2- Les facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque modifiables sont représentés par l'hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète, tabagisme, obésité et sédentarité. [42]

●Tabagisme

Le tabagisme est associé à une augmentation de l'incidence de tous les types de pathologie cardiovasculaire et responsable de 25% des insuffisances coronaires dont l'infarctus et 90 % de cancers du poumon.

Il s'agit d'un facteur de risque majeur qui accroît les lésions athéromateuses, par altération de la fonction endothéliale, avec perturbation de la vasomotricité, activation de l'agrégation plaquettaire et baisse du HDL-cholestérol. Il est athérogène et pro-thrombotique. Son risque relatif est de 5 pour l'infarctus et supérieur à deux pour l'artériopathie des membres inférieures.

Le risque est proportionnel à l'exposition au tabac, évaluée en paquets-années.

Le bénéfice de l'arrêt du tabac est rapide : disparition de l'augmentation du risque relatif en 3 ans et diminution de 50 % du risque de récurrence chez un coronarien.

Le Maroc est considéré comme l'un des plus grands consommateurs de tabac dans la zone méditerranéenne avec plus de 15 milliards de cigarettes par an et une prévalence au tabagisme de 18% chez les Marocains âgés de 15 ans et plus.

Au niveau national, nous n'avons aucune statistique quant au nombre exact de décès liés au tabac. [47; 46]

●**Diabète**

Le diabète constitue un facteur de risque important, connu de longue date. Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de morbidité et de mortalité des patients diabétiques.

L'hyperglycémie favorise l'athérogenèse et la thrombose par plusieurs mécanismes : augmentation de l'oxydation des LDL, inflammation chronique, production accrue de VLDL, dysfonction endothéliale, activation de la coagulation. [51]

Selon l'étude ENTRED (échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) menée en 2007–2010 sur un échantillon de plus de 10 000 personnes diabétiques traitées par médicaments hypoglycémisants - 92 % des cas sont des diabètes de type 2, avec une ancienneté moyenne de la maladie de 11 ans et un âge moyen des patients diabétiques de 65 ans - la prévalence des maladies cardiovasculaires s'élevait à 17 % pour les antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde, 14 % pour les revascularisations coronaires et 5 % pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC). [52]

●**Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle (HTA) est le plus fréquent facteur de risque. En 2000, elle concernait 26,4 % de la population mondiale, soit 972 millions de personnes elle présente un facteur d'athérosclérose qui est associée à un risque cardiovasculaire. D'après une récente étude réalisée en 2017 les patients atteints d'HTA avaient une athérosclérose coronarienne

plus avancée et un risque futur des événements cardiaques indésirables majeurs (MACE) comparé à ceux sans hypertension. Lors de la stratification selon le sexe, il y avait une tendance à l'augmentation du risque de MACE dans l'hypertension chez les hommes et les femmes. Les patients hypertendus avaient également une plus grande prévalence de toute plaque non calcifiée et plaque calcifiée. Les patients hypertendus présentaient plus d'athérosclérose coronarienne et un risque accru que les patients non hypertendus. [48 ; 49]

La localisation préférentielle des plaques d'athérosclérose est la région de l'arbre artériel qui est soumise à des perturbations du flux sanguin. Il semblerait néanmoins que l'HTA induit l'expression de gènes codants pour des protéines impliquées dans le processus inflammatoire de l'athérosclérose. Par exemple, des contraintes mécaniques mimant celles imposés par l'hypertension appliquées aux cellules endothéliales et aux CML induisent l'expression de monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), favorisant ainsi l'infiltration des monocytes au sein de la paroi artérielle. Certaines formes d'hypertension artérielle, sont à l'origine des réponses inflammatoires tant au niveau des cellules endothéliales que des CML. Son action passe par la stimulation de la production des radicaux libres, l'induction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires de MCP-1 et de V-CAM1 dans les CML et/ou dans les cellules endothéliales. [50]

• **Dyslipidémie**

La dyslipidémie est une augmentation du LDL-cholestérol ou des triglycérides et réduction du HDL-cholestérol fortement corrélées au risque de maladies cardiovasculaires notamment athérosclérose. La modification oxydative des LDL, l'hypertriglycéridémie et l'abaissement du cholestérol HDL contribue de manière critique à la pathogenèse et à la progression de l'athérosclérose humaine. [53]

• **Le Cholestérol sanguin**

La relation entre le taux de cholestérol et l'incidence des cardiopathies ischémiques est clairement démontrée. La cholestérolémie présente une distribution continue dans la population, la courbe reliant le taux de cholestérol et le risque cardio vasculaire est exponentielle. [10]

●Obésité et sédentarité

Le mode de vie favorisée par une vie sédentaire, un comportement alimentaire inapproprié et par le manque d'activité physique, sont des facteurs indirect qui ont un impact général sur le développement des MCV et l'élévation du risque de mortalité de toutes causes. Aujourd'hui, il semble plus pertinent d'étudier le régime alimentaire dans son ensemble vis-à-vis du risque cardiovasculaire ou de morbidité, et aussi l'intérêt de l'activité physique qui permet d'améliorer les performances physiques lorsqu'elle est régulièrement pratiquée. [54]

I-5-3- Autres

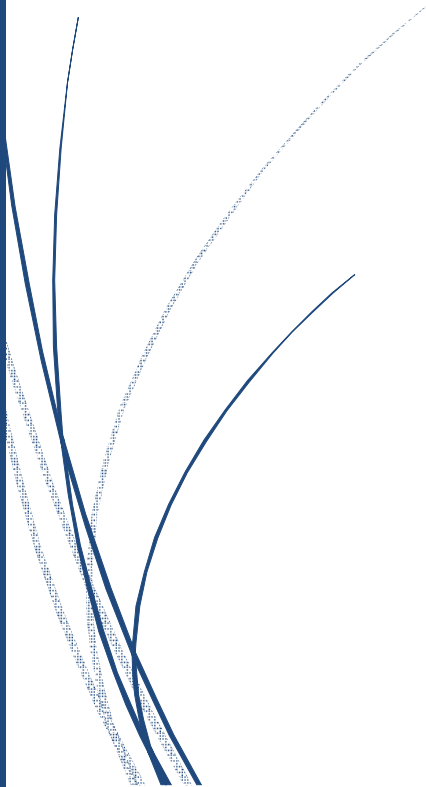
Des nouveaux facteurs de risque associés à un risque cardiovasculaire accru ont été identifiés, parmi eux figurent l'homocystéinémie, la protéine- C réactive (CPR) détectée par méthode ultrasensible (High sensitivity CRP), des facteurs hémostatiques notamment le fibrinogène, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1(PAI-1), les d-dimères et la lipoprotéine a Lp(a).

Une augmentation des valeurs d'homocystéine peut être due aux causes suivantes : défauts génétiques ; apports insuffisants en vitamine B₁₂, B₆ ou en acide folique ; autres causes telles que l'insuffisance rénale, hypothyroïdisme, anémie pernicieuse, tabagisme, médicaments. Les valeurs augmentées d'homocystéine peuvent contribuer à une augmentation du risque relatif cardiovasculaire notamment en présence des facteurs de risque classiques, tels que l'hypercholestérolémie, le tabagisme et l'hypertension artérielle.

La protéine C réactive (CRP) pourrait refléter une réaction inflammatoire des artères coronaires en réponse à des agents pathogènes ou à l'extension et à la gravité de l'athérosclérose ou de l'ischémie du myocarde. Ces facteurs de risque non traditionnels peuvent être utiles pour confirmer et surveiller davantage le risque cardiovasculaire (CV) soupçonné. Ils peuvent également fournir une meilleure compréhension des concepts actuels de l'athérogenèse (par exemple divers mécanismes potentiels associés à l'inflammation) en tant qu'étiologie et en guidant les thérapies actuelles et futures. Au milieu du XXe siècle, l'athérosclérose et la maladie CV ont été considérées comme des phénomènes mécanistes, ne prêtant aucune attention aux étiologies métaboliques et moléculaires possibles. L'hypothèse infectieuse présente aussi un facteur de risque qui est en instance d'étude. [55 ; 56]



CHAPITRE II : DIABETE TYPE 2



II-1-Généralité sur le diabète :

II-1-1-Rappel sur le diabète :

Le diabète est un syndrome qui regroupe un ensemble de maladie métabolique ayant en communs une hyperglycémie. Il s'agit d' une maladie métabolique chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit, dont la définition est fondée sur le seuil glycémique qui présente le point commun pour les différents types de diabète.[57; 58]

Le diabète est une hyperglycémie chronique soit une glycémie à jeun supérieur à 1,26g /l (7mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ,une glycémie supérieur à 2g/l (11,1mmol/l) quelle que soit l'heure du prélèvement, en présence de symptôme clinique, et une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoqué oral (HGOP)75g de glucose par voie oral supérieure ou égale à 2g/l. [57; 60]

L'OMS a défini le diabète par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L), à deux reprises, est suffisante pour affirmer le diagnostic. Il n'y a pas lieu de demander une hyperglycémie provoquée orale. Cette définition réduit donc la maladie à un signe biologique qui est l'hyperglycémie, en ne retenant que les valeurs à risque de rétinopathie. [61]

II-1-2-Classification du diabète

Les recommandations de l'OMS en matière de classification des diabètes remontent à 1999. [59]Elles ne sont plus basées sur le mode de traitement mais sur une classification qui se veut nosographique. [62]

Le terme de diabète recouvre deux maladies principales représentées par le diabète type 1 et le diabète type 2. Il existe aussi d'autre forme de diabète. [63]

Selon l'association américaine du diabète (ADA) le diabète peut être classé dans les catégories générales suivantes:

1. Diabète de type 1(anciennement appelé insulino-dépendant) en raison de la destruction auto-immune des cellules β , conduisant généralement à une déficience absolue en insuline.

2. Diabète de type 2 (anciennement appelé non insulino-dépendant) en raison d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline.
3. Diabète sucré gestationnel (diabète diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas manifesté avant la gestation) qui peut être transitoire car il est lié à une résistance à l'insuline pendant la grossesse mais peut également persister après la grossesse.
4. Types particuliers de diabète dus à d'autres causes, par exemple, les syndromes du diabète tels que le diabète néonatal et le diabète de maturité du jeune [MODY], les maladies du pancréas ; exocrine (telles que la fibrose kystique et la pancréatite) et le diabète induit par les médicaments ou les produits chimiques (par exemple glucocorticoïde, le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou après une transplantation d'organe). [64]

II-2 -Epidémiologie

Le diabète se présente toujours comme problème majeur de santé publique, au monde entier, une hausse régulière du nombre des cas de diabète à été enregistré ces dernières années.

D'après les récentes études réalisées, en 2017, par la fédération internationale du diabète (FDI) le nombre de diabétique dans le monde entier est estimé de 425 millions, dont la grande proportion de 327 millions est celle du patient âgé entre 20-64 ans et 98 millions de personne malade leur âge entre 65-79ans. La prévalence du diabète à progressé plus rapidement dans les pays à revenu faibles où intermédiaires que dans les pays à revenu élevée. Il n'existe pas d'estimation mondiale distincte de la prévalence du diabète type 1 et du type 2. Le terme épidémie est plus souvent applique pour le diabète type 2 qui présente 90% de l'ensemble des diabètes sucrées. [65 ; 66]

Les complications du diabète sont responsables d'importantes pertes économiques pour les patients et leurs entourages familiales ainsi que pour le système de santé et les économies nationales. Selon une revue systématique récente, le coût annuel direct du diabète dans le

monde est estimé à plus de 827 milliards dollars. La Fédération internationale du diabète (FID) estime que les dépenses de soins de santé mondiale consacrées au diabète ont plus que triplé entre 2003 et 2013 sous l'effet de l'augmentation du nombre de diabétiques et de la hausse des dépenses liées au diabète par habitant. Le problème du diabète réside au niveau des complications qui affectent plusieurs parties de l'organisme et accroît le risque de décès prématuré. [65; 66;67]

Plusieurs données montrent que le diabète de type 2 (DT 2) est en hausse dans certains pays chez les enfants et les adolescents. Cependant, les données fiables sont rares, le problème de cette tranche de la population est le risque des complications qui peuvent développer au début de l'âge adulte. Face à l'augmentation de l'obésité et de l'inactivité physique chez les enfants et les adolescents le DT 2 à l'enfance pourrait devenir un problème de santé publique mondial ayant de grave impact sur la santé. [67]

II-3- Indice et prévalence au Maroc

Au Maroc le nombre des diabétiques est estimé entre 1,5 à 2 millions de personnes, dont la moitié méconnaît leur maladie, et présente la première cause de mortalité par insuffisance rénale, de morbidité et mortalité par maladie cardiovasculaire, de cécité et d'amputation des membres inférieurs. [68 ; 69]

Dans la majorité des cas il s'agit du diabète de type 2 qui est en nette augmentation au Maroc et dans tout les pays en voie de développement. Cette hausse est due à de nombreux facteurs parmi eux on cite le développement économique, l'espérance de vie, l'urbanisation progressive et le changement du mode de vie (obésité et habitudes alimentaires). [59 ;68]

D'après les dernières études réalisées par la FDI en 2017, la région Moyen-Orient et Afrique du Nord (MENA) présente un chiffre de 39 millions de personne âgées entre 20-79 ans atteintes du diabète. Ce chiffre va augmenter d'ici 2045 à 82 millions de personnes avec un pourcentage de 110% et une prévalence du diabète chez le sexe féminin de 8,4% pour un pourcentage légèrement inférieur à celui de l'homme qui est de 9,1%. [67]

La mortalité par le diabète est à l'origine de 318 036 décès (13% de tous les décès) chez les adultes de 20-79 ans de la région MENA en 2017. Environ 51,8 % des décès dus au diabète dans cette région surviennent chez des adultes de moins de 60 ans. La mortalité touche davantage les femmes que les hommes. [67]

D'après les dernières chiffres fournis par le ministère de la santé marocaine en 2015, les maladies métaboliques endocriniennes dont le diabète sucré présentent la quatrième cause de décès chez les adultes et les enfants âgés de 5 à 19 ans (tab ; III). [70]

Tableau III : Pourcentages des décès selon le sexe chez les adultes et les enfants entre 5 à 19 ans [70]

sexe			
Causes de décès des adultes en 2014	Féminin	Masculin	Total
Maladies endocriniens nutritionnels et métaboliques	6.0%	8.3%	7.0%
Diabète sucré	5.4%	7.5%	6.3%
Déshydratation	0.3%	0.3%	0.3%
Causes de décès des enfants âgés 5-19 ans en 2014			
Maladies endocriniens nutritionnels et métaboliques	3.5%	2.2	2.7
Diabètes sucrés	2.4%	0.8%	1.4%

II-4-Diabète type 2

II-4- 1-Définition du diabète type2

Le diabète type 2, est une maladie silencieuse insidieuse, il s'agit de la forme la plus fréquente du diabète et survient essentiellement chez l'adulte mais peut aussi apparaître dès l'adolescence et chez les enfants. [71]

Le DT2 est définie comme étant une maladie hétérogène non auto-immune (Tab ; IV), dont le diagnostic est posé à l'occasion de l'apparition des symptômes caractéristiques ou par la découverte accidentel d'une hyperglycémie ou glycosurie. [72]

Caractérisé par une carence relative en insuline secondaire à un état d'insulinorésistance des tissus périphériques (foie, muscle, tissus adipeux) le DT2 se complique après plusieurs années vers une carence absolue en insuline. À ses débuts il entraîne peu ou pas de symptômes et peut passer inaperçu durant plusieurs années. [73]

Tableau IV : Définition du diabète de type 2 selon l'OMS [74]

Critères	Normes
Glycémie (non diabétique)	Glycémie à jeun : entre 0,70 et 1,10 g/L. Glycémie 1h30 après un repas <1,4g /l.
Glycémie à jeun (diabétique)	Glycémie > 1,26 g/L après un jeûne de huit heures, vérifiée à deux reprises ou présence des symptômes de diabète (associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/L ou une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/L deux heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères de l'OMS).
Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) recommandé (diabétique)	≤ 7 % : cas général des diabétiques de type 2. $\leq 6,5$ % : sujets avec un diabète nouvellement diagnostiqué, sans antécédents cardiovasculaires et dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans. ≤ 8 % : patients diabétiques de type 2 avec une espérance de vie inférieure à cinq ans ou présentant des complications macrovasculaires évoluées ou un diabète depuis plus de dix ans mal équilibré et personne âgée fragile. Entre 8 et 9 % : personne âgée (75 ans ou plus) dépendante.

Chez le patient diabétique de type 2 une triade classique de symptômes est installée de façon progressif : polyurie ceci est due au rein produisent plus d'urine pour tenter d'éliminer le surplus de glucose dans le sang, une polydipsie augmentation de la sensation de soif et une perte de poids.

Certaines personnes peuvent aussi présenter une augmentation de la faim avec une sensation de bouche sèche. Parfois une somnolence excessive qui se remarque surtout après les repas, des troubles de vision et des infections bactériennes ou à champignon plus fréquente (infections urinaires, vaginites). [75]

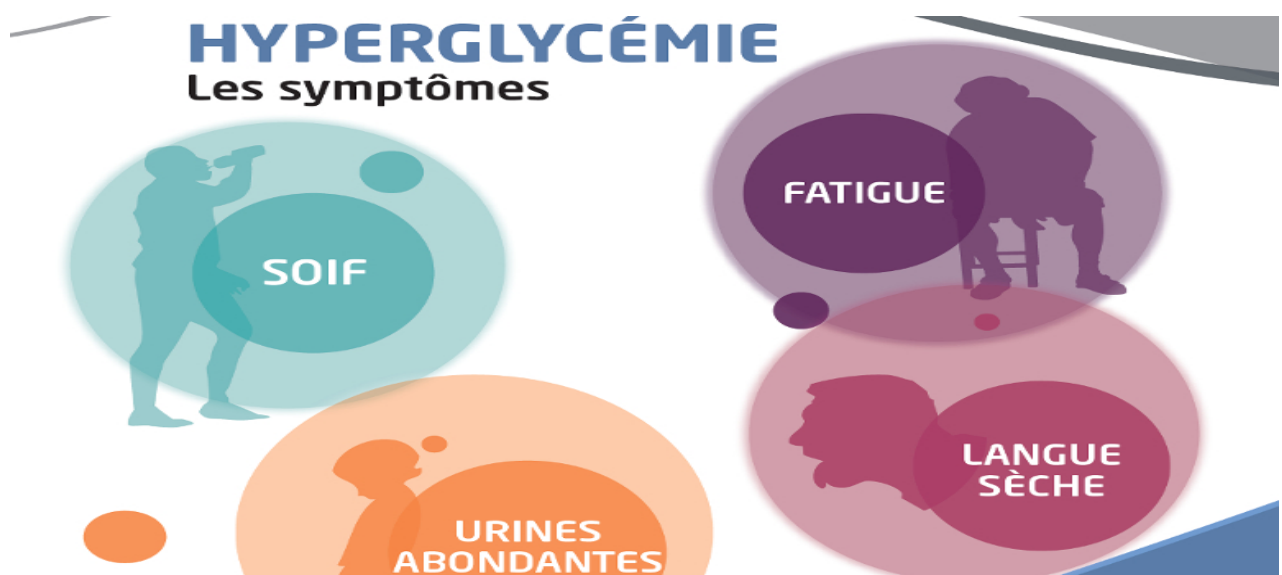


Figure 10 : Schéma des différents symptômes fréquents au cours du diabète de type2 [76]

II-4-2- Histoire naturelle du diabète type 2

Le DT2 est caractérisé par une lenteur évolutive, on peut distinguer plusieurs étapes dans l'histoire naturelle du DT2. [77] : étape prédiabétique, diabète méconnu et diabète connu.

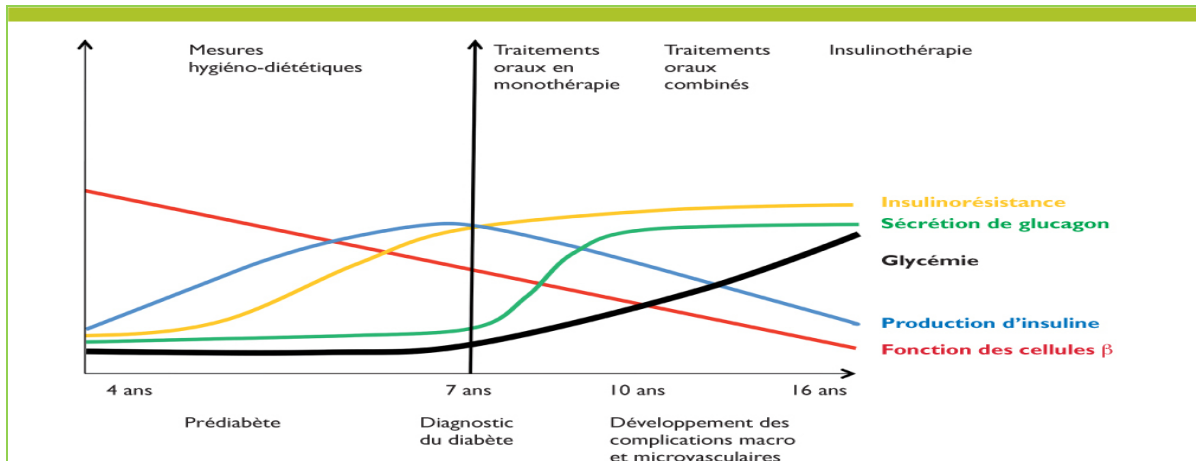


Figure 11 : Physiopathologie, évolution du diabète de type 2 [78]

•Etape du prédiabète

Ce sont, en général, des états asymptomatiques où le sujet reste normoglycémique, mais présente un certain nombre d'anomalies cliniques ou biologiques, connues comme des facteurs prédisposant au diabète de type 2 et à ses complications : obésité, antécédents familiaux de diabète de type 2, dyslipidémie avec hypertriglycéridémie et une diminution du HDL-cholestérol. [79; 80]

Si des mesures préventives adéquates ne sont pas mises en œuvre chez ce type de sujet, deux états peuvent être individualisés : une intolérance au glucose et une anomalie de la glycémie à jeun.

L'intolérance au glucose est définie par l'épreuve d'HGPO. Ce sont des sujets qui ont une glycémie à jeun strictement inférieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) et supérieure ou égale à 1,40 g/L à la deuxième heure d'une charge en glucose (75 g) et reste strictement inférieure à 2 g/L. Chez l'adulte, l'intolérance au glucose est souvent rencontrée chez des sujets en surcharge pondérale ou obèses et chez des sujets ayant des antécédents familiaux de diabète sucré.

L'anomalie de la glycémie à jeun est un état qui est caractérisé par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1 g/L et inférieure à 1,26 g/L. Devant cet état, il peut être utile de pratiquer une épreuve d'HGPO pour préciser les anomalies glycémiques à la deuxième heure du test. Si le sujet ayant une anomalie de la glycémie à jeun a :

- Une glycémie < 1,40 g/L à la 2e heure de l'HGPO, il est normotolérant au glucose;
- Une glycémie \geq 1,40 g/L et < 2 g/L, il est intolérant au glucose ;
- Une glycémie \geq 2 g/L, il a un diabète. L'HGPO est donc un test important pour préciser l'importance des désordres glycémiques chez un sujet qui a une anomalie de la glycémie à jeun. [82]

•Étape du diabète méconnu

Cette période peut s'étendre sur plusieurs années, en moyenne, l'intervalle de temps entre le début réel de la maladie et son diagnostic est de 4 à 7 ans. Le sujet est diabétique mais l'ignore si une mesure de la glycémie n'a pas été réalisée. La méconnaissance du diabète peut concerner jusqu'à un tiers des diabétiques. [80 ; 81]

A ce stade la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) devient supérieure ou égale à 6,5 %, le sujet malade présente un diabète sucré avéré mais l'HbA1c ne dépasse pas 7% avec une anomalie qui vient s'ajouter qui est l'hyperglycémie post prandiale.

Les montées glycémiques après chaque différents repas de la journée deviennent excessives, ainsi le contrôle des apports glucidiques en quantité et en qualité au moment des repas devient une nécessité si l'on veut réduire l'hyperglycémie post prandiale. [81]

•Étape du diabète connu

Cette étape est divisée en plusieurs périodes :

- Diabète non compliqué : c'est le cas lorsque le diabète n'est pas trop ancien.
- Diabète avec complications non handicapantes : à ce stade, le sujet est porteur des complications mais qui n'ont pas d'expression clinique, par exemple une rétinopathie sans trouble de l'acuité visuelle ou une artériopathie des membres inférieurs indolore et sans lésion trophique.

- Diabète avec complications handicapantes : c'est l'étape la plus évoluée du diabète sucré. À ce stade, le sujet peut avoir une rétinopathie avec troubles visuels, une artériopathie avec claudication intermittente ou bien avec troubles trophiques. [80]

II-4-3-Etiopathogénie du diabète type 2

Plusieurs facteurs étiopathogéniques interviennent dans le développement de DT2, même s'ils sont complexes et restent imparfaitement connus. Son étiologie est déterminée par l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux. La contribution génétique est une composante forte et les facteurs environnementaux sont représentés en premier plan par les facteurs nutritionnels, la surcharge pondérale et l'obésité. [81]

La répartition abdominale est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2, près de 80 % des sujets diabétiques présentent un excès pondéral. L'effet diabétogène de l'obésité est lié à sa capacité d'induire ou d'aggraver l'insulinorésistance de ces sujets. La sédentarité croissante des populations industrialisées représente également un facteur favorisant le DT 2, car elle majore la résistance à l'insuline. [83]

II-4-3-1-Les facteurs génétiques

Le DT 2 est une maladie génétiquement transmise, comme en témoigne son apparition chez les jumeaux monozygotes. Ainsi, lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 30 %, alors qu'il n'est que de 5 % dans le diabète de type 1, plus précisément 6 % si le père est diabétique, 3 % si c'est la mère (mais 30 % si les 2 parents le sont). [84]

Le DT2 est une maladie polygénique, c'est-à-dire qu'il est nécessaire que plusieurs gènes soient mutés, ou du moins présents simultanément, sous certaines formes alléliques, pour que les anomalies de la sécrétion ou de l'action de l'insuline apparaissent et conduisent au diabète dans des circonstances favorisantes. Son hétérogénéité est le résultat de différente combinaison des défauts génétiques mais dont le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu. [85 ; 86]

Une nouvelle étude a été réalisée par l'association pangénomique (genome wide association studies [GWAS]), qui consiste à rechercher les gènes les plus exprimés dans les îlots Langerhans et dans les cellules β pancréatiques humaines, a prouvé que ces gènes présentent un fort enrichissement pancréatique qui module la sécrétion de l'insuline dans des lignées de cellule β .

L'étude des fonctions de ces gènes enrichis dans les îlots, a mis en évidence quatre gènes (Protein Regulator Of Cytokinesis 1, (PRC1), Serine Racemase (SRR), ZFAND3 et ZFAND6), qui contrôlent la sécrétion d'insuline et qui n'avaient jamais été décrit auparavant dans la cellule β .

Le ARN-seq a aussi montré que l'extinction de ses gènes est associée de manière significative à des voies de signalisation clés de la physiopathologie du DT2 (par exemple : l'apoptose des cellules pancréatiques, l'insulinémie, la glycolyse, le stress du réticulum endoplasmique...). [87]

II-4-3-2- Les facteurs environnementaux

A côté de la génétique, l'environnement joue un rôle déterminant dans la genèse de DT2 et dans l'augmentation de sa prévalence. Au cours des dernières années, un accroissement de l'apport calorique a été enregistré avec une réduction de l'activité physique, simultanément à, des facteurs sociodémographiques y contribuent tous au développement du DT2. [88]

La présence continue du marketing pour des aliments pauvres sur le plan nutritionnel et à contenu énergétique dense, la consommation des sucres raffinés (mono et disaccharides) sont aussi considérés comme des facteurs de risques. [88]

Des facteurs sociodémographiques comme l'urbanisation, l'activité professionnelle des femmes et le travail bureautique favorisent également une consommation alimentaire différente, avec la disparition progressive du rituel du repas à la maison, privilégiant le grignotage, les repas rapides et demandant moins de préparation, réduisant généralement l'apport en fruits et légumes au profit d'aliments à plus forte teneur calorique. [88]

●Obésité

L'obésité est le facteur principal prédisposant au DT 2. Près de 80 % des individus souffrant de ce type de diabète ont un excès pondéral et présentant une obésité morbide avec un indice de masse corporelle > 40 kg/m². [89]

L'excès ou la prise de poids favorisent la survenue d'un trouble « mineur » de la glycorégulation, qui évolue vers un DT 2. [90]

L'effet diabétogène de l'obésité provient de sa capacité à induire ou à aggraver une insulino-résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline pour maintenir une glycémie normale. Pourtant, seule une fraction des sujets obèses finissent par devenir diabétiques car, dans la plupart des cas, le pancréas est capable de faire face à cette appel accrue par expansion de sa masse β cellulaire, et même par augmentation de l'expression d'enzymes impliquées dans la machinerie insulino-sécrétoire. [89]

● La sédentarité

Les comportements sédentaires indépendamment du niveau d'activité physique, tels que regarder la télévision, sont associés à un risque significativement plus élevé de développer un DT2 et une obésité. L'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline et a, notamment pour cette raison, un effet protecteur sur le développement du diabète et elle fait d'ailleurs partie intégrante de la prévention et du traitement de la maladie. [91]

●Age

L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose et d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline qui favorise toute l'expression de la maladie. Le début tardif traduit aussi le retard du diagnostique lié à son caractère insidieux, et progressif, longuement précédé d'une phase pré- diabétique. [92]

L'allongement de l'espérance de vie joue un rôle dans l'épidémie de DT2, la majorité des patients ont entre 55 et 75 ans, mais son apparition récente chez l'enfant rappelle durement l'importance des autres facteurs déjà cités. En cas d'obésité les (HGPO) systématiques révèlent une intolérance au glucose chez 25 % des enfants, et un DT 2 chez 4% des adolescents. [92]

II-5- Physiopathologie du diabète type 2:

Le DT2 se distingue par l'insuline qui est toujours produite, mais en quantité insuffisante par le pancréas qui fonctionne de moins en moins bien. [93]

La pathogenèse du DT2 est caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps: des altérations de l'insulinosécrétion par un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule β des îlots de Langerhans et les anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles appelée insulino-résistance. [81 ; 83]

II-5-1- Organisation anatomique et histologique du pancréas

II-5-1-1-Bases anatomiques et fonctionnelles du pancréas endocrine

Le pancréas est un organe plein, de couleur jaune rosée, allongé d'aspect lobulé.

Anatomiquement, le pancréas est rétro-péritonéal, situé profondément sur la paroi abdominale postérieure en regard des corps vertébraux L1-L2 et du rein gauche. Son poids est de 70 à 80 g, sa longueur est d'une quinzaine de centimètres, sa hauteur est de 6 à 7 cm, son épaisseur de 2 à 3 cm. La tête s'inscrit dans le cadre duodénal, en avant du cholédoque. Le corps et la queue du pancréas se dirigent vers le hile de la rate.

Histologiquement, les îlots de Langerhans sont constitués d'amas cellulaires de 0,1 à 0,3 mm de diamètre. Ils sont richement vascularisés et innervés par des branches du nerf vague. Au nombre de 1 à 10 millions, ils ne représentent que 1 % du poids du pancréas. Les cellules des îlots apparaissent toutes identiques. Grâce aux différentes études faites par la coloration et le microscope électronique, surtout en histo-chimie, on distingue la composition cellulaire des îlots et les différentes hormones qu'elles secrètent: [94 ; 95; 96]

- Les cellules B ou β (70 %) en position centrale secrétant l'insuline ;
- les cellules A ou α (20 %) plus volumineuses et secrètent le glucagon. La plus grande partie se trouve en périphérie ;

- les cellules D ou δ (10 %) responsables de la synthèse de somatostatine et contractant des connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon ;
- les cellules F ou PP (1 à 2 %) engagées en périphériques : elles stimulent les sécrétions pancréatiques exocrines et les enzymes gastriques, et diminuent les sécrétions biliaires et la motricité intestinale ;
- L'insuline et le glucagon sont les deux hormones clés de l'homéostasie glucidique. [94]

II-5-1-2-Les Hormones pancréatiques

A-L'insuline

■Structure et biosynthèse

C'est un polypeptide constituée de deux chaînes A et B réunies entre elles par deux ponts disulfures. Ces deux chaînes sont réunies par un peptide de connexion d'une trentaine d'acides aminés.

Elle est synthétisée au niveau des cellules β à partir d'un précurseur « la prépro-insuline » clivée en pro-insuline. Après clivage, celui-ci correspondra au peptide C dont la sécrétion dans l'effluent pancréatique est équimolaire à celle de l'insuline.

L'insuline circule sous forme libre, elle est rapidement dégradée par le rein et le foie ainsi que dans les tissus cibles. Sa demi-vie est brève (5 minutes). [96]

■Effets physiologiques

L'insuline est l'hormone de stockage de l'anabolisme des glucides, lipides et protéides. C'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme d'où le fait qu'elle soit indispensable à la vie et exerce des effets sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéidique.94

Le métabolisme glucidique : L'insuline permet l'entrée cellulaire du glucose dans les tissus insulino-dépendant via le transporteur GLUT4, permet de stimuler la glycolyse, favoriser le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et les muscles et inhibe

la glycolyse et la néoglucogenèse. Donc tous ces mécanismes sont responsables de diminuer la concentration de glucose dans le sang, qui lui donne l'effet hypoglycémiant.

Le métabolisme lipidique : elle favorise l'entrée cellulaire des acides gras libres et leur stockage sous forme de triglycérides (acide gras (AG) + glucose transformé en glycérol = lipogénèse), elle s'oppose aux mécanismes de déstockage pour éviter la libération des AG dans le sang donc elle diminue les AG libres sanguins (diminution lipolyse).

Métabolisme protéique : Elle favorise l'entrée cellulaire des acides aminés, favorise la protéosynthèse et le stockage dans le muscle sous forme de protéine, elle empêche la protéolyse en s'opposant à leur libération sanguine. Donc elle va diminuer les acides aminés sanguins.

L'insuline favorise tous les mécanismes de stockage et empêche tous les mécanismes de relargage des nutriments dans le sang. [99 ; 100]

Les principales cellules cibles : cellules hépatiques, musculaires et adipocytaires (cellules spécialisées pour le stockage d'énergie).

L'insuline agit en se liant à un récepteur spécifique, tyrosine kinase, sur la membrane plasmique et augmente son activité pour phosphoryler de nombreuses enzymes régulatrices et d'autres substrats protéiques. [97]

■ Régulation

La sécrétion de l'insuline est stimulée par le glucose sanguin qui constitue le principal stimulus. Les aminoacides glucoformateurs (fructose, mannose, ribose, mais pas galactose), les acides gras et les corps cétoniques sont insulino-sécréteurs. De même, le glucagon, le cortisol, l'hormone de croissance (GH), la stimulation du nerf pneumogastrique majorent la production d'insuline. En revanche elle est inhibée par la somatostatine, les catécholamines et le système nerveux sympathique. [97]

B-glucagon

■ Structure et biosynthèse

Il s'agit d'un polypeptide de 29 acides aminés, le produit génique initial est l'ARNm codant pour le prépro-glucagon. Une peptidase supprime la séquence signal du prépro-

glucagon lors de la traduction de l'ARNm pour donner du pro-glucagon. Ce dernier est stocké dans des granules de sécrétion et n'est clivé en glucagon qu'au moment de la stimulation de la sécrétion endocrine. Le glucagon circule sous forme libre, sa demi-vie est courte et ses propriétés sont antagonistes de l'insuline. [98]

■ Effets physiologiques

Le glucagon hormone antagoniste de l'insuline, il agit à distance des repas et à jeun lorsqu'on a besoin de déstocker. Il a une action essentiellement hépatique, stimule la production d'insuline, permettant ainsi l'entrée dans les cellules du glucose produit par voie hépatique. A effet hyperglycémiant son action sur le métabolisme est comme l'insuline, agit au niveau glucidique, lipidique et protéique. [90]

Au niveau glucidique, le glucagon augmente la glycogénolyse hépatique par activation de la phosphorylase et diminue la glycogénèse par inactivation du glycogène synthase, inhibe la glycolyse (inhibition de la 1 - phosphofructokinase) et stimule aussi la néoglucogénèse par activation de la fructose 1, 6 di-phosphatase.

Au niveau lipidique, cette hormone augmente la cétogenèse hépatique grâce à l'activation du triglycéride lipase.

Au niveau protéique, le glucagon accroît la capture des acides aminés par les hépatocytes.

Sur le cœur, cette hormone provoque une accélération du rythme avec augmentation du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène. [97]

■- Régulation

La sécrétion du glucagon est augmentée par l'hypoglycémie, les acides aminés (surtout l'arginine), les catécholamines (effet β), et la stimulation du pneumogastrique. La sécrétion est inhibée par l'insuline, les acides gras libres, la somatostatine. [95 ; 101; 102 ; 103]

II-5-2-la pathogenèse du diabète type 2

Au cours d'évolution du DT 2, deux anomalies du métabolisme glucidique apparaissent: une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif

de la cellule β des îlots de Langerhans. Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans l'apparition du DT2 et dans son aggravation progressive avec le temps. [104]

II-5-2-1-Anomalies de l'insulinosécrétion

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabète. Elles apparaissent tôt dans l'histoire du diabète de type 2, dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose, et chez les parents au premier degré des patients atteints de diabète de type 2. [105]

L'altération de l'insulinosécrétion, ou dysfonction insulaire, peut se décliner selon cinq aspects : anomalies de la pulsatilité ; anomalies de la cinétique ; anomalies qualitatives ; anomalies quantitatives ; anomalies évolutives. [106]

●Anomalies de la pulsatilité de l'insulinosécrétion

L'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics toutes les 10 à 15 minutes qui se superposent à un « fond » fait d'oscillations plus amples et plus lentes, dont la périodicité est de 60 à 120 minutes.

Le mode pulsatile est le plus actif en termes métaboliques et le plus efficace pour contrôler la glycémie.

À un niveau moléculaire, la libération pulsatile de l'insuline est en rapport avec des oscillations des concentrations en ions Ca^{2+} intra-cytoplasmiques qui contrôlent l'exocytose des grains d'insuline. En plus de la réduction d'efficacité métabolique, la disparition du caractère oscillatoire pourrait avoir un effet délétère pour l'îlot, car elle pourrait être à l'origine d'une surcharge calcique : des concentrations élevées et prolongées en ions Ca^{2+} couplées au déclenchement de signaux d'apoptose dans la cellule b. [106]

Chez les diabétiques de type 2, il existe une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline, anomalie déjà présente aux stades initiaux de la maladie.

●Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion

La phase précoce est fondamentale pour le contrôle de la glycémie, et agit comme un signal, qui prépare le foie et en permettant l'augmentation de la clairance du glucose.

Disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion dès que la glycémie à jeun dépasse 1,15 g/L. Cette anomalie a été confirmée par de nombreux chercheurs. Elle disparaît comme la disparition du caractère oscillatoire de l'insulinosécrétion, elle est présente tôt au cours de la maladie, dans l'intolérance au glucose et chez des parents au premier degré de diabète de type 2 encore normoglycémique. [107]

●Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion

Les patients atteints de diabète de type 2 ont une insulinopénie franche à l'état basal et après charge en glucose, qu'ils soient de poids normal ou obèses. Il existe en revanche une hypersécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures, comme en particulier la pro-insuline clivée en 32-33. Ces pro-peptides représentent 40 % des peptides sécrétés par la cellule β , alors qu'ils ne comptent que pour 5 % de ceux-ci chez les témoins non diabétiques. La sécrétion excessive de pro-hormones est précoce puisqu'elle a été observée dans l'intolérance au glucose et dans le diabète gestationnel. Elle semble spécifique au diabète de type 2, car elle n'est pas retrouvée dans les états d'insulinorésistance primitive avec hyperinsulinémie réactionnelle tels que ceux que l'on observe dans l'obésité ou les troubles de la glycorégulation des hépatopathies. [106 ; 107]

●Évolution des altérations de l'insulinosécrétion

L'insulinosécrétion des patients atteints de diabète de type 2 est caractérisée par une réduction progressive avec le temps, et par son tarissement programmé. Des études longitudinales ont mis en évidence une réduction graduelle de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité restait à son niveau réduit initial mais ne s'aggravait pas.

Différents mécanismes, dont la glucotoxicité et la lipotoxicité, ont été proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion. Le rôle de la glycation avancée des protéines (AGE : Advanced Glycation End products), et notamment celle du promoteur du gène de l'insuline pourrait être aussi en cause, cette réduction est liée à des dépôts d'une

substance de nature amyloïde, observés de longue date dans les îlots de Langerhans des diabétiques de type 2.

L'explication qui semble la plus pertinente pour expliquer la mort progressive des cellules β s'adresse au rôle toxique des radicaux libres, produits en excès en cas d'hyperglycémie, et à l'apoptose des cellules β . Dans la cellule β , la production mitochondriale d'ions superoxyde est induite par l'hyperglycémie active l'UCP2 (Uncoupling Protein 2), ce qui diminue le rapport intracytosolique de l'ATP/ADP (adénosine triphosphate/adénosine diphosphate) et l'insulinosécrétion provoquée par le glucose.

De ce fait, les îlots pancréatiques des patients diabétiques sont caractérisés par une diminution de l'insulinosécrétion induite par le glucose, une diminution de l'ATP et du rapport ATP/ADP intracytosolique, une hyperpolarisation anormale de la membrane mitochondriale, ainsi qu'une hyper-expression d'UCP2, des complexes I et V de la chaîne respiratoire et des taux élevés d'un marqueur de l'agression radicalaire, la nitrotyrosine. [108 ; 107]

● **Diminution de la masse des cellules β**

Le travail effectué sur la mesure de la masse des cellules β montre une diminution importante de la masse des cellules β dans des prélèvements autopsiques des patients atteints de diabète de type 2.

Ces données permettent de conclure qu'il existe une diminution de la masse des cellules β dans le diabète de type 2, due à un accroissement de l'apoptose des cellules β , non compensées par un accroissement de la néogenèse. Les données in vitro, indiquent un taux élevé d'apoptose dans des îlots exposés à des concentrations élevées en glucose, ce qui confirme les résultats de l'autopsie.

● **Altérations de l'insulinosensibilité**

Le diabète de type 2 comporte une insulino-résistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, muscle, foie et tissu adipeux. [81]

Des travaux déjà anciens, réalisés avec la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, ont montré que chez les patients atteints de diabète de type 2, la captation du glucose par les tissus périphériques, et notamment par le muscle était diminuée par comparaison à des sujets non diabétiques pour des concentrations d'insuline identiques [109].

Cette méthode, couplée à l'utilisation d'isotopes stables du glucose, a aussi permis de montrer la diminution de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline. La diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, sans déficit de l'insulinosécrétion comme le cas des sujets obèses. [110] En revanche, l'insulinorésistance est le révélateur du diabète ou de l'hyperglycémie dans la forme commune de diabète de type 2.

Deux de ces situations sont physiologiques : la grossesse diabète gestationnel révélé par l'insulinorésistance du deuxième trimestre de la grossesse et le vieillissement, qui favorise le développement d'un diabète de type 2 du fait d'une diminution de la masse musculaire, qui est responsable d'une augmentation des besoins en insuline. (Fig ; 12)

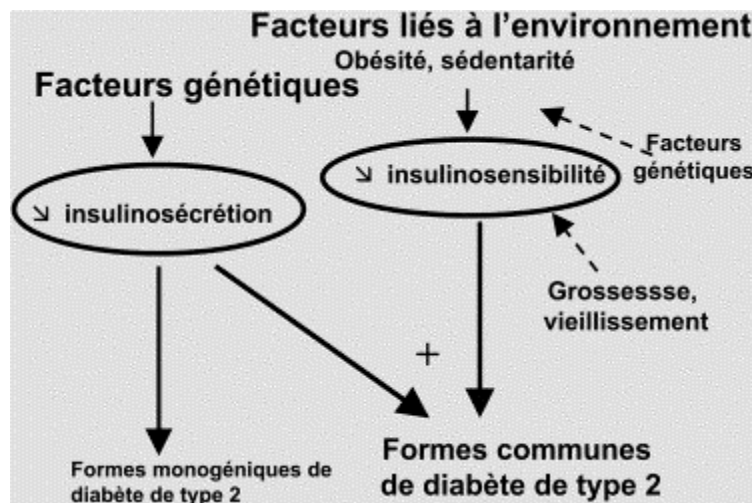


Figure 12: Interrelations entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance deux de ces situations sont physiologiques : diabète gestationnel et le vieillissement. [119]

II-5-2-2-Mécanismes de l'insulinorésistance

Le phénomène d'insulinorésistance qui est le trait commun à tous les diabétiques de type 2 et à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral, se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique et fournit une évaluation indirecte, mais fiable, du niveau d'insulinorésistance. Les mécanismes évoqués pour l'expliquer ont mis en cause successivement les transporteurs de glucose, la synthèse de glycogène et l'activation de la glycogène-synthase. [60]

► **Insulinorésistance périphérique** L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle, parvient à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies une anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur, qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité et une anomalie de la transmission post-réceptrice, qui est un défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur. L'insulinorésistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulinodépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie postprandiale. [111]

► **Insulinorésistance hépatique** : Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres, le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun. [111]

II-6- les complications du diabète de type 2 :

Les complications attribuées au DT2 sont nombreuses, locales ou générales, insidieuses, chroniques et souvent graves (Fig ;13). Cependant les patients ont pleinement conscience que le DT2 peut être encore une cause de cécité, d'amputation, de passage en dialyse, d'infarctus du myocarde. Ils ont parfois des exemples dramatiques dans leur entourage. La plupart des complications du diabète de type 2 peuvent être prévenues par une prise en charge optimale précoce comportant une stratégie de dépistage et des interventions thérapeutiques multiples et concertées. [69 ; 112]

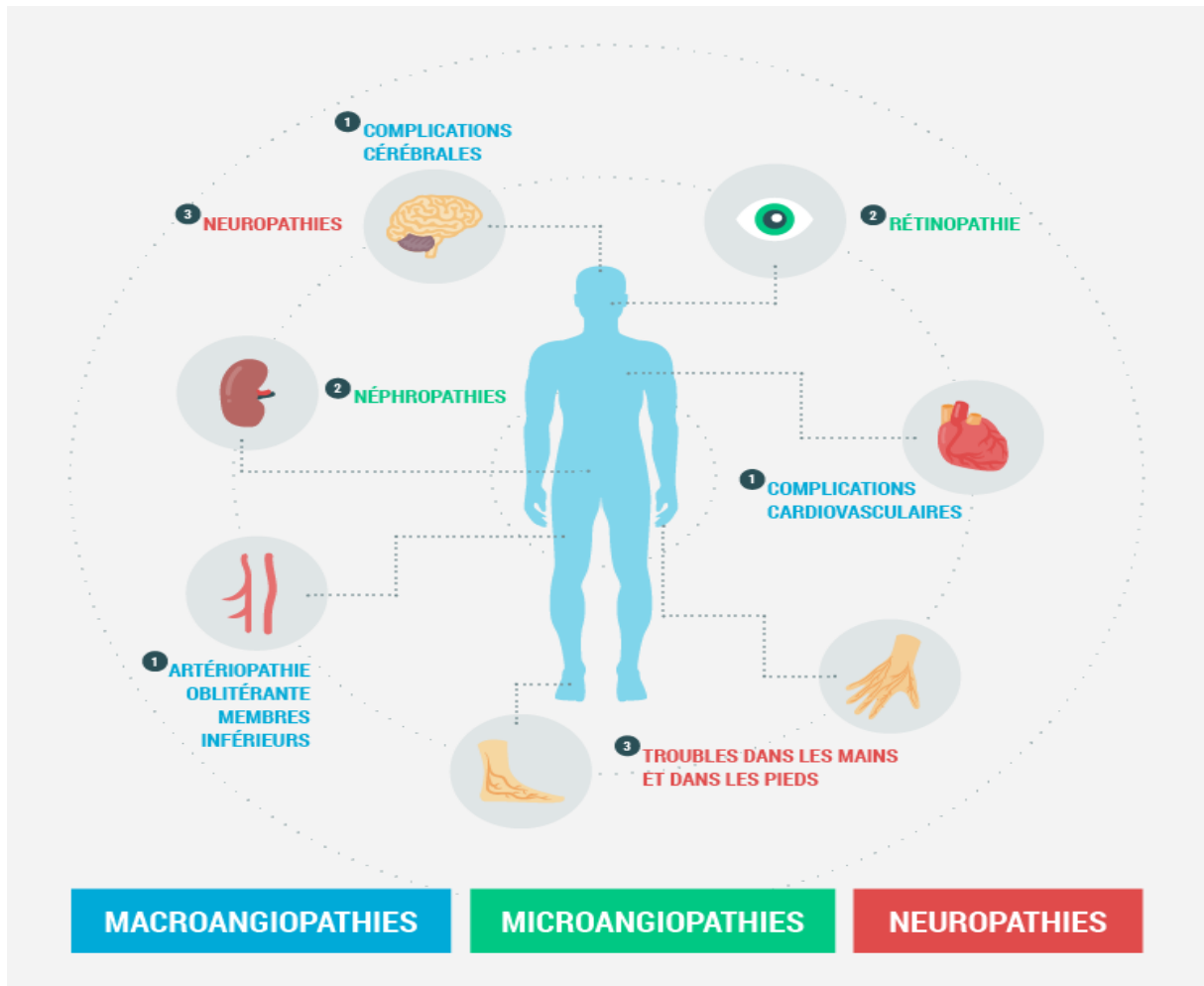


Figure 13 : Les complications induites par le diabète de type 2. [113]

II-6-1- Les complications aiguës

Les patients diabétiques de type 2 peuvent présenter au cours de la maladie des complications aiguës qui présentent une urgence médicale et devraient être facilement prévenues par éducation thérapeutique. Il existe quatre complications : l'acidose et coma hyperosmolaire en rapport direct avec la maladie, l'hypoglycémie et acidose lactique dont la survenue est occasionnelle et en relation avec le traitement pharmacologique. [81]

II-6-2- Les Complications chroniques

Le diabète est une pathologie de terrain qui aggrave modérément le pronostic des maladies associées et peut conduire à une évolution péjorative dans certaines situations critiques. Le DT2 expose à de nombreuses complications dégénératives chroniques aux mécanismes différents. Les grands classiques en termes de complication sont les microangiopathies qui désignent les lésions qui affectent les vaisseaux de petits calibres et les capillaires. Les complications macroangiopathiques ont pris une importance considérable en termes de morbidité, faisant du diabète, une véritable maladie cardiovasculaire et considérer le DT2 comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. [69]

II-6-2-1-Microangiopathie :

II-6-2-1-1-Rétinopathie diabétique (RPD)

Elle responsable de la formation de micro anévrysmes et touche les capillaires rétiens par épaissement de leur paroi dont la résistance est altérée.

Elle s'agit aussi d'une hyperperméabilité capillaire responsable de fuite intra rétinienne de plasma (œdème) ou de globules rouges (hémorragies), et occlusion capillaire responsable d'ischémie de la rétine. Cette redoutable ischémie va déclencher la formation de néo-vaisseaux « fragiles » ce qui va engendrer une hémorragie intra vitréenne, décollement rétinien, glaucome néo-vasculaire.

La rétinopathie est une complication fréquente et reste encore la première cause de cécité chez l'adulte avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés. Au moment du diagnostic du diabète de type 2, 20 % des patients ont déjà une RPD, après 20 ans d'évolution du DT2 la RPD serait présente chez 60 % des patients. Seul un examen régulier et systématique permet de la diagnostiquer précocement et de la traiter. [67]

II- 6-2-1-2-Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (ND) est définie par la présence d'une protéinurie permanente : macroalbuminurie, caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de

la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire estimé par une mesure de la clairance de la créatinine.

La néphropathie diabétique évolue en plusieurs phases avec une durée de 10 à 20 ans :

- Une phase cliniquement asymptomatique comportant une hyperfiltration glomérulaire puis une micro-albuminurie ;
- Une phase de protéinurie avec hypertension artérielle, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale ;
- Enfin, une phase d'insuffisance rénale chronique à marche rapide. La maladie rénale diabétique et l'hypertension s'auto-aggravent mutuellement et majorent le risque cardiovasculaire global. Elle apparaît après dix ans d'évolution du diabète, seulement 20 % des diabétiques type 2 arrivent au stade d'insuffisance rénale terminale et chronique. [114]

II-6-2-1-3-Neuropathies diabétiques (ND)

La neuropathie est une atteinte des nerfs, elle existe sous la forme périphérique ou autonome.

Elle touche particulièrement les nerfs des membres inférieurs. Dans la neuropathie autonome, certains organes peuvent être affectés tels que le cœur, les organes génitaux, l'estomac, les intestins et la vessie. [115]

A un stade ultime la ND évolue vers le pied diabétique, les lésions des pieds du sujet diabétique sont graves et peuvent aboutir à des amputations. Elles sont à type de mal perforant plantaire avec ulcérations et altération de la capacité de cicatrisation et neuro-arthropathie de Charcot. Le meilleur traitement étiologique reste le contrôle glycémique. [116]

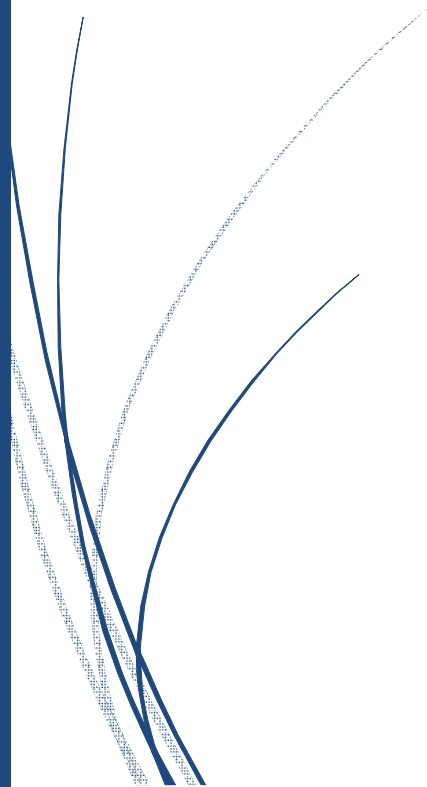
II-6-2-2- Macroangiopathie

La mortalité cardiovasculaire est une cause importante de décès chez les diabétiques type 2. Elle reste une préoccupation importante puisque le DT 2 est à considérer comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

La macroangiopathie est l'atteinte des artères de moyen et gros calibre par les dépôts des plaques d'athéromes. Ce qui favorise le développement des complications au niveau des artères coronaires avec une insuffisance cardiaque et une insuffisance du myocarde, au niveau des artères cérébrales avec l'apparition des accidents vasculaires cérébraux et ischémiques ou bien au niveau des artères des jambes par l'apparition des artérites oblitérantes des membres inférieurs. [117 ; 91]



*CHAPITRE III : LES DETERMINANTS
DE L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LE
SUJET DIABETIQUE DE TYPE 2*



Le diabète sucré est l'un des principaux facteurs de risque d'athérosclérose, La physiopathologie de la maladie vasculaire du diabétique fait intervenir les anomalies des monocytes circulants, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Les anomalies métaboliques qui caractérisent le DT2 comme les dyslipidémies, l'hyperglycémie, le stress oxydatif et l'accumulation des produits terminaux de glycation(AGE) contribuent à la dysfonction endothéliale et à l'accentuation de la réponse inflammatoire au niveau vasculaire. Des anomalies de l'hémostase, de la coagulation, de la fibrinolyse et de l'angiogenèse liées à l'hyperglycémie chronique ont été impliquées de longue date dans le développement des complications vasculaires du diabète. L'ensemble de ces anomalies contribue aux événements cellulaires et moléculaires qui déclenchent l'athérosclérose et augmente à long terme le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2. [120 ; 121]

Des travaux antérieurs ont montré que l'hyperglycémie a un effet sur les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins dans le cadre de l'athérosclérose. Elle augmente la production de radicaux libres, des molécules hautement réactives qui déchirent des composants cellulaires sensibles comme l'ADN, provoquant une mort cellulaire prématurée (apoptose). [122]

L'inflammation, les anomalies lipidiques, les produits de glycation avancée, le stress oxydatif, les troubles de l'hémostase, le remodelage artérielle, instabilité de la plaque et activations des monocytes circulants sont tous des processus déterminants dans le développement de l'athérosclérose et sont évolution vers les maladies cardiovasculaires chez les patient diabétiques de type 2. [123]

III-1-Diabète type 2 et athérosclérose

III-1- 1-Les déterminants de l'athérosclérose chez le diabétique de type 2

III-1-1-1-Remodelage artériel

Le remodelage artériel désigne tout phénomène survenant au niveau de la paroi artérielle, englobant toutes les modifications structurales et fonctionnelles des artères, observé au cours des processus pathologiques ou physiologiques. [124 ; 125]

L'endothélium est essentiel pour la régulation de l'homéostasie de la paroi artérielle. La dysfonction endothéliale est très souvent observée dans les stades précoces du diabète, elle est la composante de la dysfonction endothéliale du diabète est l'augmentation de la sécrétion des facteurs endothéliaux vasoconstricteurs tels que l'endothéline et des prostanoïdes tels que le thromboxane A2. Les conséquences en sont multiples, avec comme point commun la diminution de la biodisponibilité du NO et des prostacyclines vasodilatatrices.

La dysfonction endothéliale du DT2 a de nombreuses conséquences fonctionnelles considérées comme un élément essentiel de la pathogenèse de l'athérosclérose :

- Une vasoconstriction qui favorise l'hypertension artérielle et la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires.
- Une inflammation par l'augmentation de nuclear factor-kappa B (NFkB), et thrombose par augmentation du facteur tissulaire.
- Une augmentation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1(PAI-1). [124 ; 125]

Il existe un remodelage précoce de la structure artérielle dans le diabète, avec à la fois une hypertrophie de la média et de l'adventice, qui apparaît avant les lésions d'athérosclérose de l'intima. L'hypertrophie de la média est liée essentiellement à une accumulation de collagène et de matrice extracellulaire. L'épaississement de l'adventice est en relation avec des mécanismes physiopathologiques multiples: une accumulation de collagène et de fibroblastes, une augmentation de la densité des vasa vasorum et la présence de graisse péri-vasculaire. L'hypothèse est soulevée que le remodelage de la partie externe de l'artère module directement la stabilité des plaques d'athérome via la sécrétion de cytokines et/ou de facteurs pro-thrombotiques. L'impact du remodelage de l'adventice et de l'espace péri-adventiciel sur le développement des lésions athéromateuses de l'intima et la survenue des événements cardiovasculaires n'est pas connu et nécessite d'être à présent mieux caractérisé chez le diabétique de type 2. [126]

III-1-1-2-Rôle de l'inflammation

Chaque étape du développement de l'athérosclérose fait intervenir des molécules de l'inflammation. Elles jouent aussi un rôle prépondérant dans le développement du diabète de type 2. [127]

Plusieurs marqueurs inflammatoires ont été identifiés dans les lésions athérosclérotiques, parmi eux, les cytokines et les facteurs de croissance libérés par les macrophages activés qui, avec les lymphocytes T, sont des composants cellulaires majeurs des lésions athérosclérotiques. Les cytokines peuvent jouer un rôle crucial non seulement dans l'initiation, mais également dans la progression des lésions d'athérosclérose.

La libération de cytokine est plus importante dans le diabète, car certains des processus connus pour activer les macrophages sont améliorés dans le diabète. Ces processus comprennent l'oxydation et la glycoxydation des protéines et des lipides.

La formation des complexes immuns contenant des lipoprotéines modifiées présente un facteur de risque important pour le diabète et sont associés à la présence de maladie coronarienne dans le diabète de type 2. Les complexes immunitaires produisent la protéine C-réactive, qui s'est avérée être un facteur de risque important pour l'athérosclérose. Des augmentations des complexes immuns dans le diabète peuvent non seulement conduire à l'initiation et à la progression de l'athérosclérose, mais aussi à contribuer à la rupture de la plaque et aux événements cardiovasculaires. Le diabète de type 2 peut accélérer le développement des lésions artérielles et favoriser leur déstabilisation en amplifiant chacune de ces étapes. [125]

III-1-1-3-Produit de glycation avancée des protéines

Les produits de glycation avancée des protéines, ou protéines glyquées (AGEs pour advanced glycated end products) se forment à la suite des réactions biochimiques initiées par la liaison entre un sucre et des résidus des protéines, mais qui peuvent aussi résulter de l'oxydation des graisses. [128]

L'hyperglycémie chronique accélère la formation des AGEs par une réaction non enzymatique intra ou extracellulaire qui affecte les protéines, les lipides et les acides nucléiques. L'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2 induit une accumulation tissulaire des AGEs qui se lient à leur récepteur des produits de glycation avancée (RAGE) et initient des voies de signalisation du stress oxydant et celles induisant une augmentation de l'expression des gènes de cytokines impliqués dans le recrutement des cellules, mais aussi l'expression du gène codant pour RAGE lui-même. [129]

La formation des AGEs est évaluée par le dosage sanguin de HbA1c. Les AGEs agissent selon différents mécanismes par altération de la propriété des protéines cibles, agrégation de molécules, augmentation de la formation de cellules spumeuses, diminution de la vasodilatation, production d'espèces réactives de l'oxygène et induction de l'expression de cytokines et de facteurs de croissance. La formation d'AGEs sur des protéines intracellulaires peut altérer leur fonctionnement. Il a été montré que les produits précoces de glycation peuvent altérer la voie de signalisation de l'insuline dans les cellules musculaires, et favoriseraient ainsi la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques. [128]

Dans l'espace extracellulaire, les protéines glyquées diminuent aussi la vasodilatation en piégeant le NO. Les AGEs peuvent former des liaisons croisées, et si des protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène sont glyquées, des agrégats protéiques se forment dans la paroi vasculaire. Ces agrégats sont peu dégradables et favorisent la formation des lésions d'athérosclérose. La glycation favorise également une des premières étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose par intermédiaire des LDL. Une fois glyquée, les LDL deviennent plus sensibles à l'oxydation et plus athérogènes, car elles peuvent se lier plus facilement aux protéines de la matrice extracellulaire et peuvent être phagocytées par les macrophages, qui se transforment ainsi en cellules spumeuses et aggravent la lésion. Les AGEs extracellulaires peuvent se lier à des récepteurs membranaires, dont le mieux caractérisé est le récepteur des produits avancés de glycation RAGE. La liaison des AGEs à leurs récepteurs entraîne une activation cellulaire, avec pour conséquence la production d'espèces réactives de l'oxygène, de cytokines, de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion telles que VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1). [130]

L'augmentation de l'expression de ces molécules d'adhésion est une autre étape clé dans la formation des lésions d'athérosclérose, car elles permettent l'adhésion des monocytes/macrophages à la barrière endothéliale. Dans des modèles animaux, inhibition d'interaction entre le RAGE et les AGEs diminue l'athérosclérose et l'expression des molécules d'adhésion dans les vaisseaux sanguins. Ces travaux trouvent un écho chez l'homme puisque des travaux portant sur des analyses post-mortem d'artères coronaires humaines rapportent une très forte expression de RAGE dans les plaques des patients diabétiques de type 2 par rapport aux patients non diabétiques. [131]

III-1-1-4-Stress oxydant

Le stress oxydant est un mécanisme physiopathologique qui correspond à un déséquilibre provoqué par une production exagérée des radicaux libres ou par une diminution des défenses antioxydantes qui est à l'origine bien souvent d'altérations déséquilibré entre les oxydants et les antioxydants. [132]

Le stress oxydant intervient à tous les niveaux de la physiopathologie de l'athérosclérose. L'oxydation des LDL tient un rôle clef dans l'initiation et le développement de la plaque athéroscléreuse. Les LDL retenues dans l'intima, dans un micro-environnement privé d'antioxydants hydrosolubles, subissent l'attaque des espèces réactives de l'oxygène (ERO) produites par les différentes cellules de la paroi artérielle, soit par des mécanismes catalysés non enzymatique, soit par des mécanismes enzymatiques comme pour les LDL, l'oxydation de l'apo(a) de la Lp(a) participerait au développement de la plaque d'athérome. [132]

L'hyperglycémie, génère une augmentation de l'intensité des réactions dites de glycation non enzymatique, qui s'accompagnent d'un stress oxydant, bien décrit chez les patients diabétiques dans la plupart des étapes de la glycation.

De très nombreuses données expérimentales montrent l'interaction des voies de glycation et d'oxydation, et soulignent l'importance des anomalies induites par la glycoxydation dans le développement des lésions tissulaires au cours du diabète sucré. Ces troubles, liés à l'hyperglycémie au cours du diabète, sont également retrouvés dans d'autres

situations physiopathologiques: au cours du vieillissement (en raison du caractère cumulatif des réactions d'addition sur les protéines), mais aussi dans l'insuffisance rénale (en raison des troubles d'élimination des AGEs) ou d'autres pathologies impliquant un stress oxydant (athérosclérose). Les approches thérapeutiques en cours d'évaluation ont pour objectif non seulement l'inhibition de la formation des AGEs, leur destruction ou leur élimination, mais encore la limitation de la propagation de ces réactions, prenant en compte la composante liée au stress oxydant. [133]

III-1-1-5– Instabilité de la plaque

En plus d'accélérer le processus athéromateux, le diabète type 2 favorise l'instabilité des plaques et précipite la survenue d'événements cliniques comme le syndrome coronarien aigu au niveau coronaire ou l'accident vasculaire cérébral à l'étage carotidien. La stabilité de la plaque d'athérome dépend essentiellement de plusieurs éléments intrinsèques et extrinsèques ; la stabilité de la plaque est un élément déterminant. A partir des pièces anatomopathologiques d'artères coronaires, il a pu être démontré que les cellules inflammatoires comme les macrophages et les lymphocytes T menacent la stabilité de la plaque. Ces cellules sont beaucoup plus abondantes dans les plaques compliquées que dans les plaques stables. A l'inverse, les cellules musculaires lisses et le collagène en formant une chape fibreuse stabilisent la plaque. Ces deux composants sont moins abondants dans les plaques rompues que dans les plaques stables. [134]

D'ailleurs, chez la souris diabétique et déficiente en apoE, les plaques athéroscléreuses sont beaucoup plus riches en cellules inflammatoires que celle des souris non diabétiques. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme. [135] Les MMPs sont des enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire et fragilisent la plaque d'athérosclérose. Leur activité est augmentée au cours du diabète de type 2. [136] In vitro, les cellules endothéliales d'aorte de bœuf lorsqu'elles sont mises en présence de fortes concentrations de glucose expriment la MMP-9, In vivo, sur deux modèles de rongeurs diabétiques, il a été rapporté une augmentation de l'activité MMP-9 à la fois dans le sang et dans la paroi aortique. Enfin, le noyau lipidique, qui menace aussi grandement la stabilité de la plaque, est plus volumineux dans les lésions de diabétiques avec un nombre plus important de cellules musculaires lisses et de macrophages

en apoptose. Il est intéressant de noter que les plaques du diabétique présentent une augmentation considérable de l'inflammation au niveau de l'adventice avec une production accrue de cytokines (TNF, IL6), de chimiokines et une forte expression de molécules d'adhérence par les fibroblastes. [137]

III-1-1-6– Activation des monocytes circulants

Les monocytes sont les acteurs centraux de l'athérogenèse. Ils favorisent la progression de la plaque en pénétrant dans la paroi et en attirant d'autres cellules inflammatoires (lymphocytes). Ils favorisent la rupture de la plaque en produisant des cytokines pro-inflammatoires, en induisant l'apoptose des cellules vasculaires et en nourrissant le noyau lipidique de leur cadavre cellulaire. [138]

Leur importance dans la formation de la plaque peut être illustrée par le fait que la déficience en MCP-1, un facteur chimiotactique des monocytes, ou en M-CSF, qui permet la maturation tissulaire des monocytes en macrophages, est associée chez la souris à une diminution majeure de la taille des plaques d'athérosclérose.

Plusieurs études ont montré que les monocytes isolés de patients diabétiques sont activés. Ils adhèrent beaucoup plus à des cellules endothéliales en culture que les monocytes de sujets témoins. Ils produisent plus d'anions superoxyde et ont un pouvoir de phagocytose augmenté. Les monocytes des diabétiques expriment également des taux élevés de facteur tissulaire à leur surface, le facteur tissulaire étant l'un des principaux déclencheurs de la cascade de la coagulation. [139]

III-1-1-7– Recrutement et adhésion leucocytaire

La migration des monocytes et des lymphocytes T dans l'intima occupe aussi une place centrale dans l'athérogenèse. L'adhérence des monocytes à l'endothélium implique la liaison de molécules de structure exprimées à la surface endothéliale, P-sélectine, VCAM-1 ou ICAM-1, à des ligands de type glycoprotéine ou intégrine présents sur les leucocytes. Ce sont essentiellement la P-sélectine et VCAM-1 qui sont impliqués dans l'initiation de l'athérosclérose. [140] Ces molécules sont peu ou pas exprimées à la surface d'un endothélium normal, mais leur expression est fortement augmentée au cours de la formation

de la plaque. Elle peut être induite par les LDL oxydés ou par les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha ou IL1. Après avoir migré dans le sous-endothélium, les monocytes se différencient en macrophages qui captent et internalisent de grandes quantités de LDL oxydés par l'intermédiaire de récepteurs, dits éboueurs, Scavengers (SR-AI, SR-AII, CD36, CD68), pour se transformer en cellules spumeuses. Les cellules T qui pénètrent dans la plaque sont de type Th1. Elles produisent de grandes quantités d'interféron gamma. L'hyperglycémie, en diminuant la production de NO et en stimulant la génération de radicaux libres et l'expression de récepteurs pour les produits de glycation avancée (RAGE), augmente l'activation de facteur de transcription inflammatoire NF-kB. Ce facteur régule l'expression de nombreux gènes codant pour les médiateurs inflammatoires: molécules d'adhérence endothéliale, chimiokines et cytokines précédemment décrites. En activant ce facteur de transcription, l'hyperglycémie augmente considérablement l'attraction, l'adhérence et la diapédèse des cellules inflammatoires, ainsi que la production de médiateurs pro-athérogènes qui participent à la progression des lésions et à leur rupture.

Des études immunohistochimiques ont montré que NF-kB est exprimé abondamment dans les cellules musculaires lisses contenues dans les plaques athéroscléreuses humaines. De surcroît, cette expression est précoce puisque une activation de ce facteur a été mise en évidence au niveau des bifurcations artérielles, avant même que ne se développe la plaque d'athérome [141]. Après une angioplastie artérielle chez le rat, NF-kB est exprimé dans les cellules musculaires lisses de la paroi et stimule l'expression de nombreux gènes, dont VCAM, ICAM-1 ou encore MCP-1. Il est intéressant de noter que plusieurs médicaments utilisés pour la prévention des accidents coronariens ischémiques comme les salicylés ou les statines (inhibiteurs de HMG CoA réductase) inhibent l'activation de NF-kB et doivent, en partie, leur efficacité à cet effet anti-inflammatoire. [142]

III-1-1-8-Anomalie lipidique

De nombreuses études épidémiologiques prospectives ont établi le lien entre l'athérosclérose, le diabète type 2 et le risque indépendant lié à l'élévation du LDL-cholestérol, des triglycérides et la baisse du HDL-cholestérol. [120]

Les données physiopathologiques sont représentées par, les cellules spumeuses, les stries lipidiques, puis les plaques d'athérome qui sont des lésions de surcharge très riches en ester de cholestérol. Leurs fréquence au cours du DT 2, est particulièrement élevée. [143]

L'hyperlipidémie du DT2 est caractérisée par des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines.

Les principales anomalies quantitatives, observées au cours du DT 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-cholestérol pour le taux de LDL- cholestérol chez les diabétiques de type 2, le plus souvent est normal ou légèrement augmenté. En effet, les anomalies quantitatives des lipoprotéines sont retrouvées chez 65 % à 80 % des patients diabétiques de type2.

Les anomalies qualitatives, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère particulièrement athérogène. Parmi ces anomalies, on note principalement :

- Des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) de grande taille, enrichies en triglycérides (VLDL1);
- Des LDL denses de petite taille, enrichies en triglycérides;
- Une augmentation de l'oxydation des LDL;
- Un enrichissement des HDL en triglycérides;
- Une augmentation de la glycation des apolipoprotéines (en particulier a1 et b) ;

L'hypertriglycéridémie est extrêmement fréquente et existe souvent dès le stade de l'intolérance au glucose. Elle correspond à une augmentation de la production des VLDL mais aussi à la présence de lipoprotéine à densité intermédiaire (IDL).

Les VLDL de sujet diabétique sont de grande taille, enrichies en triglycérides et en apoE, lors de leur catabolisme, ces VLDL de grande taille sont de préférence transformées en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). L'insulinorésistance adipocytaire est responsable d'un afflux d'acides gras libres au niveau du foie. En présence de glucose et d'insuline, ces acides gras favorisent la synthèse et la sécrétion des VLDL. Pour la plupart des

diabétiques type 2, les capacités cataboliques des VLDL sont diminuées. Ceci peut correspondre à une anomalie de la lipoprotéine lipase ou à une mauvaise interaction de celle-ci avec les VLDL du fait des anomalies de composition de ces dernières. [144 ; 145;146]

Après un repas, il existe une augmentation prolongée et importante des triglycérides. Cette hypertriglycémie postprandiale est en rapport avec une augmentation des chylomicrons et de leurs remnants, mais aussi avec une augmentation de la production des VLDL endogènes, induite par l'augmentation des acides gras circulants. Cette production exagérée des chylomicrons et de VLDL en période postprandiale entraînent des phénomènes de compétition pour l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) et de ce fait, une diminution du catabolisme des VLDL, déjà altéré par leurs anomalies qualitatives. [147]

La synthèse de cette enzyme LPL dépend de l'insuline, sa production est déjà diminuée chez les DT 2. Un déficit en LPL peut donc exacerber l'hypertriglycémie que l'on observe chez les diabétiques. La LPL est aussi synthétisée par les macrophages au niveau des lésions d'athérosclérose. Dans ce cas, différentes études ont montré qu'elle est augmentée par le diabète de type 2 et qu'elle pourrait participer, en combinaison avec les acides gras non estérifiés, à l'aggravation des lésions d'athérosclérose (cette enzyme a donc deux conséquences antagonistes, l'une anti-athérosclérotique au niveau plasmatique ou au niveau du tissu adipeux, et l'autre pro-athérosclérotique au niveau de la paroi vasculaire).[148]

Par ailleurs, signalons que les VLDL1, riches en triglycérides, s'accumulent préférentiellement dans les macrophages favorisant la promotion des cellules spumeuses et stimulant la production macrophagique des cytokines pro-inflammatoires, ce qui est susceptible de favoriser l'athérogenèse et explique le lien entre la dyslipidémie du sujet diabétique de type 2 et le développement des maladies cardiovasculaire par le biais de l'athérosclérose (Fig ;14). [145]

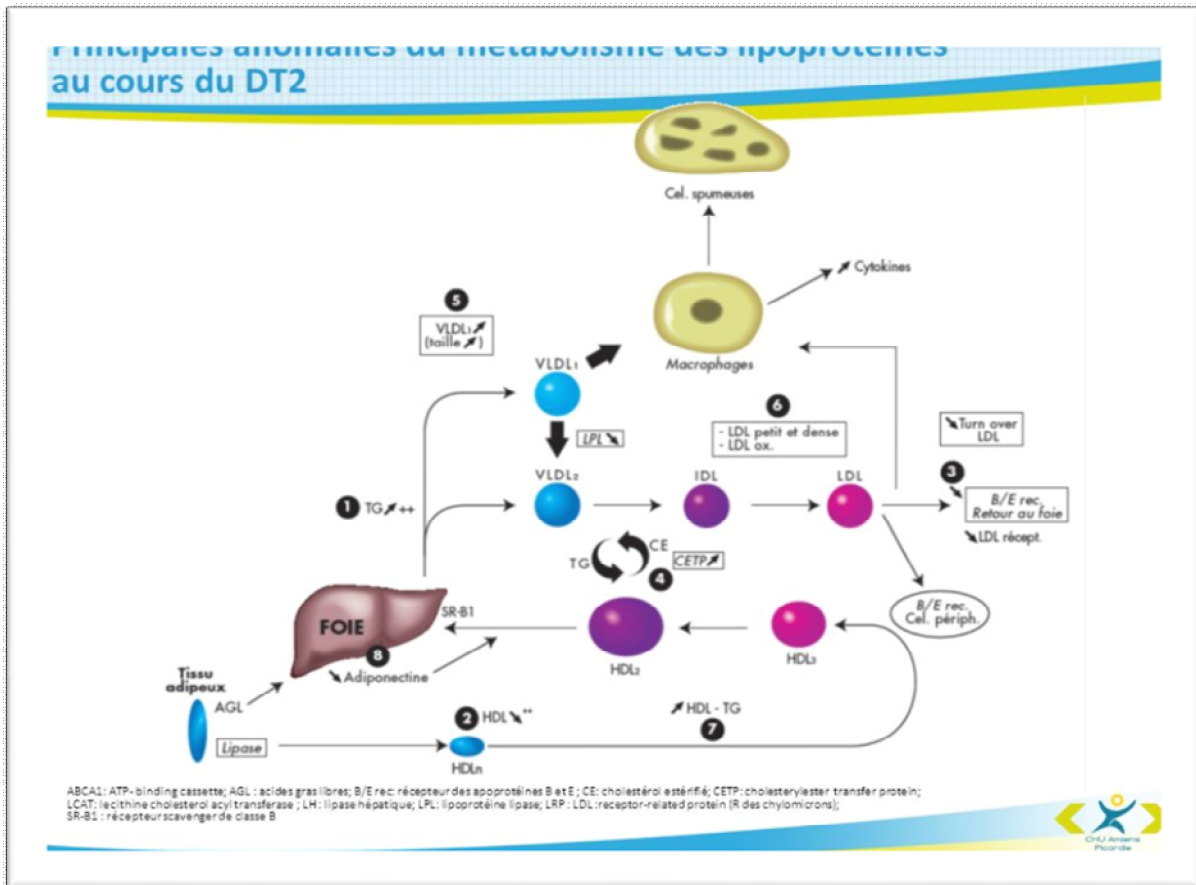


Figure 14 : Le lien entre les principales anomalies du métabolisme des lipoprotéines chez le diabétique de type 2 et la formation de cellules spumeuses au cours d'athérosclérose. [175]

III-1-2- Troubles d'hémostase

L'évolution du diabète de type 2 se manifeste par des complications macroangiopathiques et microangiopathiques, ces complications sont associées à un dysfonctionnement des plaquettes. Toute la cascade de la coagulation est dysfonctionnelle dans le DT 2 d'où les niveaux accrus de fibrinogène et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène qui favorisent à la fois la thrombose et la dissolution déficiente des caillots une fois formés. Les plaquettes chez les DT 2 adhèrent à l'endothélium vasculaire et s'agrègent plus facilement que chez les personnes en bonne santé.

Des anomalies de l'endothélium, de l'hémostase, de la coagulation, de la fibrinolyse et de l'angiogenèse liées à l'hyperglycémie chronique ont été impliquées de longue date dans le développement des complications vasculaires rendant les plaques d'athérosclérose plus fragiles et donc plus susceptibles d'entraîner une occlusion thrombotique des artères. [149]

Les différentes étapes physiologiques qui conduisent à la formation du thrombus sont résumées dans (Tab ; v). Des anomalies observées sur les différentes étapes ont été décrites chez les diabétiques, dans le sens d'une augmentation du potentiel thrombogène. À ces altérations, s'ajoute une diminution des capacités de dégradation du thrombus, liée à une fibrinolyse réduite chez les diabétiques. Des études sur ces anomalies font l'objet de travaux de recherche, mais actuellement l'exploration clinique destinée à dépister les patients à haut risque n'existe pas. [149]

Tableau V : Mécanismes physiologiques de l'activation plaquettaire. [147]

Lésion de l'endothélium ou fissuration d'une plaque d'athérome.
Adhésion plaquettaire au sous-endothélium (liaison des glycoprotéines exprimées sur la membrane plaquettaire au facteur Von Willebrand (glycoprotéine Ib-IX-V) et au collagène (glycoprotéine VI).
Modification de forme des plaquettes.
Dégranulation plaquettaire Libération du contenu des granules et des granules intraplaquettaires : thrombine, ADP, thomboxane A2, sérotonine, Platelet Activating Factor, facteur plaquettaire 4.
Activation plaquettaire. Modification de la conformation de la glycoprotéine IIb/IIIa (récepteur plaquettaire de surface) et liaison au fibrinogène.
Génération de thrombine. Conversion du fibrinogène en fibrine et activation plaquettaire supplémentaire
Agrégation plaquettaire.
Stabilisation du thrombus par la fibrine.

III-1-2-1- L'altération des propriétés de coagulation

Le diabète s'accompagne d'une augmentation de la coagulation, rendant les plaques d'athérosclérose plus fragiles et donc plus susceptibles d'entraîner une occlusion thrombotique des artères. Le diabète augmente l'expression de facteurs procoagulants tels que le facteur tissulaire, ou de facteurs plasmatiques de la coagulation tels que le facteur VII, et diminue les taux de facteurs anticoagulants tels que l'antithrombine III ou la protéine C réactive. Les patients diabétiques de type 2 présentent également une fibrinolyse altérée en raison de taux élevés de PAI-1 dans les lésions d'athérosclérose ou dans les artères ne présentant pas encore de lésion. Le diabète associe donc une tendance accrue de la coagulation et un défaut de fibrinolyse qui favorisent la thrombose artérielle. [150]

III-1-2-2-Anomalies de la fibrinolyse

L'insulinorésistance et le diabète s'accompagnent d'une hypofibrinolyse. Cette hypofibrinolyse est en rapport avec d'une part, une diminution de l'activité fibrinolytique en rapport essentiellement avec l'augmentation des inhibiteurs et particulièrement du PAI-1 et d'autre part, avec une diminution de susceptibilité à la fibrinolyse des réseaux de fibrine chez le diabétique. Les modifications du réseau de fibrine chez le diabétique se traduisent par des fibres de fibrine beaucoup plus fines et un réseau beaucoup plus dense donc, une structure beaucoup moins sensible au système fibrinolytique. [169 ; 170]

Ceci est en rapport d'une part avec la production de thrombine qui est augmentée globalement chez le patient diabétique du fait de l'augmentation de la cascade de la coagulation, tant en efficacité, avec les surfaces phospholipidiques supplémentaires exposées par les microparticules, qu'en concentration avec l'augmentation des facteurs. [151]

D'autre part, le fibrinogène qui parmi les facteurs de coagulation est la molécule qui a la durée de vie la plus longue est celle qui est la plus susceptible à la glycation. Chez les patients diabétiques, le fibrinogène glyqué est beaucoup moins sensible au système fibrinolytique que le fibrinogène non glyqué. [152]

La majorité des recherches a surtout porté sur la diminution du système fibrinolytique et l'augmentation des inhibiteurs, en particulier du PAI-1 induisant un état d'hypofibrinolyse prédicteur du risque cardiovasculaire.

Cette augmentation du PAI1 est d'origine vasculaire endothéliale mais provient aussi de la graisse viscérale expliquant les liens étroits entre l'augmentation aussi bien en protéine qu'en activité du PAI-1 en lien avec l'insulinorésistance. [153]

III-1-2-3-Anomalies plaquettaires

Les plaquettes jouent un rôle primordial au cours de l'hémostase primaire. [154] Chez les patients diabétiques, elles adhèrent plus facilement à l'endothélium, et s'agrègent plus rapidement que chez les sujets normaux.

Les anomalies plaquettaires chez le diabétique de type 2 se traduisent par une augmentation de la production de thromboxane A2 à partir de l'acide arachidonique avec une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion plaquettaire telles que CD31, CD49b, CD62P et CD63, entraînant une augmentation de l'activation plaquettaire génératrice de thrombine.

On assiste à une augmentation de l'expression en surface des récepteurs de la surface plaquettaire tels que la P-sélectine, les glycoprotéines GP Ib et GP IIb / IIIa, GP Ib médie la liaison au facteur de von Willebrand (vWF) et GP IIb / IIIa se lie au fibrinogène qui est une étape importantes dans la thrombogénèse. Ensuite une réduction de la synthèse vasculaire des antiagrégants PGI2 et NO à lieu, avec un déplacement de l'équilibre vers l'agrégation et la vasoconstriction. En outre, les plaquettes semblent moins sensibles aux effets de ces agents. L'homéostasie du calcium désordonnée se produit dans les plaquettes, ce qui peut affecter le changement de forme des plaquettes, la sécrétion, l'agrégation et la formation de thromboxane. On pense que l'insuline réduit les réponses plaquettaires aux agonistes ADP, collagène, thrombine, arachidonate et PAF. Une glycation des LDL circulantes peut se produire, rendant les plaquettes hypersensibles. Le LDL glyquée provoque une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire et la production de NO plaquettaire, ainsi que l'inhibition de l'activité Na + / K + -ATPase de la membrane plaquettaire et formation de thrombus. [155]

La dynamique de la formation des thromboses plaquettaires a permis de comprendre que les plaquettes qui se déposent, s'agrègent, rentrent en compétition avec les conditions hémodynamiques qui tendent à fragmenter le thrombus en développement. Cette dynamique explique qu'au cours de la formation du thrombus plaquettaire, pendant des temps relativement longs, se situant en dizaines d'heures voire en jours, il y a des fragments formés de micro-agrégats plaquettaires qui sont embolisés à partir du thrombus en formation et qui vont emboliser le lit capillaire d'aval des tissus irrigués par l'artère où se développe le processus thrombotique. Il existe donc une microangiopathie thrombotique ischémique et on comprend donc comment, chez le diabétique type 2, la thrombose plaquettaire va participer non seulement à l'évolutivité et la gravité de la microangiopathie mais aussi participer aux accidents ischémiques aigus massifs caractéristiques de la macroangiopathie. [157]

III-2-Détection de la maladie athéromateuse

Pour évoluer le risque de la maladie et la survenue d'événement cardiovasculaire on a recours à plusieurs approches :

1-L'examen clinique confirme le diagnostic par un interrogatoire pour rechercher les facteurs favorisants de l'athérome : diabète type 2, antécédents artériels familiaux, tabagisme, troubles du métabolisme, lipidique ou glucidique, hypertension sédentarité.

2-les examens complémentaires :

► Les examens biologiques classiques qui permettent de préciser les facteurs de risques (hyperglycémie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie portant surtout sur la fraction (LDL), hyperuricémie, hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hyperplaquetteuse, hyperfibrinémie), CRP et hyperhomocystéinémie. [156]

► **ECG (Électrocardiogramme)** : un ECG est un test simple qui enregistre l'activité électrique du cœur et le rythme régulier. Il affiche également la puissance et la synchronisation des signes électriques pendant qu'elles traversent chaque partie du cœur. Certaines configurations électriques que l'ECG trouve peuvent également afficher des signes d'une crise cardiaque précédente ou actuelle. [157]

► **Score calcique coronaire** : Le scanner coronaire permet d'apprécier le degré de calcification des artères coronaires. La mesure du score calcique coronaire offre donc un double intérêt : pronostique en permettant d'estimer le risque cardiovasculaire du patient, mais également diagnostique dans la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse. [170]

► **Scanner multibarrettes** : Il s'est récemment imposé dans l'arsenal des techniques d'imagerie comme une méthode fiable, rapide et peu invasive de détection de la maladie coronaire athéromateuse. [171]

► **Échocardiographie** ou écho-doppler il s'agit d'une méthode d'investigation non invasive, non traumatique et indolore, qui peut être pratiquée à tout âge.

Il existe différents modes d'écho-doppler, parmi eux le doppler continu permet de localiser les sténoses et occlusions artérielles et le doppler pulsé apprécie l'état de la paroi artérielle et de son contenu, précisant l'aspect des parois, lisses ou ulcérées, calcifiées ou non, ainsi que la présence de thrombus éventuels ou de matériel hétérogène emboligène.

Actuellement il s'agit d'une technique irremplaçable en cardiologie. Elle est utilisée dès qu'un patient présente soit des symptômes classiques d'artérite des membres inférieurs, ou bien un accident ischémique transitoire et de façon plus systématique chez les patients de plus de 40 ans présentant au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaires.

► **Les rayons X de la poitrine** ou radiographie de la poitrine sont des images du cœur, des poumons et des os de la poitrine. Ils donnent des informations sur la taille, la forme et l'emplacement du cœur, afin d'aider à diagnostiquer un trouble comme par exemple les signes d'insuffisance cardiaque. [172]

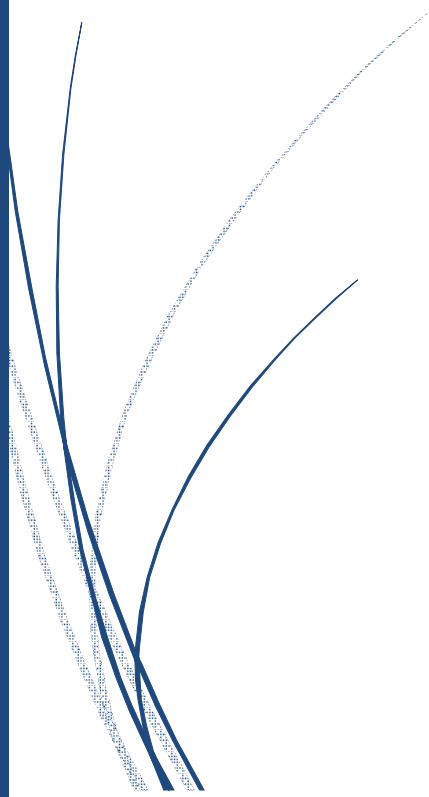
► **Incrément Brachiale** : La prise des pressions systoliques au niveau des artères de la cheville à l'aide d'un doppler de poche, complète l'examen clinique. [172]

► **L'angioscanner**

► **Imagerie par résonance magnétique (IRM) haute résolution et IRM multi-contraste** : En analysant la plaque d'athérosclérose avec différentes séquences IRM, on peut déterminer sa composition en lipides et en eau. L'IRM constitue donc une technique d'imagerie non invasive prometteuse pour détecter un certain nombre de critères morphologiques caractéristiques des plaques d'athérosclérose vulnérables ou instables. [172]



CHAPITRE IV : PRISE EN CHARGE ET PREVENTION



IV-1- Prise en charge et prévention de l'athérosclérose chez le patient diabétique de type 2

La prévention de l'athérosclérose repose sur la correction de ses facteurs de risque qui sont actuellement le meilleur moyen de lutter contre ce fléau. [158] Dans le cas de l'athérosclérose chez le diabétique de type 2 la prise en charge est basée sur les mesures visant à prévenir ou ralentir la survenue des manifestations cliniques : [160]

Une prévention primaire cible les patients exempts de toute pathologie cardiaque ou vasculaire décelable. [159] Son objectif est de prévenir la survenue ultérieure d'accidents cardio-vasculaires avérés, mortels ou non mortels (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs, mort subite d'origine cardiovasculaire). [161]

Les moyens de cette prévention sont la prise en charge thérapeutique des facteurs de risque cardio-vasculaire et des mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, correction des troubles métaboliques la dyslipidémie et bien équilibrer la glycémie...) [157] dont l'intensité dépend du niveau de risque cardio-vasculaire de chaque individu.[161]

La Prévention secondaire est indispensable dans tous les cas, chez le patient diabétique ayant déjà eu un accident cardio-vasculaire. Son objectifs principal est d'évité la récurrence ultérieure d'accidents cardio-vasculaires, réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires et dépister toutes les localisations de la maladie athéroscléreuse.

La prise en charge se fait par des médicaments vigoureux, qui peuvent nécessiter une approche spécifique. [162]

1-La prévention primaire

- Les études épidémiologiques d'observation ont montré que la consommation de tabac était fortement associée à la mortalité totale, pour cela l'arrêt définitif de toute intoxication tabagique est nécessaire pour prévenir les accidents cardiovasculaires. [163]

- Une thérapeutique hypolipémiante est donc recommandée chez tout diabétique de type 2 qui a des anomalies lipidiques après obtention du meilleur contrôle glycémique

possible. Les modalités de la thérapeutique hypolipémiante son résumé dans le tableau (Tab ; VI) qui vont être accompagné de mesure hygiéno-diététique. [163]

Tableau VI : Prise en charge selon le type de dyslipidémie selon « GSLA » [163]

Paramètres lipidiques	Premier choix	Si intolérance ou interaction	Association médicamenteuse si cible non atteinte
Hypercholestérolémie	<ul style="list-style-type: none"> •MHD • Statine selon LDL-c cible 	<ul style="list-style-type: none"> • Ézétimibe + faible dose de statines, ou seul • Résine • Éventuelle consultation spécialisée 	<ul style="list-style-type: none"> • Statine + ézétimibe • Statine + résine • Ézétimibe + résine
Hyperlipidémie mixte	<ul style="list-style-type: none"> • MHD • Statine selon LDL-c cible 	<ul style="list-style-type: none"> • Fénofibrate •Éventuelle consultation spécialisée 	<ul style="list-style-type: none"> • Statine + fénofibrate • Fénofibrate+ézétimibe •Éventuelle consultation spécialisée
Hypertriglycéridémie	<ul style="list-style-type: none"> •MHD • Eventuellement fénofibrate si TG $\geq 5\text{mmol/l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> •Éventuelle consultation spécialisée 	<ul style="list-style-type: none"> •Éventuelle consultation spécialisée
HDL-c bas isolé	<ul style="list-style-type: none"> • MHD 		

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; TG : triglycéridémie

●Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est l'examen de référence dans le suivi du DT2 attient d'athérosclérose, il permet d'estimer de façon rétrospective l'équilibre glycémique des sujets diabétiques sur une durée d'environ 3 mois. L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps, dont le but principale est de réduire le risque cardio vasculaire.

Le Tableau ci-dessous présente à titre indicatif les objectifs d'HbA1c selon le profil du patient diabétique de type 2. [161; 162]

Tableau VII : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [165]

Profil du patient	HbA1c cible
<ul style="list-style-type: none"> •La plupart des patients avec un DT2. •Personnes âgées avec espérance de vie jugée satisfaisante. 	≤ 7%
<ul style="list-style-type: none"> •DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire. •Patientes enceintes ou envisageant de l'être. 	≤ 6,5%
<ul style="list-style-type: none"> •DT2 avec une comorbidité grave avérée ou une espérance de vie limitée (< 5 ans). <ul style="list-style-type: none"> - ou avec des complications macrovasculaires évoluées. - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile. •antécédents de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée. 	≤ 8%

2- La prévention secondaire

•Les médicaments anti-thrombotiques : ces traitements visent à éviter ou à limiter la thrombose, voire à la réduire. Les antiagrégants plaquettaires, comme l'aspirine à petites doses ou ticlopidine et le clopidogrel, sont souvent prescrits (Tab ; VIII). [168]

**Tableau VIII : La prévention secondaire dans la maladie coronarienne/athérosclérose établie
selon l'AHA [164]160**

Antiagrégants plaquettaires /anticoagulants	
Tous les patients avec maladie coronarienne	Traitement de fond d'acide acétylsalicyliques(AAS) 100 mg/j, si aucune contre-indication. – En cas d'intolérance à l'AAS: clopidogrel 75 mg/j
Maladie coronarienne stable sans intervention	Tous les patients: traitement de fond d'AAS 100 mg/j. – Patients à risque élevé: éventuellement AAS 100 mg/j plus clopidogrel 75 mg/j.
Syndrome coronaire sans élévation du segment ST (angine de poitrine instable ou IM sans élévation du segment ST)	Double traitement antiagrégant plaquettaire (DTAP): AAS 100 mg/j et antagoniste des récepteurs de l'adénosine-diphosphate (ADP) pour 12 mois.
Infarctus du myocarde élévation du segment ST (STEMI)	Pour tous un traitement de fond d'AAS 100 mg/j, en cas d'intolérance à l'AAS: un traitement de fond de clopidogrel 75 mg/j – Après une ICP: DTAP (voir ci-haut) pour 12 mois. – Après pose de stent: En cas de stent métalliques nus (SMN/BMS) DTAP pour au moins 1 mois En cas de stent à élution médicamenteuse (SEM/DES) DTAP pour au moins 6 mois.
Bypass aortocoronarien	Traitement de fond d'AAS 100 mg/j. – En cas d'intolérance à l'AAS: clopidogrel 75 mg/j.
Les anticoagulants	Lors du traitement de patients avec athérosclérose, les antiagrégants plaquettaires sont préférés aux antagonistes de la vitamine K. – Dans le cas d'indications contraignantes pour les anticoagulants (tels que fibrillation auriculaire, valvules artificielles, thrombus ventriculaire gauche, thrombo-embolies veineuses), associer des antagonistes de la vitamine K à l'AAS à faible dose. – Les antagonistes de la vitamine K devraient être dosés de façon à atteindre l'INR cible d'une indication spécifique. – L'administration concomitante d'anticoagulants et d'AAS et/ou du clopidogrel est associée à un risque d'hémorragie élevé.

AAS : acide acétylsalicylique.

●En cas de risque vital, de gêne fonctionnelle importante ou de risque majeur mettant en jeu un organe ou un membre, des traitements chirurgicaux (les endartériectomies et les pontages) ou endovasculaires peuvent être réalisés. Ces techniques visent à restaurer le diamètre artériel, à irriguer le territoire ou à supprimer le caillot : [166 ; 167 ; 168]

-L'angioplastie ou dilatation endoluminale: introduction d'un ballonnet dans l'artère touchée. Le gonflement de ce dernier permet de dilater la zone de l'artère touchée et de placer si besoin un stent (petit dispositif mécanique qui maintient le diamètre d'une artère constant). C'est le traitement le plus courant avec 85-95 % de taux de succès. [166 ; 167 ; 168]

- La désobstruction par endartériectomie, qui consiste à retirer l'endartère (formée par l'intima et la média) du vaisseau souffrant d'athérosclérose. C'est une intervention longue et délicate (il s'agit d'isoler le vaisseau de la circulation générale puis incision afin de retirer la zone atteinte), qui se pratique sous anesthésie générale ou locorégionale. [166 ; 167 ; 168]

- Le pontage est une technique de chirurgie cardiaque consistant à contourner (ponter) une sténose athérosclérotique ou une occlusion des artères coronaires ou d'artères prélevées à un autre endroit du corps. Cette intervention permet d'améliorer l'apport en sang et en oxygène au niveau de la circulation coronarienne du myocarde, d'atténuer des symptômes tels que les douleurs dans la poitrine (angine de poitrine) et de réduire les risques de décès des suites d'une maladie coronarienne. [169]

L'acte chirurgical n'est pas sans risque. Dans tous les cas, les risques et les bénéfices doivent être correctement étudiés et exposés, selon le stade fonctionnel, l'état général et l'âge de chaque personne.

IV-2- Les mesure hygiéno-diététiques du patient diabétique atteint d'athérosclérose

●Les conseils diététiques doivent être personnalisés. Il faut encourager les patients à avoir une alimentation saine, équilibrée et valable pour la population générale. Il faut encourager les patients à manger les aliments riches en fibres (tels que les légumes, les fruits, les céréales et les légumineuses), les produits laitiers pauvres en graisses et la consommation de poisson, avec une réduction de la quantité et la fréquence de la prise d'aliments caloriques

dont ceux riches en graisses saturées et en sucres et limiter la consommation d'alcool. [163 ; 164] A noter que le Maroc est parmi les pays qui ont un régime méditerranéen basé sur une alimentation équilibrée et saine qui joue un rôle positif sur tous les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire (dyslipidémie, obésité...).

- Le maintien d'une activité physique en endurance est fortement protectrice vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde, ce qui permet d'améliorer la qualité de vie du patient et également l'estime de soi, la gestion du stress et un humeur zen. [162]

- Chez les sujets plus âgés ou chez ceux ayant des difficultés de mobilité, la moindre augmentation du niveau d'activité procure un bénéfice, tant qu'elle sera tolérée du point de vue cardiovasculaire. [162]

- L'insuffisance rénale doit être recherchée 1 fois/an. Un bilan lipidique doit être effectué au moins une fois par an chez le sujet diabétique de type 2. [165]

- Un examen chez l'ophtalmologue tous les 2 ans (après un premier fond d'œil de référence), dont les objectifs de contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont atteints. [165]

- La prévention des lésions du pied nécessite d'éviter les traumatismes, les lésions de compression, les plaies pouvant être occasionnées par une mauvaise hygiène du pied ou un choix de chaussures inadaptées. [165]

- Le Dépistage des pathologies dentaires doit être annuel. Il a pour objet de rechercher une parodontopathie d'origine microangiopathiques, afin d'éviter une perte prématurée des dents.

- La vaccination contre la grippe saisonnière annuelle est fortement recommandée. [163 ; 164]

- Consultation cardiologique et ECG de repos obligatoire pour le suivi de l'athérosclérose. [158]

- Une surveillance régulière après un pontage, il est recommandé de réaliser un examen clinique et une surveillance biologique en fonction de la prise de médicaments. C'est le cas par exemple pour la prise des anticoagulants parfois nécessaires après un pontage. [158]

- Après une angioplastie, ou tout geste chirurgical conventionnel, il est recommandé de réaliser un écho-doppler régulier à 1 mois, 6 mois puis tous les ans afin de suivre l'évolution de la maladie athéromateuse ou de dépister une dégradation du traitement effectué. [166]

- Seul le chirurgien vasculaire saura préconiser la réalisation d'examens plus spécifiques comme l'angioscanner ou l'angio-IRM lors d'une consultation annuelle permettant d'observer les plaques et d'évaluer leur dangerosité en mesurant notamment leur épaisseur. [158]



CONCLUSION

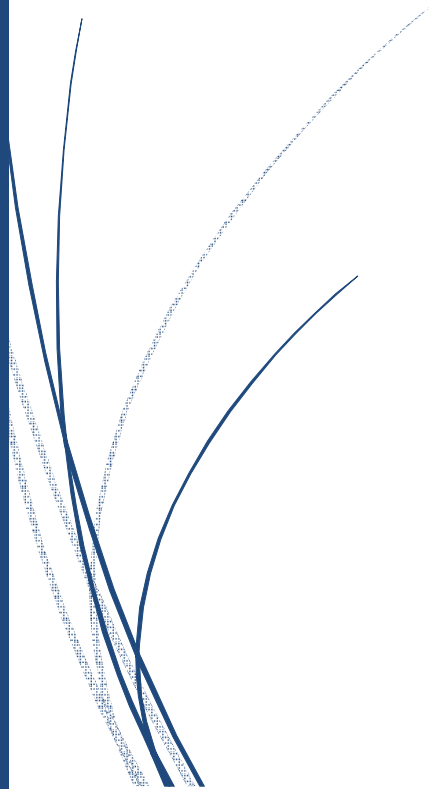
Le patient diabétique de type 2 présente au cours de l'évolution de la maladie des modifications structurelles des vaisseaux sanguins qui sont déterminées par plusieurs interactions complexes de plusieurs voies métaboliques.

L'athérosclérose chez le diabétique de type 2 est un processus inévitable après une longue évolution du diabète qui se manifeste par des complications macroangiopathiques.

La réalisation de nouvelles études d'interventions expérimentales et cliniques permettront de mieux détaillées les mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose associée au diabète type 2, et de mieux comprendre la spécificité de la plaque d'athérome chez le diabétique de type 2 ce qui va ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour retarder, atténuer ou prévenir les complications macrovasculaires.



RESUMES



RESUME

Titre : Les déterminants de l'athérosclérose chez sujet diabétique de type II.

Auteur : El Guerche Fatima zahra.

Mots clés : Athérosclérose, diabète type 2, prise en charge.

Les progrès récents de la recherche fondamentale et clinique ont permis de comprendre que l'athérosclérose est une pathologie artérielle correspondant à une affection multifactorielle, inflammatoire et chronique.

L'objectif de ce travail est de détailler les déterminants de l'athérosclérose chez le patient diabétique de type 2.

Le diabète de type 2 est un problème de santé public, en croissance continue dans le monde entier. Il constitue un facteur de risque extrêmement fréquent de l'athérosclérose en conséquent un contributeur majeur à la morbidité et la mortalité observées dans le diabète sucré.

Il existe un lien entre l'évolution du diabète de type 2 et l'apparition des lésions précoces d'athérosclérose qui sont représentés par plusieurs déterminants. Ces derniers peuvent être exploités pour la recherche des spécificités de la plaque d'athérome chez le patient diabétique de type 2 et aussi pour atténuer l'apparition précoce de l'athérosclérose.

La prise en charge de l'athérosclérose liée au diabète de type 2 vise à prévenir ou ralentir ses manifestations. Elle passe par plusieurs volets : une prise en charge thérapeutique, des mesures hygiéno-diététiques ou un acte chirurgical en cas d'un risque vital.

ABSTRACT

Title: The determinants of atherosclerosis in type II diabetic subjects.

Author: El Guerche Fatima Zahra.

Key words: Atherosclerosis, type 2 diabetes, management.

Recent advances in basic and clinical research have made it clear that atherosclerosis is an arterial disease that corresponds to a multifactorial, inflammatory and chronic condition.

The aim of this work is to detail the determinants of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes.

Type 2 diabetes is a public health problem that is growing continuously around the world. It is an extremely common risk factor for atherosclerosis therefore a major contributor to the morbidity and mortality observed in diabetes mellitus.

There is a link between the evolution of type 2 diabetes and the appearance of early atherosclerotic lesions that are represented by several determinants. It can be exploited for the research of the specifics of atheromatous plaque in the type 2 diabetic patient and also to attenuate the early onset of atherosclerosis.

The management of atherosclerosis associated with type 2 diabetes aims to prevent or slow down its manifestations. It goes through several aspects: a therapeutic management, dietary and lifestyle measures or a surgical procedure in case of a vital risk.

ملخص

العنوان: العوامل المحددة لتصلب الشرايين عند مرضى السكري من النوع الثاني.

الكاتبة: الخرش فاطمة الزهراء.

الكلمات الأساسية: تصلب الشرايين, مرض السكري من النوع 2, الرعاية.

ساهم التقدم الذي أحرز مؤخرا في مجال البحوث الأساسية والسرييرية، من فهم أن تصلب الشرييني هو مرض التهابي مزمن للشرايين.

يتمثل الهدف الرئيسي لهذا العمل في دراسة العوامل التي تحدد تصلب الشرايين عند مريض السكري من النوع 2.

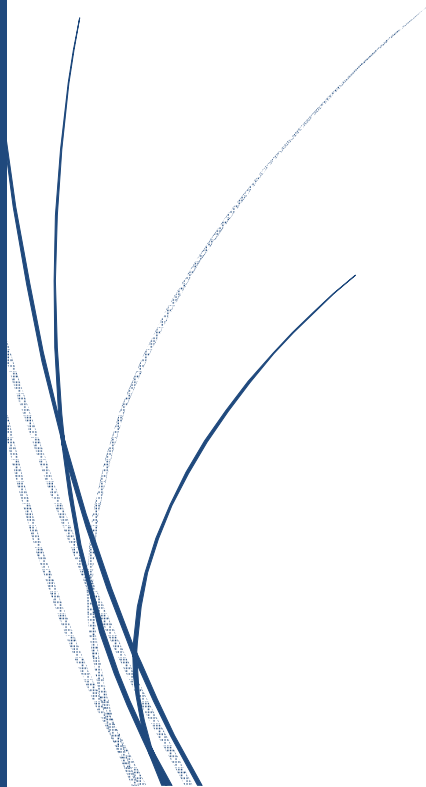
يعتبر مرض السكري من النوع 2 مشكلة صحية عامة تتزايد باستمرار في جميع أنحاء العالم، حيث يشكل عامل الخطر الأكثر شيوعا لتصلب الشرايين ومنه المساهم الرئيسي في معدلات الاعتلال والوفيات.

يمكن إثبات العلاقة بين تطور داء السكري من النوع 2 وبداية ظهور بؤابر التصلب الشراييني المبكر عبر عدة محددات. التي قد تمكن إن تم استغلالها من البحث عن الخصائص المميزة للوحة تصلب الشرايين عند مرضى السكري من النوع 2، وأيضا كيفية التقليل أو التخفيف من حدوث تصلب الشرايين المبكر.

الهدف من رعاية تصلب شرايين الأوعية الدموية عند المريض المصاب بالنوع الثاني من السكري هو منع أو إبطاء مظاهره. تمر هذه الرعاية عبر عدة جوانب منها: إدارة علاجه و تدابير صحية غذائية أو إجراء عملية جراحية في حالة وجود خطر حيوي.



REFERENCES



- [1] Carr ME, Martin EJ, Kuhn JG, Spiess BD. Onset of force development as a marker of thrombin generation in whole blood: the thrombin generation time 2003; Sep1(9); p:1977-83.
- [2] Kotrone A, Yki-Jarvinen, Fatty H. A novel component of the metabolic syndrome: Atherosclerosis thrombo vascular biology 2008; p: 27-38.
- [3] Renard C, Fredenrich A, Van Obberghen E. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (VIII): L'athérosclérose accélérée chez le patient diabétique N° 3, mai/juin 2004 ; p: 131-135.
- [4] Corvol P, Postel Vinay N. L'arbre vasculaire des nouvelles voies de guérison. Edition Odil Jacob 2008. p : 196.
- [5] jaliniere H. Revue science avenir ; N°810 ; 2014 ; p -16.
- [6] Baldrighi M, Mallat Z, Li X. Atherosclerosis NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis. Masson 2017; p: 127-138.
- [7] Benkimoun Paul. LE MONDE 2012 http://www.lemonde.fr/planete/article/2012/12/14/les-maladies-cardio-vasculaires-premiere-cause-de-mortalite-dans-le-monde_1806452_3244.html.
- [8] Sellam El B, Bour A. Médecine des Maladies Métaboliques : Prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez la femme à Oujda (Maroc) ; Volume 10; 2016; p: 63-69.
- [9] Libby P et al. Inflammation and Atherosclerosis. Volume 105; N ° (9); 2002; p: 1135-1143; ISSN 0009-7322.
- [10] Jan F. Pathologie cardiovasculaire : Chapitre 1 :l'athérosclérose ; Masson 2000 ; p: 1-14 ISBN:2-225-83299-4.

- [11] Lacolley P, Babuty D, Boulanger C, Ghaleh B, Loirand G, Pinet F, Samuel L. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. Chapitre : Exploration fonctionnel et morphologique de l'athérome coronaire. Édition John Libbey 2007 ; p 441-452
- [12] Emmerich J, Bruneval P. Athérosclérose. Édition john libbey paris 2000;p : 13-25 ISBN : 2-7420-0270-7.
- [13] Bruneval P. Anatomopathologie de l'athérosclérose humaine 2003 ; p : 332-344.
- [14] Perez-Martain A, Aichoun I, Dirienzo-Ambrozkiwicz M. Rappels physiologiques : Organisation générale et régulation du système artériel et de l'endothélium. Masson 2016; p: 9-16.
- [15] Holzapfel G. Structural and numerical models for the visco- elastic response of arterial walls with residual stresses. Biomechanics of soft tissue in cardiovascular systems. Volume: 441; 2003; p: 109-184.
- [16] Amérique Q. Les Guides de la connaissance 4 Le Corps Humain : Comprendre notre organisme et son fonctionnements .Chapitre : circulation sanguine. Edition 2008; p: 80 -90 ISBN-10: 2764411154.
- [17] Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis Cell 1996; Volume 84; N° (3): 345–57.
- [18] LÉONI J. Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose. Éditions INSER 2001 ; p : 20.
- [19] Camille rossignol histologie de l'appareil cardiovasculaire <http://slideplayer.fr/slide/1294275/histologie>.
- [20] Richard W. James : Lipides sanguins et risque cardiovasculaire 2015 thème 9 page : 5.

- [21] Collège Français des Pathologistes. Chapitre Pathologie vasculaire et troubles circulatoires ; 2012 ; page : 1-34.
- [22] Toussaint J-F, Jacob M-P, Lagrost L, Chapman J. L'athérosclérose physiopathologie diagnostics thérapeutiques : Chapitre 19 : physiopathologie de l'athérosclérose humaine. Édition Masson 2003 ; Volume 1 ; p : 333-344 ISBN : 2-294-00583-X.
- [23] Toussaint J-F, Jacob M-P, Lagrost L, Chapman J. L'athérosclérose physiologie diagnostics thérapeutiques : Chapitre 4 : pathogenèse de l'athérosclérose. Edition Masson 2003; Volume 2; p: 286-290 ISBN: 2-294-00583-X.
- [24] Jane S, Johnson GJ. Atherosclerosis Molecular and Cellular Mechanisms 2010; page 23-49 ISBN: 978-3-527-32448-4.
- [25] Gerhard H, Ogden A, Ray W. Structural and numerical models for the (visco) elastic response of arterial walls with residual stresses: Biomechanics of soft tissue in cardiovascular systems, Volume 441; 2003; p: 109-184.
- [26] Hendelman W. Atherosclerosis and oxidant stress - a new perspective. Chapitre 1: the pathogenesis of atherosclerosis and plaque instability. Edition Springer 2008; p1-11 ISBN 084933084X.
- [27] Rachid S, Taki H. Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie. Revue les technologies de labo ; Volume 2 N°(2) ; 2007 ; p : 1-8.
- [28] Comité de Rédaction de NSFA : Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes 2004 ; page : 1-10.
- [29] Bauters CH. Athérome : Epidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux 2009 ; p : 4-6.
- [30] Bonnet J. Athéroscléroses : La Lettre du Cardiologue - Supplément au N° (341) - janvier 2001 ; page : 62-67.

- [31] Bura-Rivière A, Mahé G. Les maladies artérielles : chapitre 3 : L'athérosclérose données anatomopathologiques en pathologie vasculaire ; Elsevier-Masson 2016 ; P : 27–36 ; ISBN: 978-2-294-74970-4.
- [32] Rioufol G, Finet G. Évaluation de la diffusion des lésions coronaires par échographie endocoronaire .Mini-revue Lyon. Volume 17 ; N° 5, Mai 2005; page : 284-286.
- [33] Mallat Z, Tedgui A. Syndromes coronariens aigus : Apoptose et syndromes coronariens aigus. Journal of médecine sciences 2004. Volume 20, Numéro 3, mars, 2004, p : 298–303.
- [34] Lavergne T. Anatomie pathologique cardiovasculaire athérosclérose 2012 ; p 3 -13.
- [35] Vascular pathology <https://www.memorangapp.com/flashcards/88221>.
- [36] Collège des enseignants de médecine vasculaire Société française de cardiologie Athérome, facteurs de risques cardio-vasculaires, maladie coronaire, artériopathie Cardiologie 2015, Elsevier Masson p 42-77.
- [37] Toussaint J, Jacob P, Lagrost L, Chapman J. L'athérosclérose physiopathologie diagnostics thérapeutiques chapitre 19 : physiopathologie de l'athérosclérose humaine. Edition Masson 2003 ; p 333-344. ISBN : 2-294-00583-X.
- [38] F. Jan ; Pathologie cardio vasculaires ; Chapitre 1 : athérosclérose. 2002 éditions Flammarion p 1-14 ISBN : 2-225-81995-5.
- [39] Encyclopédie médico-chirurgicale. Traité d'EMC angiologie : chapitre d'athérosclérose description mécanisme et étiologie. Édition Elsevier Masson 2008; 19-0010 ; p : 110-125.
- [40] Ducimetière P. Epidémiologie de l'athérosclérose : médecine/sciences ; Volume 5; N°(6) ; juin 89. P: 371-77.

- [41] Aldons J, Lusis NATURE Atherosclerosis 2000; Volume 407 (6801) ; p: 233-41.
- [42] Bura-Rivière A, Mahé G. Maladies artérielles. Chapitre 17 : épidémiologie des facteurs de risque de l'athérosclérose. Elsevier Masson 2016 ; p181 -187. ISBN: 978-2-294-74970-4.
- [43] Arnal F, Gourdy P, Garmy-Susini B, Delmas É, Bayard F. Médecine et sciences : Effets vasculaires des œstrogènes ; N°(12) ; volume 19 ; 2003 ; p : 1226-32.
- [44] Biros E, Karan M, Golledge J. Genetic variation and atherosclerosis current genomics, Edition bentham2008; p: 30- 39.
- [45] Yliopisto O. Dietary modification and genetic variability of atherosclerosis risk factors 2000; p: 24-35 ISBN 951-42-5652-2.
- [46] Baan R, Grosse Y, Straif K, et al. A review of human carcinogens: Part F: chemical agents and related occupations. Edition elsevier 2009. Volume 10; N° (12); p: 1143-44.
- [47] FONDATION LALLA SALMA http://www.contrelecancer.ma/fr/le_tabac_en_chiffres.
- [48] Postel-Vinay N, Bobrie G. Fiche Technique L'hypertension Artérielle ; Janvier 2006 ; P : 1-8.
- [49] Kearney PM; Whelton M; Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365; p: 217–23.
- [50] Nakanishi R. Relationship of hypertension to coronary atherosclerosis and cardiac events in patients with coronary computed tomography angiography. American heart association. 2017; (70) p: 293-299.

- [51] Glorian M, Limon I. L'athérosclérose une maladie inflammatoire Revue Francophone des Laboratoires . Edition elsevier masson 2007; Volume 2007 ; Issue 389 ; p : 43-48.
- [52] Ricci. P, Blotière .PO, Weill. A, et al. Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France Bull Epidemiologie Hebd 2010 ; 42-3 : p : 425-31.
- [53] Richard W. James Lipides sanguins et risque cardiovasculaire : revue swiss laboratory medicine N(5) octobre 2015 thème 9 ; p : 1-2.
- [54] Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire chapitre facteurs de risque cardiovasculaire (Polycopié National de Pathologie Vasculaire 2010 ; p : 42-72.
- [55] Riesen W F. Nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire : Rev Med Suisse 2000; volume -4.20404 ; p : 1-4.
- [56] Mairesse S, Drevillon T, Swebel T-A, Horellou M-H, Conard J, Lejeune C, Blacher J. Mini-revue : Sang thrombose vaisseaux homocystéine et maladie veineuse thromboembolique : la fin d'une belle histoire 2010 ; volume 22, N(3) ; p : 144-49.
- [57] Grimaldi A, Hartemann Heurtier A. Guide pratique du diabète. 4eme édition Elsevier Masson 2009 ; p : 15-30 ISBN : 978-2-294-70489-5.
- [58] Popelier M. Le Diabète: idées reçues sur le diabète 2006 ; p : 9-19.
- [59] Rapport mondial sur le diabète par Organisation mondiale de la Santé 2016 p : 20-75 **ISBN**: 9789242565256.
- [60] ANAM ; Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales Diabète de type 2 2013 p : 12-50.

- [61] Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A. Guide pratique du diabète, Chapitre 2 : Quand et comment diagnostiquer un diabète. Elsevier Masson 2009. P : 2- 10SAS ; ISBN : 978-2-294-70489-5.
- [62]- Vialettes B, Schlienger J-L, Wémeau J-L. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien . Chapitre 14 : Le diabète, une pandémie à juguler : définition, épidémiologie, classification 2014. P : 209–213.
- [63] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France Synthèse 2010 ; p : 1.
- [64] Matthew C. Riddle, MD. Diabetes Care Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes Volume 41, Supplement 1, January 2018 p: 13.
- [65] Rapport mondiale sur le diabète par organisation mondiale de la sante 2016 p : 7-15
ISBN: 9789242565256.
- [66] Simon D. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2 ; N° (20-21) 2002 ; p : 85-87.
- [67] Fédération internationale du diabète. Atlas du Diabète de la FID. Huitième édition 2017 p : 10-20 ISBN: 978-2-930229-87-4.
- [68] Popelier M. Le Diabète: idées reçues sur le diabète ; 2006 p : 21-30.
- [69] Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2 Med. (42): Edition elsevier masson SAS. 2013 p: 839-848.
- [70] Ministère de la sante marocaine : santé en chiffres. Edition 2016 direction de la planification et des ressources financière division de la planification et des études service des études et de l'information sanitaire, page : 157.

- [71] Girardin C, Schwitzgebel V. Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge Revue de Médecine Suisse. 2007; volume 3 ; p : 32-118.
- [72] Buyschaert M. préface de Gerard slama. Diabétologie clinique chapitre : 3 le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. 3 édition 2006 Boeck et lacier ; p : 15-20 ISBN : 9782804166366.
- [73] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, C. Roudier : Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France Synthèse épidémiologique 2010 p : 1-3.
- [74] C.David et T. BOINET : Actualités pharmaceutiques : Diabète de type 2 non équilibré et haut risque cardiovasculaire ; volume 57 N(573) février 2018 p : 14-17.
- [75] M. Gurnell ; Endocrinologie chapitre 2 : maladie et traitement 2009 : p141-144 ISSN 203166178.
- [76] federation francaise COMMENT FAIRE FACE À L'HYPERGLYCÉMIE 2015.
- [77] Monnier L. Diabétologie. Chapitre 3: Définitions et classifications des états diabétiques. 2e édition elsevier masson 2014. SAS. P : 35-40.
- [78] Dekalbermatten B, Jaafar J, Jornayvaz F-R, Philippe J. Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ; Revue de médecine Suisse 2014; volume 10, p : 1235-1240.
- [79] Monnier L, Colette C. Médecine des Maladies Métaboliques : Le phénomène de l'aube dans le diabète de type 2 : important ou accessoire ? N °24 Volume 6, Issue 5, Novembre 2012. Pages 421-428.
- [80] Monnier L. Diabétologie : Chapitre Définitions et classifications des états diabétiques. Edition, elsevier masson 2010 SAS, p 35.

- [81] Monnier L, Schlienger J-L. Manuel de nutrition pour le patient diabétique: + Fiches repas téléchargeables. Partie 1 : physiopathologie du diabète type 2. Edition Masson 2018 P : 3-53. ISBN : 978-2-294-75606-1.
- [82] Monnier L. Diabétologie : chapitre 3 : Définitions et classifications des états diabétiques. 2e édition elsevier masson 2014. P : ISBN : 978-2-294-73954-5.
- [83] Kahn A. Le diabète est héréditaire extrait de PDF d'interviewé par Futura Sciences, 2002 ; p : 1.
- [84] Buysschaert M. Diabétologie clinique. 4e éd. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck et Lacier; 2011. ISBN:978-2-8041-6636-6.
- [85] Froguel Ph, Vionnet N, Gauguier D, Vaxillaire M, Zouali H, Passa Ph, Velho G. Génétique du diabète non insulino-dépendant synthèse ; médecine/sciences 1994 ; V(10) : N(8) p : 795-804.
- [86] Buysschaert M, slama G. Diabétologie clinique : chapitre 3 le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. Edition 2006 Boeck et lacier p : 16-25 ; ISBN : 9782804166366.
- [87] Ndiaye F- k et al. Identification de 4 nouveaux gènes à risque de diabète de type 2 modulant la fonction β pancréatique et l'insulinosécrétion. Volume 43 ; Issue 2 ; p : A15–A16 2017.
- [88] Féry F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. Rev med Liège 2005; volume 60; N° (5/6); p: 361-368.
- [89] Rorive M, Letiexhe M, Scheen A, Ziegler O. Obésité et diabète type 2. Revue médicale de Liège. V 50 ; N(6) ; 2005 ; p : 1-9 0370-629X.
- [90] Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2 ; 2017 page 1-12.

- [91] Duclos M, Gautier J-F. Médecine des maladies Métaboliques : Activité physique et diabète de type 2 Physical activity and type 2 diabetes mellitus. Edition masson SAS 2009 - Vol. 3 - N°1.p1-10.
- [92] Mathias M-J, Deom A. Fiche technique 21 Glucose et hémoglobine glyquée (HbA1c) : mesure et référence. Septembre 2008 p : 1-2.
- [93] Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2 Presse Med. Publié par Elsevier Masson 2013; Volume 42 ; p: 839–848.
- [94] Beaugerie L, Soko H. Rédigé sous l'égide de la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive - Chapitre 7 : Pancréas .Elsevier-Masson – 2014 ; P : 1-17 ISBN2294731298.
- [95] Gosling J-A, Harris P-F, Whitmore I, Willan T. Anatomie humaine: Atlas en couleurs section 4 abdomen 2 édition française Elsevier 2002 ; page156 ISBN : 2-8041-4258-2.
- [96] Vialettes B, Schlienger J-L, Wémeau J-L. Endocrinologie, diabète métabolisme et nutrition : Chapitre 8 Pancréas endocrine. Edition elsevier masson 2014, SAS. Page : 157-158 SBN: 978-2-294-71584-6.
- [97] Boué K, Boullu S, Frémont L. Nutrition - Métabolisme des glucides : insuline, glucagon et autres hormones, moyens d'étude 2016 : page 3.
- [98] Caquet R. Examens de laboratoire. 11th edition elsevier masson 2010; p: **225-234** **ISBN: 9782294710339.**
- [99] Suzan A, ElSayed, Steve S, Bhimji. Physiology, endocrine, pancreas. 2017; p: 1-8.
- [100] Gerald J, Taborsky Jr. Journal of diabetes science and technology: Diabetes technology society he physiology of glucagon. November 2010. Volume 4, Issue 6, p1338-1344.

- [101] Baumann K. Metabolism: keeping insulin secretion in check. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Jan; Volume 17; N° (1) p: 2-3.
- [102] Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion: The background for clinician's pancreas. 2015 Nov; Volume 44 ; N° (8) p:1211-33.
- [103] Monnier L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition Chapitre 8 Pancréas endocrine. Edition elsevier masson 2014SAS. Page 157-158.
- [104] Wémeau J-L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition : Chapitre 16 le diabète de type 2. Edition elsevier masson 2014. SAS page 227. ISBN : 978-2-294-71584-6 .
- [105] Diabetes & Metabolism. Physiopathologie du diabète de type 2. Volume 33, N° 1-C2 - février 2007 pp. 138- 145.
- [106] L. Monnier ; Diabétologie Chapitre 2. Physiopathologie des états diabétiques 2e édition 2014, Elsevier Masson SAS. ISBN : 978-2-294-73954-5 Page23-30.
- [107] Guillausseau P-J. Généralités physiopathologie du diabète de type 2. Elsevier Masson 2010 SAS. Page 26-33 ISBN : 978-2-294-70868-8.
- [109] Fernandez M-L. Inflammation et diabète de type 2. Juin 2012. Volume 38. Numéro 3, Pages 183-191.
- [110] Calle M-C., Fernandez ML. Diabetes & Metabolism review inflammation and type 2 diabetes 38 (2012); 19 April 2011; p: 183–191.
- [111] Monnier L, Schlienger J-L. Manuel de nutrition pour le patient diabétique: + Fiches repas téléchargeables. Partie I : physiopathologie du diabète : chapitre 3 : les complications aiguës et chroniques du diabète sucré2018 ; p : 21-28 ; ISBN : 978-2-294-75606-1.

- [112] Wémeau J-L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition : Les complications chroniques du diabète. Elsevier Masson 2014, SAS. P : 245-250.
- [113] Centre européen du diabète. Diabètes et complications le diabète, une maladie chronique silencieuse. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>
- [114] Bouattar T, Ahid S , Benasila S, Mattous M, Rhou H, Ouzeddoun N , Abouqal R, Bayahia R, Benamar L. Néphrologie & Thérapeutique : Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution .Juin 2009.Volume 5. Issue 3. Pages 181-187.
- [115] Tranchant C, Azulay J-P. Livre de l'interne : Neurologie ; 2012 ; p : 215-224 ; ISBN : 978-2-257-20477-6.
- [116] Grimaldi A. Diabétologie : Chapitre 6 - Complications du diabète (type 1 et 2). 2000 pages : 43-56.
- [117] Diabétologie module14 ; Chapitre 11 : MACROANGIOPATHIE http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap11_MACROANGIOPATHIE.pdf
- [118] Moussard Ch. Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires Chapitre : aspect biochimique du diabète sucré édition de Boeck 2005 page : 210.
- [119] Guillausseau PJ. Laloï-Michelin M. La Revue de Médecine Interne : Physiopathologie du diabète de type2. Novembre 2003.Volume 24. Issue 11. Pages 730-737.
- [120] Christian A. Gleissner, Elena Galkina, Jerry L. Nadler, Klaus Ley. Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. 2007; 4(3); p: 131–140.

- [121] Monnier L, Guillausseau P-J. Diabétologie Troubles de l'hémostase et diabète : stratégies diagnostiques. Elsevier Masson 2010. Page : 93. ISBN : 978-2-294-70868-8.
- [122] Centre médical de l'Université de Rochester. Comment le diabète entraîne l'athérosclérose 17 mars 2008 ; p : 1-2.
- [123] Lazaro I , Oguiza A, Recio C, Lopez-Sanz L, Bernal S, Egido J, Gomez-Guerrero C. Interplay between HSP90 and Nrf2 pathways in diabetes-associated atherosclerosis. 2017. Volume 29. N°2. Page: 51-9.
- [124] Boutouyrie P, Tropeano A-I, Laurent S. Mini-revue arterial remodeling in diabetes. Janvier 2005. Volume 17; N (1); page 14-24.
- [125] Robert H. et al. Prevention Conference VI Diabetes and Cardiovascular Disease Writing Group II: Pathogenesis of Atherosclerosis in Diabetes American Heart Association, 2002; page: 1-7.
- [126] Falk E, Thim T, Kristensen IB. Atherosclerotic plaque, adventitia, perivascular fat, and carotid Imaging. JACC Cardiovascular Imaging 2009; Volume 2; p: 183-86.
- [127] Renard C, Fredenrich A, Van Obberghen E. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (VIII), n° 3, mai/juin 2004 ; page 131-136.
- [128] Traité EMC : angéiologie athérosclérose description mécanisme et étiologie Elsevier Masson 2008 ; N(20) ; page : 69.
- [129] Halimi S. Médecine des Maladies Métaboliques December 2010 Volume 4, Issue 6, , Pages 623-632.
- [130] Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt A-M. Glycation, inflammation, and rage a scaffold for the macro-vascular complications of diabetes and beyond; 2003; (93); p: 1159-1169; ISSN: 1524-4571.

- [131] Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. 2004 Jul; 24(7):1266-71.
- [132] Baudin B; Revue Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires; 2 (1) : page 43-52 mt cardio, vol. 2, n° 1, janvier-février 2006.
- [133] Ann B. Revue générale stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré Oxydative stress and protein glycation in diabetes mellitus ; vol. 64, n° 4, juillet-août 2006 P : 309-314.
- [134] Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. Prog Cardiovascular Dis 2002; N (44), p: 349-56.
- [135] Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 2004; N (24):1266-71.
- [136] Tayebjee MH, Lip GY, MacFayden RJ. What role do extracellular matrix changes contribute to the cardiovascular disease burden of diabètes mellitus? Diabet Med 2005;22:1628-35.
- [137] Marfella R, Di Filippo C, Baldi A, et al. The vascular smooth muscle cells apoptosis in asymptomatic diabetic carotid plaques: role of glycemic control. J Am Coll Cardiol 2006; 47; p: 2118-20.
- [138] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev 2006;(86):515-81.
- [139] Ait-Oufella H, Poursmail V, Simon T, et al. Defective receptor tyrosine kinase signaling in bone marrow cells promotes apoptotic cell accumulation and accelerates atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28; p: 1429-31.

- [140] Rao PM, Yang L, Garcia-Cardena G, Luscinskas FW. Endothelial-dependent mechanisms of Leukocyte Recruitment to the Vascular Wall 2007; 101p:234-247 DOI: 10.1161.
- [141] Hajra L, Evans AI, Chen M, Hyduk SJ, Collins T, Cybulsky MI. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97p:9052- 57.
- [142] Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. Atorvastatine reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. Atherosclerosis 1999; 147p:253-61.
- [143] Amna Abderrazak NLRP3 inflammasome role in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus 2015 p: 1-6.
- [144] Jeffrey J, Siracuse, Elliot L, Chaikof GV, Shrikhande, McKinsey JF. The pathogenesis of diabetic. Atherosclerosis Diabetes and Peripheral Vascular Disease: 13 Diagnosis and Management, Contemporary Diabetes, Springer Science Business Media New York 2012 p: 4-15.
- [145] Vergès B. Désordres cliniques et biologiques associés Dyslipidémie du diabétique : stratégies diagnostiques Elsevier Masson 2014 ; p : 77.
- [146] Brun JM. Diabète& Metabolism, Vol 23, N° 3 ; juin1997 ; p : 258 Doi: DM-06-1997-23-3-1262-3636-101019-ART92.
- [147] Natarajan A, Zaman AG, Marshall SM. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. Diab Vasc Dis Res 2008 ; N(5) p: 138-44.
- [148] Traité EMC : angéiologie athérosclérose description mécanisme et étiologie 2008 Elsevier Masson page 69 N° (20) .Elsevier masson.
- [149] Monnier L. Diabétologie : trouble de l'hémostase Masson (2014). P : 191-201.

- [150] Renard C, Fredenrich A, Van-Obberghen E. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (VIII), L'athérosclérose accélérée chez le patient diabétique n° 3, mai/juin 2004, p: 131-136.
- [151] Carr ME, Martin EJ, Kuhn JG, Spiess BD. Onset of force development as a marker of thrombin generation in whole blood : the thrombin generation time (TGT). *J Thromb Haemost* 2003; N (1); p: 1977-83.
- [152] Pieters M, Covic N, van der Westhuizen FH, et al. Glycaemic control improves fibrin network characteristics in type 2 diabetes - a purified fibrinogen model. *Thromb Haemost* 2008; 99; p: 691-700.
- [153] Bastelica D, Morange P, Berthet B, et al. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;N(22) p:173-78.
- [154] Ambrossi P. *Cardiologie aux épreuves classantes nationales partie 4*; p : 132 ; 2012 ISBN978-2-257-20468-4.
- [155] Natarajan A, Zaman A, Marshall S. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agent's diabetes and vascular disease research *diabetes vasc dis res* 2008; N (5); p: 138-44.
- [156] Marie B, Charline D. *Athérosclérose : Diagnostic et examens complémentaires* Janvier 2017 ; p 1-4.
- [157] Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type 2 diabetes mellitus. *2003;41:1013-20.*

- [158] Riesen F, Darioli R, Nosedà G, Bertel O, Buser P. Recommandations pour la prévention de l'athérosclérose Bulletin des médecins suisses in ; Volume 86 ; N(35): 2055-2061.
- [159] Panel.S, Adhama.S, Mirandab.J, DoucetcH.Lévesqueb, Y.Benhamoub. Statins in primary prevention of cardiovascular diseases. La Revue de Médecine Interne ; Volume 39 ; Issue 1 ; January 2018 ; Pages 42-49.
- [160] Prévention de l'Athérosclérose. Société de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaires de 2015 Swiss Atherosclerosis association <https://www.gsla.ch/a-propos-du-gsla/objectifs>.
- [161] Castaigne A. Livre de l'interne Cardiologie : chapitre1 l'athérosclérose et sa prévention 2 eme édition 2004 p : 1-16 ISBN : 9782257121585.
- [162] Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire ITEM 129 : Facteurs de risque cardio-vasculaire p : 41-79 2011.
- [163] Campanini P. DYSLIPIDEMIE 2017 page 1-11
- [164] l'Europeen society of cardiology (esc) and l'euroopeen atherosclerosis society (EAS). Les recommandations sur les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, guide de poche du GSLA «Anti- thrombotiques 2014». Page 4-20
- [165] Société francophone du diabète : médecines des maladies Métaboliques - Juin 2017 - Hors série n° 1–Vol. 11 - p. S1 - S37
- [166] Riesen, W. F., et al. "Recommandations pour la prévention de l'athérosclérose." Bull Med Suisses(86) ; p: 2055- 61 (2005).
- [167] Prévention de l'Athérosclérose. Société de chirurgie vasculaire et endovasculaires de Langue Française

- [168] Emmerich J, Bruneval P. L'athérosclérose : Prévention John Libbey Eurotext, 2000. P: 119-134;ISBN:2-7420-0270-7
- [169] Nathalie Stroobant P. Neurone pontage aortocoronarien et fonctionnement neurocognitif Vol 16 - n° 7 - 2011 ISSN 1372-4185 p : 234-240
- [170] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain; 2007;115:402-26.
- [172] Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. J Am Coll Cardiol 2006; 47:2405-12.
- [173] Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, et al. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. 2006;48:1896-910.
- [174] Desailoud R, Fontaine P, Joubert M, G Prevost. Observation du patient diabétique: Éléments de réflexion pas à pas 2008 ; p : 1-75.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

العوامل المحددة لتصلب الشرايين عند مرضى السكري من النوع الثاني

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء الكرش

المزودة في 19 مارس 1993 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تصلب الشرايين – مرض السكري من النوع 2 – الرعاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي