

Année : 2021

Thèse N°: 429

Les complications hématoLogiques du diabète de type 1

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Awatif ABDELLI
Née le 01 Octobre 1995 à Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Diabète type 1; Paramètres hématologiques; Etat prothrombotique;
Cellules sanguines

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Madame Laila BENCHEKROUN

Professeur de Biochimie et Chimie

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي إني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
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
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. 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
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
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
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

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. 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. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
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
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI 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 Meryem
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 *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
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 [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

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 *

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 *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
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

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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 .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

**Enseignant militaire*



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse...



Tout d'abord à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force
et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin,
Je lui dois ce que je suis devenue.*

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

Au PROPHETE MOHAMED paix et salut sur lui.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

A ma très chère et adorable maman Kenza

Que serait ma vie sans toi maman chérie ?

*Nourrie par tes qualités, et comblée de ton amour,
je ne peux qu'être heureuse et fière d'être ta fille.*

Tu es ma source inépuisable de tendresse et de beaucoup de patience.

Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

*Tu es la lionne qui me relève avec patience quand
je tombe et j'abandonne.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces
longues années de mes études, Tu as usé de ta santé par tant de
sacrifices... J'en suis tellement reconnaissante.*

*Aucun mot ne décrira jamais assez la formidable mère que tu es. Puisse
Dieu TOUT puissant, te préserver et t'accorder bonne santé et longévité
afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Je te dédie ce travail en gage de ma profonde reconnaissance
et de ma tendre affection.*

*Je t'aime très fort ma Reine et j'espère que tu seras toujours
fière de moi.*



A mon très cher et adorable papa Ahmed

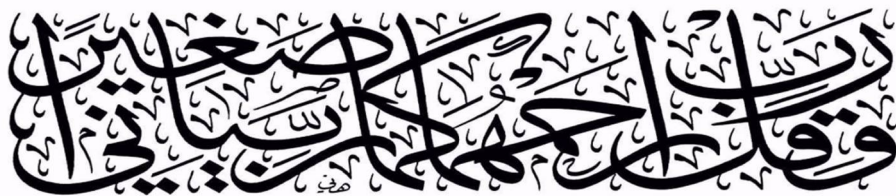
Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes sont-elles ne sauraient exprimer mon amour, ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout.

Tu as su être un exemple pour moi, je n'ai jamais eu peur du lendemain parce que tu es là et ta confiance en moi est ma force. Que ce travail puisse exprimer mon immense gratitude et mon éternelle reconnaissance, si grande qu'elle puisse être, elle ne sera jamais à la hauteur de tes sacrifices et tes prières pour moi.

Je prie Dieu, le tout puissant, de te protéger et de te procurer santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.



A mon adorable et très cher frère Ilyass

Aucun mot ne décrira jamais assez la chance que j'ai d'avoir un magnifique frère comme toi et n'exprimera l'amour et la tendresse que j'ai pour toi.

Tu m'as toujours soutenue tout au long de mon parcours. Merci pour tes conseils, tes encouragements et ton aide apportée tout au long de l'élaboration de ce travail. Merci et milles merci pour ta compréhension, ta disponibilité, ton attention, ta présence, ta tendresse et ton soutien moral qui n'ont jamais manqué.

Qu'Allah t'apporte bonheur et santé, et que tous tes rêves voient le jour. Je te souhaite tout le bonheur du monde et une vie pleine de sérénité et d'amour.

Je t'adore.

À mon agréable et très cher frère Yassir

Quoi que je dise, je ne saurais exprimer l'amour et l'affection que j'ai pour toi. J'espère pouvoir te servir d'un bon exemple. Puissent nos liens fraternels se pérenniser et consolider encore.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

Je t'adore.

A ma merveilleuse et très chère sœur Malak

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. Ta joie et ta gaieté me comblent de bonheur. Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Je t'aime ma sœur d'un amour infini. T'avoir dans ma vie est une chance inouïe. Que Dieu te protège.

A ma très chère grand-mère Fatima

Merci pour tes bénédictions et ton amour inconditionné. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur. Je t'aime ma chère grand-mère.

A ma très chère tante Najat

Merci pour tous les bons moments. Tu étais toujours tendre, généreuse et formidable.

J'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de ma grande estime et ma profonde affection.

Tu m'as soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que Dieu te garde et t'accorde tout le bonheur et le succès du monde et que tous tes rêves voient le jour.

Je te souhaite une vie pleine de sérénité et d'amour.

Je t'adore.

***A tous mes oncles et mes tantes,
mes cousins et mes cousines***

*J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille
si aimante et si généreuse. Vous trouvez dans ce travail,
l'expression de mon amour en vous souhaitant beaucoup de bonheur.
Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et prospérité.*

A mes chères amies

*Je suis honorée de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite
tout le bonheur et le succès que vous méritez. En hommage
à notre belle amitié et aux années à venir.
Que notre amitié reste éternelle, que ce lien si spécial
que nous avons tissé au fil du temps soit éternellement incassable.*

***A tous mes professeurs et maîtres
qui m'ont imbibé de leur Savoir.
A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas
celui du cœur.***

***A tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer.
Avec tous mes remerciements.***



Remerciements

***A notre cher maître et Président de thèse
Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique***

*Nous vous remercions de l'honneur que vous
nous avez fait en acceptant de présider notre jury.
Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir
porter intérêt à ce travail.*

*Permettez-nous cher Professeur de vous témoigner ici notre profonde
gratitude, notre haute considération et notre grand respect.*

A notre cher maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail.

Je vous remercie infiniment, cher maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux. Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé.

Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

***A notre cher maître et Juge de thèse
Monsieur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie et Chimie***

*Veillez accepter cher Professeur, mes vifs remerciements
pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant
de faire partie de notre jury de thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons
à vous exprimer notre profonde reconnaissance
et nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.
Il nous est particulièrement agréable de vous exprimer ici notre profonde
gratitude et nos respects les plus sincères.*

***A notre cher maître et Juge de thèse
Madame Laila BENCHEKROUN
Professeur de Biochimie et Chimie***

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance
pour l'honneur que vous nous faites de bien vouloir juger notre thèse.
Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage
de mon grand respect et de ma profonde considération.
Veuillez accepter, cher Professeur, nos sincères remerciements
et notre grande estime.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

DFG	Débit de filtration glomérulaire
GR	Globule rouge
DT1	Diabète type 1
DT2	Diabète type 2
EPO	Erythropoïétine
IRC	Insuffisance rénale chronique
ARN	Acide ribonucléique
HIF	Facteur induit par l'hypoxie
REPs	Cellules rénales productrices d'érythropoïétine
IL	Interleukine
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TGF	Facteur de croissance transformant
IFN	Interféron
AGE	Produits finaux de glycation avancée
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ARA2	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
Hb	Hémoglobine
SRA	Système rénine angiotensine
SGLT2	Cotransporteur sodium-glucose de type 2
GPR91	Récepteur couplé aux protéines G2
Ang2	Angiotensine 2
Hct	Hématocrite

TSAT	Coefficient de saturation de la transferrine
CRP	Protéine C-réactive
VGM	Volume globulaire moyen
VMC	Volume moyen corpusculaire
IDR	Indice de distribution des globules rouges
ND	Néphropathie diabétique
SO	Stress oxydatif
HbA1C	Hémoglobine glycosylée
RD	Rétinopathie diabétique
GP	Glycoprotéine
HbF	Hémoglobine fœtale
VS	Vitesse de sédimentation
GLUT1	Transporteur de glucose 1
ATP	Adénosine triphosphate
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide
AR	Aldose réductase
NO	Oxyde nitrique
ROS	Dérivés réactifs de l'oxygène
GSH	Glutathion
SOD	Superoxyde dismutase
SCA	Syndrome coronarien aigu
IDM	Infarctus du myocarde
PLT	Plaquette

VPM	Volume plaquettaire moyen
PCT	Plateletcrit
P-LCR	Rapport plaquettes-grandes cellules
ADP	Adénosine diphosphate
IDP	Indice de distribution plaquettaire
ACD	Acidocétose diabétique
TX	Thromboxane
PGI2	Prostacycline
IRS	Substrat des récepteurs de l'insuline
Ca⁺⁺	Calcium
ROS/NOS	Espèces réactives de l'oxygène et de l'azote
FT	Facteur tissulaire
LDL	Lipoprotéine de basse densité
RI	Récepteur de l'insuline
IGF1	Facteur de croissance analogue à l'insuline 1
RAGE	Récepteur des AGE
SERCA2	Sarcoréticulum endoplasmique Ca ⁺⁺ ATPase
PCa	Protéine C activée
AP	Activateur du plasminogène
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène
u-PA	Activateur du plasminogène de type urokinase
TAFI	Inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine
PAI-1	Inhibiteur de l'activation du plasminogène
TP	Taux de prothrombine

TCA	Temps de céphaline activée
FPA	Fibrinopeptide A
eNOS	Oxyde nitrique synthase endothéliale
NF-kB	Facteur nucléaire-kappa B
VCAM1	Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1
ICAM1	Molécule d'adhésion intercellulaire 1
MCP1	Protéine chimioattractrice des monocytes 1
COX2	Cyclooxygénase 2
TFPI	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
MCV	Maladie cardiovasculaire
AOD	Anticoagulants oraux directs
MPO	Myéloperoxydase
TLR	Récepteurs de type Toll
LPS	Lipopolysaccharide
HLA	Antigènes des leucocytes humains
PS	Phosphatidylsérine



Liste des illustrations

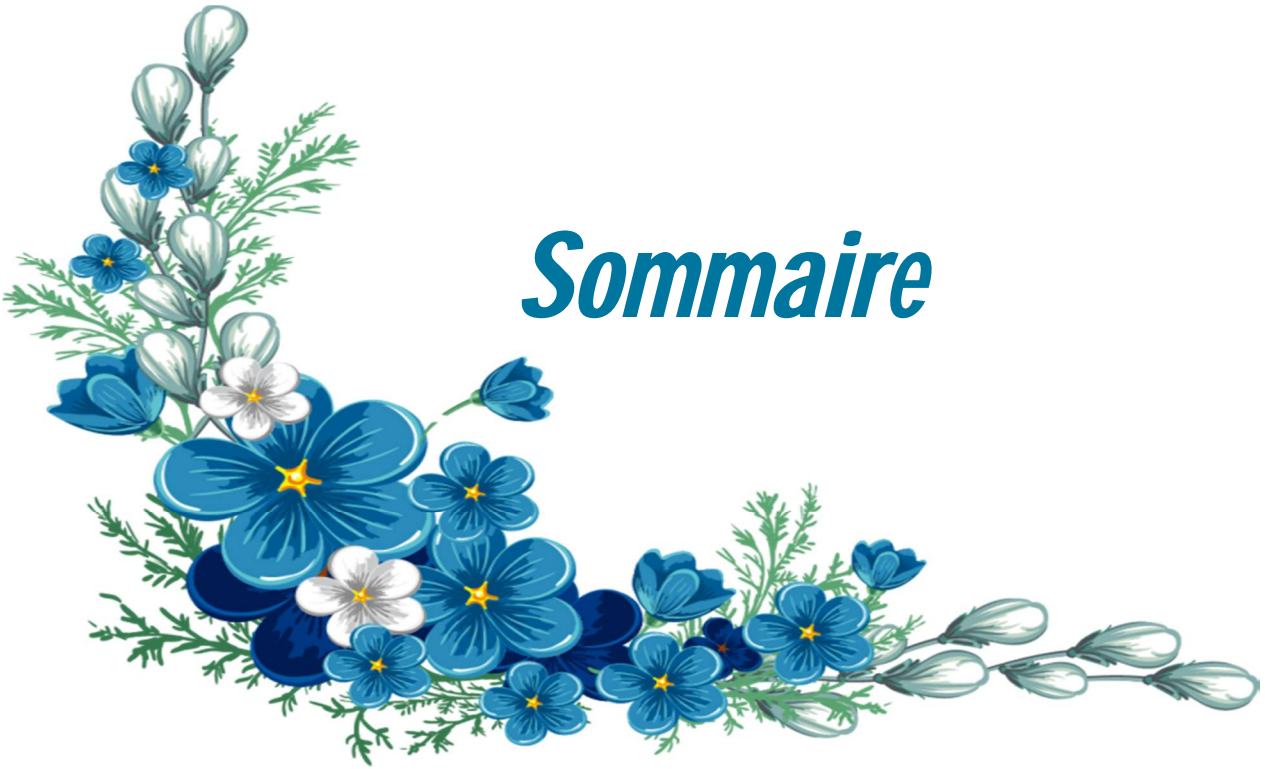
LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anémie et synthèse d'érythropoïétine	15
Figure 2 : Effets concurrents de l'Ang II et de la réabsorption avides du glucose par les SGLT2 sur la sécrétion d'EPO chez les patients diabétiques	23
Figure 3: Le risque des érythrocytes chez les patients diabétiques et ses effets sur les fonctions cellulaires	43
Figure 4: Les troubles du métabolisme du glucose chez les patients diabétiques affectent profondément la structure morphologique et les fonctions physiologiques des érythrocytes	58
Figure 5: Les récepteurs adhésifs de la plaquette	83
Figure 6: La plaquette est une cellule sécrétrice	83
Figure 7: Les plaquettes du sujet sain	84
Figure 8: Les plaquettes du sujet diabétique	84
Figure 9: Mécanismes contribuant au dysfonctionnement plaquettaire au cours du Diabète	85
Figure 10 : L'effet de l'insuline sur la plaquette.....	91
Figure 11 : Anomalies plaquettaires dans le Diabète.....	95
Figure 12: L'endothélium maintient le sang fluide à l'état physiologique	110
Figure 13 : Mécanismes d'action des antiagrégants plaquettaires.....	116
Figure 14: La résistance au Clopidogrel chez le patient diabétique	121
Figure 15 : Déplacement de la membrane par rapport au temps après application du champ magnétique pour les lymphocytes normaux (a) et diabétiques (b).....	148

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Effet du blocage du SRA et les inhibiteurs du SGLT2 sur l'hématocrite	27
Tableau 2: Causes de l'anémie et leurs mécanismes physiopathologiques chez les patients diabétiques.....	28
Tableau 3: Comparaison des niveaux de profil de coagulation entre les patients atteints de DT1 et les témoins	102
Tableau 4: Changements des facteurs de coagulation, de ses inhibiteurs et des protéines fibrinolytiques/antifibrinolytiques dans le diabète.....	112
Tableau 5: Comptes et fonctions des neutrophiles dans le diabète de type 1 auto-immun	132

Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1: DIABÈTE ET ANÉMIE	5
1. INSUFFISANCE RENALE	7
2. ERYTHROPOÏÉTINE	17
3. INFLAMMATION CHRONIQUE.....	19
4. CAUSES IATROGENES DE L'ANEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES	20
4.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).....	20
4.2. Effets concurrents du blocage du système rénine-angiotensine et des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 sur la sécrétion d'érythropoïétine.....	20
5. EVALUATION ET TRAITEMENT DE L'ANEMIE.....	29
PARTIE 2. L'ÉRYTHROCYTE DIABÉTIQUE	34
1. STRUCTURE, FONCTION ET RENOUVELLEMENT DES ERYTHROCYTES	35
2. MODIFICATIONS ERYTHROCYTAIRES CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES.	37
2.1. Morphologie	37
2.2. Volume globulaire moyen et indice de distribution des globules rouges.....	38
2.3. Hémostase	40
2.3.1. Déformabilité	40
2.3.2. Agrégation	44
2.3.3. Fluidité.....	47
2.4. Hémoglobine	50
2.4.1. Hémoglobine glycosylée	50
2.4.2. Hémoglobine fœtale	50
2.5. Nombre d'érythrocytes.....	51
2.6. Vitesse de sédimentation.....	52

2.7. Métabolisme	53
2.8. Stress oxydant.....	55
3. VISCOSITE DU SANG TOTAL	59
PARTIE 3 : LA PLAQUETTE DIABÉTIQUE.....	66
1. DEFINITION	68
2. MODIFICATIONS DES INDICES DE MORPHOLOGIE PLAQUETTAIRE	69
3. ALTERATION DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES	77
4. MECANISMES CONTRIBUANT A L'HYPERREACTIVITE PLAQUETTAIRE	82
4.1. Hyperglycémie	87
4.2. Carence et résistance en insuline.....	88
4.3. Autres anomalies cellulaires	92
1. HYPERCOAGULABILITE ET DIABETE.....	97
2. DYSFONCTION ENDOTHELIALE	105
3. ACTIVATION DE LA COAGULATION ET ALTERATION DE LA FIBRINOLYSE DANS LE DIABETE.....	111
3.1. La balance altérée de facteurs procoagulants et anticoagulants.....	112
3.2. Propriétés du caillot de fibrine chez les patients diabétiques.....	113
4. GESTION DE L'ETAT PRO-THROMBOTIQUE DANS LE DIABETE	115
4.1. Médicaments antiplaquettaires.....	115
4.2. Médicaments anticoagulants	122
4.3. Optimisation du métabolisme.....	123
4.3.1. Contrôle de la glycémie.....	123
4.3.2. Perte de poids.....	124
4.3.3. Thérapie hypolipémiante	124
PARTIE 5 : LES LEUCOCYTES DIABÉTIQUES.....	125
1. CARACTERISATION DES LEUCOCYTES CIRCULANTS DANS LE DIABETE DE TYPE 1.....	126
2. POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES	129

2.1. Comptes et fonctions des neutrophiles	129
2.2. Molécules effectives dérivées de neutrophiles.....	133
2.2.1. Produits de dégranulation	133
2.2.2. Espèces réactives de l’oxygène.....	135
2.3. Neutrophiles et plaquettes.....	136
3. LYMPHOCYTES	138
3.1. Le diabète induit l'apoptose des lymphocytes.....	138
3.2. Le diabète provoque des changements marqués dans le métabolisme des lymphocytes	142
3.3. Le diabète peut modifier les propriétés viscoélastiques des lymphocytes	146
4. ALTERATIONS FONCTIONNELLES ET METABOLIQUES DES MONOCYTES.	151
CONCLUSION	159
RÉSUMÉS	161
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	165



Introduction

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui touche des millions de personnes dans le monde [1].

C'est un trouble hétérogène associé à la destruction des cellules bêta du pancréas avec pour effet un déficit absolu en insuline [2].

Il est causé par divers facteurs environnementaux interagissant avec une prédisposition génétique sous-jacente [3,4].

L'anémie chez les patients diabétiques est une observation clinique fréquente et ses mécanismes sont multifactoriels et souvent mal compris [5].

La néphropathie diabétique est clairement une cause majeure d'anémie chez les patients diabétiques, plusieurs études ont démontré que l'anémie est plus fréquente et plus grave, quel que soit le niveau du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les patients diabétiques par rapport aux autres patients [6,7], ce qui souligne le fait que d'autres causes d'anémie sont associées au diabète [5].

Bien que fréquente, l'anémie est souvent négligée chez les patients diabétiques, qui pourraient être particulièrement vulnérables aux effets néfastes de l'anémie en présence de maladies cardiovasculaires et d'organes et de lésions organiques induites par l'hypoxie [8]. L'anémie permet également de prédire l'évolution des complications du diabète [9]. Ainsi, bien qu'il n'y ait pas de preuve que le traitement de l'anémie améliore les résultats cliniques, la détection précoce et la reconnaissance de la ou des causes de l'anémie chez les patients diabétiques pourraient aider à sa gestion [6,10].

Les érythrocytes, également appelés globules rouges (GR), sont les cellules les plus consommatrices de glucose. En présence d'une hyperglycémie de longue durée, la morphologie, le métabolisme et la fonction des érythrocytes sont inévitablement soumis à une série de changements qui affectent davantage l'hémorhéologie et la microcirculation [11,12].

La détection d'indicateurs liés aux érythrocytes peut fournir une référence précieuse pour la prévention, le diagnostic et le traitement du Diabète et de ses complications [13].

Un risque plus élevé de complications cardiovasculaires et d'événements ischémiques récurrents est rapporté chez les patients diabétiques. Il existe divers mécanismes d'augmentation du risque athérothrombotique [14].

Une exposition prolongée à un état hyperglycémique provoque la glycation de diverses protéines dans le corps. L'hyperglycémie à long terme peut affecter les niveaux de facteurs de coagulation et d'autres paramètres impliqués dans la coagulation. Les patients en état d'hypercoagulation ont un risque élevé de thrombose. Les patients DT1 non contrôlés peuvent développer cette maladie et augmenter le risque de mortalité en raison d'un mécanisme de coagulation anormal [15,16].

Des études ont suggéré que l'hyperglycémie peut stimuler les facteurs de coagulation, les plaquettes et la thrombine, ce qui peut entraîner la formation de caillots anormaux. Les patients atteints de DT1 présentaient également une altération de l'agrégation plaquettaire et du processus de fibrinolyse [17].

Le DT1 et ses complications représentent un lourd fardeau financier pour les patients diabétiques, leurs familles et la société. Cela est particulièrement vrai dans les pays en développement. Les indices hématologiques de la formule sanguine complète peuvent être utilisés pour surmonter ces défis en tant que bons indicateurs et prédicteurs indépendants de diverses complications microvasculaires et macrovasculaires . Une altération du niveau de nombreux paramètres hématologiques tels que les globules rouges, les globules blancs et la fonction et la morphologie plaquettaires ont été observées et montrées comme étant directement associées au diabète [18,19,20,21,22,23,24,25].

Le but de cette revue de littérature est l'évaluation des anomalies du profil de coagulation et l'explication des changements observés dans les trois lignées de cellules sanguines au cours du diabète de type 1, leur importance dans le développement des complications du diabète, et l'application des paramètres hématologiques pour surveiller la progression de la maladie et prévenir précocement les complications afin de diminuer la morbi-mortalité chez ces patients et améliorer leur qualité de vie.



Partie 1.
Diabète et anémie

L'anémie est une diminution du nombre de globules rouges circulants (GR) et/ou par conséquent de leur capacité de transport d'oxygène de manière insuffisante pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme [26,27]. Elle est définie par des taux d'hémoglobine < 13 g/dl chez les hommes et < 12 g/dl chez les femmes [28,29]. Elle affecte aussi bien les pays en développement que les pays développés, avec des conséquences majeures sur la santé humaine, le développement social et économique [32].

C'est l'anomalie hématologique la plus fréquente chez le diabétique [30], elle est généralement modérée et peut révéler plusieurs maladies associées [31]. Elle est principalement attribuée à l'inflammation, aux médicaments, à une carence nutritionnelle, aux maladies rénales, aux troubles auto-immuns concomitants [33,34] à la diminution relative de la production d'érythropoïétine, à une carence en fer absolue ou fonctionnelle et à une survie raccourcie des globules rouges [35,36].

Chez les patients atteints de Diabète, en particulier ceux présentant une néphropathie manifeste ou une insuffisance rénale, la prévalence de l'anémie est environ deux à trois fois plus élevée que chez les personnes sans Diabète [37,38].

L'anémie est associée à un risque accru de complications vasculaires du diabète telles que la néphropathie, rétinopathie, neuropathie, troubles de la cicatrisation des plaies et maladies macro-vasculaires [39,40] qui ont des impacts négatifs sur la qualité de vie des patients [41-42]. Malgré ces faits, des études ont rapporté que l'anémie est méconnue chez jusqu'à 25 % des patients diabétiques [43,44].

1. INSUFFISANCE RENALE

L'anémie est une constatation fréquente chez les patients diabétiques en raison du fardeau élevé des maladies rénales chroniques dans cette population [45].

L'anémie est associée à un déclin plus rapide du DFG [46]. Les principales causes d'anémie chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique sont les suivantes :

- ❑ Les carences en fer et en érythropoïétine (EPO) (tableau 2).
- ❑ La diminution de la réactivité à l'EPO, définie cliniquement comme la nécessité des doses plus élevées d'EPO pour porter l'hémoglobine sanguine aux niveaux cibles en l'absence de carence en fer, est plus fréquente chez les patients diabétiques [10,47].

Dans un échantillon clinique de 315 personnes ayant eu un diabète de type 1 depuis une durée moyenne de 20 ans, 15 % des femmes et 13 % des hommes souffraient d'anémie.

La présence d'albuminurie, de maladie rénale chronique de stade 2 ou plus et de complications macrovasculaires était fortement associée à la prévalence de l'anémie.

Les patients qui souffraient d'anémie étaient plus de deux fois plus susceptibles d'avoir une maladie macrovasculaire établie (25 %) que les patients qui n'avaient pas d'anémie (12 %).

Plus de la moitié (56 %) de tous les patients qui souffraient d'anémie avaient une maladie rénale chronique de stade 2 ou moins, contre moins de 10 % des patients dont le taux d'hémoglobine était normal. Dans l'ensemble, 69 % de tous les patients anémiques présentaient une insuffisance rénale modérée et/ou une albuminurie élevée.

La prévalence de l'anémie n'était pas associée à l'âge, à la durée du diabète, aux taux d'hémoglobine A1 c ou à l'indice de masse corporelle dans cette étude.

Ces études suggèrent que la voie du développement de l'anémie chez les patients diabétiques est liée à l'association entre le diabète et l'insuffisance rénale chronique. Cependant, les personnes atteintes de diabète sont également prédisposées à développer d'autres types d'anémie, telles que l'insuffisance nutritionnelle ou les maladies chroniques, de sorte qu'une approche diagnostique prudente est requise.

L'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique est plus fréquente chez les patients diabétiques que chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique d'autres étiologies [48].

De plus, l'anémie survient plus tôt chez les patients diabétiques que chez les patients atteints d'autres types de maladies rénales chroniques [49]. L'anémie est souvent retrouvée chez les patients diabétiques sans insuffisance rénale mesurable [50].

Le risque accru d'anémie dans le diabète reflète probablement des modifications du tubulo-interstitium rénal associées à l'insuffisance rénale diabétique, qui perturbent l'interaction délicate entre les fibroblastes interstitiels, les capillaires et les cellules tubulaires nécessaires à la fonction hématopoïétique normale. En particulier, le découplage de la concentration en hémoglobine de la synthèse rénale d'érythropoïétine semble être le facteur clé sous-jacent au développement de l'anémie. L'inflammation systémique, les déficiences hématiniques fonctionnelles, la résistance à l'érythropoïétine et la survie réduite des globules rouges entraînent également une anémie dans le cadre d'une compensation rénale altérée. Bien que l'anémie puisse être considérée comme un marqueur de lésions rénales, des taux d'hémoglobine réduits identifient indépendamment les patients diabétiques présentant un risque accru de complications microvasculaires, de maladies cardiovasculaires et de mortalité [45].

La plupart des formes d'insuffisance rénale chronique (IRC) sont compliquées par le développement et la progression de l'anémie chronique [51]. Cette complication est particulièrement évidente chez les personnes atteintes de diabète, chez qui une concentration d'hémoglobine réduite peut être observée lorsque le taux de filtration glomérulaire (DFG) estimé est inférieur à 90 ml/min/1,73 m² pour les hommes, ou inférieur à 70 ml/min/1,73 m² pour les femmes. Une concentration d'hémoglobine réduite peut être observée encore plus tôt chez les patients atteints de macroalbuminurie [52]. Au moment où le DFG estimé chute à moins de 60 ml/min/1,73 m², plus d'une personne diabétique sur cinq souffre d'anémie [52].

L'anémie a un impact négatif sur le sentiment de bien-être d'un patient, altérant la capacité de travailler et réduisant la qualité de vie. Chez les patients atteints d'IRC, l'anémie est un facteur important de morbidité, provoquant des symptômes tels que le manque d'énergie, les étourdissements, l'essoufflement, le manque d'appétit, l'impuissance, une fonction cognitive réduite et une diminution de la tolérance à l'exercice [53,54].

L'anémie est également un déterminant important de l'issue des lésions organiques induites par l'hypoxie, telles que l'angine de poitrine, la claudication et l'ulcération du pied, ainsi que le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque [55].

Pour les patients diabétiques, dont beaucoup ont déjà une capacité d'effort réduite, une mauvaise qualité de vie et une prévalence accrue des maladies cardiovasculaires, l'anémie est un fardeau supplémentaire malvenu [56].

➤ *Pourquoi les patients diabétiques développent-ils l'anémie ?*

La forte association entre l'anémie et la fonction rénale chez les patients diabétiques reflète la vulnérabilité unique de la microcirculation rénale aux dommages causés par le diabète [57].

En effet, l'anémie semble être un aspect intrinsèque de la néphropathie diabétique. Comme indiqué ci-dessus, l'incidence et la prévalence de l'anémie chez les patients diabétiques sont augmentées en présence d'une insuffisance rénale et/ou de taux élevés d'albuminurie [58,59]. La protéinurie elle-même ne semble pas provoquer d'anémie. Les patients atteints d'un syndrome néphrotique d'étiologie non diabétique sont moins susceptibles d'avoir une anémie que leurs homologues diabétiques.

De même, l'inflammation systémique associée à l'insuffisance rénale diabétique ne peut pas expliquer l'excès d'anémie dans les populations atteintes de diabète par rapport aux populations atteintes d'autres formes d'IRC. Par conséquent, ces données indiquent un rôle clé pour les dommages à la microvascularisation rénale dans le développement et la progression de l'anémie dans le diabète.

Le rein sain maintient une relation inverse entre la synthèse d'érythropoïétine et la concentration d'hémoglobine. Par exemple, une perte de sang inférieure à 500 ml est suffisante pour augmenter les taux d'ARN messager de l'érythropoïétine et l'expression active de l'érythropoïétine dans les fibroblastes interstitiels péri-tubulaires du cortex rénal et de la médullaire externe [60].

Chez la plupart des patients atteints de diabète et d'anémie, la production d'érythropoïétine rénale n'est pas élevée, mais reste de manière appropriée au même niveau que chez les patients ayant un taux d'hémoglobine dans la plage normale [61,62,63]. Cet état est appelé « déficit fonctionnel en érythropoïétine ».

La production rénale d'érythropoïétine peut être suffisante pour maintenir des taux d'hémoglobine normaux, mais ne peut pas restaurer les taux d'hémoglobine. Ainsi, dans le cadre de demandes hématopoïétiques accrues associées à l'insuffisance rénale diabétique, l'anémie se développe.

Il est important de noter que la capacité rénale à produire de l'érythropoïétine n'est pas simplement perdue au cours de l'insuffisance rénale diabétique. En effet, la capacité d'augmenter les taux de synthèse et de libération d'érythropoïétine en réponse à l'hypoxie peut être préservée dans le rein diabétique [64], indiquant que les mécanismes de synthèse et de sécrétion de l'érythropoïétine restent intacts.

Dans le diabète, ainsi que dans d'autres formes d'IRC, cependant, les changements physiologiques de la concentration d'hémoglobine ne sont plus couplés à la synthèse d'érythropoïétine rénale. Le rein diabétique continue de produire la même quantité d'érythropoïétine, quelles que soient les exigences hématopoïétiques.

Les mécanismes conduisant à ce découplage de la synthèse d'érythropoïétine de l'hémopoïèse dans le diabète restent à établir ; mais ils sont probablement liés à la perturbation de l'interaction délicate entre les fibroblastes interstitiels, les capillaires et les cellules tubulaires qui est requise pour une fonction hématopoïétique normale.

Dans le rein diabétique, un dysfonctionnement tubulo-interstitiel est observé indépendamment des baisses tardives du DFG et avant celles-ci. Ce dérèglement des fonctions tubulaires dans le diabète se produit à plusieurs niveaux, notamment l'épaississement et la duplication des membranes basales tubulaires et endothéliales [65], l'hypertrophie tubulaire, l'augmentation des taux de réabsorption du sel [66] et la stagnation du flux sanguin dans les capillaires péri-tubulaires [67]. Elle est concevable que, cumulativement, ces changements agissent pour altérer la signalisation entre le tubule, le fibroblaste péri-tubulaire et l'endothélium, et contribuent au découplage de la libération d'érythropoïétine des niveaux d'hémoglobine.

Le facteur inductible par l'hypoxie (HIF) est crucial pour la détection et l'intégration de la réponse rénale à l'hypoxie. HIF régule l'activation transcriptionnelle de gènes sensibles à l'oxygène tels que l'érythropoïétine, ainsi que d'autres médiateurs importants tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire, les transporteurs de glucose et la synthase d'oxyde nitrique inductible.

HIF est un hétérodimère, composé de sous-unités alpha et bêta. HIF-1 β est exprimé de manière constitutive dans le rein à des niveaux élevés. Les sous-unités alpha (HIF-1 α et HIF-2 α) sont également synthétisées en continu, mais dans des conditions non hypoxiques, elles sont rapidement dégradées, ce qui signifie que les niveaux de ces protéines sont faibles.

Lorsque le taux d'hémoglobine chute, la dégradation des sous-unités alpha est inhibée et la dimérisation avec HIF-1 β est améliorée. Le complexe HIF actif résultant augmente la production d'érythropoïétine.

L'hyperglycémie inhibe directement la stabilisation induite par l'hypoxie des niveaux de protéine HIF-1 α contre la dégradation [68]. Les espèces réactives de l'oxygène, dont les niveaux sont augmentés dans le rein diabétique, induisent également la dégradation de HIF-1 α et régulent négativement l'expression de l'érythropoïétine, atténuant ainsi l'adaptation moléculaire des cellules tubulaires à l'hypoxie [69].

Le dysfonctionnement autonome pourrait également contribuer au déficit en érythropoïétine chez les patients diabétiques. La dénervation splanchnique, qui survient dans le diabète, est associée à une production émoussée d'érythropoïétine en réponse à l'anémie [70].

Des études ont trouvé une forte corrélation entre la neuropathie et le développement de l'anémie chez les patients diabétiques [64]. La polyneuropathie est cependant liée d'un point de vue pathogénique à d'autres complications microvasculaires, y compris les maladies rénales, ce qui rend difficile la distinction entre la cause et l'effet. Néanmoins, cette hypothèse est étayée par l'observation que la libération d'érythropoïétine est altérée chez les patients atteints d'insuffisance autonome primaire, qui ont également un risque plus élevé de développer une anémie [71].

➤ *L'anémie comme échec à répondre adéquatement au stress hématopoïétique*

Le découplage de la synthèse de l'érythropoïétine des taux d'hémoglobine est un élément clé dans le développement de l'anémie dans le diabète, mais il n'est pas causal en soi, car les taux d'érythropoïétine restent dans la plage « normale ». Chez les individus en bonne santé, des taux normaux d'érythropoïétine sont suffisants pour maintenir des taux d'hémoglobine normaux.

Par conséquent, pour qu'un déficit fonctionnel en érythropoïétine conduise à une anémie, des facteurs supplémentaires qui créent une exigence de compensation rénale (qui ne peuvent pas être délivrés par la suite) doivent être invoqués. Par exemple, dans le cadre d'une compensation altérée par le rein défaillant, même des changements relativement mineurs du taux de renouvellement des globules rouges ou de la disponibilité du substrat pourraient réduire les concentrations d'hémoglobine (Figure 1). [72,73]

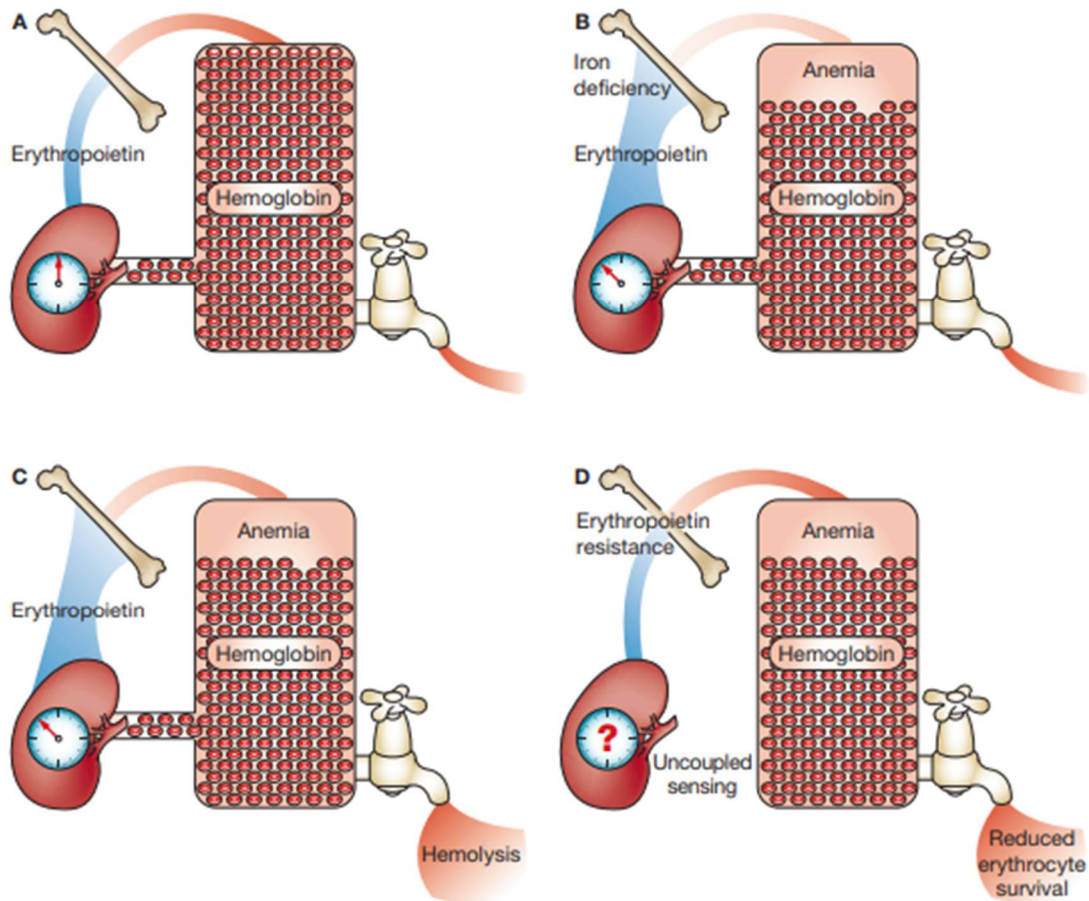


Figure 1: Anémie et synthèse d'érythropoïétine [45]

(A) Le rein sain maintient l'équilibre entre la production d'érythrocytes et la perte d'érythrocytes.

Dans l'anémie due à (B) une carence en fer ou (C) une hémolyse, le rein détecte une réduction du taux d'hémoglobine et augmente la synthèse d'érythropoïétine dans le but de stimuler la production d'érythrocytes.

(D) Dans le rein diabétique, la détection du taux d'hémoglobine est découplée de la synthèse d'érythropoïétine. [45]

Une diminution de la réactivité de la moelle osseuse à la stimulation par l'érythropoïétine pourrait également conduire à une anémie, lorsque ce manque de réactivité ne peut être surmonté par une augmentation du taux de synthèse de l'érythropoïétine. Les contributeurs possibles à la résistance à l'érythropoïétine dans le diabète comprennent l'inflammation systémique, les lésions microvasculaires dans la moelle osseuse et l'induction de substances circulantes anormales qui inhibent l'hématopoïèse telles que les cytokines inflammatoires et les produits finaux de glycation avancée [74].

Certains médicaments utilisés pour traiter le diabète peuvent exacerber également l'anémie chez certains patients. En particulier, il a été suggéré que l'utilisation d'agents bloquant le système rénine-angiotensine contribue à la réduction des taux d'hémoglobine chez les patients diabétiques [75].

2. ERYTHROPOÏÉTINE

L'EPO est une hormone érythropoïétique indispensable produite principalement à partir de fibroblastes péri-tubulaires dans le cortex rénal, appelées cellules rénales productrices d'érythropoïétine (REPs) et est étroitement régulée de manière inductible par l'hypoxie pour maintenir l'homéostasie de l'oxygène dans les tissus. Sa production est contrôlée au niveau transcriptionnel.

L'hypoxie augmente la production et la sécrétion d'EPO en atténuant l'inhibition du promoteur d'EPO par GATA2 et en soutenant la disponibilité de facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie (HIF) hétérodimères (α/β). L'EPO circulante agit dans la moelle osseuse, comme un facteur anti-apoptotique et permet la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythrocytaires. Une production insuffisante d'EPO par les REP provoque une anémie rénale et une anémie associée à des troubles chroniques [76].

De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer l'apparition plus précoce de l'anémie chez les patients souffrant de diabète et d'insuffisance rénale (tableau 2) [77,78].

Un déficit en EPO a été observé chez des patients atteints de DT1 ou de DT2 qui ont des taux de filtration glomérulaire (DFGe) relativement normaux [77,78].

L'anémie associée à un déficit en EPO a été associée à la présence d'une neuropathie autonome [77,78]. La sécrétion d'EPO est modulée par l'activité du système nerveux sympathique. Ainsi, on s'attend donc à ce que la sécrétion d'EPO soit altérée chez les patients souffrant d'une neuropathie diabétique

avancée, ou lorsque le rein est dénervé soit chirurgicalement, soit pharmacologiquement. Cependant, il a été montré qu'un rein dénervé dans le cadre d'une transplantation peut libérer l'EPO normalement [79].

Le facteur de risque prédominant pour le développement de l'anémie chez les patients diabétiques est l'altération de la fonction rénale ou l'albuminurie [9,80]. En particulier, l'EPO diminue de manière inversement proportionnelle à l'augmentation de l'albuminurie et à la diminution du DFG [9,79].

Cependant, la protéinurie n'est pas le facteur causal de l'anémie induite par l'EPO, car la protéinurie d'origine non diabétique n'est pas associée à l'anémie d'origine rénale [78].

Cette dernière constatation renforce l'hypothèse selon laquelle le dysfonctionnement de l'EPO chez les patients diabétiques est due à d'autres mécanismes physiopathologiques. Parmi les facteurs potentiels, citons la perte de fibroblastes interstitiels sécrétant de l'EPO, associée à une fibrose interstitielle [81], ainsi que la perturbation de l'architecture interstitielle et vasculaire, qui interfère avec la détection de l'oxygène par le biais du facteur de transcription inductible par l'hypoxie (HIF)-1 [79].

L'exposition chronique à l'hyperglycémie pourrait également conduire à une apoptose accrue des cellules tubulaires, une vasoconstriction et une ischémie tubulaire [82]. De plus, l'hyperglycémie est associée à une dégradation accrue de HIF-1 [83], le régulateur le plus important de la transcription du gène de l'EPO, et pourrait donc nuire directement à la synthèse de l'EPO [84].

D'autres hypothèses incluent une diminution de l'activité biologique de l'EPO due à une augmentation de sa glycosylation chez les patients diabétiques [85] ou une "résistance" à l'EPO due à la glycation du récepteur de l'EPO (Tableau 2) [10,77,85].

3. INFLAMMATION CHRONIQUE

Le diabète est considéré comme un état inflammatoire chronique caractérisé par une augmentation des concentrations circulantes de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-1, l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF), le facteur de croissance transformant (TGF) et les interférons (IFN), dont plusieurs sont impliqués dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes (tableau 2) [86,87].

Chez les patients diabétiques, la durée de vie des globules rouges peut être affectée par diverses perturbations du microenvironnement hématopoïétique, comme l'hyperglycémie chronique, l'hyperosmolarité et les produits finaux de glycation avancée (AGEs) [88].

La formation d'AGEs à la surface des érythrocytes diabétiques renforce à la fois leur interaction et leur liaison avec les cellules endothéliales, augmentant ainsi leur élimination de la circulation sanguine (tableau 2) [89]. Toutefois, dans une étude, la durée de vie des érythrocytes n'a pas été modifiée par le diabète [88].

4. CAUSES IATROGENES DE L'ANEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES

4.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les IEC et les ARA II entraînent tous deux des diminutions réversibles des concentrations d'Hb chez les patients diabétiques et les patients souffrant d'une maladie chronique [90].

L'angiotensine II est un important régulateur de l'érythropoïèse et a deux actions clés : tout d'abord, elle agit comme un facteur de croissance pour les progéniteurs érythroïdes et, en coopération avec l'EPO, augmente la masse de globules rouges ; et deuxièmement, il agit comme un sécrétagogue de l'EPO [91].

4.2. Effets concurrents du blocage du système rénine-angiotensine et des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 sur la sécrétion d'érythropoïétine

Le SRA montre une activation significative chez les sujets diabétiques. L'angiotensine II, son octapeptide actif, provoque une hypoxie tubulo-interstitielle rénale, qui stimule les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) et augmente la sécrétion d'EPO et l'érythropoïèse.

Comme prévu, les médicaments qui inactivent le SRA, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (IEC/ARA) sont associés à un effet abaissant

l'hématocrite et/ou à une anémie dans diverses conditions cliniques, y compris le diabète. Le double blocage par une combinaison d'IEC et d'ARA chez les patients diabétiques permet d'obtenir une meilleure inhibition du SRA, mais en même temps une baisse plus importante de la concentration d'hémoglobine.

L'augmentation de la réabsorption du glucose par les SGLT2 chez les sujets diabétiques génère un environnement riche en glucose dans le tubulo-interstitium rénal, ce qui peut altérer le HIF-1, endommager les cellules rénales productrices d'érythropoïétine (REPs) et diminuer la sécrétion d'EPO et l'érythropoïèse.

Les inhibiteurs du SGLT2, qui inhibent la réabsorption du glucose, peuvent atténuer la glucotoxicité dans le tubulo-interstitium rénal, permettant aux REP de reprendre leur fonction et d'augmenter la sécrétion d'EPO.

En effet, les taux d'EPO augmentent quelques semaines après le début du traitement avec tous les inhibiteurs connus du SGLT2, suivis d'une augmentation du nombre de réticulocytes et d'une élévation progressive de la concentration d'hémoglobine et du taux d'hématocrite, qui atteignent des valeurs zénithales après 2 à 3 mois. [92]

➤ **L'activation du SRA est associée à une érythropoïèse améliorée**

Il existe de nombreux mécanismes possibles sous-jacents à l'activation du SRA dans le diabète.

Premièrement, la réabsorption avide du glucose dans le tubule proximal des sujets diabétiques est couplée à une réabsorption avide du sodium par les co-transporteurs sodium-glucose (SGLT2). Il en résulte une diminution de l'apport distal de sodium à la macula densa et une augmentation de la libération de rénine [93].

La voie de signalisation paracrine médiée par le GPR91 (récepteur couplé aux protéines G 2) dans l'appareil juxtaglomérulaire peut servir de lien entre le diabète, l'activation du SRA et l'hypertension systémique [94].

L'Ang II est un vasoconstricteur relativement sélectif des artérioles efférentes. Par conséquent, l'Ang II devrait augmenter la pression intraglomérulaire et la fraction de filtration, tout en diminuant l'apport d'oxygène au tubulointerstitium via le lit capillaire péri-tubulaire postglomérulaire.

De plus, l'Ang II exerce un effet stimulant direct dose-dépendant sur la réabsorption proximale du sodium, augmentant ainsi la demande en oxygène des cellules tubulaires.

Par conséquent, après activation du SRA, l'amalgame d'une diminution de l'apport en oxygène et d'une augmentation de la demande en oxygène dans le tubulo-interstitium provoque une hypoxie parenchymateuse, qui déclenche la sécrétion d'EPO (Figure 2) [95].

L'Ang II peut également stimuler la sécrétion d'EPO en affectant directement les HIF. À cet égard, l'expression de HIF-1, à la fois au niveau de l'ARN messager et des protéines, est stimulée par l'ajout d'Ang II dans des cultures d'explants placentaires humains [96]. De plus, l'Ang II est un facteur de croissance qui peut stimuler directement les progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse pour produire des érythrocytes [97].

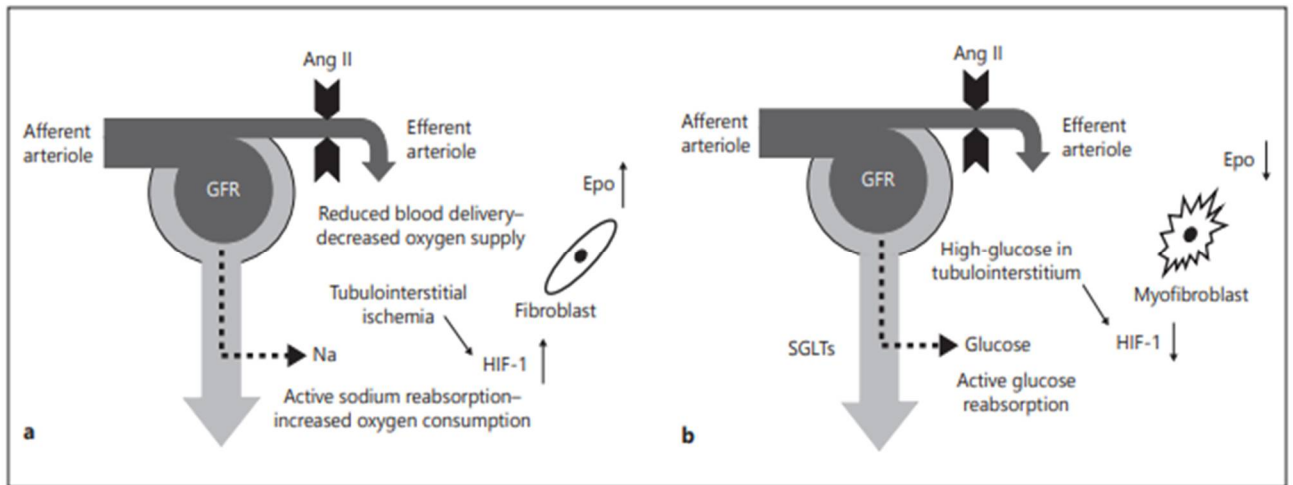


Figure 2 : Effets concurrents de l'Ang II et de la réabsorption avide du glucose par les SGLT2 sur la sécrétion d'EPO chez les patients diabétiques [92]

a : L'Ang II resserre sélectivement les artérioles efférentes, augmente la pression intraglomérulaire et le taux de filtration glomérulaire, tout en diminuant l'apport d'oxygène au tubulo-interstitium. De plus, l'Ang II exerce un effet stimulant direct sur la réabsorption proximale du sodium, augmentant ainsi la demande en oxygène des cellules tubulaires. L'amalgame d'une diminution de l'apport en oxygène et d'une augmentation de la demande en oxygène provoque une hypoxie tubulo-interstitielle, une activation de HIF-1 et une augmentation de la sécrétion d'EPO par les fibroblastes péri-tubulaires (REP).

b : L'hyperfiltration glomérulaire chez les patients diabétiques augmente la charge de glucose qui est filtrée et réabsorbée quotidiennement dans les tubules proximaux par les SGLT. Cela crée un environnement tubulo-interstitiel à haute teneur en glucose, qui diminue HIF-1, endommage et transforme les REP en myofibroblastes et provoque une sécrétion réduite d'EPO. [92]

➤ *Le blocage du SRA est associé à une baisse des valeurs d'hématocrite et/ou à une anémie*

Si le SRA régule positivement l'érythropoïèse, il faut s'attendre à ce que les médicaments ou les modalités inactivant le SRA puissent induire un effet de diminution de l'hématocrite et/ou une anémie.

Par exemple, l'administration de rénine ou d'Ang II chez des animaux de laboratoire provoque une augmentation de la sécrétion d'EPO.

Le captopril bloque la sécrétion d'EPO induite par la rénine mais pas l'Ang II chez le rat, tandis que le losartan bloque la sécrétion d'EPO induite par l'Ang II chez les volontaires normaux [98-99].

L'administration d'IEC/ARA2 est capable de normaliser les valeurs d'hématocrite chez les individus atteints de polyglobulie d'altitude, d'érythrocytose post-greffe ou de polyglobulie associée à la BPCO [100-101].

Chez les patients atteints d'IRC, l'inhibition du SRA a diminué les taux d'hémoglobine de l'ordre de 0,6 à 0,9 g/dL. En revanche, aucun changement dans les concentrations d'hémoglobine n'est survenu chez les patients atteints d'IRC recevant des médicaments antihypertenseurs conventionnels [102].

Une étude de 24 semaines chez des patients atteints d'insuffisance rénale diabétique a révélé que le groupe recevant une combinaison de témocapril et de candésartan avait un effet anti-protéinurique plus intense et en même temps une baisse plus profonde des valeurs d'hématocrite de $35 \pm 4,7\%$ au départ à $30 \pm 4,6\%$ à la fin de l'étude, par rapport au groupe recevant une association de témocapril et d'amlodipine, dont les valeurs d'hématocrite sont passées de $36,7 \pm 3,6\%$ à l'inclusion à $34,3 \pm 4,5\%$ à la fin de l'étude [103].

Des observations similaires ont été rapportées par Jacobsen et al. [104] chez des patients atteints de DT1 traités par bédazépril, valsartan ou leur association. Le bédazépril et le valsartan étaient également efficaces pour bloquer le SRA et pour diminuer les concentrations d'hémoglobine (de 8,5 mmol/L avec le placebo à 8,2 et 8,1 mmol/L respectivement), tandis que le double blocage par le bédazépril et le valsartan a permis d'obtenir un meilleur blocage du SRA, mais une baisse plus importante de l'hémoglobine à 7,8 mmol/L.

➤ **Les inhibiteurs du SGLT2 sont associés à une augmentation de la sécrétion d'EPO et des valeurs d'hématocrite**

Une augmentation significative de la concentration d'hémoglobine et des valeurs d'hématocrite a été régulièrement notée chez les patients traités avec divers inhibiteurs de la SGLT, même chez les patients sans diabète. Au départ, on pensait que ces phénomènes étaient initiés par l'action diurétique des inhibiteurs du SGLT-2 provoquant une hémococoncentration, mais cela ne semble pas être la seule explication.

Dans une étude, le volume urinaire a augmenté dans les 24 heures suivant le début du traitement par les inhibiteurs du SGLT-2, mais est revenu à la valeur initiale dans la semaine. L'état des fluides corporels, mesuré par l'eau totale et extracellulaire et reflété dans les taux de rénine et d'aldostérone, est resté stable par la suite [105].

Deuxièmement, les diurétiques plus puissants, tels que les diurétiques thiazidiques et de l'anse, ne sont pas associés à une augmentation soutenue des valeurs d'hématocrite malgré une diminution du volume de fluide corporel.

Les inhibiteurs du SGLT2 semblent activement stimuler le processus érythropoïétique.

Le ou les mécanismes par lesquels les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'érythropoïèse n'ont pas encore été complètement élucidés. Il est possible que la réabsorption réduite du glucose dans les tubules proximaux par l'action des inhibiteurs du SGLT2 diminue l'accumulation élevée de glucose dans le microenvironnement tubulo-interstitiel rénal et atténue la glucotoxicité sur diverses cellules, y compris les REP.

Terami et al. [106] ont montré que la dapagliflozine diminuait l'infiltration des macrophages et le stress oxydatif dans le rein des souris diabétiques de manière dose-dépendante.

Des travaux *in vitro* sur des cellules tubulaires proximales humaines suggèrent que l'inhibiteur du SGLT-2, l'empagliflozine, réduit les marqueurs inflammatoires et fibrotiques induits par l'hyperglycémie et peut limiter les dommages induits par le glucose du tubule proximal. On pense que le mode d'action spécifique est le blocage de l'entrée du glucose dans la cellule [107].

Enfin, les inhibiteurs de SGLT2 pourraient augmenter l'érythropoïèse en supprimant la production d'hepcidine et en modulant d'autres protéines régulatrices du fer pour faciliter l'absorption et l'utilisation du fer [108].

Tableau 1: Effet du blocage du SRA et les inhibiteurs du SGLT2 sur l'hématocrite

Référence, année	Nombre de patients	Hct pré, %	Hct post, %	État clinique	Médicament	Durée, mois
Jacobsen et al. [104], 2003	20	41.1	37.7	Adultes atteints de DT1	Benazepril et valsartan	8
Van Raalte et al. [109], 2019	1049	42.00	44.00	DT1	Sotagliflozine	13

- ❖ La séquence d'événements inverses est attendue lorsque des inhibiteurs du SRA ou du SGLT2 sont administrés.
- ❖ Les inhibiteurs du SRA sont associés à une baisse des taux d'EPO et à un effet abaissant l'hématocrite, voire à une anémie, qui a en fait un rôle pronostique inquiétant et indépendant chez les patients cardiaques.
- ❖ En revanche, les inhibiteurs du SGLT2 sont associés à une augmentation de la sécrétion d'EPO et à une élévation constante des valeurs d'hématocrite et des concentrations d'hémoglobine chez les patients déjà traités par des inhibiteurs du SRA. Cet effet bénéfique pourrait avoir des implications cliniques importantes. [92]

**Tableau 2 : Causes de l'anémie et leurs mécanismes
physiopathologiques chez les patients diabétiques [5]**

Causes de l'anémie chez les patients diabétiques	Mécanismes
Érythropoïèse réduite	Diminution de la production, résistance à l'EPO, dysfonctionnement de l'EPO
Insuffisance rénale	Hyporéactivité à l'action de l'EPO, carences en fer et en EPO
Inflammation chronique, produits finaux de glycation avancée	Suppression et apoptose des cellules progénitrices érythroïdes Diminution de la durée de vie des globules rouges
Insulinorésistance	Faibles niveaux de HIF-1 Diminution de l'EPO Suppression des réticulocytes
Anémie d'origine médicamenteuse : Inhibiteurs de l'ECA et ARA2	Inhibition de l'érythropoïèse médiée par l'angiotensine II

5. EVALUATION ET TRAITEMENT DE L'ANEMIE

L'identification de l'étiologie de l'anémie chez les patients diabétiques est essentielle pour une prise en charge appropriée. Les patients présentant une microalbuminurie, une protéinurie ou un DFG de 60 ml/min par 1,73 m² doivent subir un dépistage périodique de l'anémie avec une numération formule sanguine complète.

En cas d'anémie, le bilan initial doit inclure une numération des réticulocytes et des taux de fer, de TSAT et de ferritine, même si l'anémie est normochrome, normocytaire.

Une perte de sang doit être exclue si l'anémie est microcytaire. Les taux de vitamine B12, d'acide folique et d'hormones thyroïdiennes peuvent être indiqués si le volume globulaire moyen est élevé à normal ou élevé, après un historique minutieux de la consommation d'alcool et des pratiques alimentaires restrictives.

Un traitement pour corriger les carences nutritionnelles et hormonales doit être instauré et le nombre de réticulocytes surveillé.

S'il n'y a pas de réponse au fer oral, ou si le patient ne peut tolérer aucune des préparations, le fer intraveineux peut être nécessaire pour une érythropoïèse efficace. Les patients qui subissent une érythropoïèse rapide à la suite d'une correction de carences en vitamines ou d'un traitement par érythropoïétine auront besoin d'un apport continu en fer.

Le développement d'une résistance à l'érythropoïétine est le plus souvent dû à une carence en fer, bien que l'inflammation joue également un rôle. [110]

Une anémie modérée mérite une correction, en particulier chez les patients plus âgés et chez ceux qui présentent des facteurs de risque tels qu'une maladie coronarienne, une maladie pulmonaire, une maladie rénale chronique ou une combinaison de ces facteurs.

Les patients qui présentent une anémie due à une maladie chronique et une carence en fer absolue démontrée par un dosage du récepteur de la transferrine soluble doivent recevoir un traitement complémentaire en fer [111,112]. Une supplémentation en fer doit également être envisagée chez les patients atteints d'anémie due à une maladie rénale chronique qui ne répondent pas au traitement par agents érythropoïétiques en raison d'une carence en fer.

L'anémie de la maladie rénale chronique doit être traitée avec un remplacement de l'érythropoïétine. Le traitement de l'anémie chez les personnes recevant une dialyse péritonéale, l'indication la plus courante de l'érythropoïétine humaine recombinante, augmente clairement la concentration d'hémoglobine et diminue le besoin de transfusions sanguines et constitue sans doute la norme de soins [113,114]. Le principal avantage chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique est une correction partielle de la concentration d'hémoglobine à 110 à 120 g/L.

Les augmentations au-delà de ce niveau ne semblent pas offrir d'avantages supplémentaires et sont associées à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire [115,116].

Plusieurs affections peuvent entraîner une réponse inadéquate au traitement par érythropoïétine, notamment une carence en fer, en vitamine B12 ou en acide folique, des infections aiguës ou chroniques, des maladies inflammatoires, des pertes sanguines chroniques, des hémoglobinopathies, un myélome multiple, une malnutrition, une hémolyse, une malignité, une hyperparathyroïdie. L'absence de réponse à l'érythropoïétine doit déclencher une évaluation de ces conditions.

La transfusion sanguine est une intervention médicale thérapeutique courante, efficace et rapide, particulièrement utile en cas d'anémie sévère (hémoglobine au-dessous de 80 g/L) ou d'anémie menaçant le pronostic vital. Dans la mesure du possible, la transfusion sanguine doit être évitée dans l'anémie de la maladie rénale chronique et dans l'anémie de la maladie chronique en raison des risques associés tels que la surcharge en fer et la sensibilisation aux antigènes HLA [117,118], et en particulier chez les patients diabétiques, car la sensibilisation aux composants sanguins peut empêcher une transplantation ultérieure de rein, de pancréas ou de cellules des îlots. [110]

➤ **L'apport d'EPO exogène est-il le moyen optimal de corriger l'anémie liée à l'insuffisance rénale ?**

Puisque le manque d'EPO est la cause principale de l'anémie au cours de l'IRC, l'apport d'EPO exogène a démontré son efficacité pour corriger l'anémie de l'insuffisance rénale. Cependant des complications notamment cardiovasculaires sont associées à ce traitement dont le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé et pas seulement liés aux seuls taux d'hématocrite.

En particulier, il est suggéré que plus les doses d'EPO sont élevées pour atteindre les taux désirés plus ces risques sont augmentés. Il est donc important de déterminer les causes de résistance à l'EPO au cours de l'insuffisance rénale.

Au cours de l'inflammation chronique, l'augmentation de l'hepcidine hépatique va diminuer l'absorption digestive du fer, le relargage du fer par les macrophages et la saturation en fer et donc diminuer la sensibilité à l'EPO des précurseurs érythroblastiques. D'autre part, les cytokines inflammatoires (Interféron, TNF, TGF- β ...) induisent l'apoptose de ces mêmes progéniteurs et seules des doses élevées permet leur survie.

La carence martiale, majorée par la consommation importante en fer et par l'augmentation de l'érythropoïèse après stimulation par l'EPO, rend inefficace l'érythropoïèse.

Il est donc recommandé une saturation en fer entre 20 et 40 % pour assurer une sensibilité optimale à l'EPO. Il est cependant recommandé lors d'un traitement par le fer, qui doit être injectable, de ne pas dépasser une ferritine entre 100 et 500 $\mu\text{g/l}$, car au-delà il existe un risque de toxicité. [119]

- ✓ L'anémie est l'une des maladies évitables les plus courantes dans le monde. Pourtant, elle est souvent négligée, surtout chez les personnes diabétiques.
- ✓ L'insuffisance rénale et l'albuminurie sont des éléments clés de la compréhension et de l'investigation de l'anémie.

- ✓ Les patients souffrant d'insuffisance rénale doivent être contrôlés pour déceler les faibles taux d'EPO et l'anémie associée à l'utilisation de médicaments bloquant l'axe aldostérone-rénine (IEC et ARA2) ainsi que leur état inflammatoire chronique (CRP, IL, TNF), en particulier dans le contexte de morbidités associées telles que l'insuffisance cardiaque.
- ✓ L'anémie chez les patients atteints de Diabète type 1 et dont la fonction rénale normale doit conduire au dépistage d'autres maladies auto-immunes associées, y compris la gastrite auto-immune, la maladie coéliquaue et l'hypothyroïdie ou la maladie d'Addison.
- ✓ La détection et la reconnaissance précoces de la ou des causes de l'anémie chez les patients diabétiques pourraient aider à prévenir d'autres manifestations cliniques ainsi que les complications du diabète. [5]
- ✓ La détection et le traitement précoces de l'anémie chez les patients diabétiques pourraient aider à réduire la morbidité et la mortalité et à améliorer leur qualité de vie. [120]

Partie 2.
L'érythrocyte
diabétique



L'hyperglycémie chronique chez les patients diabétiques est associée à des dommages à long terme et à un dysfonctionnement de différents organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins [121], ce qui entraîne éventuellement diverses complications diabétiques. Ces complications non seulement augmentent le risque de morbi-mortalité [122] mais réduisent également la qualité de vie des patients. [123]

Malgré les progrès de la technologie médicale et des recherches approfondies sur le diabète, il reste une maladie métabolique qui persiste tout au long de la vie et est difficile à guérir.

Par conséquent, la réduction de la survenue de complications, le contrôle du développement des complications et l'amélioration de la qualité de vie sont devenus au centre du diagnostic et du traitement du diabète [124].

Les érythrocytes, également appelés globules rouges (GR), sont les cellules les plus consommatrices de glucose. En présence d'une hyperglycémie de longue durée, la morphologie, le métabolisme et la fonction des érythrocytes sont inévitablement soumis à une série de changements qui affectent davantage l'hémorhéologie et la microcirculation [11, 12].

1. STRUCTURE, FONCTION ET RENOUVELLEMENT DES ERYTHROCYTES

Les érythrocytes sont les cellules les plus abondantes dans le sang. Leur flexibilité leur permet de traverser librement les capillaires, de transporter l'oxygène vers les tissus et de délivrer du dioxyde de carbone aux poumons. L'hémoglobine (Hb), principale protéine porteuse d'oxygène, est la protéine la plus abondante dans les érythrocytes. La membrane des érythrocytes joue un rôle important dans le maintien de la stabilité de la morphologie et de la fonction cellulaire [125].

La déformation, l'agrégation et l'adhésion permettent aux érythrocytes de transporter l'oxygène. La forme biconcave atypique et le petit volume des érythrocytes permettent un rapport surface/volume important, permettant à l'oxygène et au dioxyde de carbone de pénétrer rapidement dans et hors de la cellule et d'entraîner une forte déformabilité.

En plus de transporter de l'oxygène et du dioxyde de carbone, les érythrocytes ont également des fonctions immunitaires, telles que l'amélioration de la phagocytose, la défense contre les infections, l'augmentation de l'adhérence immunitaire, la reconnaissance et le transport des antigènes et l'élimination des complexes immuns circulants [126, 127].

Les érythrocytes sont produits dans la moelle osseuse rouge et sont libérés dans la circulation sanguine après environ 7 jours de maturation. La production d'érythrocytes dans la moelle se produit à un taux stupéfiant de plus de 2 millions de cellules par seconde et est contrôlée par l'érythropoïétine (EPO).

La durée de vie moyenne de ces cellules est de 100 à 120 jours, et les érythrocytes vieillissants sont principalement décomposés dans le système réticulo-endothélial de la rate et du foie. La destruction et la génération d'érythrocytes humains aident à maintenir un équilibre dynamique et à maintenir un nombre d'érythrocytes stable [128, 129].

2. MODIFICATIONS ERYTHROCYTAIRES CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES

2.1. Morphologie

La morphologie normale des érythrocytes est essentielle à leur survie et à leur capacité à transporter l'oxygène.

Turchetti [130] a comparé la morphologie des érythrocytes entre des individus normaux et des patients diabétiques par microscopie optique. Chez les sujets sains, les érythrocytes dits « en forme de bol », considérés comme les cellules les plus déformables, étaient les cellules les plus abondantes (55 %), suivis des discocytes (44 %), considérés comme des cellules plus rigides. Les cellules déformées, principalement les échinocytes et les knizocytes, ne dépassent pas une valeur moyenne de 1%.

Par rapport au contrôle sain, le nombre de cellules déformées n'a pas de différence significative avec les diabétiques sans complications vasculaires. Cependant, chez les patients atteints de vasculopathie, il y avait une augmentation statistiquement significative des discocytes (60%) et une diminution des cellules en forme de bol par rapport aux témoins.

Des sphérocytes sont rapportés chez les diabétiques de type 1 (DT1), alors que les sphérocytes et les échinocytes étaient présents dans les frottis sanguins périphériques des diabétiques de type 2 (DT2). Les auteurs ont indiqué que la sphérocytose, qui est observée dans les deux types de diabète, semble être associée à une hyperglycémie, alors que les échinocytes dans le DT2 peuvent être liés à un profil lipidique plasmatique anormal et à une concentration accrue de peroxydes lipidiques [131].

Babu [132] a montré qu'avec une augmentation de la concentration en glucose, le périmètre des érythrocytes augmentait et la surface des érythrocytes diminuait avec l'augmentation de l'irrégularité de la membrane érythrocytaire.

De plus, dans une autre étude, les diabétiques avaient plus d'acanthocytes (cellules boursoufflées de surface), de formes anormales et de « formes en coupe » (c'est-à-dire des stomatocytes) par rapport aux témoins. Après avoir reçu un traitement efficace, la morphologie des érythrocytes est revenue à la normale [133].

En conclusion, lorsque l'environnement interne du corps change, le nombre d'érythrocytes normaux à disques biconcaves diminue à mesure que le nombre d'érythrocytes déformés augmente progressivement, ce qui augmente encore le risque de complications diabétiques. En observant les changements dans la morphologie et la structure des érythrocytes chez les diabétiques, une meilleure compréhension de la progression du diabète peut être obtenue [134].

2.2. Volume globulaire moyen et indice de distribution des globules rouges

Le volume globulaire moyen (VGM) ou volume moyen corpusculaire (VMC) représente le volume moyen des globules rouges. Il peut être directement mesuré par les automates de numération, ou calculé en divisant l'hématocrite (volume total des globules rouges) par le nombre de globules rouges. Sa valeur normale est comprise entre 80 et 100 femtolitres (10^{-15} litres).

L'indice de distribution des globules rouges (IDR) correspond à un calcul fait par les automates de la variabilité de la taille des globules rouges. La plage normale de la largeur de distribution des globules rouges (IDR) est de 11 à 15. Une valeur plus élevée indique une plus grande variation de la taille des hématies que la normale (anisocytose). [135]

L'IDR est le coefficient de variation du VGM ; des valeurs IDR plus élevées reflètent une plus grande hétérogénéité dans le VGM, qui est généralement causée par des perturbations de la maturation ou de la dégradation des érythrocytes. Des augmentations du VGM et de l'IDR indiquent une incohérence dans la taille des érythrocytes. En pratique clinique, ces mesures sont souvent combinées pour le diagnostic différentiel de l'anémie [136].

Le VGM est également considéré comme un facteur de risque potentiel de maladie artérielle périphérique et est lié à la gravité de la maladie ; par conséquent, il peut être utilisé comme un prédicteur de complications macrovasculaires diabétiques [137].

Wang [138] a noté dans une expérience que l'IDR est associé à une insuffisance rénale aiguë et pourrait être utilisé comme indicateur indépendant d'une insuffisance rénale aiguë. Les patients présentant une glycémie anormale et une maladie rénale peuvent également avoir un IDR anormal, et la gravité de la maladie rénale est positivement corrélée avec l'IDR.

Les érythrocytes avec un IDR accru ont généralement une déformabilité et des niveaux d'antioxydants diminués, affectant ainsi le flux sanguin dans la microcirculation et augmentant la réponse inflammatoire. Habituellement, l'IDR augmente lorsque la production d'érythrocytes est inefficace (en raison d'une carence en fer, d'une anémie chronique et d'une carence en vitamine B12 ou en acide folique) et diminue lorsque la destruction des érythrocytes (telle que l'hémolyse) se produit [139].

L'utilisation combinée du VGM et de l'IDR est plus efficace pour évaluer le risque de ND et devrait être utilisée comme paramètre supplémentaire dans le modèle de stratification du risque des patients atteints de ND. Simultanément, le

VGM et l'IDR peuvent être utilisés pour prédire la mortalité des patients diabétiques ; cependant, l'utilisation combinée de l'IDR et du VGM peut améliorer l'effet prédictif et aider à fournir des services de soins de santé aux patients à haut risque. Les résultats des tests du VGM et de l'IDR sont disponibles dans le rapport de numération des globules rouges généré par un analyseur d'hématologie. Par conséquent, en tant que méthodes de test économiques, pratiques et peu invasives, le VGM et l'IDR peuvent être largement appliqués pour le diagnostic du diabète [137].

2.3. Hémorhéologie

L'hémorhéologie se concentre principalement sur les caractéristiques rhéologiques macroscopiques et microscopiques du sang et des vaisseaux sanguins en observant les propriétés rhéologiques, telles que la viscosité du sang, le flux sanguin, l'agglutination, la déformation et l'agrégation des érythrocytes, et l'agrégation et la libération des plaquettes. Parmi ces propriétés, il a été rapporté que la déformabilité, l'agrégation et la fluidité des érythrocytes ont des relations avec le diabète et les complications diabétiques (Figure 3) [140].

2.3.1. Déformabilité

La déformabilité est une propriété inhérente des érythrocytes et affecte la viscosité apparente du sang. La déformabilité des érythrocytes est due à leur forme spéciale de membrane cellulaire dynamique et leur permet de fournir de l'oxygène aux tissus et organes via la microcirculation pour assurer une perfusion efficace. [13]

L'un des paramètres hémorhéologiques altérés dans le diabète sucré est la déformabilité des globules rouges. La déformabilité des érythrocytes était historiquement mesurée par le volume de globules rouges filtrés par minute à travers des filtres de pores d'environ 5 μm . Ce volume s'est avéré significativement réduit chez les patients diabétiques par rapport aux témoins sains. [141,142]

La déformabilité des érythrocytes devient plus importante dans la microcirculation. Guyton et Hall ont indiqué que la lumière minimale des vaisseaux capillaires était de 4 à 9 μm [143], tandis que d'autres chercheurs ont indiqué que ce diamètre était de 4 à 6, 4 à 8 et 5 à 7 μm . [144,145]

Ce qui est remarquable ici, c'est que parce que la taille des globules rouges est généralement d'environ 8 μm , la déformabilité des globules rouges peut avoir un impact profond sur la microcirculation. Il est crucial pour la perfusion que les globules rouges passent à travers les capillaires afin de fournir de l'oxygène aux tissus environnants. De plus, il a été suggéré que l'altération de la perfusion au niveau des tissus observée comme complication du diabète sucré est principalement due à la déformabilité réduite des érythrocytes. [146,147]

Les principaux déterminants de la déformabilité des érythrocytes comprennent la forme cellulaire (c'est-à-dire le rapport surface/volume), les propriétés mécaniques de la membrane cellulaire et de son cytosquelette, et la viscosité intracellulaire, qui est liée à la concentration moyenne d'hémoglobine cellulaire. [148,149]

Une glycation anormale qui peut affecter négativement l'hémoglobine et les protéines membranaires érythrocytaires, a été corrélée avec une fluidité membranaire réduite. [150]

L'oxydation du glucose et la glycation des protéines, causées par l'hyperglycémie associée au diabète, peuvent induire plusieurs modifications des propriétés mécaniques et rhéologiques des érythrocytes.[13]

Babou et al. [151] ont rapporté que la déformabilité des érythrocytes était diminuée chez les patients diabétiques présentant un trouble du métabolisme des lipides, qui sont plus sujets aux complications microvasculaires.

Shin [152] a montré que les réductions de la déformabilité des érythrocytes réduisaient également leur durée de vie et que l'agrégation d'érythrocytes brisés dans les microvaisseaux entravait la circulation sanguine, ce qui a finalement conduit à une hypoxie des tissus corporels.

Ensemble, ces facteurs augmentent le taux de complications diabétiques. Par conséquent, l'amélioration de la déformabilité des érythrocytes peut aider à prévenir les complications diabétiques. [13]

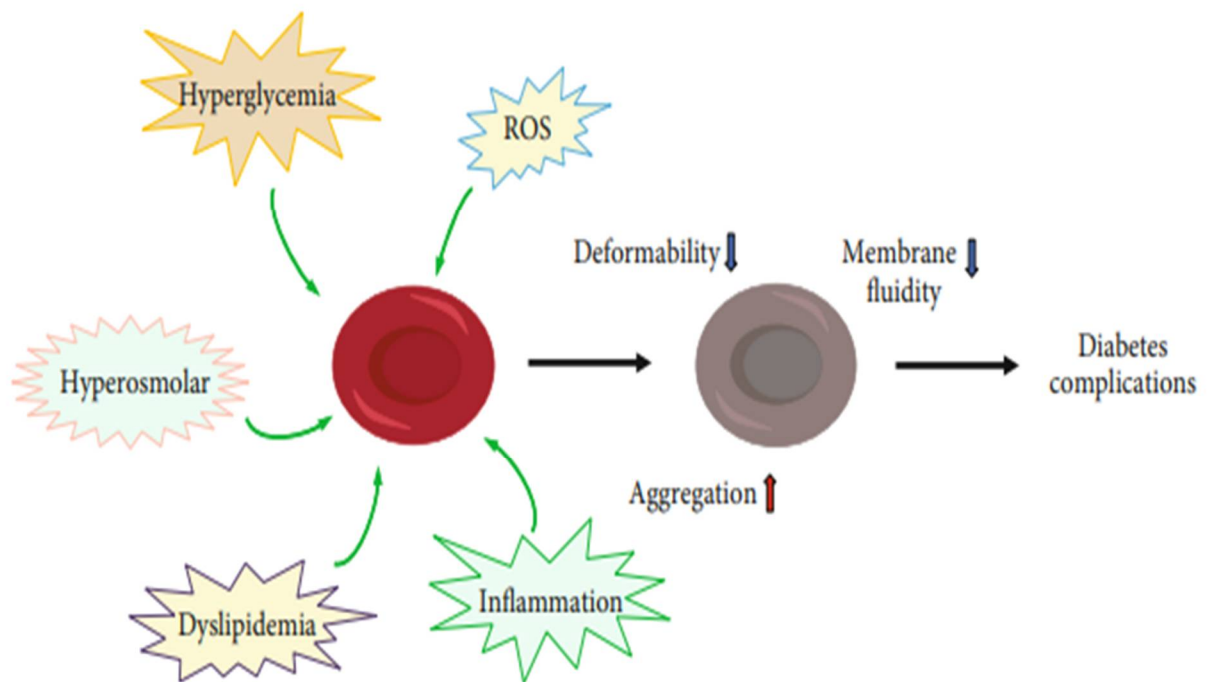


Figure 3: Le risque des érythrocytes chez les patients diabétiques et ses effets sur les fonctions cellulaires [13]

Les érythrocytes des patients diabétiques sont confrontés à de multiples risques, tels que l'hyperglycémie, l'hyperosmolarité, le stress oxydatif, l'inflammation et les troubles du métabolisme des lipides, qui entraînent une agrégation accrue, une déformabilité cellulaire réduite et une fluidité membranaire réduite. Ces modifications des érythrocytes finissent par entraîner des troubles de la microcirculation et des complications diabétiques.[13]

2.3.2. Agrégation

L'agrégation érythrocytaire joue un rôle important dans la physiopathologie de la circulation sanguine et dans les complications développées en raison du diabète. [153]

Si le sang total est laissé au repos in vitro, les globules rouges commencent à s'agréger, un phénomène connu sous le nom de formation de Rouleaux. L'agrégation des érythrocytes se produit également in vivo.

Le sang se déplace extrêmement lentement au niveau des capillaires. Par exemple, une agrégation accrue des globules rouges se produisant dans les capillaires individuels perturbe le flux sanguin normal à l'intérieur de leur lumière et perturbe les propriétés rhéologiques du flux sanguin dans les microvaisseaux, ce qui peut ralentir jusqu'à s'arrêter complètement. [154,155] Les agrégats de GR grossissent progressivement et deviennent comprimés, semblant homogènes. Cela interfère avec la restauration du flux sanguin dans les capillaires. [155]

Au niveau des grosses artères (par exemple, coronaire ou carotide), la force d'agrégation peut être supérieure à la force de désagrégation, sauf à la bifurcation, où le sang total recircule et devient stagnant au niveau de la paroi externe de la bifurcation en raison du gradient de pression défavorable. À cet endroit même, les érythrocytes des patients diabétiques présentent une adhérence accrue à l'endothélium vasculaire, [156] amplifiant le risque de développement de plaques d'athérosclérose.[157]

L'agrégation fait référence à la capacité des érythrocytes à se coller les uns aux autres. La teneur totale en protéines (glycoprotéines en particulier) de la membrane érythrocytaire diminue chez les patients diabétiques, tandis que l'activité de la sialidase augmente, ce qui à son tour diminue les acides sialiques à la surface des érythrocytes. En conséquence, la charge négative superficielle des cellules diminue et l'agrégation érythrocytaire augmente [158].

L'agrégation et l'adhérence améliorées rendent également difficile la dispersion des érythrocytes assemblés dans des cellules individuelles lorsque le sang s'écoule à un taux de cisaillement élevé. Les érythrocytes assemblés bloqueront les vaisseaux sanguins et provoqueront une perfusion tissulaire insuffisante ainsi qu'une ischémie et une hypoxie tissulaires locales, ce qui affectera sérieusement le flux sanguin et le transport de l'oxygène. [13]

En fait, l'agrégation excessive des globules rouges est l'une des caractéristiques les plus importantes chez les patients diabétiques avec un mauvais contrôle glycémique. L'agrégation érythrocytaire est un paramètre hémorhéologique important car elle affecte directement la viscosité du sang total. [157]

Grigoleit et ses collègues [159] ont considéré une dynamique rhéologique anormale due à une agrégation érythrocytaire accrue, la principale cause de complications vasculaires dans le diabète sucré puisque les agrégats de globules rouges ne peuvent pas traverser les capillaires.

Sheremet [160] a montré que le taux d'agrégation érythrocytaire dans les échantillons de plasma et de sérum autologues de patients atteints de pied diabétique était significativement plus élevé que celui des individus normaux.

Par conséquent, l'état d'agrégation des érythrocytes dans le plasma et le sérum pourrait être utilisé comme facteur de risque de pied diabétique.

Husstedt et al. ont montré que l'augmentation du degré d'agrégation érythrocytaire est liée à la progression de la neuropathie chez les sujets diabétiques [161].

Nam et al. ont montré que l'agrégation des érythrocytes était augmentée lorsqu'ils étaient incubés dans un plasma riche en glucose. Une agrégation érythrocytaire accrue a été trouvée avec une concentration accrue de glucose, ce qui indique que l'hyperglycémie pourrait être un facteur altérant l'hémorhéologie [162].

Foresto et al. ont rapporté la forme sphérique des agrégats d'érythrocytes dans le Diabète au lieu de la forme cylindrique commune des rouleaux typiques [163].

L'augmentation de l'agrégation érythrocytaire dans le Diabète était significativement corrélée avec l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) dans une étude de Devehat et al. [164] qui souligne l'importance du contrôle glycémique dans le diabète.

Les complications du diabète sont probablement dues à des paramètres hémorhéologiques modifiés comme la morphologie des érythrocytes, la déformabilité, la viscosité et l'agrégation.

Ainsi, l'amélioration de la rhéologie sanguine grâce à la normalisation de la glycémie et du contrôle glycémique pourrait être bénéfique pour les patients diabétiques. [153]

2.3.3. Fluidité

La fluidité de la membrane érythrocytaire fait référence à la fluidité latérale relative des protéines et des lipides dans la structure membranaire. De nombreuses fonctions importantes de la biomembrane sont étroitement liées à la fluidité membranaire, notamment le métabolisme cellulaire et la transduction du signal, qui sont essentielles pour que les cellules maintiennent leurs activités normales [165].

La fluidité membranaire est une mesure quantitative de l'ordre de tassement des lipides dans les membranes. Les fluctuations incontrôlées de la glycémie et le stress oxydatif (SO) sont fréquents chez les patients atteints de DT1 et peuvent endommager les cellules sanguines, affectant particulièrement la fluidité membranaire des érythrocytes et provoquant des complications du diabète [166,167].

L'étude de Cordelli [168] a révélé que la liquidité érythrocytaire pouvait être utilisée comme indicateur auxiliaire pour analyser la progression du diabète.

Le changement de fluidité des érythrocytes diabétiques augmente leur agrégation et affaiblit leur déformabilité et conduit en outre à leurs troubles métaboliques. Par conséquent, l'augmentation de l'agrégation et la diminution de la déformabilité et de la fluidité des érythrocytes causées par l'hyperglycémie peuvent entraîner une viscosité et une coagulation sanguines élevées, ce qui entraîne des troubles de la microcirculation et devient une cause importante de complications macrovasculaires et microvasculaires diabétiques. [13]

L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) représente un indicateur important du contrôle glycémique à long terme, étant un marqueur largement utilisé pour surveiller la progression de la pathologie [169]. Un taux élevé d'hémoglobine glycosylée (HbA1c), qui est un produit de glycosylation non enzymatique, est corrélé à un risque accru de développer des complications microangiopathiques dans le diabète.

La fluidité de la membrane plasmique des érythrocytes pourrait fournir un indice complémentaire d'HbA1C, reflétant l'activation de voies biochimiques potentiellement associées au développement de complications microvasculaires, en conséquence de modifications post-traductionnelles. [170]

À cet égard, ils ont déjà montré une augmentation de la fluidité membranaire chez des patients atteints de DT1 [171-172]. Dans une autre étude [170], ils ont analysé la fluidité membranaire des globules rouges, dans une population de sujets DT1 avec une longue durée de la maladie (≥ 20 ans). Une différence statistiquement significative a été trouvée entre les deux groupes analysés : DT1 et DT1 avec RD. En particulier, les membranes érythrocytaires des sujets RD se sont avérées plus fluides que les membranes des sujets non RD.

Les globules rouges matures ne possèdent pas de noyaux avec d'autres organites cellulaires tels que les mitochondries, l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique et les ribosomes, et ils ne sont pas capables de synthétiser et de modifier les protéines dans les processus post-traductionnels, de sorte qu'ils reflètent particulièrement les modifications post-traductionnelles qui sont induites par le stress oxydatif et la glucotoxicité.

La fluidité membranaire, liée à la composition des lipoprotéines et des microdomaines, pourrait fournir un indice plus sensible des complications microvasculaires, en plus de l'HbA1c, qui exprime essentiellement les effets néfastes de la glycation non enzymatique. [170]

Dans la littérature, des données contradictoires sur la fluidité membranaire des globules rouges font état d'une fluidité réduite, inchangée ou accrue dans le diabète [173-174]. Laurdan a montré une fluidité membranaire accrue chez des patients DT1 [175].

Ils ont également observé que les valeurs de fluidité des GR augmentent (c'est-à-dire que la Polarisation généralisée diminue) avec le temps après le premier diagnostic. La décroissance est monotone pendant 10 ans, puis un plateau est atteint à 20 ans. La polarisation généralisée est donc un candidat optimal pour compléter l'HbA1c dans la gestion à long terme du DT1.

Cette approche constitue un avantage par rapport aux méthodes de diagnostic actuelles, puisqu'elle fournit un nouveau biomarqueur capable de discriminer la présence d'une complication suite à une prise de sang, sans nécessiter une méthode d'analyse compliquée ou coûteuse ou une visite chez un spécialiste. De plus, il pourrait avoir un potentiel pour estimer le risque de développer des complications dans le DT1.

L'altération de la fluidité de la membrane érythrocytaire peut donc représenter un marqueur de rétinopathie chez les patients DT1 du fait de modifications post-traductionnelles d'étiologie multifactorielle (glycosylation non enzymatique des protéines, génération d'espèces réactives de l'oxygène, peroxydation lipidique).[170]

2.4. Hémoglobine [13]

2.4.1. Hémoglobine glycosylée

L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est l'une des productions de glycosylation non enzymatique de l'Hb et montre la concentration moyenne de glucose dans le sang au cours des 2 à 3 derniers mois. Cliniquement, l'HbA1c est généralement utilisée comme indicateur diagnostique important du diabète.

Lorsque la concentration de glucose dans le sang augmente, il se lie à l'Hb dans les érythrocytes. Une fois que l'HbA1c est formée, elle ne se décompose pas facilement. L'HbA1c a une affinité accrue envers l'O₂ ; par conséquent, des concentrations plus élevées d'HbA1c entraînent des difficultés à libérer l'oxygène vers les cellules et une fonction de transport d'oxygène réduite des érythrocytes.

De nombreuses études ont montré que les concentrations d'HbA1c sont liées à la fois aux maladies macrovasculaires et microvasculaires.

Par conséquent, l'HbA1c est un indicateur efficace pour prévenir et surveiller les complications diabétiques. Lorsqu'il est associé à d'autres indicateurs érythrocytaires tels que la fluidité membranaire, il peut mieux surveiller la RD.

2.4.2. Hémoglobine fœtale

L'Hb fœtale (HbF) est le principal composant de l'Hb au cours de la vie intra-utérine. Elle diminue rapidement après la naissance pour atteindre une concentration inférieure à 0,5 % chez les enfants et les adultes normaux.

Par rapport à l'HbA, l'HbF a une affinité plus faible pour le 2,3-bisphosphoglycérate, ce qui permet le transfert prénatal d'oxygène de la mère au fœtus. Cependant, sa liaison plus forte à l'oxygène rend difficile la dissociation de l'oxyhémoglobine F de l'O₂ et nécessite une pression partielle d'oxygène beaucoup plus faible, ce qui diminue les échanges d'oxygène entre le système vasculaire et les tissus dans tout le corps.

Généralement, l'HbF est augmentée dans certaines hémoglobinopathies, l'anémie hypoplasique, l'anémie pernicieuse et la leucémie.

Cependant, il a été rapporté que l'HbF augmente dans les érythrocytes diabétiques. Pour compenser les changements ci-dessus, HbF se lie à l'oxygène avec une plus grande affinité et libère de l'oxygène à une pression partielle beaucoup plus faible. Il peut améliorer de manière compensatoire l'état hypoxique du corps lorsque la capacité de transport d'oxygène de l'HbA1c diminue chez les patients diabétiques.

2.5. Nombre d'érythrocytes

C'est le nombre d'érythrocytes par microlitre de sang et peut être utilisé pour surveiller le traitement des troubles sanguins ou des médicaments qui affectent les érythrocytes. Un faible nombre d'érythrocytes indique une diminution des cellules transportant l'oxygène dans le sang, également appelée anémie ; vice versa, dans certains cas de numération érythrocytaire élevée, cela peut indiquer que le corps compense une condition qui prive le corps d'oxygène. Dans d'autres cas, la cause peut être liée à des maladies ou à des médicaments qui altèrent la production d'érythrocytes. L'érythropoïèse peut être stimulée par une augmentation de la synthèse d'EPO en réponse à une hypoxie tissulaire (tissus rénaux en particulier) [176].

Qadri [177] a montré que bien que les patients diabétiques aient une érythropoïèse élevée, la durée de vie moyenne des érythrocytes était raccourcie de 13 %.

L'hyperglycémie et l'augmentation de l'osmose et le stress oxydatif chez les patients diabétiques modifient la concentration de fer et de protéines à l'intérieur et à l'extérieur des érythrocytes, puis activent la voie de l'éryptose [178].

Chez les patients diabétiques, les principales voies de l'éryptose comprennent la voie des ions calcium, la voie du facteur d'activation plaquettaire et la voie des caspases ; ces voies interagissent entre elles [178-179].

Kim et al. ont rapporté qu'au stade précoce de la ND, l'anémie causée par un déficit en EPO était généralement une manifestation clinique précoce avant l'insuffisance rénale, et la numération érythrocytaire pouvait être utilisée comme indicateur des lésions des cellules interstitielles tubulaires rénales liées à la ND avant un déclin significatif de la fonction rénale [180].

2.6. Vitesse de sédimentation

La VS fait référence à la vitesse de sédimentation des érythrocytes dans le sang. Elle fluctue dans une fourchette étroite chez les personnes en bonne santé et augmente dans de nombreuses conditions pathologiques.

La VS et la protéine C-réactive (CRP) ont également été rapportées pour jouer un rôle dans le suivi du traitement de l'ostéomyélite du pied diabétique [181].

Lavery [182] a montré que la VS et le niveau de CRP étaient des biomarqueurs inflammatoires pour évaluer une infection du pied. Chez les patients diabétiques, si la VS est < 30 mm/h, la probabilité d'ostéomyélite est

faible ; cependant, si la VS est > 60 mm/h et le niveau de CRP est $> 7,9$ mg/dL, la probabilité d'ostéomyélite est élevée et un traitement doit être fortement envisagé.

Mottaghi et al. [183] ont rapporté qu'un indice de masse corporelle plus élevé était associé à une augmentation des marqueurs inflammatoires, y compris les niveaux de CRP et la VS, chez les patients atteints de polyneuropathie diabétique. Chez ces patients obèses, le traitement doit cibler la perte de poids.

Par conséquent, la VS peut également être utilisé comme indicateur pour évaluer les progrès des patients diabétiques.

2.7. Métabolisme

Le diabète est associé à un métabolisme cellulaire altéré ; cependant, la relation entre le métabolisme altéré et le développement de complications diabétiques reste inconnue.

Les érythrocytes sont des cellules consommatrices de glucose importantes, et le transporteur de glucose 1 (GLUT1) assure le transport transmembranaire du glucose indépendant de l'insuline en fonction du gradient de concentration dans les érythrocytes. À mesure que la concentration de glucose dans le sang augmente, plus de glucose pénètre dans les érythrocytes et accélère les voies métaboliques du glucose en conséquence. En raison de l'absence de mitochondries, la glycolyse est la principale source d'énergie des érythrocytes. En tant que produit de la glycolyse, l'ATP est la substance énergétique essentielle pour une variété de réactions biochimiques dans les érythrocytes et maintient la fonction normale des érythrocytes, tels que l'échange transmembranaire d'ions et de lipides et la déformation des érythrocytes.

Le taux d'absorption du glucose, l'activité enzymatique, la production et l'utilisation de métabolites intermédiaires et d'ATP dans les érythrocytes des patients diabétiques étaient tous modifiés.

L'amélioration du métabolisme du glucose dans les érythrocytes des patients diabétiques contribue à la consommation de glucose sanguin en excès et réduit la formation de produits finaux glycosylés ; d'autre part, il peut également augmenter la production de NADPH via la voie des pentoses phosphates pour réduire le stress oxydatif dans les érythrocytes.

Cependant, l'excès de glucose dans les érythrocytes entrera dans la voie des polyols, et l'activation basée sur l'aldose réductase (AR) de la voie des polyols est étroitement liée à la survenue de complications diabétiques.

Dans la voie des polyols, le glucose est réduit en sorbitol par l'AR puis oxydé en fructose par la sorbitol déshydrogénase, entraînant l'accumulation de sorbitol et de fructose. [13]

Le sorbitol ainsi accumulé, du fait de son pouvoir osmotique jouerait un rôle dans la genèse de la cataracte, et exercerait une action toxique sur la cellule nerveuse.

Par ailleurs, l'aldose réductase utilisant comme co-facteur le NADPH, une déplétion intra cellulaire de cette enzyme réduite est ainsi créée, une déplétion à l'origine de multiples conséquences touchant notamment certaines enzymes antioxydantes ce qui pourrait concourir à aggraver l'excès de radicaux libres. [184]

L'oxyde nitrique (NO) produit par les érythrocytes est impliqué dans la déformation cellulaire dans la microcirculation, et la diminution de la biodisponibilité du NO dans les érythrocytes entraîne une diminution de leur déformabilité et une augmentation de l'adhérence, entraînant des troubles de la microcirculation.

Ces modifications de divers métabolites dans les érythrocytes des patients diabétiques sont impliquées dans la survenue de complications. [13]

2.8. Stress oxydant

Le SO fait référence à un état dans lequel les fonctions oxydatives et antioxydantes du corps sont déséquilibrées et ont tendance à être oxydées.

Dans des conditions hyperglycémiques, il se produit une auto-oxydation du glucose, qui est considérée comme le principal mécanisme de formation de radicaux libres dans les érythrocytes.

Les produits finaux de glycation avancée (AGE) sont formés via la glycation sans enzyme des protéines et des lipides par des sucres réducteurs excessifs, tels que le glucose et le fructose.

Les AGE sont considérés comme des oxydants de prédéformabilité, qui peuvent activer plusieurs voies de signalisation pour produire des dérivés réactifs de l'oxygène ROS en se liant à son récepteur. [13]

Pendant ce temps, le Diabète s'accompagne souvent de dyslipidémie ; la diminution du taux de glutathion (GSH) chez les patients atteints de dyslipidémie est inférieure de 30 % à celle des personnes normales, et le taux moyen de peroxydation lipidique est doublé [178].

L'hyperglycémie réduit également la capacité antioxydante en diminuant les niveaux d'antioxydants dans les tissus, tels que la vitamine E, le GSH, la catalase et la SOD [185].

Il existe un degré élevé de stress oxydatif chez les patients diabétiques et la capacité antioxydante des érythrocytes est diminuée [186]. Les érythrocytes sont vulnérables au stress oxydatif, et l'oxydation des protéines structurelles (telles que les cytosquelettes et les protéines membranaires) et des protéines fonctionnelles (telles que les enzymes) peut affecter davantage la fonction érythrocytaire [166].

La déformabilité des érythrocytes endommagés par le stress oxydatif est considérablement réduite, ce qui rend difficile le passage des érythrocytes à travers les microvaisseaux et est étroitement liée aux complications microvasculaires du diabète.

Par conséquent, l'augmentation de la capacité antioxydante et l'amélioration de la structure et de la fonction des érythrocytes peuvent être des moyens potentiellement efficaces pour prévenir et traiter les complications du diabète. [13]

- ❖ Les érythrocytes sont des cellules assez uniques car ils perdent tous leurs organites à maturité. Ils ne conservent que quelques voies métaboliques pour obtenir de l'énergie et réduisent la consommation d'énergie pour les fonctions clés qu'ils doivent remplir. Cela rend les érythrocytes très sensibles à tout trouble [187].

- ❖ Les troubles du métabolisme du glucose chez les patients diabétiques affectent profondément la structure morphologique et les fonctions physiologiques des érythrocytes (Figure 4) et entraînent une perfusion microcirculatoire insuffisante, une hypoxie et un stress oxydatif, ce qui favorise la survenue de complications diabétiques et réduit la qualité de vie des patients diabétiques.
- ❖ Compte tenu du rôle important des érythrocytes dans le développement pathologique des complications diabétiques, les indicateurs de détection correspondants des érythrocytes étaient également corrélés avec la survenue et la progression de ces complications.
- ❖ Il y a eu de nombreuses percées dans le domaine de la recherche sur le diabète ; cependant, la prévention et le traitement de ses complications restent un problème de santé important. Étant l'une des cellules capables de détecter les changements précoces et continus de la glycémie, les indicateurs liés aux érythrocytes peuvent fournir plus d'informations cliniques et peuvent être utilisés pour surveiller la progression du diabète et de ses complications. [13]

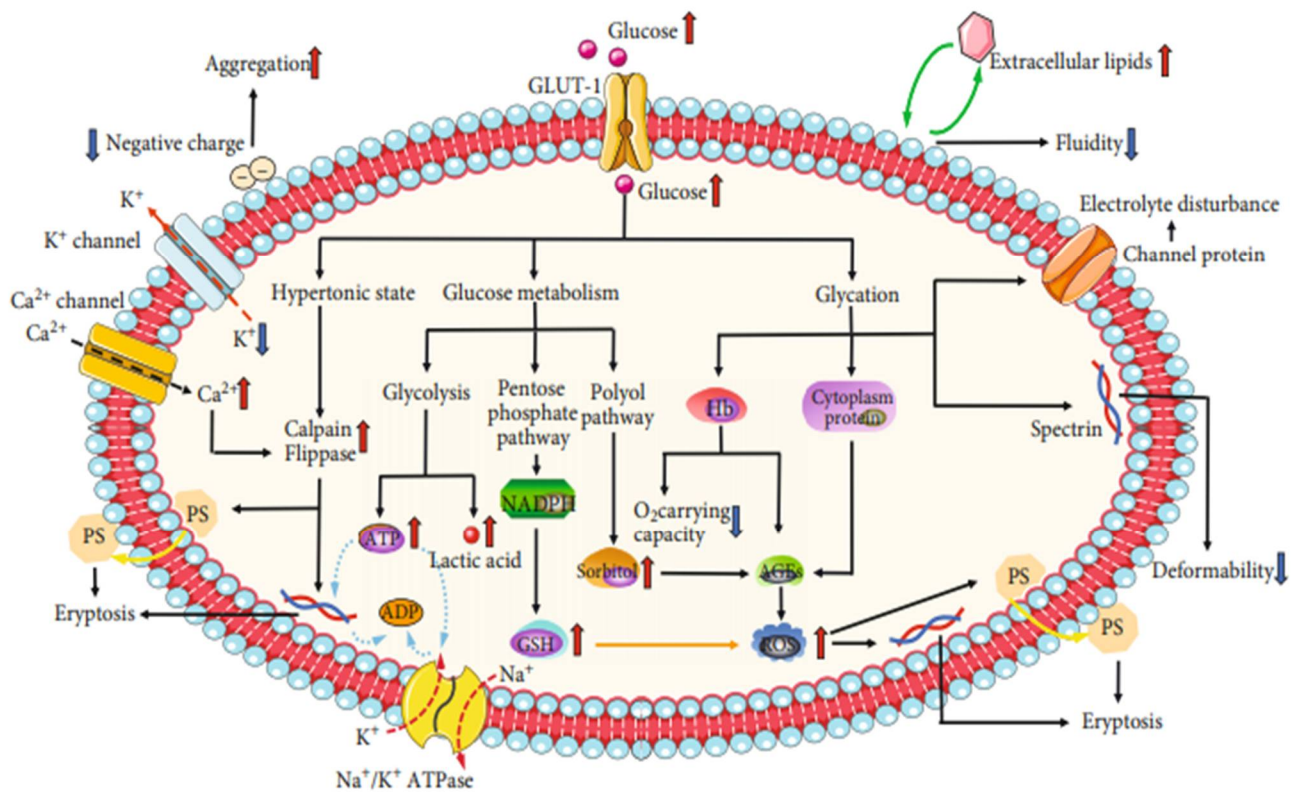


Figure 4: Les troubles du métabolisme du glucose chez les patients diabétiques affectent profondément la structure morphologique et les fonctions physiologiques des érythrocytes [13]

- Les flèches noires indiquent la fonction de promotion et les flèches oranges indiquent la fonction d'inhibition. [13]
- L'exposition de la phosphatidylsérine (PS) sur le feuillet de la membrane externe des globules rouges (GR) sert de signal pour la mort suicidaire des érythrocytes ou l'éryptose. L'externalisation du PS est réalisée par l'augmentation de la teneur en Ca^{2+} intracellulaire. [188]
- Les ions de charge négative (couche anionique) de l'acide N-acétyl-neuraminique de la membrane érythrocytaire [189] permettent d'éviter l'agglutination des hématies [190].

3. VISCOSITE DU SANG TOTAL [157]

Le sang total est une suspension de plasma et de cellules. En raison de la grande quantité de cellules, principalement des érythrocytes, le sang total se comporte comme un fluide non newtonien, ce qui signifie que le sang est plus épais à des taux de cisaillement plus faibles et devient relativement plus fin à des taux de cisaillement plus élevés.

Il y a une baisse régulière de la viscosité à mesure que les taux de cisaillement augmentent de valeurs faibles à élevées. Le taux de cisaillement est défini comme un gradient de vitesse, qui a en réalité une valeur maximale à la paroi du vaisseau et une valeur minimale proche de zéro au centre du vaisseau.

Bien que l'hématocrite soit l'une des variables les plus importantes affectant la valeur de viscosité globale d'un échantillon de sang total donné, l'amplitude de la viscosité à faible cisaillement est principalement déterminée par l'agrégation des érythrocytes, alors que les différences de viscosité à cisaillement élevé sont fortement influencées par la déformabilité des érythrocytes.

En général, la viscosité du sang dépend à la fois des paramètres macrorhéologiques, à savoir l'hématocrite et les protéines sériques (fibrinogène et globulines), et des paramètres microrhéologiques, à savoir le degré d'agrégation et de déformabilité des globules rouges.

La viscosité du sang est un paramètre biologique de base qui affecte le flux sanguin à la fois dans les grosses artères et dans la microcirculation.

Une viscosité sanguine anormalement élevée dans l'angor instable peut jouer un rôle dans l'aggravation supplémentaire de l'ischémie myocardique, car l'apport d'oxygène est déjà diminué en raison de la plaque athérosclérotique au niveau de l'artère coronaire.

De plus, une élévation de la viscosité sanguine peut augmenter les forces nuisibles au niveau de la paroi endothéliale, affectant ainsi négativement la fonction endothéliale et contribuant ainsi au processus inflammatoire.

Dans le diabète sucré, il existe des preuves suffisantes que la viscosité sanguine élevée est un facteur pathogénique de la microangiopathie diabétique, altérant la microcirculation et conduisant à une nutrition tissulaire insuffisante.

A cet égard, l'augmentation de la viscosité sanguine manifeste toutes les altérations microscopiques défavorables se produisant dans diverses structures du sang circulant dans le diabète. L'augmentation de la viscosité du sang pourrait être particulièrement importante dans l'étiologie de la rétinopathie diabétique.

La rétinopathie diabétique peut être décrite par des veines dilatées, des microanévrismes, des hémorragies et une prolifération des vaisseaux. L'étiologie de la microangiopathie diabétique peut être l'altération de la microcirculation conduisant à une réduction prolongée de l'apport d'oxygène et de nutriments aux vaisseaux capillaires.

Plus précisément, le développement de l'angiopathie diabétique a été lié à un hémocrite, une viscosité plasmatique et une agrégation érythrocytaire anormaux, et une diminution de la déformabilité des érythrocytes.

Étant donné que ces paramètres sont ceux qui déterminent la viscosité du sang, on peut s'attendre à ce qu'elle est également altérée dans l'angiopathie diabétique.

Un certain nombre de chercheurs ont découvert que la viscosité du sang était modifiée dans le diabète. À mesure que l'osmolarité du sang augmente en raison de l'augmentation du taux de sucre, la perméabilité capillaire augmente, augmentant ainsi l'hématocrite et par la suite la viscosité du sang.

Lowe et ses collègues [191] ont suggéré que l'hyperglycémie peut provoquer une diurèse osmotique et donc réduire le volume plasmatique et augmenter l'hématocrite.

Une augmentation généralisée de la perméabilité microvasculaire peut entraîner une réduction du volume plasmatique et donc une augmentation de l'hématocrite. Une augmentation de l'hématocrite est associée à un ralentissement de la circulation rétinienne. [157]

Barnes et al. [192] ont rapporté que l'hématocrite et la viscosité sanguine diminuaient après l'instauration d'un bon contrôle du diabète.

En résumé, les patients diabétiques avaient une viscosité sanguine plus élevée que les personnes en bonne santé.

Le Devehat et al. [193] ont étudié l'hémorhéologie chez des patients diabétiques sans microangiopathie et macroangiopathie et ont montré une augmentation de l'agrégation érythrocytaire associée à une augmentation du taux de fibrinogène tandis que les taux d'albumine étaient diminués.

Paisey et al. [194] ont rapporté que l'hyperviscosité dans le diabète était fortement liée à l'hyperglycémie et influencée par la qualité du contrôle diabétique.

Barnes et al. [195] ont rapporté que la viscosité du sang à de faibles taux de cisaillement était significativement plus élevée chez 64 patients diabétiques de longue date que chez 61 témoins non diabétiques appariés. Cette augmentation était la plus frappante chez les patients atteints de rétinopathie proliférative ou de néphropathie, bien qu'elle soit présente dans une moindre mesure chez les patients diabétiques présentant des signes d'ischémie myocardique ou périphérique. La déformabilité des érythrocytes était plus faible chez les 14 patients diabétiques présentant la microangiopathie la plus étendue que chez 22 patients diabétiques présentant des complications légères ou nulles ou chez les témoins. Ils ont suggéré que l'hyperviscosité et la déformabilité réduite des érythrocytes pourraient bien être des facteurs importants et potentiellement traitables dans l'étiologie ou la progression de la maladie microcirculatoire du diabète [195].

Cam et al. [196] ont étudié les effets des facteurs hémorhéologiques sur le développement de l'hypertension chez les enfants diabétiques sans rétinopathie et sans microalbuminurie persistante. Les pressions artérielles ont été mesurées chez 46 enfants diabétiques et ont été comparées à celles de 29 enfants sains non obèses et 32 obèses du même âge et du même sexe. Par rapport aux enfants non obèses, les valeurs de la viscosité sanguine, de la viscosité plasmatique, de la viscosité sérique, de l'albumine sérique et du fibrinogène plasmatique ont été trouvées élevées chez les patients diabétiques et étaient corrélées avec la pression artérielle systolique et diastolique.

Lowe et al. [191] ont étudié le rôle de la viscosité du sang et de ses principaux déterminants (hématocrite, fibrinogène plasmatique et viscosité plasmatique) dans le diabète et la rétinopathie diabétique en étudiant de jeunes patients diabétiques de sexe masculin traités à l'insuline avec des taux d'urée et de créatinine normaux qui étaient par ailleurs en bonne santé et ne prenaient aucun médicament. Les patients diabétiques sans rétinopathie fundoscopique avaient une viscosité sanguine moyenne plus élevée que les témoins au taux de cisaillement élevé et au taux de cisaillement faible. Lowe et al. ont montré que les jeunes hommes diabétiques avaient une viscosité sanguine accrue à des taux de cisaillement élevés et faibles par rapport aux patients non diabétiques et que cela était présent avant l'apparition d'une rétinopathie cliniquement détectable ou d'autres complications vasculaires. L'augmentation de la viscosité n'était pas due à une augmentation de l'hématocrite, car elle persistait après correction des différences d'hématocrite entre les groupes. Ils ont attribué l'augmentation de la viscosité plasmatique au fibrinogène plasmatique.

Les troubles hémorhéologiques pourraient favoriser la stagnation du flux sanguin dans les capillaires et les veinules post-capillaires chez les patients diabétiques. La stagnation circulatoire est censée jouer un rôle étiologique dans la non-perfusion capillaire, agissant à son tour comme un stimulus pour la formation de nouveaux vaisseaux, ce qui représente une cause majeure de cécité chez les patients diabétiques. Une viscosité accrue réduit le flux sanguin rétinien et la stagnation du flux sanguin dans la microcirculation peut entraîner une hypoxie locale, une acidose lactique et donc des lésions microvasculaires.

Étant donné que l'agrégation accrue des globules rouges et l'augmentation de la viscosité à faible cisaillement peuvent altérer le flux microcirculatoire, l'amélioration des facteurs hémorhéologiques via un meilleur contrôle métabolique peut réduire les complications microvasculaires du diabète sucré.

D'autres méthodes de traitement pour réduire l'hyperviscosité peuvent inclure l'hémodilution, la réduction du fibrinogène, la plasmaphérèse ou la réduction des lipoprotéines de basse densité.

Grigoleit et al. [159] ont suggéré l'utilisation d'agents pharmaceutiques capables de réduire la viscosité du sang pour le traitement des troubles vasculaires du diabète. Ils ont déclaré que puisque chaque patient diabétique peut être considéré comme une victime potentielle de maladie vasculaire et que des lésions précoces des vaisseaux sanguins terminaux doivent être attendues, une meilleure nutrition des tissus due à une circulation capillaire accrue en raison d'une viscosité réduite peut acquérir une pertinence prophylactique marquée.

- ❖ Le diabète sucré se caractérise par une glycémie élevée. Le niveau élevé de glucose raidit la membrane érythrocytaire, altérant négativement le comportement naturel des érythrocytes, en particulier dans la microcirculation. L'une des conséquences les plus importantes des érythrocytes altérés est la viscosité du sang total élevée.
- ❖ La cause de la viscosité sanguine élevée dans le diabète s'explique par l'agrégation accrue et la déformabilité réduite des globules rouges.

- ❖ De plus, l'hématocrite s'est avéré élevé dans le diabète en raison de la perméabilité accrue de la paroi des vaisseaux capillaires, ce qui à son tour augmente la viscosité sanguine totale.
- ❖ Une surveillance régulière de la viscosité du sang total est recommandée, car ce facteur offre une vue panoramique des diverses altérations qui se produisent dans les érythrocytes. [157]

Partie 3.

La plaquette diabétique



Les individus atteints de DT1 ont un risque accru de mortalité par cardiopathie ischémique par rapport à la population générale. Le milieu métabolique altéré chez les individus diabétiques entraîne un dysfonctionnement plaquettaire qui à son tour peut contribuer aux complications athérombotiques. La majorité des événements ischémiques surviennent en raison de thrombose et ses complications. Les thrombus qui surviennent dans les vaisseaux athérosclérotiques sont principalement à médiation plaquettaire et sont la cause de l'infarctus du myocarde et de la plupart des accidents vasculaires cérébraux.

Même des stimuli inférieurs au seuil peuvent inciter les plaquettes diabétiques qui réagissent alors et contribuent à accélérer la thrombose. En raison de la consommation en thrombus, il se produit une libération de plaquettes hyperréactives fraîches avec une sensibilité accrue aux agonistes. [197]

L'athérosclérose accélérée est le principal facteur sous-jacent contribuant au risque élevé d'événements athérombotiques chez les patients atteints de diabète sucré. Les maladies cardiovasculaires, en particulier la maladie coronarienne, se présentant souvent comme un syndrome coronarien aigu (SCA), sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de Diabète. Il est à noter que les patients diabétiques sans antécédents de coronaropathie ont le même risque de mortalité cardiaque que les patients non-diabétiques avec antécédents d'infarctus du myocarde (IDM).

En outre, les maladies cardiovasculaires ont également un pronostic plus défavorable chez les patients diabétiques, car ils présentent un risque plus élevé de complications et d'événements athérombotiques récurrents que les patients non diabétiques. [198]

1. DEFINITION :

Les Plaquettes (PLT) sont l'une des cellules hématologiques importantes dérivées des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Outre l'hémostase, les PLT sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques tels que la thrombose, réponses immunitaires, intégrité vasculaire et cicatrisation des plaies, recrutement de leucocytes sur les sites de lésion vasculaire ; production, stockage et libération des facteurs pro-inflammatoires, anti-inflammatoires et angiogéniques.

La taille et les caractéristiques morphologiques de la PLT telles que le VPM et le PCT sont importantes pour la fonction et les effets thrombotiques de la PLT. [199].

Dans des conditions physiologiques, les plaquettes circulent dans le sang pendant cinq à sept jours et subissent constamment un cycle de vie allant de la séparation des mégacaryocytes à la phagocytose par les macrophages, pour maintenir une numération plaquettaire normale de 150 000 à 450 000 par microlitre.

Après une lésion vasculaire, les plaquettes sont activées pour s'agréger, former un thrombus occlusif et arrêter le saignement. L'augmentation du nombre de plaquettes et l'augmentation de la capacité d'agrégation, cette dernière appelée hypersensibilité plaquettaire, contribueront à un état pro-thrombotique. Chez les patients atteints de Diabète, la suractivation des plaquettes joue un rôle crucial dans les événements pro-thrombotiques. [200]

2. MODIFICATIONS DES INDICES DE MORPHOLOGIE PLAQUETTAIRE

Le milieu métabolique du diabète modifie non seulement les fonctions plaquettaires de plusieurs manières, mais a également un impact sur les paramètres morphologiques des plaquettes. La fonction plaquettaire peut être corrélée à leur taille car les plaquettes plus grosses sont plus actives, contiennent plus de granules sécrétoires et produisent plus de thromboxane A2 qui favorise l'agrégation plaquettaire.

Le rapport plaquettes-grandes cellules (P-LCR) qui reflète la proportion de plaquettes supérieures à 12 fL, est un indicateur de plaquettes plus grosses en circulation et est mesuré en pourcentage. [197]

Des études in vitro ont montré qu'une augmentation du VPM était associée à une plus grande agrégation en réponse à l'adénosine diphosphate (ADP) et au collagène. Les plaquettes plus grosses sont plus sensibles aux stimulants plaquettaires et sont donc plus rapidement recrutées pour la formation de thrombus. La taille des plaquettes est considérée comme un indicateur indirect de l'activité plaquettaire et donc un facteur important dans les complications micro- et macrovasculaires du diabète. Un VPM plus élevé a été noté chez les personnes atteintes à la fois de DT1 et de DT2 et ces altérations sont liées au contrôle métabolique. [201]

L'indice de distribution des plaquettes (IDP) mesure la variabilité de la taille des plaquettes (anisocytose), peut être utilisé pour prédire les complications microvasculaires et est en outre utile pour classer les diabétiques avec et sans complications. [197]

Parmi les indices morphologiques plaquettaires, le VPM qui est un marqueur associé à une activité plaquettaire accrue, les preuves expérimentales indiquent une association positive du VPM avec le diabète, le syndrome métabolique et le syndrome coronarien aigu.

Des études ont proposé que des valeurs plus élevées de VPM et d'indice de distribution plaquettaire (IDP) indiquent des plaquettes métaboliquement et enzymatiquement plus actives avec un grand potentiel prothrombotique ; par conséquent, ils sont utilisés comme marqueur alternatif de l'activité plaquettaire. [202]

En plus du VPM, d'autres indices hématologiques tels que le rapport neutrophiles-lymphocytes et l'IDP sont des biomarqueurs diagnostiques peu coûteux de la rétinopathie et néphropathie diabétiques.

De nombreuses études ont indiqué qu'un VPM élevé peut être un marqueur de risque approprié pour le diagnostic de l'acidocétose diabétique (ACD), mais pas la gravité de l'ACD. [199]

Le PCT (Plateletcrit) mesure le nombre de plaquettes dans une unité de volume de sang et, comme l'hématocrite pour les globules rouges, est calculé en pourcentage. Il est estimé à l'aide de la formule $PCT = \text{numération plaquettaire (PLT)} \times \text{VPM} / 10\ 000$. Le PCT a été identifié comme un prédicteur indépendant des modifications vasculaires, en particulier des vaisseaux coronaires. [197]

Une étude [197] incluant 130 enfants atteints de DT1 (cas) âgés de 3 à 18 ans, les enfants atteints d'acidocétose diabétique, d'infection systémique aiguë, prenant des médicaments affectant les fonctions plaquettaires et ayant un trouble

hématologique affectant les plaquettes ont été exclus. En outre, 130 témoins sains ont été recrutés pour comparer les indices plaquettaires chez des enfants d'âges différents. Les témoins étaient des enfants en bonne santé appariés selon l'âge et le sexe.

Les résultats de cette étude ont suggéré que les indices de morphologie plaquettaire sont significativement différents chez les enfants atteints de DT1 par rapport aux témoins. Parmi les enfants atteints de DT1, un ou plusieurs indices de morphologie plaquettaire étaient significativement différents lorsqu'ils étaient analysés dans des sous-groupes d'enfants avec un contrôle glycémique et une durée de diabète différents.

Dans cette étude, la numération plaquettaire (PLT) était plus faible chez les enfants atteints de DT1 que chez les témoins. Les faibles numérations plaquettaires peuvent avoir diverses causes, notamment une activité plaquettaire accrue et leur renouvellement. [197]

Comme les plaquettes chez les diabétiques répondent même aux stimuli inférieurs au seuil et qu'il y a une réponse exagérée aux agonistes endogènes, l'activation et l'agrégation plaquettaires entraînent la consommation de plaquettes circulantes [203]. De plus, certaines études suggèrent qu'il peut y avoir une thrombopoïèse inefficace chez les diabétiques qui peut contribuer à une baisse de la numération plaquettaire [204].

Le VPM chez les enfants atteints de DT1 dans cette étude était significativement plus élevé que les témoins et corrobore avec les autres études réalisées chez les enfants atteints de DT1 [205-206]. Comme un VPM plus gros implique des plaquettes plus grosses qui contiennent plus de granules sécrétoires, c'est un marqueur d'hyperréactivité plaquettaire. [197]

Une méta-analyse a montré que le VPM était un marqueur pour prédire le risque cardiovasculaire [207]. Une étude réalisée par Ersoy et al. ont suggéré que le VPM peut être considéré comme un marqueur de l'athérosclérose précoce chez les enfants atteints de DT1 [208]. Une étude de Vagdatli et al., a montré que l'IDP pourrait être utilisé comme marqueur spécifique pour l'activation plaquettaire [209].

Dans cette étude, les valeurs d'IDP étaient significativement plus élevées chez les enfants atteints de DT1 par rapport aux témoins, comme cela a été identifié dans d'autres études chez les enfants atteints de DT1 [201-202].

De plus, dans cette étude, lorsqu'ils ont examiné les différences d'indices plaquettaires chez les diabétiques avec différents groupes de durée de la maladie, l'IDP était significativement plus élevé chez les enfants atteints de DT1 d'apparition récente par rapport aux témoins, entre autres indices. Un IDP élevé dans le DT1 d'apparition récente leur a amenés à émettre l'hypothèse que l'IDP pourrait être le premier indice plaquettaire à être altéré chez les enfants atteints de DT1. [197]

Ils ont également constaté que le P-LCR était significativement plus élevé chez les enfants atteints de DT1 par rapport aux témoins, similaires aux résultats de Malachowska et al [201].

Une étude de Tschope et al. a rapporté une augmentation du volume plaquettaire comme marqueur d'une thrombopoïèse altérée, conduisant à une hypothèse de dysfonctionnement des cellules souches diabétiques de la série mégacaryocytaire et des cellules progénitrices [204].

Il en résulte des plaquettes avec une puissance principalement accrue pour adhérer et s'agréger. L'augmentation du P-LCR (qui indique la plus grande taille des plaquettes circulantes) ainsi que l'augmentation du VPM (indiquant que les plus grosses plaquettes circulent chez les patients atteints de DT1) contribuent aux complications vasculaires thrombotiques par une agrégabilité et une réactivité accrues. [197]

Cependant, ils n'ont trouvé aucune différence significative dans les valeurs PCT entre les enfants atteints de DT1 et les témoins. [197]

Malachowska et al [201] ont évalué 389 enfants atteints de DT1 et ont signalé des VPM, IDP et le rapport plaquettes-grandes cellules (P-LCR) plus élevés chez les enfants diabétiques par rapport au groupe témoin.

Pirgon et al [205] ont étudié 24 enfants atteints de DT1 et 32 enfants en bonne santé. Bien qu'ils n'aient mentionné aucune différence significative entre les groupes en termes de PLT, un VPM plus élevé a été noté chez les enfants atteints de DT1. Il n'y avait pas de corrélation significative entre le VPM et l'HbA1c, l'indice de masse corporelle et l'âge.

De plus, Jindal et al [210] ont évalué 75 sujets atteints de diabète et 50 témoins. Ils ont également noté des VPM, IDP et P-LCR plus élevés chez les patients diabétiques que chez les témoins.

Cependant, Mousa et al [211] n'ont signalé aucune relation significative entre les enfants atteints de DT1 et les témoins en ce qui concerne les PLT, le VPM et l'IDP.

➤ *Influence du contrôle métabolique sur les indices de morphologie plaquettaire :*

Il existe des preuves limitées que le contrôle glycémique affecte la fonction plaquettaire et la morphologie dans le DT1. Il existe également des données limitées concernant la corrélation des indices morphologiques plaquettaires avec le contrôle glycémique chez les enfants atteints de DT1. L'étude réalisée par Pirgon et al. [205] n'a rapporté aucune relation significative entre le VPM et l'HbA1c. [197]

L'influence du contrôle métabolique sur les paramètres morphologiques des plaquettes, en particulier chez les patients atteints de DT1, n'était pas claire et plusieurs études ont fourni des données ambiguës [201].

Les cas avec une durée de DT1 d'au moins 6 mois ont été divisés en deux sous-groupes en fonction de leur HbA1c moyenne au cours des 6 derniers mois. Une valeur d'HbA1c de 7,5 % (58,5 mmol/mol) a été utilisée comme seuil pour diviser ces cas en groupes de contrôle glycémique optimal et sous-optimal (valeur d'HbA1c >7,5 % ou 58,5 mmol/mol sous-groupe de contrôle glycémique sous-optimal et ≤7,5 % ou 58,5 mmol/mol sous-groupe de bon contrôle glycémique).

Ils ont constaté que le PLT, le VPM, l'IDP et le P-LCR étaient significativement différents entre les 2 sous-groupes (sauf PCT), avec des valeurs plus élevées de ces indices dans le sous-groupe de contrôle glycémique sous-optimal (sauf pour le PLT qui était inférieur).

Ces résultats suggèrent qu'un bon contrôle glycémique peut maintenir des indices plaquettaires proches de la normale. De plus, le VPM et le P-LCR ont montré une corrélation positive significative avec l'HbA1c dans cette étude, même après ajustement pour des covariables comme l'âge, la durée de la maladie. [197]

Des résultats similaires ont également été rapportés avec des diabétiques adultes dans les études de Bhattacharjee et al. [212] et Kadacet et al. [213].

L'étude de Malachowska et al.[201] ont également constaté que la numération plaquettaire était significativement associée au contrôle métabolique. Le groupe avec DT1 a été divisé en maladie bien et mal contrôlée, puis comparé au groupe de contrôle (inférieur à 6,5% d'Hb1Ac pour un bon contrôle métabolique selon les normes de l'American Diabetes Association 2014 [214]). Étonnamment, la numération plaquettaire était la plus faible chez les patients ayant un bon contrôle métabolique, et elle était similaire chez les patients mal contrôlés et le groupe témoin. Pour les autres paramètres plaquettaires (VPM, IDP, P-LCR), les valeurs les plus faibles ont été observées dans le groupe témoin, tandis que les valeurs les plus élevées ont été observées dans le sous-groupe mal contrôlé de patients atteints de DT1. Cela suggère que les patients diabétiques bien contrôlés ont des paramètres de morphologie plaquettaire similaires à ceux des enfants en bonne santé. [201]

➤ **Influence de la durée de la maladie sur les indices de morphologie plaquettaire : [197]**

Pour étudier l'effet de la durée du DT1 sur les indices de morphologie plaquettaire, les cas ont été divisés en 11 sous-groupes en fonction de la durée du DT1 (à partir du sous-groupe avec DT1 d'apparition récente jusqu'au sous-

groupe avec plus de 9 ans de diagnostic de DT1 avec des sous-groupes intermédiaires ayant un incrément d'un an après le diagnostic) et chaque sous-groupe comprenant au moins 10 sujets. Ceux avec une durée de 1 an de DT1 ont été subdivisés en 2 sous-groupes ; 0-2 mois et 2-12 mois avec le sous-groupe 0-2 mois constituant les individus nouvellement diagnostiqués.

Il n'y avait pas de différence significative dans le PLT et le PCT entre les sous-groupes. Cependant, les paramètres VPM, IDP et P-LCR ont montré une différence statistiquement significative.

L'analyse post hoc n'a montré aucune différence significative de VPM chez les enfants nouvellement diagnostiqués atteints de DT1 (sous-groupe d'une durée de 0 à 2 mois) et les témoins, alors qu'il y avait une différence significative par rapport aux autres sous-groupes.

Les valeurs d'IDP étaient les plus faibles dans le groupe témoin et plus élevées dans les autres sous-groupes, y compris les enfants diabétiques nouvellement diagnostiqués avec une différence significative.

Les valeurs de P-LCR étaient également statistiquement significatives parmi les sous-groupes nouvellement diagnostiqués et les autres sous-groupes, mais il n'y avait pas de différence significative par rapport aux témoins.

L'une des découvertes les plus importantes de cette étude est l'évolution progressive de ces indices plaquettaires avec l'augmentation de la durée du diabète. Parmi les indices plaquettaires, seuls le VPM et le P-LCR avaient une corrélation positive significative avec l'augmentation de la durée du DT1. L'augmentation du VPM et du P-LCR au fil du temps était également significative par rapport aux enfants atteints de DT1 d'apparition récente.

Pour conclure, ces résultats suggèrent que les indices de morphologie plaquettaire incluant VPM, IDP, P-LCR sont significativement plus élevés chez les enfants atteints de DT1 que chez les témoins sains. Les enfants atteints de DT1 ont une numération plaquettaire moyenne inférieure à celle des témoins. Des changements dans les indices plaquettaires se produisent au moment du diagnostic du DT1 lui-même, l'IDP étant le plus touché. De plus, le VPM et le P-LCR avaient une corrélation positive significative avec la durée du diabète et les valeurs d'HbA1c. [197]

3. ALTERATION DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

La majorité des événements ischémiques surviennent en raison d'une thrombose intravasculaire. Il s'agit d'un état dans lequel l'équilibre entre les mécanismes pro- et antithrombotiques est rompu et l'équilibre est déplacé pour favoriser l'agrégation et l'adhésion plaquettaires.

La principale anomalie observée dans les plaquettes diabétiques est leur hypersensibilité aux agonistes qui conduit à leur hyperréactivité. Il a été montré que les plaquettes obtenues à partir de patients diabétiques exprimaient une augmentation de l'adhésivité et de l'agrégation à la fois spontanée et en réponse à des agents stimulants.

Les plaquettes chez les patients diabétiques sont plus actives que dans la population en bonne santé. Même en l'absence de lésions vasculaires, les plaquettes ont une plus grande expression du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa, qui est la dernière voie commune d'activation plaquettaire.

Une étude a conclu que les produits finaux de glycation avancée pourraient être à l'origine d'une altération de la fonction plaquettaire. Ainsi, les plaquettes chez les patients diabétiques répondent à des stimuli même inférieurs au seuil, ce qui entraîne un épuisement et une consommation plus rapides et, à son tour, aboutit à la libération de plaquettes fraîches et hyperréactives.

Par conséquent, un VPM plus élevé, lié à l'activité plaquettaire, est souvent considéré comme une caractéristique d'une thrombopoïèse altérée dans le diabète sucré.

Il a été démontré que la population plaquettaire chez les patients diabétiques présente une bimodalité prononcée, c'est-à-dire des dimensions extrêmes avec un nombre accru de très grosses et de très petites plaquettes.

Cela s'est reflété par des valeurs d'IDP plus élevées observées chez les enfants DT1. La taille des plaquettes est également liée à leur durée de vie, les petites plaquettes sont considérées comme plus âgées, ayant subi de nombreux épisodes d'activation alors que les grosses plaquettes sont considérées comme plus jeunes et plus actives.

Ainsi, la distribution bimodale de la taille des plaquettes peut indiquer un renouvellement accru des plaquettes. Ils ont observé la proportion la plus élevée de plaquettes volumineuses et les plus actives chez les patients mal contrôlés atteints de DT1.

On pourrait également émettre l'hypothèse que les altérations observées sont le résultat d'un trouble primaire des précurseurs plaquettaires, les mégacaryocytes. Certains auteurs ont affirmé que les plaquettes périphériques sont activées chez les patients nouvellement diagnostiqués ou même prédiabétiques ce qui pourrait signifier que tout est déterminé au niveau des cellules progénitrices.

De plus, les fonctions des mégacaryocytes peuvent être altérées en cas d'hypoglycémie de longue durée qui sont présentes chez des patients bien contrôlés et qui peuvent entraîner une réduction de la production de plaquettes. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi des taux de PLT plus faibles ont été trouvés dans le sous-groupe de patients présentant de faibles taux d'HbA1c.

De nombreuses études rapportent que des cytokines telles que les interleukines-3, 6 et 11 influencent la ploïdie des mégacaryocytes et peuvent conduire à la production de plaquettes plus réactives. Cette idée est soutenue par des niveaux plus élevés d'IL-6 pro-inflammatoire chez les enfants atteints de DT1 que chez leurs pairs en bonne santé.

Le contrôle métabolique peut être lié aux paramètres et fonctions plaquettaires chez les patients atteints de DT1. Les altérations plaquettaires pourraient être associées à des complications du diabète d'autant plus que ce groupe de patients est exposé à une hyperglycémie, un stress oxydatif et un état pro-inflammatoire dès les premières années. La fonction plaquettaire peut être altérée même chez les jeunes patients diabétiques de type 1, ce qui pourrait contribuer à augmenter le risque cardiovasculaire par la suite. [201]

Une agrégation plaquettaire accrue dans le Diabète a déjà été reconnue en 1965. Depuis lors, de nombreuses études ont démontré une augmentation de l'activation plaquettaire et de la synthèse de métabolites TX médiant une activation supplémentaire des plaquettes dans le Diabète, alors que la vasodilatation médiée par les plaquettes est altérée. De plus, les plaquettes des patients atteints de Diabète ont une sensibilité diminuée aux agents anti-agrégants naturels, tels que l'oxyde nitrique (NO) et la prostacycline (PGI₂).

Les plaquettes de Diabète montrent une expression plus élevée des marqueurs d'activation plaquettaire (CD31, CD62P, CD63) et des récepteurs de surface plaquettaires (GP Ib et GP IIb/IIIa), qui médient la liaison au facteur von Willebrand chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques.

Fait intéressant, les plaquettes positives à la sélectine P peuvent être détectées, par cytométrie en flux, dans le DT1 nouvellement diagnostiqué, chez les sujets diabétiques présentant une angiopathie cliniquement manifeste, mais aussi chez les parents au premier degré métaboliquement sains des patients DT1. [215]

Les patients diabétiques, en particulier ceux qui ont une maladie macrovasculaire, ont une augmentation de la masse plaquettaire circulante secondaire à une ploïdie accrue des mégacaryocytes.

L'adhésion des plaquettes est augmentée avec le diabète en raison de l'augmentation de l'expression à la surface de la glycoprotéine Ib-IX. La liaison de cette glycoprotéine aux multimères du facteur de von Willebrand qui sont exprimés sur les cellules endothéliales médie l'adhérence et favorise l'activation ultérieure des plaquettes. L'adhésion est également favorisée par l'augmentation des concentrations et de l'activité du facteur de von Willebrand. Le facteur de von Willebrand circulant est connu pour stabiliser l'activité coagulante du facteur de coagulation VIIIa circulant.

Une distribution cellulaire altérée des protéines de liaison aux nucléotides de la guanine (protéines G) peut contribuer à l'augmentation de la réactivité des plaquettes chez les patients atteints de diabète sucré.

Les plaquettes isolées de personnes atteintes de diabète présentent une capacité altérée à médier la vasodilatation. Apparemment, cela reflète la libération d'une substance dérivée des plaquettes à courte durée d'action qui interfère avec la réponse dilatatrice induite par l'ADP qui est observée dans les vaisseaux normaux avec un endothélium intact.

Les plaquettes de personnes dont le diabète est mal contrôlé présentent une capacité accrue à favoriser la croissance des cellules musculaires lisses *in vitro* par rapport aux plaquettes de personnes dont le diabète est bien contrôlé.

Le seuil d'induction de la libération de substances qui résident dans des granules denses en réponse à la thrombine est diminué dans les plaquettes des personnes atteintes de diabète.

De plus, leur capacité procoagulante est augmentée. Ainsi, la génération de facteur de coagulation Xa et de thrombine est multipliée par trois à sept fois dans les échantillons de sang qui contiennent des plaquettes de donneurs diabétiques.

Une diminution de la fluidité de la membrane plaquettaire est associée à une hypersensibilité des plaquettes à la thrombine. Une fluidité membranaire réduite peut résulter d'une glycation accrue des protéines membranaires. Une diminution de la fluidité se produit lorsque les plaquettes sont incubées dans des milieux contenant des concentrations de glucose similaires à celles observées dans le sang de personnes dont le diabète est mal contrôlé. La fluidité membranaire est susceptible d'altérer l'accessibilité aux récepteurs membranaires. Cela peut expliquer comment la fluidité réduite de la membrane contribue à l'hypersensibilité des plaquettes. En conséquence, un contrôle glycémique amélioré devrait diminuer la glycation des protéines membranaires, augmenter la fluidité membranaire et diminuer l'hypersensibilité. [216]

4. MECANISMES CONTRIBUANT A L'HYPERREACTIVITE PLAQUETTAIRE

Plusieurs facteurs contribuent à l'état prothrombotique qui caractérise les patients diabétiques, tels que : une coagulation accrue, une fibrinolyse altérée, une dysfonction endothéliale et une hyperréactivité plaquettaire. Cette dernière est particulièrement intéressante, car les plaquettes jouent un rôle clé dans la formation, le développement et le maintien de thrombus, qui sont des processus induits par les plaquettes.

Les plaquettes des patients atteints de diabète sont caractérisées par un dérèglement de plusieurs voies de signalisation et se sont avérées hyperréactives avec une adhérence, une activation et une agrégation intensifiées. Le phénotype plaquettaire hyperréactif peut contribuer à la proportion plus élevée de patients diabétiques présentant une réponse inadéquate aux agents antiplaquettaires par rapport aux sujets non diabétiques. [198]

L'activation plaquettaire peut se produire tôt dans l'état diabétique, comme le suggèrent des études animales montrant qu'une agrégation plaquettaire accrue en réponse à plusieurs agonistes se produit bien avant que des modifications de la paroi vasculaire ne se développent. [215]

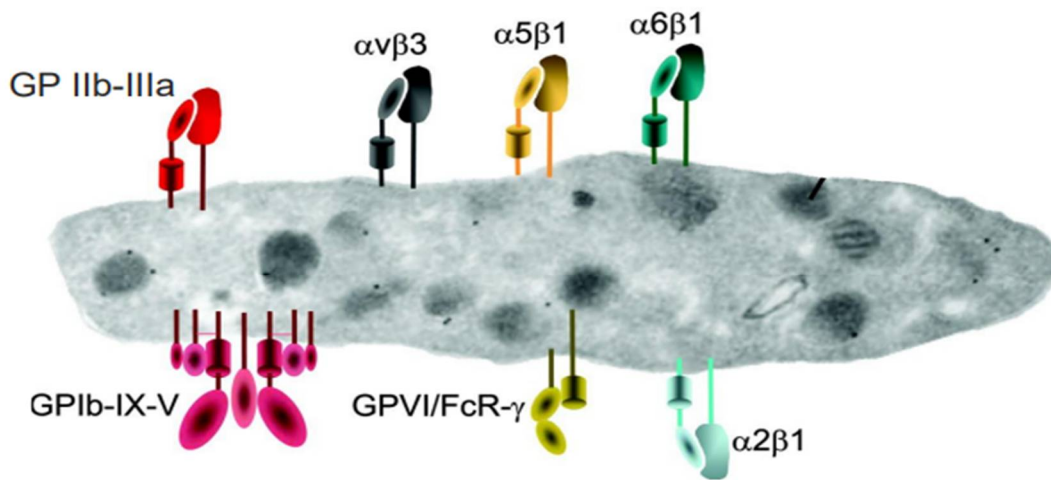


Figure 5: Les récepteurs adhésifs de la plaquette [217]

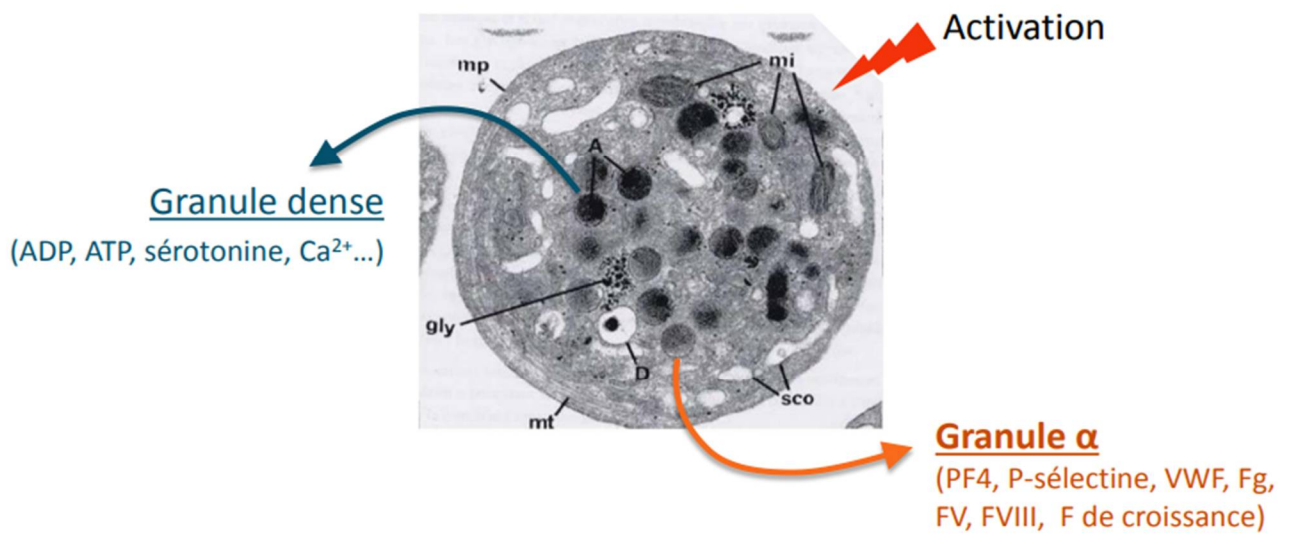


Figure 6: La plaquette est une cellule sécrétrice [217]

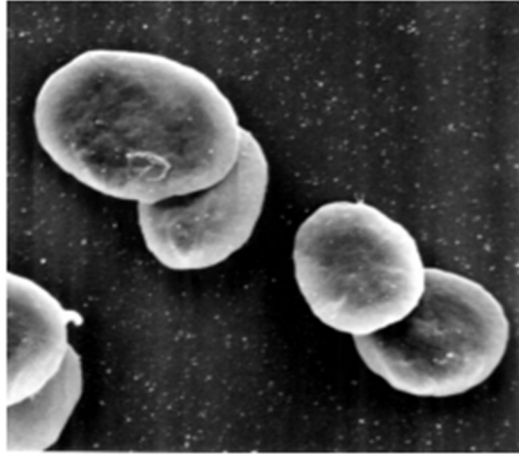
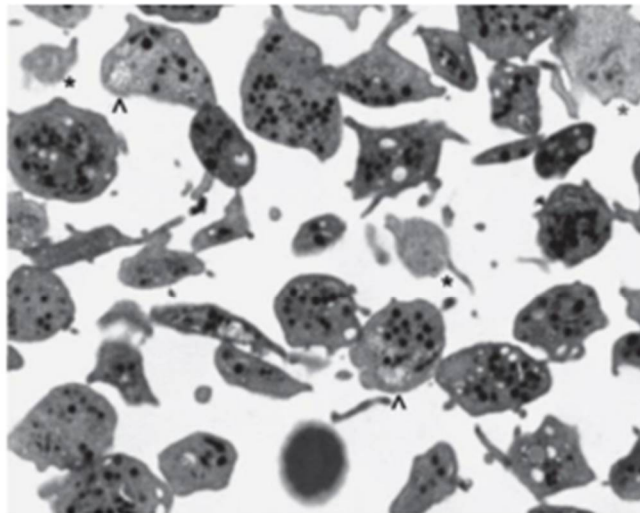


Figure 7: Les plaquettes du sujet sain [217]



2015, , Bianciardi, Clin Hemorheo Microcirc

Figure 8: Les plaquettes du sujet diabétique [217]

- Plaquettes activées même en l'absence de lésion vasculaire.
- Hyperagrégabilité spontanée.
- Hyperagrégabilité en réponse aux agonistes. [217]

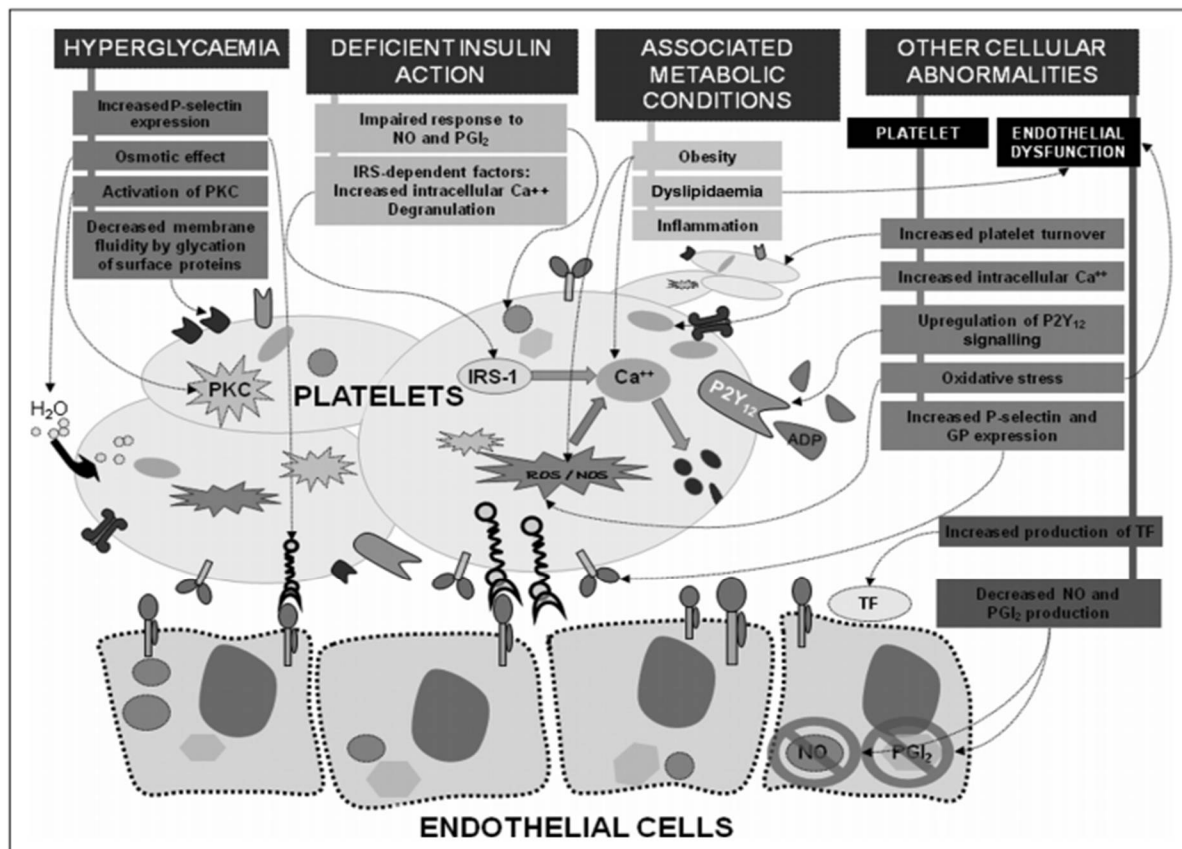


Figure 9: Mécanismes contribuant au dysfonctionnement plaquettaire au cours du Diabète [198]

• **L'hyperglycémie** peut augmenter la réactivité plaquettaire en glyquant les protéines de surface des plaquettes (altérant la fluidité membranaire et donc augmentant l'adhésion plaquettaire), en activant la protéine kinase C (un médiateur de l'activation des plaquettes), en induisant l'expression de la P-sélectine (une protéine d'adhésion en surface) et en raison de l'effet osmotique.

• **La carence en insuline** joue également un rôle important dans le dysfonctionnement plaquettaire par différents mécanismes. Certains d'entre eux ont été suggérés comme étant dépendants de l'IRS, tels que l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire entraînant une dégranulation et une agrégation plaquettaire accrues, tandis que d'autres facteurs ne dépendent pas de l'IRS, tels que la réponse altérée au NO et à la PGI₂, qui améliore la réactivité plaquettaire.

• **Les conditions métaboliques** fréquemment associées au Diabète peuvent en elles-mêmes jouer un rôle sur l'hyperactivité plaquettaire, notamment l'obésité, la dyslipidémie et l'augmentation de l'inflammation systémique. Les anomalies du profil lipidique, en particulier l'hypertriglycéridémie, affectent également la réactivité plaquettaire par différents mécanismes, dont l'induction d'un dysfonctionnement endothélial.

• **La dysfonction endothéliale** est une autre caractéristique du Diabète, qui améliore la réactivité plaquettaire en diminuant la production de NO et de PGI₂ et contribue à l'état prothrombotique par une production accrue de FT.

• Les patients atteints de Diabète présentent d'autres anomalies plaquettaires qui peuvent améliorer l'adhésion et l'activation plaquettaires, telles que : L'expression accrue des protéines de surface (P-sélectine et GP IIb/IIIa), augmentation de la concentration en calcium cytosolique, régulation à la hausse de la signalisation P2Y₁₂, augmentation du renouvellement plaquettaire, et le stress oxydatif, qui provoque une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. [198]

4.1. Hyperglycémie

L'hyperglycémie, peut jouer un rôle causal dans l'hyperactivité plaquettaire chez les patients diabétiques. En fait, l'hyperglycémie est responsable de l'altération de l'homéostasie du Ca^{2+} dans les plaquettes, avec une mobilisation accrue du Ca^{2+} à partir des pools de stockage intracellulaire, entraînant une augmentation des niveaux de Ca^{2+} intracellulaire. Par conséquent, ses effets sur la concentration intraplaquettaire de Ca^{2+} sont compatibles avec une sensibilité accrue aux agents d'agrégation.

L'hyperglycémie chronique a été clairement identifiée comme un facteur causal de l'activation plaquettaire *in vivo*. Cependant, le trouble métabolique plutôt que la maladie vasculaire associée semble être responsable de l'activation persistante des plaquettes dépendantes du Thromboxane, comme le démontre sa diminution constante avec toute intervention hypoglycémisante.

L'hyperglycémie peut induire une glycation non enzymatique des protéines membranaires plaquettaires avec des changements dans la structure et la conformation des protéines, ainsi que des altérations de la dynamique des lipides membranaires. Ceux-ci peuvent, à leur tour, entraîner une expression accrue de récepteurs cruciaux pour la fonction plaquettaire, tels que la P-sélectine et la GpIIb/IIIa, laissant ainsi les plaquettes beaucoup plus sensibles aux ligands potentiels. [215]

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour contribuer à l'augmentation de la réactivité plaquettaire causée par l'hyperglycémie, notamment les suivants :

- ❑ La glycation non enzymatique des protéines membranaires plaquettaires qui diminue la fluidité membranaire, ce qui peut augmenter l'adhésion plaquettaire ;
- ❑ L'effet osmotique du glucose qui active l'expression de la GP IIb/IIIa plaquettaire et de la P-sélectine ;
- ❑ L'activation de la protéine kinase C, un médiateur de l'activation plaquettaire ;
- ❑ La glycation des lipoprotéines de basse densité (LDL) circulantes, qui augmente la concentration de calcium intracellulaire et la production de NO.

En particulier, l'hyperglycémie active la coagulation en augmentant les concentrations de facteurs procoagulants (par exemple, facteur tissulaire, facteur de von Willebrand) et inhibe la fibrinolyse en augmentant les concentrations d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. [198]

4.2. Carence et résistance en insuline

Une action insuffisante de l'insuline est le facteur cardinal du développement du diabète et contribue clairement au dysfonctionnement plaquettaire. [198]

L'insuline est capable de réduire les réponses plaquettaires à divers agonistes. Les plaquettes conservent un récepteur de l'insuline (RI) fonctionnel capable de se lier à l'insuline et de s'autophosphoryler. Après la liaison au récepteur, l'insuline inhibe la signalisation P2Y₁₂ et réduit ainsi la réactivité

plaquettaire. De plus, l'insuline augmente l'expression en surface des récepteurs PGI₂, exerçant ainsi une action antiplaquettaire en maintenant la sensibilité plaquettaire à la PGI₂. [215]

Les récepteurs de l'insuline (RI) et les récepteurs du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) sont exprimés dans les plaquettes.

Entre autres effets sur les plaquettes, l'insuline augmente l'expression en surface du récepteur de la prostacycline liée à l'adénylate cyclase (PGI₂) et induit la libération de l'activateur du plasminogène.

Cependant, l'expression du RI est relativement faible car la majorité de ses sous-unités s'hétérodimérise avec celles du récepteur IGF-1 pour former des hybrides insuline/récepteur IGF-1, qui se lient avidement à l'IGF-1, mais pas à l'insuline.

L'IGF-1 est présent dans les granules alpha des plaquettes et des niveaux élevés de son récepteur fonctionnel sont exprimés à la surface des plaquettes, ce qui peut contribuer à l'amplification des réponses plaquettaires.

Plusieurs anomalies dans les voies de signalisation médiées par l'insuline, qui peuvent être classées comme des facteurs IRS dépendants et indépendants, ont été suggérées pour contribuer à l'effet inhibiteur plaquettaire entravé ou aboli observé chez les patients présentant une résistance à l'insuline.

Parmi les facteurs IRS dépendants, la résistance à l'insuline provoque une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire qui entraîne une dégranulation et une agrégation plaquettaires accrues.

Parmi les voies indépendantes de l'IRS impliquées dans le dysfonctionnement plaquettaire dû à la résistance à l'insuline, le rôle de la sensibilité réduite des plaquettes au NO et à la PGI2 est remarquable, puisque les deux molécules libérées par l'endothélium retardent l'activation plaquettaire ; ainsi, une réponse altérée est associée à une réactivité plaquettaire accrue. [198]

De plus, une étude avait trouvé une corrélation entre l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, mesurée par l'évaluation du modèle d'homéostasie (HOMA) de la résistance à l'insuline, et les changements de la fonction plaquettaire. [218]

Il est à noter que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline restaure la sensibilité plaquettaire au NO et à la PGI2 et diminue l'excrétion urinaire des métabolites du Thromboxane. [215]

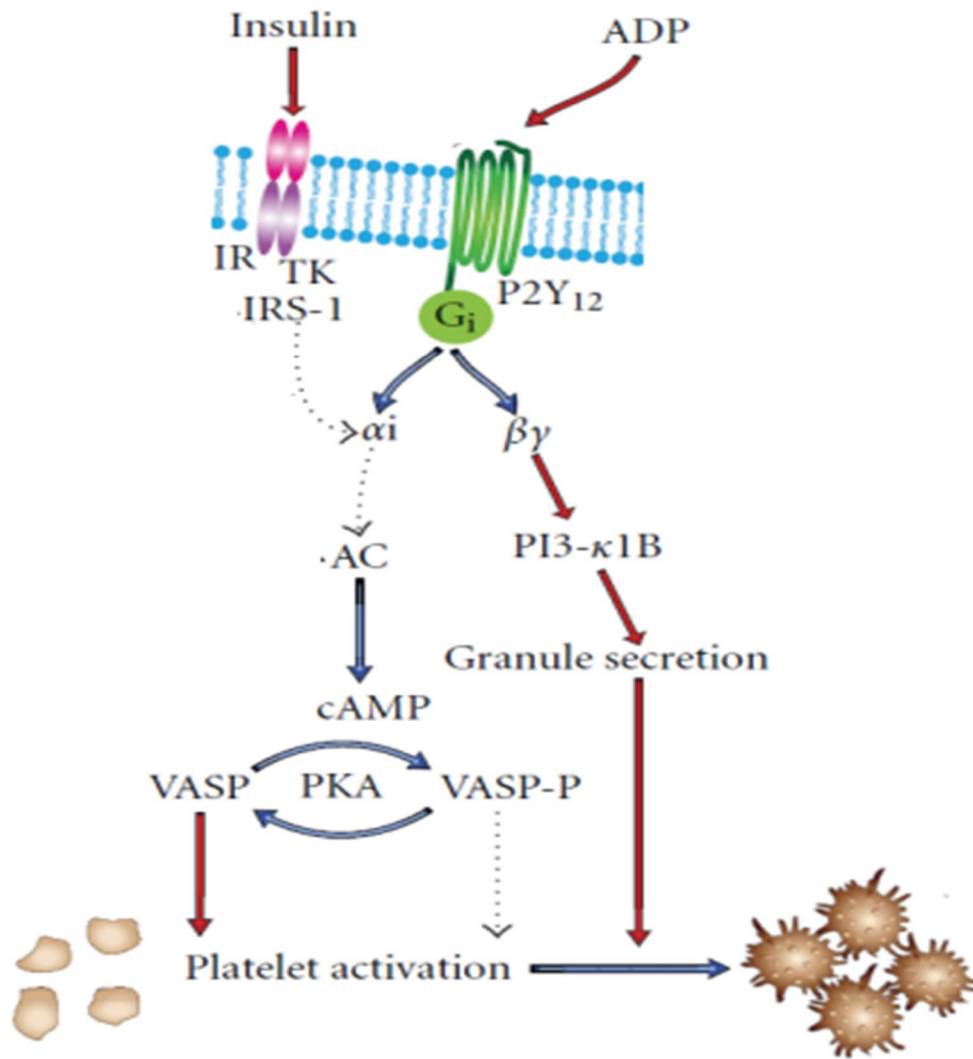


Figure 10 [217] : L'effet de l'insuline sur la plaquette

- Physiologiquement, l'insuline diminue la réponse plaquettaire aux agonistes. [217]

4.3. Autres anomalies cellulaires

Dans cette section, les rôles d'autres anomalies plaquettaires courantes chez les patients diabétiques qui peuvent expliquer l'état d'hyperréactivité globale sont discutés.

Une régulation altérée du métabolisme du calcium qui conduit à une augmentation des taux de calcium intracellulaire est une caractéristique majeure des plaquettes des patients atteints de Diabète. Les mécanismes impliqués dans les anomalies de signalisation calciques présentes dans le diabète ne sont pas totalement élucidés.

Les facteurs qui ont été proposés pour jouer un rôle dans l'altération de l'homéostasie calcique et, par conséquent, dans l'hyperréactivité plaquettaire sont :

- ❑ Afflux excessif de calcium à travers l'échangeur sodium/calcium ;
- ❑ Modifications de l'activité des ATPases calciques ;
- ❑ Altération de la sensibilité à l'insuline, qui diminue le calcium-ATPase du réticulum endoplasmique sarcoplasmique (SERCA-2) ;
- ❑ Un stress oxydatif accru, qui améliore la signalisation du calcium en raison de la formation accrue d'anions superoxydes et d'une production réduite d'oxyde nitrique.

Le résultat final de cette homéostasie calcique altérée est une concentration accrue de calcium cytosolique, ce qui entraîne une réactivité et une agrégation plaquettaires accrues. [198]

Le Diabète est associé à une inflammation systémique qui à son tour peut contribuer à l'augmentation de la réactivité plaquettaire des sujets Diabétiques. À leur tour, les médiateurs inflammatoires (tels que CD40L) dérivés des plaquettes étendent le répertoire fonctionnel des plaquettes des acteurs de l'hémostase et de la thrombose à de puissants amplificateurs de l'inflammation en favorisant la libération de cytokines et de chimiokines, l'activation cellulaire et les interactions cellule-cellule. Des taux plasmatiques accrus de CD40L ont été trouvés dans le DT1 et le DT2.

De plus, une co-expression significativement augmentée de CD40 et CD40L sur les plaquettes diabétiques par rapport aux non diabétiques a été rapportée, avec une relation significative entre les deux. Dans le DT1, des taux accrus de CD40L ont été détectés chez les diabétiques avec ou sans complications micro- et macro-vasculaires, et des taux accrus de CD40L ont été associés à une hyperactivité plaquettaire, évaluée par l'expression de la P-sélectine plaquettaire et la P-sélectine soluble. [215]

La modulation du statut d'oxydoréduction plaquettaire ou vasculaire et la présence d'espèces réactives de l'oxygène peuvent altérer la fonction plaquettaire et peuvent être prothrombotiques. Le Diabète est associé au stress oxydatif, en particulier à une surproduction d'espèces réactives d'oxygène et d'azote, ainsi qu'à des niveaux réduits d'antioxydants plaquettaires. La génération excessive d'oxydants puissants, tels que les anions superoxydes et le peroxyde d'hydrogène, augmente l'activation plaquettaire.

Une augmentation des espèces réactives de l'oxygène en plus de l'hyperglycémie chronique améliore la production de produits finaux de glycation avancée (AGE). Ces protéines glyquées peuvent contribuer au

développement de complications athéroscléreuses en activant le récepteur des AGE (RAGE) et en améliorant l'agrégation plaquettaire via le récepteur de la sérotonine.

De plus, la fonction endothéliale est également altérée par le stress oxydatif via une réduction de la production de NO et de PGI₂. Ceci est particulièrement intéressant chez les patients atteints de Diabète car leurs plaquettes ont une sensibilité réduite aux actions de ces molécules vasodilatatrices produites par l'endothélium.

Une autre anomalie dans les molécules de surface des plaquettes est l'expression accrue de protéines de surface telles que la P-sélectine et les glycoprotéines Ib et IIb/IIIa, qui sont des intégrines qui interviennent dans l'adhésion.

Un renouvellement plaquettaire accéléré représenté par la présence d'un nombre plus élevé de plaquettes réticulées a été observé chez les patients atteints de Diabète. Les plaquettes réticulées sont plus grosses et plus sensibles, ce qui entraîne une hyperréactivité plaquettaire et une réponse plus faible aux traitements antiplaquetitaires, notamment l'aspirine et le clopidogrel.

De plus, les plaquettes des patients diabétiques sont plus grosses et donc hyperréactives, car la taille des plaquettes est en corrélation avec une plus grande réactivité plaquettaire mesurée par l'agrégation et la libération totale du contenu granulaire. [198]

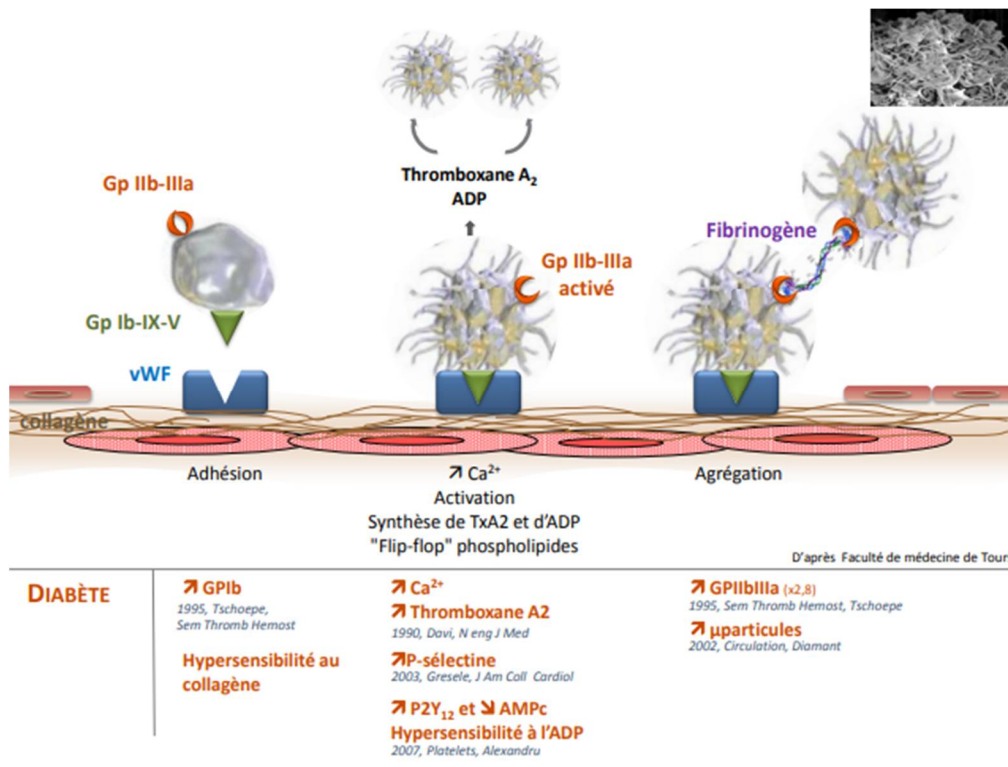


Figure 11 [217] : Anomalies plaquettaires dans le Diabète

- ❖ Les patients atteints de Diabète ont une athérosclérose accélérée et un risque élevé d'événements athérotrombotiques récurrents.
- ❖ Parmi les facteurs qui contribuent au statut prothrombotique caractérisant ces patients, les anomalies de la fonction plaquettaire jouent un rôle central. Ces anomalies plaquettaires aboutissent finalement à un phénotype plaquettaire hyperréactif.
- ❖ La compréhension des mécanismes moléculaires conduisant à une réactivité plaquettaire accrue chez les patients atteints de diabète peut jeter les bases de stratégies de traitement antiplaquettaire ciblées dans cette cohorte à haut risque. [198]



Partie 4.
Diabète et thrombose

1. HYPERCOAGULABILITE ET DIABETE

Le diabète sucré est un état hypercoagulable ; cependant, la définition du terme « hypercoagulable » est complexe. Pour comprendre l'hypercoagulabilité avec le diabète, il est nécessaire de prendre en compte un nombre varié de composants potentiels d'un tel état.

La cascade de coagulation comprend deux voies liées par lesquelles le facteur X de coagulation activé peut être généré. L'une, la « voie intrinsèque », est initiée lorsque le sang entre en contact avec des surfaces artificielles, telles que le verre. L'autre, la « voie extrinsèque », est initiée par des interactions entre le facteur tissulaire et le facteur de coagulation VII pour produire le facteur de coagulation activé (VIIa) *in vivo*.

Ces deux voies convergent. Leur activation entraîne la formation de complexes de prothrombinase qui génèrent de la thrombine à partir de la prothrombine avec un clivage conséquent des fibrinopeptides, la génération de monomères de fibrine à partir du fibrinogène, et la polymérisation et la réticulation des monomères de fibrine pour produire de la fibrine mature. Le complexe du facteur tissulaire VIIa peut activer le facteur de coagulation IX et le facteur de coagulation X. Ainsi, la génération par voie intrinsèque de complexes de prothrombinase peut avoir lieu lorsque l'activation du facteur VIII se produit par des quantités infimes de thrombine qui sont générées par la voie extrinsèque. Ceci reflète le rôle du facteur VIIIa en tant que cofacteur du facteur IXa. La thrombine active également le facteur XI, accélérant ainsi le flux à travers la voie intrinsèque.

Après le début de la coagulation *in vivo*, des quantités infimes de thrombine, de facteurs de coagulation activés, de cofacteurs activés et une réactivité accrue des plaquettes se produisent. Par la suite, une amplification profonde de la génération de thrombine se produit au cours d'une phase de propagation de la coagulation.

Le système de coagulation est très régulé. La phase d'initiation est limitée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, un inhibiteur associé aux lipoprotéines du complexe du facteur tissulaire VIIa. La phase de propagation est contrainte par l'antithrombine III, un inhibiteur de la thrombine et du facteur de coagulation Xa.

La thrombine est une arme à double tranchant, elle potentialise la coagulation d'une part et interrompt la coagulation d'autre part en générant de la protéine C activée (PCa) en association avec la thrombomoduline sur les surfaces endothéliales. La PCa se lie à, inhibe et clive finalement Va et VIIIa, limitant ainsi l'activation de la voie intrinsèque.

L'initiation de la coagulation *in vivo* nécessite des quantités infimes de facteur Va. La stimulation des plaquettes entraîne la sécrétion de facteur plaquettaire Va avant même que l'activation du facteur de coagulation V dans le sang ne se produise, entraînée par la thrombine. Le facteur plaquettaire Va est issu de l'endocytose mégacaryocytaire du facteur V/Va circulant et de sa rétention dans les plaquettes matures. La génération de facteur VIIIa et donc l'activation de la voie intrinsèque dépendent de l'évolution de quantités au moins infimes de thrombine au cours de la phase d'initiation de la coagulation.

La réactivité des plaquettes est augmentée avec l'hyperglycémie en soi et est un élément essentiel dans l'intensification de la coagulation associée au diabète.

La propension à la coagulopathie in vivo observée avec le diabète dépend de phénomènes procoagulants, tels que l'activation des plaquettes et la cascade de coagulation. Elle dépend également de la limitation de l'activité d'un système d'équilibrage "le système fibrinolytique" dans le sang.

La fibrinolyse se produit lorsque la plasmine est générée par le clivage du plasminogène qui est médié par des activateurs du plasminogène (AP), tels que l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA). En ce qui concerne la lyse des caillots dans le système vasculaire, le t-PA est l'activateur prédominant.

La fibrinolyse est limitée, en partie, par l'inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI), une carboxypeptidase générée par la thrombine qui agit sur la procarboxypeptidase B. L'enzyme active clive la lysine carboxy-terminale de la fibrine, diminuant ainsi la liaison du t-PA et du plasminogène. En conséquence, l'intensité de la fibrinolyse est atténuée.

De nombreux constituants des caillots, dont la thrombine, potentialisent la coagulation. Par conséquent, une altération de la dissolution des microthrombus (c'est-à-dire une altération de la fibrinolyse) peut aggraver la thrombose de façon marquée. La fibrinolyse est inhibée par les inhibiteurs des activateurs du plasminogène. Le principal parmi ceux-ci est physiologiquement le type inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI)-1, qui est présent dans le sang à des concentrations beaucoup plus élevées que le t-PA.

Ainsi, le diabète est un état d'hypercoagulabilité pour de nombreuses raisons. L'activation du système de coagulation est l'une des raisons et se traduit par des concentrations accrues de fragment de prothrombine 1.2, de complexes thrombine-antithrombine et de fibrinopeptide A dans le sang.

De nombreux facteurs de coagulation sont présents à des concentrations accrues dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. Ils comprennent le fibrinogène et les facteurs de coagulation VII, VIII, XI et XII.

Les médiateurs de l'inflammation, tels que la kallikréine, sont également augmentés et sont connus pour participer à l'activation du facteur XII de coagulation, et par conséquent, la voie intrinsèque.

Les concentrations d'inhibiteurs naturels de la coagulation, comme la protéine C, sont diminuées. La réactivité plaquettaire est augmentée, comme en témoignent les concentrations sanguines accrues de produits libérés par les plaquettes, tels que la bêta-thromboglobuline, le facteur plaquettaire 4 (un inhibiteur de l'héparine) et le thromboxane B2.

Beaucoup de ces altérations sont évidentes avec le diabète de type 1 et de type 2.

L'hyperglycémie semble contribuer à l'état d'hypercoagulabilité du diabète en modifiant la glycation de nombreux composants et par des effets osmotiques sur les plaquettes qui augmentent la réactivité. [216]

L'hyperglycémie à long terme peut affecter les niveaux de facteurs de coagulation et d'autres paramètres impliqués dans la coagulation. Les patients en état d'hypercoagulation ont un risque élevé de thrombose. Les patients DT1 non

contrôlés peuvent développer cette maladie et augmenter le risque de mortalité en raison d'un mécanisme de coagulation anormal.

Des études ont suggéré que l'hyperglycémie peut stimuler les facteurs de coagulation, les plaquettes et la thrombine, ce qui peut entraîner la formation de caillots anormaux. Les patients atteints de DT1 présentaient également une altération de l'agrégation plaquettaire et du processus de fibrinolyse.

Quelques études ont observé des changements dans le profil de coagulation chez les patients atteints de DT1. Dans une étude [219], un total de 75 personnes a été inclus. Il a été divisé en deux groupes : Groupe-I (Témoin) : sujets sains (n=25) et Groupe-II (cas) : patients atteints de DT1 sans aucune complication (n=50), sans traitement médicamenteux qui affecte les facteurs de coagulation et avec au moins 5 ans d'antécédents de DT1.

La quantité de sang requise a été prélevée sur chaque sujet et utilisée pour l'estimation du Fibrinogène, Temps de prothrombine-PT, Rapport international normalisé pour le temps de Quick (INR), temps de céphaline activée-aPTT, et la numération plaquettaire par des méthodes standards.

Une augmentation significative du fibrinogène a été observée dans le groupe II. Des changements significatifs ont été observés dans tous les paramètres par rapport au groupe I et au groupe II. [219]

Tableau 3: Comparaison des niveaux de profil de coagulation entre les patients atteints de DT1 et les témoins [219]

Observation	Group-I (MEAN±SD)	Group-II (MEAN±SD)
Fibrinogen (mg/dL)	307.64±43.10	493.98±38.72*
Prothrombin time (Seconds)	12.46±0.66	10.12±0.45*
International Normalised Ratio (INR) for prothrombin time	1.56±0.05	1.00±0.08*
aPTT (Seconds)	25.00±2.91	22.18±2.27*
Platelet count (Lacs/μL)	2.19±0.68	2.33±0.45

L'étude d'Acang et.al a rapporté une diminution du TP et TCA dans le Diabète [220]. Dans cette étude, des résultats similaires ont également été observés et des taux accrus de fibrinogène ont été observés chez les patients atteints de DT1 par rapport au groupe témoin.

L'étude Collier et.al et Carmassi F et.al a également observé une augmentation des taux de fibrinogène chez les patients diabétiques [221].

Cigdem B et.al ont observé une relation significative entre le DT1 et les modifications du profil de coagulation [222]. Un changement similaire dans le profil de coagulation a été observé dans cette étude chez les patients atteints de DT1.

L'hyperglycémie à long terme peut altérer la fonction plaquettaire et les enzymes impliquées dans le mécanisme de coagulation et des caillots anormaux peuvent se développer. Cela peut augmenter le risque de complications micro et macro vasculaires. La détection précoce et le maintien d'un bon contrôle

glycémique peuvent réduire le risque de mortalité dû aux caillots anormaux chez les patients atteints de DT1.

À partir des observations de cette étude, on peut conclure que les patients souffrant de DT1 depuis plus de 5 ans nécessitent plus de soins médicaux lorsqu'ils utilisent des médicaments qui peuvent influencer le processus de coagulation, car il y a un changement significatif dans le profil de coagulation dans le DT1 par rapport à la population en bonne santé. [219]

➤ **Le diabète et la cascade de la coagulation [216]**

Le fibrinopeptide A (FPA), qui est libéré lorsque le fibrinogène est clivé par la thrombine, a une courte demi-vie dans la circulation. Il est rapidement éliminé par les reins. Des concentrations élevées dans le sang indiquent une activité de la thrombine in vivo. Les personnes atteintes de diabète sucré (types 1 et 2) ont des concentrations accrues de FPA dans le sang et dans l'urine. Les concentrations les plus élevées sont observées chez les personnes atteintes de diabète et de maladie vasculaire cliniquement manifeste.

Les concentrations à l'état d'équilibre des complexes thrombine-antithrombine dans le sang reflètent le taux de formation à l'état d'équilibre de la thrombine. La génération accrue de thrombine observée avec le diabète est susceptible de dépendre, en partie, de l'augmentation de l'activité du facteur Xa.

La thrombine est générée par le complexe prothrombinase qui comprend les facteurs Xa, Va et II et est assemblée sur les membranes phospholipidiques. L'activité de ce complexe est reflétée par les concentrations prédominantes dans le sang du fragment de prothrombine 1+2, un produit de clivage du facteur II (prothrombine). Des concentrations accrues de fragment de prothrombine 1+2

dans le sang sont observées chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, ce qui correspond à un état prothrombotique.

Les patients atteints de diabète sucré ont des concentrations sanguines accrues des facteurs prothrombotiques, du fibrinogène, du facteur de von Willebrand et de l'activité coagulante du facteur VII. Parmi les trois facteurs de coagulation, le fibrinogène était le plus fortement associé au risque de développement de maladies cardiovasculaires.

Contrairement à plusieurs facteurs procoagulants, les élévations des concentrations de fragment de prothrombine 1+2 dans le sang ne sont pas étroitement corrélées à la concentration d'HbA1c.

Une diminution de l'activité des facteurs antithrombotiques dans le sang peut potentialiser la thrombose. Les concentrations dans le sang de la protéine C et l'activité de l'antithrombine sont diminuées avec le diabète. Contrairement aux modifications des concentrations de facteurs prothrombotiques, les concentrations et l'activité modifiées des facteurs antithrombotiques semblent refléter principalement l'état métabolique typique du diabète de type 1 ou de type 2, en particulier l'hyperglycémie. [216]

2. DYSFONCTION ENDOTHELIALE

L'athérosclérose est une cause majeure de la morbidité et de la mortalité des diabétiques. Des anomalies vasculaires sont identifiables bien avant le développement de l'athérosclérose et il est maintenant reconnu que ces anomalies sont liées à une dysfonction de l'endothélium vasculaire.

L'endothélium, qui participe au contrôle de nombreuses fonctions vasculaires, est une cible privilégiée du diabète. Il intervient dans :

- La modulation de la vasomotricité,
- La coagulation,
- Les mécanismes d'adhésion et de migration cellulaires,
- Les processus inflammatoires,
- La perméabilité vasculaire,
- Les mécanismes de remodelage vasculaire,
- L'induction et le développement de la plaque d'athérome.

Le stress oxydant et la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote sont des étapes clés de la dysfonction endothéliale du diabétique, dont une des manifestations est la dépression de la vasodilatation endothélium-dépendante. [223]

➤ Physiopathologie de la dysfonction endothéliale du diabétique

[223]

Le stress oxydant, un élément-clé de la dysfonction endothéliale du diabétique L'augmentation de la production d'anions superoxydes est un fait avéré dans le diabète. Ces anions superoxydes sont produits en excès par les cellules endothéliales, mais également par les monocytes et les cellules musculaires lisses.

Cette production accrue d'anions superoxydes a plusieurs origines :

- ❑ Les NADH/NAD(P)H oxydases membranaires stimulées par l'hyperglycémie, via l'aldose réductase et la protéine kinase C ;
- ❑ Le stress réducteur lié à l'oxydation du glucose qui stimule la xanthine oxydase mitochondriale en même temps qu'il diminue l'action protectrice de la superoxyde dismutase et de la glutathion réductase ;
- ❑ Les produits de la glycation (AGE) qui stimulent des récepteurs cellulaires spécifiques (RAGE) ;
- ❑ L'augmentation d'électrons libres, qui se combinent avec l'oxygène, due à la diminution de la fonction accepteur d'électrons de la NO-synthase.

L'augmentation des radicaux superoxydes active le facteur nucléaire NF-kB et inactive le monoxyde d'azote (NO). Cette stimulation du stress oxydant chez le diabétique est à l'origine d'une cascade d'événements qui résultent de la dépression de la production de monoxyde d'azote et de l'activation du nuclear factor-kB (NF-kB) par les cellules endothéliales.

La dépression de la biodisponibilité du NO peut être diminuée de deux manières par le stress oxydant, soit par diminution de la synthèse, soit par augmentation de l'inactivation. La diminution de la biodisponibilité du NO est responsable d'une dépression de la relaxation des cellules musculaires lisses et de la vasodilatation endothélium-dépendante.

Le NF-kB contrôle une multitude de gènes et a donc des effets nucléaires pléiotropes ; il stimule :

- ❑ La production des cytokines pro-inflammatoires (IL2, IL6, IL8, TNF α), qui en retour stimulent la protéine C réactive (CRP) ;
- ❑ Les molécules d'adhésion cellulaires (ICAM1, VCAM1 et E-sélectine), qui activent l'adhésion des monocytes et des lymphocytes T sur l'endothélium ;
- ❑ Les facteurs de migration cellulaire (MCP1) dans l'intima des vaisseaux ;
- ❑ L'activation de la cyclooxygénase 2 (COX2) et la production de prostaglandine H2 vasoconstrictrice ;
- ❑ Surtout, la synthèse de l'angiotensinogène cellulaire (et la production d'angiotensine II endogène qui en résulte), et de l'ARN messenger des récepteurs AT1, ce qui accroît le nombre des récepteurs membranaires. [223]

Le diabète altère la fonction des cellules endothéliales **et** favorise ainsi un état prothrombotique . Le diabète sucré augmente l'expression des molécules d'adhésion. Ainsi, en plus des concentrations accrues de facteur de von Willebrand, les concentrations de molécule d'adhésion cellulaire vasculaire et de la E-sélectine sont augmentées avec le diabète. Leur expression accrue peut accélérer l'athérosclérose et l'inflammation de la paroi vasculaire qui contribue au développement des lésions.

L'oxyde nitrique (NO) est un puissant vasodilatateur dérivé des cellules endothéliales qui inhibe l'agrégation plaquettaire. La glycation de l'oxyde nitrique synthase (NOS) diminue la production d'oxyde nitrique. L'activité de la NOS est diminuée et les concentrations de nitrate et de nitrite dans le sang et l'urine sont réduites chez les personnes diabétiques. Ainsi, les mécanismes de dilatation vasculaire et l'inhibition de l'activation plaquettaire sont altérés. Des diminutions concordantes de la production de prostacycline (PGI₂) par l'endothélium vasculaire favorisent également l'activation plaquettaire.

Les anomalies des parois des vaisseaux associées au diabète contribuent sans aucun doute à la thrombose. L'endothélium vasculaire est responsable du maintien d'un environnement local anticoagulant dans des conditions physiologiques. C'est une source d'élaboration locale de t-PA, de prostacycline, de PCa et de protéine S, parmi de nombreux autres médiateurs.

Les anomalies endothéliales sont importantes dans le diabète et ont été fortement impliquées dans la vasodilatation altérée qui est maintenant bien reconnue et dans l'augmentation de l'adhésion et de l'activation des plaquettes et de la cascade de coagulation.

Les concentrations accrues de facteur de von Willebrand dans le diabète reflètent vraisemblablement une élaboration accrue par l'endothélium. Ils stabilisent le facteur de coagulation VIIIa.

Les produits finaux de glycation avancés dans les parois des vaisseaux et les concentrations modifiées de molécules d'adhésion et de sélectines peuvent jouer un rôle dans les interactions entre les surfaces lumineales des vaisseaux malades, les plaquettes, la cascade de coagulation et le système fibrinolytique du diabète. [216]

L'effet bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion mis en évidence dans de nombreuses études, qui montrent une réduction significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, pourrait en partie être lié à une diminution de la production NAD(P)H-dépendante de radicaux superoxydes. Une part des effets bénéfiques des statines pourrait également être liée à un effet antioxydant, mais aucune preuve directe démontrant que ces effets bénéfiques soient dus à un effet antioxydant n'a été apportée.

In fine, l'hyperglycémie à elle seule étant un stimulus direct du stress oxydant, le contrôle strict de la glycémie doit rester le premier objectif thérapeutique puisque celui-ci est un des meilleurs garants de l'amélioration de la fonction endothéliale et probablement de la prévention des événements cardiovasculaires chez les diabétiques. En effet, même si l'adjonction d'un antagoniste du système rénine-angiotensine et d'une statine a prouvé son efficacité, celle-ci est conditionnée par le contrôle du diabète. [223]

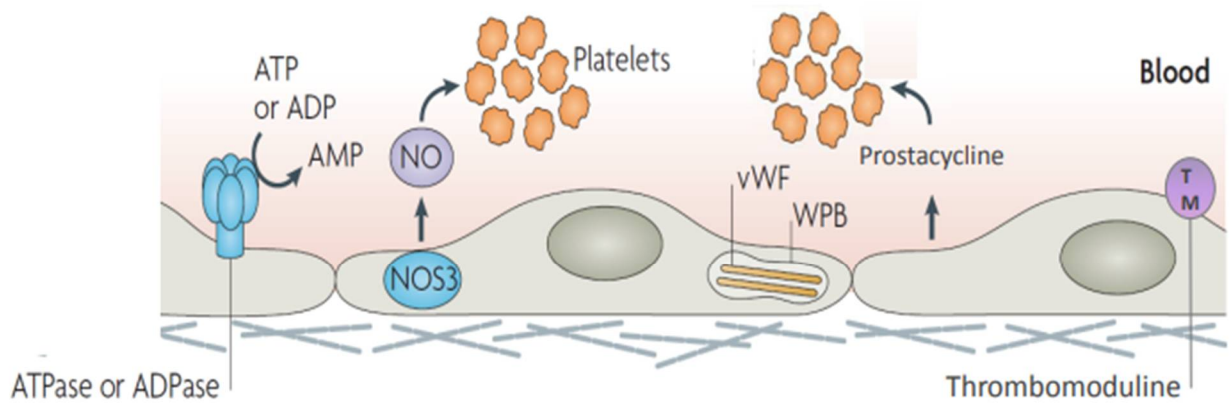
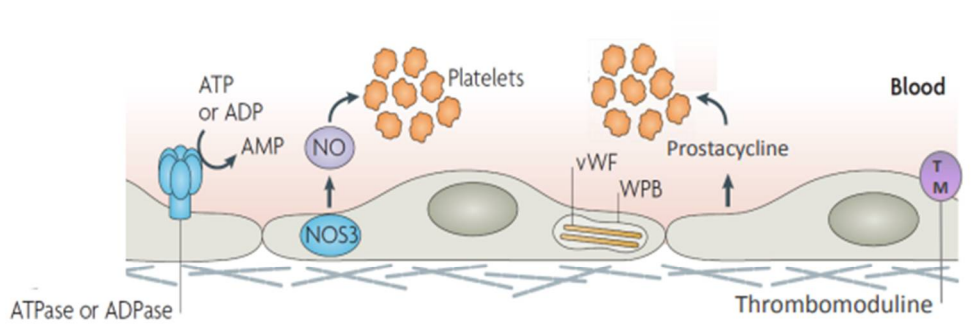


Figure 12: L'endothélium maintient le sang fluide à l'état physiologique [217]



Diabète

↘ NO
 ↘ Sensibilité au NO
2009, Schneider, Diabetes Care

↘ Synthèse PGI₂
 ↘ Sensibilité à la PGI₂
2009, Schneider, Diabetes Care

↗ vWF

↗ Thrombomoduline

Figure 13 [217] : Les anomalies endothéliales au cours du diabète

3. ACTIVATION DE LA COAGULATION ET ALTERATION DE LA FIBRINOLYSE DANS LE DIABETE

En plus de l'activation cellulaire, le diabète est associé à un état prothrombotique caractérisé par un nombre important de changements dans la balance de facteurs procoagulants et fibrinolytiques, tant au niveau de leur concentration que de leur activité.

Il existe de nombreuses études montrant que plusieurs facteurs de la coagulation ainsi que l'activité du FT sont augmentés chez les patients diabétiques. De plus, ces taux élevés de thrombine et de fibrinogène altèrent la structure du caillot, résultant en un réseau de fibrine plus dense, plus résistant à la fibrinolyse et associé à une augmentation du risque cardiovasculaire.

L'amélioration du contrôle glycémique permet d'abroger cet effet. D'une manière similaire, un changement de structure du caillot est également observé à cause de la glycation du fibrinogène, qui peut être modulée par un meilleur contrôle glycémique.

Une glycation accrue du plasminogène a été observée dans le diabète par rapport à un groupe témoin sain. Cette modification diminue l'activité spécifique de la plasmine et réduit ses propriétés profibrinolytiques. [224]

3.1. La balance altérée de facteurs procoagulants et anticoagulants

Tableau 4: Changements des facteurs de coagulation, de ses inhibiteurs et des protéines fibrinolytiques/antifibrinolytiques dans le diabète [224]

Facteurs de coagulation	Effet du diabète
Facteur tissulaire	Augmenté
Fibrinogène	Augmenté
Prothrombine	Augmentée
Facteur V	Inchangé/Augmenté
Facteur VII	Augmenté
Facteur VIII	Augmenté
Facteur X	Inchangé/Augmenté
Facteur XI	Augmenté
Facteur XII	Augmenté
Antithrombine	Augmentée mais activité fonctionnelle diminuée
Protéine C	Diminuée
Protéine S	Diminuée
TFPI	Diminué
TAFI	Augmenté
Viscosité du sang	Augmentée
Microparticules pro coagulantes	Augmentées
F1 + 2	Augmenté
D-dimères	Augmentés
Réactivité plaquettaire	Augmentée
La synthèse du thromboxane	Augmentée [216]
Facteur de von Willebrand	Augmenté [216]
L'activité de la thrombine	Augmentée (suggérée par une augmentation du fibrinopeptide A) [216]
La sulfatation de l'héparine endogène	Diminuée [216]
L'AMP cyclique plaquettaire	Diminuée [216]
La GMP cyclique plaquettaire	Diminuée [216]
Concentrations d'alpha2-antiplasmine	Augmentées [216]

3.2. Propriétés du caillot de fibrine chez les patients diabétiques

Le diabète de type 1 est associé à une progression accélérée de l'athérosclérose et à un risque accru de maladie cardiovasculaire prématurée (MCV).

Le fibrinogène plasmatique est un marqueur indépendant des MCV et des taux élevés ont été observés chez les patients atteints de diabète de type 1. Après la génération de thrombine, le fibrinogène est clivé en monomères, qui polymérisent et forment un réseau réticulé en présence de facteur XIII.

La structure du caillot de fibrine influence la distribution des enzymes lytiques et affecte ainsi le taux de fibrinolyse. Les caillots avec une structure plus dense et moins perméable et avec des brins de fibrine plus fins et plus denses, sont lysés plus lentement que les caillots avec une structure lâche et plus poreuse.

L'étude des propriétés des caillots de fibrine in vitro a des implications cliniques, car des caillots plus serrés et plus compacts se forment chez les personnes atteintes de MCV ou d'affections associées à un risque cardiovasculaire accru.

Les patients atteints de diabète de type 1 ont une glycation accrue du fibrinogène, ce qui peut influencer la polymérisation et la dégradation du caillot de fibrine. [225]

En effet, une étude précédente a montré une perméabilité réduite du caillot de fibrine chez les patients atteints de diabète de type 1 par rapport aux témoins sains [226].

L'amélioration du contrôle glycémique grâce au traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline chez ces patients est associée à des caillots de fibrine plus perméables [227].

Une autre étude [225] a été menée chez des patients atteints de diabète de type 1 âgés de 20 à 70 ans et sans aucun antécédent de maladie macrovasculaire pour évaluer les propriétés du caillot de fibrine et leur relation avec les complications microvasculaires.

Les relations entre les propriétés du caillot de fibrine in vitro et les maladies macrovasculaires sont bien connues. Cette étude a démontré que les complications microvasculaires du diabète de type 1 sont également associées à des concentrations de fibrinogène plus élevées, à des propriétés de caillot de fibrine plus prothrombotiques, qui sont plus denses et moins perméables avec un temps de lyse du caillot prolongé in vitro.

Ils ont constaté que la perméabilité du caillot de fibrine est principalement déterminée par la concentration de fibrinogène. De plus, ces changements étaient plus prononcés chez les patients présentant de multiples complications microvasculaires. [225]

Ces résultats concordent avec les résultats d'études antérieures montrant que les concentrations de fibrinogène chez les patients atteints de diabète de type 1 sont principalement augmentées chez les patients présentant des complications microvasculaires modérées et sévères [228,229,230], puisque la concentration de fibrinogène est le prédicteur le plus important des propriétés du caillot de fibrine in vitro. [225]

4. GESTION DE L'ETAT PRO-THROMBOTIQUE DANS LE DIABETE

En raison de l'état prothrombotique et du risque cardiovasculaire accru chez les patients diabétiques, la nécessité d'un traitement antiplaquettaire et anticoagulant est bien reconnue, mais les stratégies thérapeutiques optimales restent controversées.

De plus, un contrôle optimisé glycémique et lipidique et une perte de poids atténuent davantage l'état pro-thrombotique dans le Diabète. [200]

4.1. Médicaments antiplaquettaires

Les plaquettes du patient diabétique jouent un rôle primordial dans l'incidence élevée des événements thrombo-ischémiques du fait de leur activité mais aussi de leur moindre réponse au traitement antiplaquettaire, en particulier aux deux traitements fondamentaux actuels : l'aspirine et le clopidogrel. [231]

- ❑ **L'aspirine** inhibe la production du thromboxane A₂ en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire.
- ❑ Les thiéno-pyridines (ticlopidine qui n'est plus utilisé actuellement, **clopidogrel**, **prasugrel**), et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (**ticagrelor**) développées plus récemment qui antagonisent la voie de l'adénosine diphosphate (ADP) en bloquant le récepteur à l'ADP (récepteur purinergique P₂Y₁₂). [232]

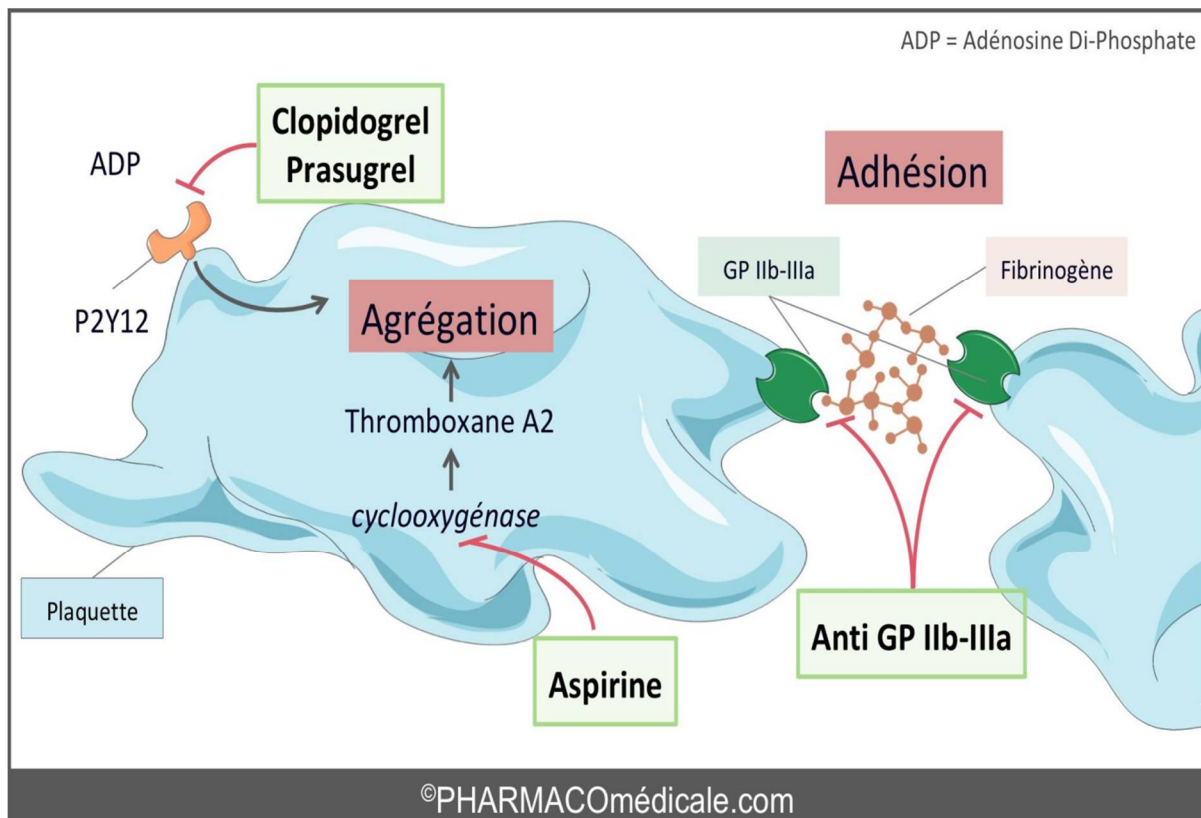


Figure 13 [232] : Mécanismes d'action des antiagrégants plaquettaires

➤ Diabète et Aspirine :

Les diabétiques ne tirent pas un bénéfice de l'aspirine du même ordre que celui obtenu dans la population générale. L'explication qui prévaut n'est pas celle de la mauvaise observance qui n'est pas différente chez les diabétiques et les non-diabétiques. Il semble que ce soit dû au fait que les plaquettes des patients diabétiques se caractérisent par une hyperactivabilité qui se traduit par un turn-over plaquettaire accéléré.

L'accélération de la génération de nouvelles plaquettes fait qu'une part importante du pool de plaquettes circulantes se renouvelle au cours du nyctémère. Les plaquettes générées après que la prise d'aspirine a exercé son

effet acétylant sont jeunes, hyperactives et non inhibées. Quand cette fraction de plaquettes non acétylées dépasse le tiers des plaquettes circulantes, elles sont capables d'entraîner les autres plaquettes (même celles déjà acétylées) dans une réaction thrombotique normale.

Cela explique, que chez un pourcentage significatif de patients coronariens, la prise d'aspirine a bien l'effet antiplaquettaire immédiat attendu mais, après quelques heures, l'aspirine n'exerce plus cette activité et cette absence de protection durable sur le nyctémère participe à expliquer les récurrences thrombotiques artérielles. [231]

En raison de la demi-vie relativement courte de l'aspirine dans le plasma, l'activité de la COX-1 dans les plaquettes nouvellement libérées n'est pas inhibée par le régime d'aspirine à faible dose une fois par jour.

En conséquence, des études préliminaires ont rapporté que la durée de suppression de la COX-1 plaquettaire par l'aspirine à faible dose peut être raccourcie en raison d'un renouvellement plaquettaire accru, en particulier chez les patients atteints de Diabète.

L'accélération du renouvellement plaquettaire a été proposée comme mécanisme potentiel soulignant l'efficacité plus faible que prévu du traitement à faible dose d'aspirine chez les patients diabétiques.

De façon intéressante, les plaquettes nouvellement formées expriment à la fois la COX-1 et la COX-2. Alors que la COX-1 plaquettaire est très sensible à l'aspirine à faible dose (75-100 mg), la COX-2 nécessite un dosage analgésique/anti-inflammatoire plus élevé.

Ainsi, on pourrait émettre l'hypothèse qu'une proportion accrue de plaquettes positives pour la COX-2 pourrait favoriser la génération de TX insensible à l'aspirine dans les milieux cliniques associés à un renouvellement plaquettaire accru, y compris le Diabète. [215]

Henry et al. ont démontré qu'un traitement antiplaquettaire donné une fois par jour ne fournit pas un effet antiplaquettaire 24 heures sur 24 chez les patients diabétiques. Dans leur étude, les patients présentant un diabète et des marqueurs inflammatoires élevés avaient une perte d'efficacité de l'aspirine temps-dépendante [233].

Dans une autre étude, Dichiare et al. ont également constaté que les patients diabétiques atteints d'une maladie coronarienne sous-jacente avaient une réactivité plaquettaire sous traitement plus élevée et une augmentation de l'agrégation induite par le collagène et l'ADP [234]. Par ailleurs, cette hyperréactivité plaquettaire persistante sous traitement est fortement associée à des événements cardiovasculaires ischémiques récurrents. [224]

Le turnover plaquettaire est augmenté chez les patients diabétiques par rapport à la population saine, ce qui pourrait expliquer en partie ce moins bon effet antiplaquettaire de l'aspirine. Néanmoins, Dillinger et al. [235] ont démontré qu'une prise d'aspirine deux fois par jour permettait d'être plus efficace biologiquement qu'une seule prise par jour indépendamment du turnover plaquettaire, démontrant que d'autres mécanismes que le turnover plaquettaire sont également en jeu pour expliquer la meilleure efficacité de l'aspirine en deux prises par jour chez les patients diabétiques. [224]

➤ Diabète et Clopidogrel

Pour les bloqueurs des récepteurs à l'ADP, il a été montré que le clopidogrel était associé à une grande variabilité inter-individuelle d'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'inhibition suboptimale de l'agrégation plaquettaire chez les sujets diabétiques pourrait également être expliquée en partie par des anomalies pharmacocinétiques du métabolite actif.

Par ailleurs, une étude a démontré que la concentration maximale de métabolite actif après dose de charge de clopidogrel chez le sujet diabétique ainsi que sa concentration moyenne étaient significativement plus faible comparé aux sujets non diabétiques.

De plus, les plaquettes des patients diabétiques sont caractérisées par une altération de la voie de signalisation de P2Y12. Il est donc logique que les études cliniques aient démontré une supériorité des nouveaux inhibiteurs de P2Y12 sur le clopidogrel chez les patients diabétiques.

L'efficacité du clopidogrel chez les patients diabétiques apparaît moins régulière que chez les patients non diabétiques. Dans cette relative moindre efficacité du clopidogrel chez le patient diabétique, l'augmentation du turn-over plaquettaire peut jouer un rôle du fait de la génération de nouvelles plaquettes dont les récepteurs n'ont pas été inhibés pendant la période où le métabolite actif du clopidogrel était biologiquement disponible.

Le clopidogrel est une prodrogue qui doit d'abord être absorbée puis ne pas être catabolisée par les activités digestives et circulantes ; enfin, une fraction modérée (aux alentours de 15 %) de la molécule disponible suit un schéma métabolique assez complexe dans lequel interviennent plusieurs enzymes.

La part la plus importante (80 à 90 %) de la molécule est dégradée par les estérases du clopidogrel. Or, une des caractéristiques métaboliques du diabétique est de présenter une augmentation des activités estérasiques. On comprend donc que, chez les diabétiques, la part dégradée de la molécule absorbée va être plus importante.

La conduite thérapeutique peut alors être :

- ❑ Augmentation de la dose de clopidogrel de façon à obtenir une quantité plus importante de molécule présentée à la voie métabolique ;
- ❑ Utilisation d'antiplaquettaires ne passant pas par la voie des estérases.

Parmi les nouveaux antiplaquettaires agissant comme inhibiteurs de la voie de l'ADP, à côté du clopidogrel, apparaît le prasugrel qui utilise la voie des estérases non pas pour cataboliser la molécule mais pour participer à la génération du métabolite actif.

Parmi les nouvelles molécules, le ticagrélol est directement actif, donc ni métabolisé ni catabolisé par les estérases, ce qui explique qu'il ait une efficacité du même ordre dans les populations diabétiques comme dans les populations non diabétiques.

En pratique la meilleure compréhension de l'efficacité différentielle des antiplaquettaires chez les diabétiques comparativement aux non-diabétiques devrait dans les années à venir modifier les habitudes thérapeutiques dans cette population de patients. [231]

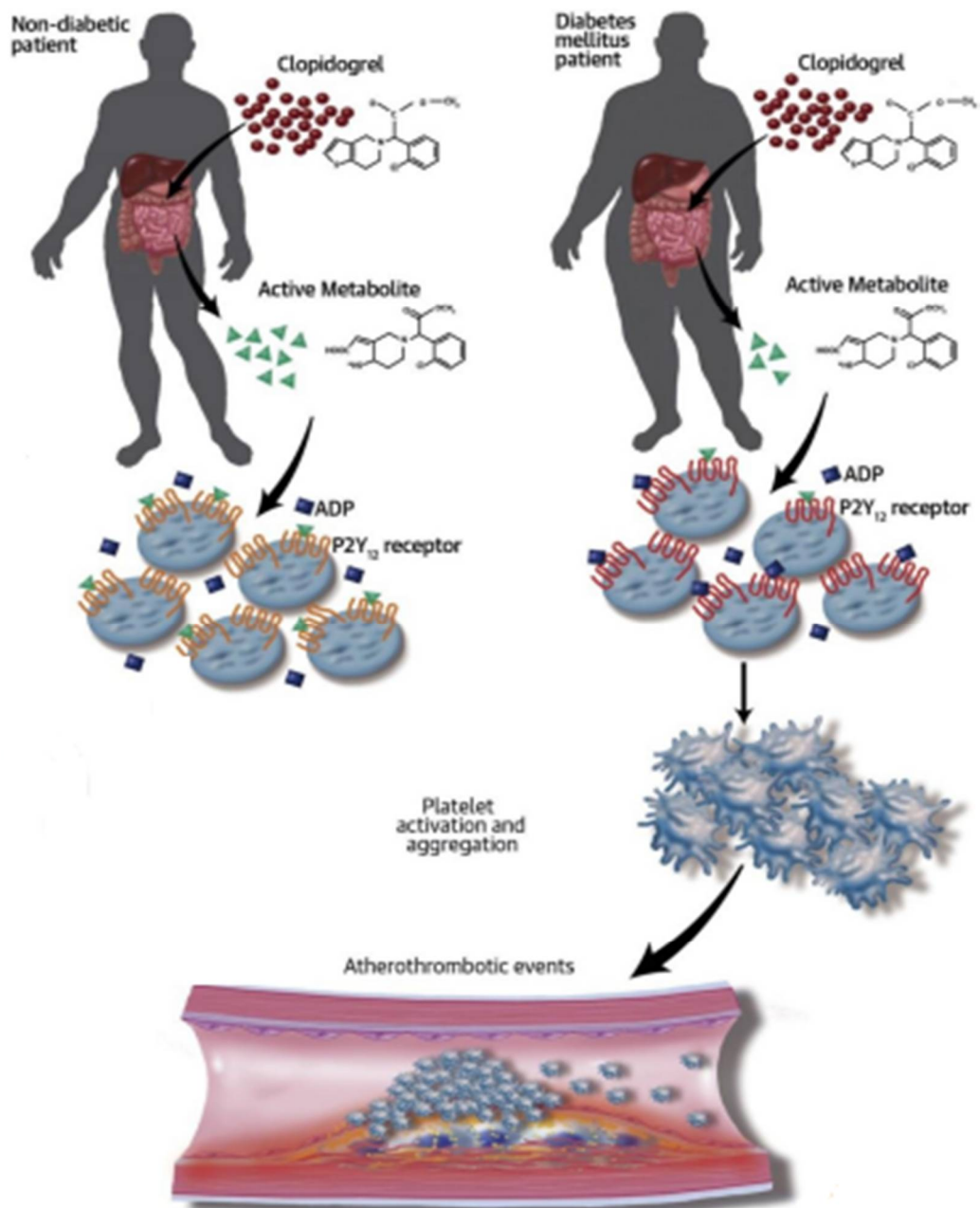


Figure 14: La résistance au Clopidogrel chez le patient diabétique [217]

4.2. Médicaments anticoagulants

Actuellement, les anticoagulants tels que les inhibiteurs de la thrombine ou les agents anti-Xa ne sont recommandés chez les patients diabétiques qu'en cas de complications, par exemple une thrombose ou un risque élevé de tendance thrombotique (par exemple, la fibrillation auriculaire).

La Warfarine inhibe de manière non spécifique la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation en inhibant les complexes de vitamine K époxyde réductase. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ciblent la thrombine ou le facteur Xa et exercent des activités anticoagulantes spécifiques.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité et l'innocuité des AOD et de la Warfarine chez des patients à haut risque de maladies thrombotiques. Chez les individus avec et sans Diabète, le Rivaroxaban, un inhibiteur spécifique du FXa, est associé à un risque plus faible d'embolie systémique et d'hémorragie majeure que la Warfarine.

Le Rivaroxaban à faible dose a également réduit l'activation plaquettaire et l'inflammation via l'inhibition de la liaison du FXa aux récepteurs activés par les protéases sur les surfaces plaquettaires, améliorant éventuellement l'état pro-thrombotique chez les patients diabétiques sans indication d'une dose complète d'anticoagulant.

Les patients sous Apixaban, un autre inhibiteur du FXa, ont présenté 30 % moins d'hémorragies que ceux exposés à la Warfarine.

L'inhibiteur de la thrombine Dabigatran conduit également à une réduction plus puissante des événements emboliques chez les personnes atteintes de diabète que la Warfarine, sans augmenter le risque d'hémorragie. Ces études

suggèrent que les AOD pourraient constituer des alternatives plus puissantes et plus sûres à la Warfarine pour le traitement anticoagulant chez les patients atteints de Diabète. [200]

4.3. Optimisation du métabolisme

4.3.1. Contrôle de la glycémie

Plusieurs agents hypoglycémiantes exercent des effets anticoagulants indépendants du glucose chez les patients atteints de Diabète. L'atténuation du dysfonctionnement de la coagulation passe par l'amélioration de la résistance à l'insuline, de la fonction endothéliale, de la réaction inflammatoire et du stress oxydatif.

L'insuline inhibe l'agrégation plaquettaire en induisant la génération d'AMPc et en réduisant les taux de calcium intracellulaire.

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose 2 (SGLT-2) sont également des médicaments hypoglycémiantes ayant des effets cardiovasculaires bénéfiques. Ces médicaments soulagent directement la dysfonction endothéliale liée au Diabète, l'un des principaux modulateurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Une étude récente sur des cellules endothéliales humaines a démontré que l'empagliflozine et la dapagliflozine restaurent la biodisponibilité du NO, qui est un facteur anticoagulant inhibant l'agrégation plaquettaire. [200]

4.3.2. Perte de poids

L'alimentation, l'exercice et la chirurgie bariatrique sont des thérapies courantes de perte de poids, et leurs effets antithrombotiques ont également été explorés.

La chirurgie de pontage gastrique a réduit d'un tiers l'activité de génération de thrombine après six mois, ce qui est partiellement médié par une perte de poids significative ($27,4 \pm 0,7$ kg) et une amélioration du métabolisme glucose-lipide. La combinaison de la chirurgie avec un entraînement physique supervisé a encore amélioré la coagulation et les bénéfices métaboliques.

Une légère réduction de poids (à moins de 5 kg) induite par des exercices de loisir et une modulation alimentaire n'a pas réussi à réduire les marqueurs thrombogéniques chez les sujets en surpoids/obèses, suggérant que l'influence de la perte de poids sur la coagulation pourrait être déterminée par l'étendue de la perte de poids. [200]

4.3.3. Thérapie hypolipémiante

Les fonctions anticoagulantes des hypolipémiants ont été décrites : le traitement par statines a conduit à des réductions du risque thrombotique et de l'activité plaquettaire chez les patients atteints de Diabète.

Par exemple, les fibrates et l'ézétimibe ont atténué l'hypercoagulabilité chez les patients présentant une altération du métabolisme du glucose, probablement due à des effets hypolipémiants et anti-inflammatoires.

Les agents hypolipémiants ont également réduit directement les niveaux d'expression de plusieurs facteurs de pro-coagulation, par exemple le FT et la P-sélectine, inhibant ainsi la génération de thrombine. [200]

Partie 5.
Les leucocytes
diabétiques



1. CARACTERISATION DES LEUCOCYTES CIRCULANTS DANS LE DIABETE DE TYPE 1

La numération leucocytaire est un marqueur inflammatoire et est communiquée avec dysfonction endothéliale, résistance à l'insuline, métabolisme incomplet du glucose et perte de fonction des cellules bêta chez les patients diabétiques.

Une augmentation significative de la numération leucocytaire chez les enfants atteints de DT1 par rapport à leurs témoins sains est cohérente avec les résultats mentionnés par Bulum et al. [236]

Les leucocytes sont hyperactifs dans le DT1 et leur interaction avec les PLT peut entraîner une hyperactivité des PLT et des complications microvasculaires. [199]

Les résultats d'une autre étude ont montré un nombre de globules blancs qui était plus faible chez les enfants atteints de diabète de type 1 par rapport à leurs pairs en bonne santé et une corrélation positive significative entre les globules blancs et l'HbA1c. [238]

La valeur moyenne des globules blancs qui s'est avérée plus faible chez les enfants diabétiques, soutient une implication générale du système immunitaire inné dans la pathogenèse du diabète de type 1. Des résultats similaires liés au nombre inférieur de leucocytes dans le diabète de type 1 ont été rapportés par Harsunen et al. [237]

De tous les globules blancs, les neutrophiles sont les plus impliqués dans la pathogenèse du diabète de type 1 ; ainsi, le nombre de globules blancs se modifie principalement en raison d'une altération du nombre de neutrophiles.

Les premières études ont montré que les patients diabétiques de type 1 avaient un nombre plus élevé de globules blancs, principalement des nombres de neutrophiles que les témoins, et une augmentation du nombre de neutrophiles était corrélée à un risque accru de complications cardiovasculaires.

Cependant, des études plus récentes ont montré que le nombre de neutrophiles circulants et les globules blancs étaient par conséquent diminués chez les patients atteints de diabète de type 1 et les sujets sains positifs aux auto-anticorps, ce qui pourrait être associé à une auto-immunité cellulaire spécifique. Un nombre inférieur de neutrophiles entraîne une diminution du nombre total de globules blancs. [238]

Il a été proposé que les lymphocytes T CD8+ autoréactifs n'apparaissent que chez les patients atteints de diabète de type 1. Pour cette raison, les lymphocytes T CD8+ autoréactifs peuvent servir de marqueur lié au diabète de type 1.

Une étude a montré qu'au cours de la première année après la manifestation du diabète de type 1, les concentrations de peptide C stimulées par le glucagon étaient négativement corrélées avec les cellules T CD8+, ce qui correspond à une augmentation du nombre de cellules T cytotoxiques et à une détérioration de la fonction des cellules β . De plus, les cellules T CD4+ et les cellules Th CD4+ 25+ activées étaient corrélées positivement avec le peptide C, suggérant une régulation protectrice améliorée due à la réponse CD4+ Th chez les patients ayant une capacité sécrétoire préservée.

À 5 ans après le diagnostic de type 1, les neutrophiles se sont associés positivement au peptide C. De façon intéressante, le nombre de neutrophiles était plus faible chez les patients diabétiques de type 1 que chez les patients

diabétiques de type 2, conformément à une autre publication rapportant une diminution des neutrophiles circulants due à une augmentation des neutrophiles infiltrant le pancréas chez les patients atteints de diabète de type 1.

Bien que la numération des monocytes n'ait pas non plus été affectée dans cette étude, le pourcentage plus faible de macrophages CD11c+ peut refléter leur accumulation dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, où il a été démontré que ces cellules produisent des cytokines pro-inflammatoires et médient la résistance à l'insuline.

Cette étude a également révélé que les cellules T CD8+ et les cellules Treg CD8+CD25++ sont plus faibles 5 ans après le début du diabète de type 1. La destruction et l'altération fonctionnelle des cellules β sont généralement plus rapides chez les patients atteints de diabète de type 1 que de type 2. Il est à noter que les lymphocytes T CD8+ sont considérés comme des déclencheurs importants de la destruction des cellules dans le diabète de type 1.

Après 5 ans de diabète, le pourcentage de lymphocytes T CD8+ présentait des relations avec le glucose, les lipides et l'inflammation, ce qui pourrait résulter d'un processus immunitaire en cours accompagnant les niveaux inférieurs de peptide C lors du diagnostic de diabète de type 1.

D'autre part, le pourcentage de lymphocytes T CD8+ n'était plus corrélé avec la concentration de peptide C stimulée par le glucagon dans le diabète de type 1, ce qui peut être dû à la capacité sécrétoire globale plus faible de la cellule à 5 ans de durée de la maladie. [239]

2.POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

Les neutrophiles, produits dans la moelle osseuse à partir de myéloblastes, après une maturation de 14 jours dans la moelle osseuse, les neutrophiles sont libérés dans le sang, où ils circulent sous forme de cellules dormantes. Lorsqu'ils sont activés, les neutrophiles sont les premières cellules à être recrutées aux emplacements de l'inflammation et constituent la première ligne de défense.

En tant qu'élément important de la réponse inflammatoire, les neutrophiles dirigent et guident la réponse immunitaire innée en s'engageant dans des interactions complexes avec les macrophages, les cellules tueuses naturelles, les cellules dendritiques et par des échanges avec la plupart des médiateurs effecteurs cellulaires.

De plus, les neutrophiles sont impliqués dans l'activation, le recrutement, la programmation et la modulation des cellules immunitaires innées et adaptatives, et peuvent contribuer à l'initiation de l'immunité spécifique des cellules T et B par le biais de médiateurs solubles ou par contact direct cellule-cellule. [1]

2.1. Comptes et fonctions des neutrophiles

Les premières études ont montré que les patients diabétiques de type 1 avaient un nombre de neutrophiles plus élevé que les témoins, et une augmentation du nombre de neutrophiles était corrélée à un risque accru de maladie vasculaire (le tableau 5 répertorie les modifications du nombre de neutrophiles).

Il a été conclu que des niveaux accrus de neutrophiles circulants pourraient être causés par un enrôlement immodéré de la moelle osseuse et/ou le retour de cellules marginalisées dans la circulation sanguine.

Cependant, d'autres études ont montré que le nombre de neutrophiles circulants diminuait chez les patients atteints de diabète de type 1 et les sujets sains positifs aux auto-anticorps, ce qui pourrait être associé à une auto-immunité spécifique des cellules bêta.

Le nombre réduit de neutrophiles sanguins dans le diabète de type 1 pourrait être le résultat d'un rendement et d'une maturation anormaux des neutrophiles, d'une consommation ou de dommages périphériques et d'une rétention tissulaire. Il a été suggéré que les neutrophiles confinés dans le pancréas devraient expliquer la diminution des neutrophiles sanguins.

L'écart dans les altérations du nombre de neutrophiles de différentes études pourrait résulter des découvertes de différents stades de diabète ou de différents groupes ethniques. D'autres investigations sont nécessaires pour expliquer la variance des changements du nombre de neutrophiles, et une étude plus complète et longitudinale pourrait clarifier la différence.

Il a également été rapporté que les fonctions des neutrophiles changeaient à différentes étapes du diabète de type 1. Des études cliniques et des données expérimentales sur des modèles animaux ont clairement montré que des défauts constants dans la chimiotaxie des neutrophiles, l'adhésion et les activités microbicides (tableau 5). Cependant, la littérature est contradictoire en ce qui concerne les autres fonctions de défense de l'hôte des neutrophiles, notamment l'activité d'éclatement oxydatif, la migration, la phagocytose et l'apoptose.

Les fonctions modifiées des neutrophiles peuvent être causées par une expression régulée à la hausse des molécules d'adhésion, des récepteurs régulés à la baisse, une altération de la signalisation calcique et des activités anormales des adénosine triphosphate synthases sur les neutrophiles.

Bien que le taux d'apoptose des neutrophiles soit significativement corrélé avec les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients atteints de diabète de type 2, la recherche a montré que le taux d'HbA1c et les antécédents d'infection ne semblaient pas affecter les fonctions des neutrophiles chez les patients atteints de diabète de type 1.

Il a été rapporté que les fonctions des neutrophiles pourraient être étroitement liées à l'auto-immunité des cellules bêta, car une diminution significative du nombre de neutrophiles peut être détectée chez les patients diabétiques de type 1 diagnostiqués dans l'année et chez les prédiabétiques, mais pas chez les patients diabétiques de type 1 de longue durée.

Il existe de nombreuses preuves montrant les effets de facteurs environnementaux, tels que l'hyperglycémie et les produits finaux de glycation avancée (AGE) sur les fonctions des neutrophiles. [1]

Tableau 5: Comptes et fonctions des neutrophiles dans le diabète de type 1 auto-immun [1]

Comptes et fonctions des neutrophiles	Altération
<p><u>Comptes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de neutrophiles 	<ul style="list-style-type: none"> • Régulé à la hausse • Régulé à la baisse
<p><u>Fonctions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chimiotaxie • Adhésion • Activités microbicides • Activité d'éclatement oxydatif • Migration • Phagocytose • Apoptose 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de changement • Régulé à la baisse • Régulé à la baisse • Régulé à la baisse • Régulé à la hausse • Régulé à la hausse • Régulé à la baisse • Régulé à la baisse • Pas de changement • Régulé à la baisse • Régulé à la hausse

2.2. Molécules effectives dérivées de neutrophiles

2.2.1. Produits de dégranulation [1]

Les neutrophiles sont des cellules sophistiquées qui communiquent avec leur environnement en délogeant et en libérant divers types de granules et de vésicules, tels que les granules azurophiles, les granules spécifiques, les granules de gélatinase et les vésicules de sécrétion.

Normalement, une variété de protéases, formées au cours du processus de maturation des neutrophiles, sont stockées intracellulairement dans des granules et pourraient être libérées dans l'espace extracellulaire après l'activation et la dégranulation des neutrophiles. Il a été suggéré que les protéases des neutrophiles présentent une activité sous forme liée à la membrane et forme soluble, cette dernière agissant de manière extracellulaire dans le plasma et les tissus.

Parmi ces protéases, l'élastase des neutrophiles et la myéloperoxydase, trouvées dans les granules azurophiles, sont considérées comme relativement spécifiques des neutrophiles.

L'élastase des neutrophiles est capable de dégrader la plupart des protéines de la matrice extracellulaire et des protéines plasmatiques. De plus, l'élastase des neutrophiles peut réguler l'inflammation en divisant différents agents, tels que les cytokines, les chimiokines et les récepteurs de surface cellulaire.

Il a été rapporté que l'élastase plasmatique et totale des neutrophiles augmentait considérablement chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux témoins. Des concentrations élevées d'élastase neutrophile plasmatique peuvent également être considérées comme un marqueur du développement de complications, comme l'angiopathie diabétique et la maladie coronarienne, car elle pourrait contribuer à la progression de la maladie vasculaire.

De plus, des travaux antérieurs ont découvert que les niveaux d'élastase des neutrophiles circulants libérés par les neutrophiles activés étaient positivement associés au nombre et aux titres des autoanticorps contre les antigènes spécifiques des cellules bêta, ce qui suggérait que l'activation des neutrophiles et les activités élevées des protéases pourraient jouer un rôle dans le processus d'auto-immunité des cellules bêta.

Par conséquent, l'élastase des neutrophiles sérique pourrait agir comme un biomarqueur sensible pour la prédiction et le diagnostic précoce du diabète de type 1.

Bien que certaines études aient montré qu'un mauvais contrôle glycémique et métabolique à court terme chez les patients diabétiques de type 2 était corrélé à une concentration plus élevée d'élastase dans le plasma et les neutrophiles, il a été démontré dans plusieurs études que l'augmentation du niveau d'élastase plasmatique des neutrophiles chez les patients diabétiques de type 1 était non lié à l'âge, à la numération leucocytaire, à l'HbA1c, à la glycémie ou à la durée du diabète.

La myéloperoxydase (MPO), un puissant milieu oxydant, est localisée principalement dans les granules primaires des neutrophiles et constitue environ 5% des protéines totales des neutrophiles.

La MPO est pertinente pour le stress oxydatif, car elle catalyse la formation de ROS qui peuvent faciliter l'athérogenèse et altérer les lipides ainsi que les protéines. L'activité de la MPO peut être inhibée chez les patients diabétiques, ce qui entraîne une diminution de l'activité phagocytaire des neutrophiles et augmente ainsi la susceptibilité aux infections.

Il a été démontré qu'aucune différence significative n'a été trouvée dans les valeurs de MPO plasmatique lorsque les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 1 ont été comparés aux témoins. Cependant, une autre étude a révélé que les enfants diabétiques avaient des concentrations sériques de MPO significativement plus élevées que le groupe témoin sain, ce qui peut refléter un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 1.

Que le niveau de MPO soit augmenté ou diminué, il n'y a pas de relations significatives entre la concentration sérique de MPO et la durée du diabète, la valeur HbA1c et le niveau de glucose sanguin réel. [1]

2.2.2. Espèces réactives de l'oxygène [1]

Les ROS, y compris les anions superoxydes, les radicaux hydroxyles et le peroxyde d'hydrogène, sont produits à la suite de l'activité de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase.

Les neutrophiles sont de riches sources d'espèces toxiques de l'oxygène, et l'initiation de l'activité (NADPH) oxydase dans les neutrophiles se produit presque simultanément avec leur dégranulation. Une production accrue de ROS à partir de neutrophiles a été signalée chez des patients diabétiques de type 1 et des modèles de rats.

L'expression élevée de ces substances toxiques non seulement initie la destruction des cellules B pancréatiques, mais prédispose également les patients diabétiques à l'infection en altérant la défense anti-oxydante des neutrophiles.

Il est suggéré que l'augmentation de la production de ROS dans le diabète de type 1 résulte de la glycosylation et de la glyco-oxydation, de la peroxydation

lipidique et de l'activation des plaquettes et des neutrophiles. Il semble que les AGEs soient capables d'augmenter la production de ROS des neutrophiles en régulant positivement la NADPH oxydase et en amorçant les neutrophiles.

Cependant, d'autres chercheurs ont constaté que l'activité des neutrophiles NADPH oxydase in vitro était altérée et que la production de superoxyde était réduite chez les patients diabétiques. Les niveaux élevés de glucose diminuent rapidement les ROS des neutrophiles stimulés, peut-être en supprimant la glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Les résultats contradictoires des niveaux de ROS dans ces études pourraient provenir de patients présentant différents états métaboliques et différentes durées de maladie. [1]

2.3. Neutrophiles et plaquettes [1]

Il a été prouvé que les plaquettes et les leucocytes, dont ces derniers sont constitués de neutrophiles, se régulent et s'influencent mutuellement par contact plaquettes-leucocytes et libèrent des médiateurs effecteurs solubles.

Les plaquettes activées ont favorisé l'activation et le recrutement des neutrophiles en exprimant des sélectines, des cytokines inflammatoires et des chimiokines.

Inversement, les leucocytes apoptotiques et activés peuvent favoriser le recrutement et l'attachement des plaquettes. L'adhésion des plaquettes activées aux leucocytes a été signalée comme étant impliquée dans le développement de l'apparition de thrombose, et les leucocytes apoptotiques peuvent induire une évolution prothrombotique.

Il a été constaté que les patients atteints de diabète de type 1 présentaient une augmentation de l'agrégation plaquettaire-leucocyte et de la diaphonie dans leur sang. La promotion de l'interaction leucocyte-plaquette dans la maladie est probablement causée par des niveaux accrus d'élastase plasmatique, qui peuvent induire une activation plaquettaire et augmenter la production d'importants médiateurs solubles, tels que le facteur d'activation des plaquettes et l'anion superoxyde.

Étant donné que l'interaction entre les leucocytes et les plaquettes relie l'inflammation à la thrombose et pourrait faciliter l'obstruction vasculaire ainsi que l'ischémie tissulaire, une agrégation plaquettaire-leucocyte circulante élevée et une interférence chez les personnes atteintes de diabète de type 1 pourraient contribuer à l'hyperactivité plaquettaire et au développement de complications microvasculaires. Il a également été découvert qu'une augmentation de l'agrégation plaquettaire-neutrophile chez les patients diabétiques pourrait être l'un des facteurs conduisant à des maladies cardiovasculaires graves. [1]

3. LYMPHOCYTES

3.1. Le diabète induit l'apoptose des lymphocytes [240]

L'apoptose est une forme active d'autodestruction cellulaire qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie tissulaire et dans le contrôle des réponses immunitaires chez l'adulte. Cependant, l'apoptose a un côté sombre : si elle est activée au mauvais moment, des cellules cruciales peuvent mourir.

Elle se caractérise par une série ordonnée d'événements qui se déroulent sur une période de temps. La durée nécessaire aux cellules pour subir la mort est généralement définie par les stimuli qui déclenchent l'apoptose (par exemple, glucocorticoïde, ligand Fas, retrait du facteur de croissance), et varie selon le type de cellule.

L'apoptose lymphocytaire joue un rôle important dans le bon fonctionnement immunitaire. Il élimine les lymphocytes en développement qui ne parviennent pas à exprimer un récepteur d'antigène ; assurant ainsi un répertoire fonctionnel de cellules B et T matures, et il maintient la tolérance envers soi en éliminant les lymphocytes avec des récepteurs d'antigènes qui reconnaissent les auto-antigènes.

L'apoptose régule également la taille et la durée des réponses immunitaires. Les lymphocytes activés sont tués lorsqu'une infection est éliminée avec succès. Cependant, lorsque l'apoptose fonctionne mal, les résultats peuvent être désastreux.

Les lymphocytes sont soumis à des points de contrôle de la mort au cours de leur vie pour assurer un bon développement, maintenir l'homéostasie et prévenir les maladies. L'activation, l'expansion clonale et la mort cellulaire

forment la base de la génération d'un répertoire de cellules immunocompétentes qui permet au système immunitaire d'éliminer les antigènes étrangers tout en respectant les autostructures.

À la périphérie, le nombre de lymphocytes est étroitement régulé et, malgré une expansion périodique au cours des réponses immunitaires, reste relativement constant chez les animaux matures. Ceci est accompli en équilibrant la production de cellules nouvellement matures dans la moelle osseuse et le thymus et l'expansion des lymphocytes périphériques avec la mort cellulaire.

Une étude a été menée pour étudier l'occurrence de la fragmentation de l'ADN dans les lymphocytes obtenus de rats diabétiques induits par l'alloxane (40 mg/kg). L'effet du traitement à l'insuline in vivo et in vitro sur la prévention de l'apoptose dans les lymphocytes de rats diabétiques induits par l'alloxane a également été examiné. L'apparition de l'apoptose a également été évaluée dans les lymphocytes sanguins de sujets diabétiques mal contrôlés à l'aide d'un test de fragmentation de l'ADN.

Un certain nombre d'études ont montré que les patients diabétiques ont une leucocytose. Dans la présente étude, le nombre de leucocytes a augmenté mais celui de lymphocytes a diminué chez les patients diabétiques. Cela pourrait jouer un rôle important dans l'altération de la fonction immunitaire et l'incidence élevée des infections chez les patients diabétiques mal contrôlés. La diminution du nombre de lymphocytes est probablement une conséquence clinique de l'apparition de l'apoptose décrite ici.

Plusieurs études ont démontré une corrélation frappante entre la prévalence globale de l'infection et le contrôle métabolique du diabète. Les lymphocytes T périphériques sont non seulement réduits en nombre, mais aussi fonctionnellement altérés. L'apoptose accrue des lymphocytes du frottis sanguin périphérique s'est avérée être associée au diabète, à l'administration de glucocorticoïdes et aux maladies néoplasiques.

Dans cette étude, les lymphocytes périphériques sanguins obtenus à partir de patients diabétiques mal contrôlés présentaient une fragmentation accrue de l'ADN par rapport aux cellules obtenues à partir de patients sains. La fréquence élevée de l'apoptose dans les lymphocytes s'accompagnait d'une réduction du nombre de lymphocytes circulant dans le sang chez les patients diabétiques. Les lymphocytes de rats diabétiques induits par l'alloxane ont également montré une fragmentation accrue de l'ADN par rapport aux cellules des témoins.

L'implication d'une faible insulïnémie dans l'apparition de l'apoptose dans les lymphocytes a également été examinée. Le traitement à l'insuline a nettement réduit la proportion de lymphocytes avec de l'ADN fragmenté chez les rats diabétiques induits par l'alloxane. Parallèlement, il y avait également une forte occurrence de condensation de la chromatine et de formation de bulles. Ces observations appuient fortement la proposition selon laquelle un diabète non contrôlé entraîne la mort des lymphocytes.

Des indications moléculaires pour l'apparition de l'apoptose dans les lymphocytes d'un patient diabétique (acidotique) ont également été obtenues.

Les mitochondries sont de puissants intégrateurs et coordinateurs de la mort cellulaire programmée. La phase d'intégration de l'apoptose est déclenchée en réponse à une phase d'induction qui correspond à une modification de la

perméabilité membranaire mitochondriale (MMP). Ce changement résulte, au moins en partie, de l'ouverture du complexe de pores de transition de perméabilité (PTPC), un complexe multiprotéique mitochondrial.

Cette phase est contrôlée par des oncogènes et des anti-oncogènes de la famille bcl-2. Certaines protéines pro-apoptotiques favorisent une augmentation de la MMP et les membres anti-apoptotiques stabilisent la fonction barrière des membranes mitochondriales.

L'expression de bcl-2, un membre anti-apoptotique de la famille bcl-2, a été significativement diminuée dans les lymphocytes du sujet diabétique acidotique par rapport aux cellules du patient sain.

Ces découvertes, associées à une expression plus élevée des gènes pro-apoptotiques c-myc, p53 et bcl-xS, corroborent grandement la proposition selon laquelle un diabète non contrôlé entraîne la mort des lymphocytes par un mécanisme impliquant les mitochondries et l'expression des gènes.

Une susceptibilité accrue aux infections est bien connue chez les individus diabétiques mal contrôlés. Les anomalies des mécanismes de défense des individus diabétiques mal contrôlés contre une variété d'agents infectieux sont reconnues depuis longtemps. L'incidence d'un groupe reconnu d'infections rares est certainement élevée ou confinée presque entièrement aux patients diabétiques mal contrôlés.

La transformation blastique des lymphocytes T stimulée par la phytohématagglutinine et les taux plasmatiques d'immunoglobulines sont nettement réduits chez les patients non traités atteints de diabète sucré de type 1, un effet inversé par l'administration d'insuline.

De plus, chez les souris diabétiques non traitées, la sécrétion d'IL-4 est nettement réduite, contrairement à la sécrétion d'interleukine-2 (IL-2) et d'interféron-gamma (IFN-gamma) qui n'est pas affectée.

Il est à noter que la fragmentation de l'ADN a été nettement réduite après un traitement à l'insuline in vivo de rats diabétiques induits par l'alloxane. L'ajout d'insuline aux lymphocytes de rats diabétiques induits par l'alloxane en culture pendant 48 h n'a pas pu empêcher le processus d'apoptose.

Les auteurs pensent qu'une fois que la machinerie de l'apoptose est déclenchée par l'état métabolique mal contrôlé induit par l'hypo insulinémie, elle ne peut pas être inversée par l'ajout d'insuline. Ainsi, l'administration d'insuline in vivo peut empêcher le démarrage de l'apoptose lymphocytaire.

Les résultats présentés ici appuient la proposition selon laquelle l'incidence élevée d'infection dans les états diabétiques mal contrôlés peut être associée à une proportion accrue de lymphocytes apoptotiques. [240]

3.2. Le diabète provoque des changements marqués dans le métabolisme des lymphocytes [241]

Une susceptibilité accrue aux infections est bien connue pour se produire dans un état diabétique mal contrôlé. Les maladies infectieuses, en particulier la tuberculose, étaient une cause majeure de décès chez les patients diabétiques avant l'avènement de l'insulinothérapie. Des évaluations critiques du sujet suggèrent que les infections en général sont plus difficiles à éliminer chez l'hôte diabétique.

Chez la souris diabétique, la sécrétion d'interleukine (IL)-4 est nettement réduite, contrairement à la sécrétion d'IL-2 et d'interféron gamma qui n'est pas

affectée. D'autre part, la production d'IL-2, d'IL-6 et d'IL-10 est supprimée en fonction de la dose et du temps par l'élévation des concentrations de glucose. Des niveaux élevés de glucose inhibent également la prolifération des cellules mononucléées périphériques.

Une étude est menée pour examiner l'effet de la condition diabétique sur le métabolisme des lymphocytes. C'est la raison pour laquelle le modèle de diabète induit par l'alloxane a été choisi. Étant donné que le glucose et la glutamine sont essentiels à la fonction lymphocytaire, ils ont étudié si leur métabolisme est modifié dans les lymphocytes obtenus à partir de ganglions lymphatiques mésentériques de rats diabétiques induits par l'alloxane (40 mg/kg de poids corporel).

Ces métabolites sont des carburants majeurs bien connus pour les lymphocytes et jouent un rôle clé dans la biosynthèse de l'ATP, de l'ADN, de l'ARN et des phospholipides. Les activités enzymatiques clés de la glycolyse (hexokinase et phosphofructokinase), de la voie des pentosesphosphates (glucose-6-phosphate déshydrogénase ; G6PDH), du cycle de Krebs (citrate synthase) et de la glutaminolyse (glutaminase dépendante du phosphate) ont été déterminées.

L'activité de l'hexokinase a diminué (20 %) dans les lymphocytes de rats diabétiques par rapport aux témoins. Le diabète a également diminué l'activité de la G6PDH (18 %).

L'activité maximale de la phosphofructokinase, d'autre part, a été augmentée par l'état diabétique (53 %), indiquant que la capacité de glycolyse est nettement supérieure à celle d'oxydation du glucose.

L'activité de la citrate synthase, qui est une enzyme importante du cycle de Krebs était significativement plus faible (40 %) dans les lymphocytes de rats diabétiques, alors que celle de l'activité glutaminase phosphate-dépendante n'était pas modifiée dans les lymphocytes diabétiques.

Le citrate est un inhibiteur allostérique de la phosphofructokinase et sa diminution peut donc expliquer en partie l'augmentation de cette activité enzymatique.

Bien que l'activité de la citrate synthase soit revenue à des niveaux de contrôle après le traitement à l'insuline, la même chose n'a pas été observée pour la phosphofructokinase. Par conséquent, le mécanisme impliqué dans la stimulation de la phosphofructokinase dans ces conditions reste à élucider.

La glutamine est à la fois un substrat oxydant et une source importante d'azote pour la synthèse de novo des nucléotides pyrimidiques et puriques et des sucres aminés dans les lymphocytes. La glutamine est bien connue pour être nécessaire à la fois à la prolifération des lymphocytes et à la production de cytokines.

Ils ont rapporté que l'oxydation de la glutamine était diminuée dans les lymphocytes diabétiques (33%), alors que l'activité de la glutaminase n'était pas modifiée. Bien que cette activité n'ait pas été modifiée, une réduction du transport de la glutamine peut survenir dans les lymphocytes diabétiques entraînant une diminution de l'oxydation de la glutamine.

Comme l'oxydation du glucose et de la glutamine était faible, ils ont cherché à savoir si les acides gras pouvaient être une source importante d'ATP pour les lymphocytes diabétiques. Il est bien connu que d'autres métabolites

peuvent entrer dans le cycle de Krebs via l'acétyl-CoA dans les lymphocytes, par ex. acides gras et corps cétoniques.

Calder et al. ont démontré que les lymphocytes utilisent des acides gras provenant des triacylglycérols en raison de l'activité de la lipoprotéine lipase. Les rats et les patients diabétiques présentent un taux plasmatique élevé d'acides gras libres et de triacylglycérols. Par conséquent, les lymphocytes de rats diabétiques peuvent remplacer le glucose et la glutamine par une augmentation de l'oxydation des acides gras.

L'administration d'insuline in vivo ou ajoutée au milieu de culture a inversé les changements observés dans les lymphocytes fraîchement obtenus.

Les changements dans le métabolisme des leucocytes, bien qu'importants pour leur fonction, ont reçu peu d'attention dans les états immunodéficients, tels que le diabète. Les changements métaboliques rapportés ici démontrent que cela pourrait bien être l'un des mécanismes de l'altération de la fonction immunitaire observée chez les patients diabétiques.

Les résultats présentés ici indiquent que les lymphocytes obtenus à partir de rats diabétiques induits par l'alloxane présentent des changements marqués dans le métabolisme du glucose et de la glutamine.

Une altération de la capacité des lymphocytes à utiliser le glucose et la glutamine pourrait affecter de manière significative leur capacité à répondre aux stimuli immunitaires.

Le rôle important de l'insuline pour le métabolisme des lymphocytes a été confirmé par le fait que le traitement à l'insuline in vivo ou in vitro a inversé la plupart des changements. [241]

3.3. Le diabète peut modifier les propriétés viscoélastiques des lymphocytes [242]

Les propriétés mécaniques des cellules jouent un rôle central dans les caractéristiques vitales des cellules. De nombreuses particularités biophysiques et biologiques sont déterminées par les propriétés viscoélastiques des cellules.

Les lymphocytes sont une petite forme de leucocytes qui peuvent apporter une contribution significative aux réponses immunitaires. Le métabolisme et les processus biologiques naturels au sein de ces cellules changent en raison de certaines maladies telles que le diabète et, par conséquent, on s'attend à voir une altération des propriétés mécaniques de la membrane dans les lymphocytes normaux et diabétiques.

Les propriétés mécaniques des cellules et des tissus ont attiré l'attention de nombreux scientifiques et chercheurs. Il a été démontré que les modifications des caractéristiques mécaniques de la cellule peuvent être l'un des meilleurs critères de diagnostic précoce de nombreuses maladies. De plus, le bon fonctionnement cellulaire est attribué directement aux propriétés mécaniques de ces cellules.

Les propriétés viscoélastiques des lymphocytes diabétiques et normaux ont été analysées et comparées en appliquant des nanoparticules de fer attachées à la membrane cellulaire et en plaçant les cellules dans un champ magnétique avec une certaine fréquence et intensité. Le déplacement membranaire des lymphocytes normaux et diabétiques a été suivi par un logiciel spécial et tracé en fonction du temps.

Ajustant les données expérimentales sur la formulation théorique du modèle viscoélastique linéaire standard, il a été démontré que les lymphocytes diabétiques ont des caractéristiques viscoélastiques significativement différentes. Ces résultats peuvent être importants dans l'évaluation des capacités des lymphocytes diabétiques à remplir leurs tâches de surveillance immunitaire.

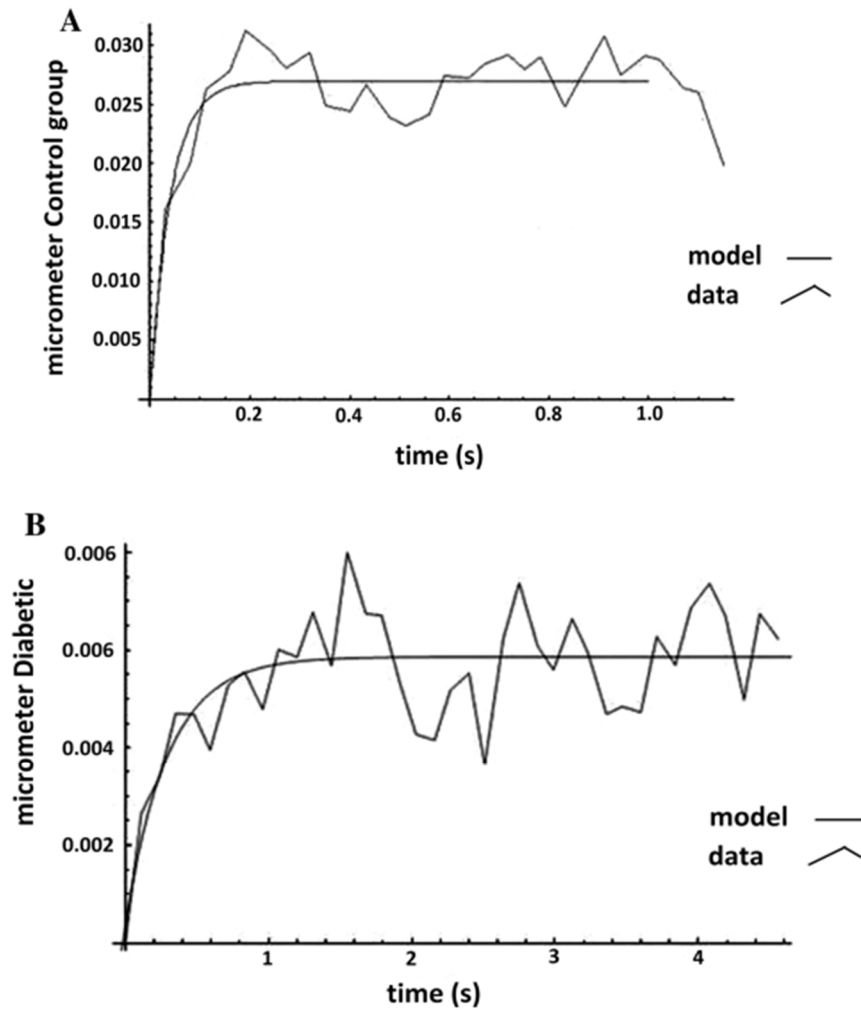


Figure 15 : Déplacement de la membrane par rapport au temps après application du champ magnétique pour les lymphocytes normaux (a) et diabétiques (b) [242].

Dans les deux graphiques, les données expérimentales ont été représentées avec les données théoriques dérivées du modèle viscoélastique standard.

La figure 16 montre les variations expérimentales et théoriques du déplacement en fonction du temps.

La figure 16a représente les courbes de déplacement expérimentales et théoriques par rapport au temps pour un lymphocyte normal et la figure 16b est liée au lymphocyte diabétique. [242]

Les résultats ont démontré que le diabète peut modifier les propriétés mécaniques des lymphocytes. Toute altération physique et chimique à la surface des cellules peut facilement entraîner une intervention dans les fonctions vitales des cellules, un dysfonctionnement du processus d'entrée et de sortie des produits chimiques nécessaires et même un trouble de la sécrétion d'enzymes, de protéines et d'autres substances.

Comme les recherches précédentes ont montré que le diabète peut modifier certains traits essentiels des lymphocytes tels que le taux de métabolisme ou l'apoptose, et aussi en raison des caractéristiques physiques et fonctionnelles interconnectées des cellules, on s'attendait à voir des propriétés mécaniques différentes pour les lymphocytes normaux et diabétiques. Les résultats de cette recherche ont prouvé cette hypothèse.

Il existe des preuves qui démontrent la relation étroite entre les propriétés mécaniques de la membrane des cellules et l'organisation et l'arrangement de leur cytosquelette d'actine. Cela signifie que tout changement dans l'arrangement et l'organisation des fibres d'actine entraînera un changement dans les propriétés mécaniques de la cellule entière.

Des travaux de recherche antérieurs ont montré que le remodelage du maillage filamentaire dynamique est l'un des principaux facteurs influençant les capacités de migration des cellules.

Par conséquent, les caractéristiques mécaniques des cellules, y compris les propriétés viscoélastiques, peuvent être considérées comme l'un des paramètres essentiels qui décrivent la capacité de migration. Ce problème est d'autant plus accentué pour les lymphocytes que leurs tâches de surveillance immunitaire sont étroitement liées à leurs capacités de motilité.

Les résultats de cette recherche montrent une différence significative entre les propriétés viscoélastiques des lymphocytes normaux et diabétiques. Sur la base de la discussion précédente, cela signifie qu'il existe un écart entre certaines caractéristiques d'une importance vitale des lymphocytes normaux et diabétiques, telles que leur capacité de migration et, par conséquent, cela peut compromettre l'efficacité des lymphocytes diabétiques dans les réponses immunitaires.

Par l'hypothèse de considérer l'architecture du cytosquelette comme l'un des principaux facteurs influents sur les propriétés mécaniques totales d'une cellule, nous pouvons associer les changements des propriétés viscoélastiques des lymphocytes diabétiques au mécanisme moléculaire et chimique qui contrôle la structure du cytosquelette.

De nombreuses protéines telles que la famille des ERM (ezrine, radixine, moesine) qui contribuent en tant qu'acteurs au remodelage du cytosquelette peuvent changer en situation diabétique.

Dans cette recherche, les propriétés viscoélastiques des lymphocytes diabétiques ont été étudiées et des différences significatives ont été identifiées. On a compris que les propriétés mécaniques des lymphocytes sains et malades sont différentes en termes de taux de stockage et de dissipation d'énergie.

Alors que la migration cellulaire comprend une flexion et une déformation continue de la membrane, on peut en déduire que les cellules diabétiques ont un schéma de migration différent.

Enfin, alors que la fonction la plus importante des lymphocytes nécessite leur mouvement facilité, les cellules diabétiques semblent avoir des problèmes dans l'accomplissement de leurs tâches. [242]

4. ALTERATIONS FONCTIONNELLES ET METABOLIQUES DES MONOCYTES [243]

La présence de diabète est associée à une fonction immunitaire innée altérée. Le diabète est connu pour augmenter le risque d'infection, suggérant une fonction immunitaire (innée) inefficace des cellules, mais est également caractérisé par un état inflammatoire chronique qui contribue au développement de maladies cardiovasculaires (MCV) entraînées par des monocytes et des macrophages inflammatoires.

Sur le plan fonctionnel, diverses altérations associées au diabète ont été décrites dans les cellules immunitaires innées. Des études *ex vivo* utilisant des monocytes de patients atteints de diabète de type 2 (DT2) établissent un lien entre la sécrétion de cytokines altérée et les complications athéroscléreuses. De plus, les niveaux d'expression génique des cytokines pro-inflammatoires interleukine (IL)-1 et IL-6 étaient élevés dans les monocytes non stimulés de patients atteints de DT1 ou de DT2. D'autres altérations fonctionnelles des cellules immunitaires innées ont également été observées, notamment des altérations de la destruction bactérienne *ex vivo* et de la fonction phagocytaire des leucocytes polymorphonucléaires.

Dans les monocytes, la stimulation pathogène favorise des adaptations métaboliques uniques pour construire une réponse efficace. L'une des caractéristiques les plus importantes des cellules immunitaires activées est l'activation de la glycolyse ; le recâblage métabolique repose sur des changements intracellulaires pour augmenter le taux glycolytique, mais dépend également de facteurs extracellulaires, y compris la disponibilité du substrat. Par exemple, l'augmentation de la disponibilité du glucose en améliorant l'activité du transporteur de glucose 1 (GLUT1) favorise un phénotype pro-inflammatoire dans les macrophages.

Dans le diabète, les monocytes circulants sont exposés à des concentrations de glucose chroniquement élevées, ce qui peut entraîner des modifications fonctionnelles, éventuellement en favorisant des altérations de leur signature métabolique. Des études récentes ont montré que le métabolisme énergétique des monocytes est crucial pour déterminer leur fonctionnalité.

Une étude a été réalisée pour déterminer si le métabolisme et la fonction des monocytes sont modifiés chez les patients diabétiques et d'identifier les facteurs associés au diabète à l'origine de ces altérations. La population étudiée se composait de trois groupes : Les patients atteints de diabète de type 1 mal contrôlé (groupe 1 : HbA1c >64 mmol/mol), les patients atteints de diabète de type 1 bien contrôlé (groupe 2 : HbA1c <64 mmol/mol), et les sujets témoins sains. Pour les patients diabétiques la durée du diabète était > 10 ans ; et l'âge > 20 ans < 60 ans. Les monocytes ont été isolés du sang périphérique pour déterminer la fonctionnalité immunitaire, les réponses métaboliques et le profil du transcriptome.

Lors d'une stimulation ex vivo avec des agonistes du TLR-4 ou du TLR-2, les monocytes des patients atteints de DT1 sécrétaient des niveaux inférieurs de diverses cytokines et présentaient des taux glycolytiques inférieurs à ceux des monocytes isolés de témoins appariés.

La stratification basée sur les taux d'HbA1c a révélé qu'une sécrétion plus faible de cytokines était associée à un taux glycolytique plus élevé de monocytes chez les patients présentant une charge glycémique plus élevée. Les monocytes circulants présentaient un profil d'expression génique inflammatoire amélioré associé à une charge glycémique élevée.

Ces résultats suggèrent qu'une charge glycémique élevée chez les patients atteints de DT1 est liée à l'expression des gènes inflammatoires des monocytes et est associée à une relation altérée entre le métabolisme et la fonction inflammatoire lors de l'activation.

➤ **La réponse inflammatoire des monocytes est réduite chez les patients atteints de DT1 par rapport aux témoins sains**

Pour tester la fonction inflammatoire des monocytes, les cellules ont été exposées à un agoniste du TLR-2 (Pam3CysK, P3C) et un TLR-4 (lipopolysaccharide, LPS) pour induire l'activation, et la sécrétion de cytokines a été utilisée comme lecture finale.

Bien qu'une forte induction de cytokines ait été observée en réponse à P3C et LPS chez les patients atteints de DT1 et témoins sains, la production de $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ et $IL-1Ra$ était significativement plus faible chez les patients atteints de DT1.

De plus, la sécrétion d' $IL-6$ avait tendance à être réduite lors de la stimulation de P3C et était plus faible lors de la stimulation de LPS chez les patients atteints de DT1 par rapport aux témoins sains.

Toutes les cytokines n'ont pas été affectées ; La sécrétion d' $IL-8$ par les monocytes n'était pas différente entre DT1 et témoins sains après stimulation P3C ou LPS.

Les résultats démontrent que les monocytes circulants de patients atteints de DT1 présentent une signature d'expression génique pro-inflammatoire par rapport aux témoins sains, ce qui se traduit par une capacité de réserve réduite (production de cytokines plus faible) lors d'une stimulation aiguë du TLR.

Ces changements semblent être principalement associés à la charge glycémique. En parallèle, l'activité glycolytique plus élevée dans les monocytes de patients DT1 s'associe également à une charge glycémique élevée.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'une charge glycémique élevée est liée à une signature pro-inflammatoire dans les monocytes circulants qui, lors d'une stimulation aiguë, se traduit par une réponse fonctionnelle plus faible et peut expliquer à la fois la susceptibilité aux infections ainsi qu'une inflammation vasculaire accrue dans l'état diabétique.

Dans la présente étude, la libération de plusieurs cytokines par les monocytes des patients DT1 différait de celle des témoins sains, avec une certaine spécificité concernant les cytokines affectées. La production et la sécrétion de diverses cytokines sont régulées de manière différentielle et, par conséquent, l'état diabétique peut uniquement avoir un impact sur des voies spécifiques.

Le contrôle glycémique optimal est le principal objectif du traitement pour réduire les complications à long terme dans la prise en charge du DT1. Ces résultats établissent un lien entre un mauvais contrôle glycémique et un fonctionnement aberrant des monocytes, qui peuvent à la fois contribuer à accélérer les dommages vasculaires et à augmenter le taux d'infection.

Sans stratification pour l'HbA1c, ils ont observé une diminution générale du taux glycolytique ex vivo après ajout de glucose dans les monocytes issus de patients DT1 versus témoins sains. Étant donné que le taux glycolytique a été proposé comme l'un des principaux moteurs de l'activation des monocytes/macrophages, ces changements métaboliques peuvent expliquer la sécrétion réduite de cytokines.

➤ *Une charge glycémique élevée est associée à une sécrétion plus faible de cytokines*

Bien que le taux glycolytique après injection de glucose ait été significativement plus faible dans les monocytes des patients atteints de DT1 par rapport aux témoins sains, la stratification basée sur la charge glycémique a révélé un schéma spécifique avec une activité glycolytique initiale et maximale plus faible chez les patients bien contrôlés et une activité glycolytique initiale et maximale plus élevée chez les patients avec une charge glycémique élevée (HbA1c >75 mmol/mol).

Dans le groupe de patients avec une charge glycémique élevée, l'activité glycolytique basale et maximale plus élevée était couplée à une sécrétion de cytokines plus faible. Peut-être que les monocytes tentent de compenser la faible sécrétion de cytokines par une régulation positive de leur taux métabolique. Il est important de noter que cet effet ne semble être apparent que chez les patients ayant une charge glycémique élevée, ce qui suggère que les monocytes peuvent tolérer l'hyperglycémie jusqu'à un certain point.

On pourrait supposer que la signature métabolique des monocytes n'est pas le principal déterminant de la libération de cytokines, mais contrôle plutôt différentes propriétés fonctionnelles de la cellule, qui sont connues pour être altérées au cours du DT1, notamment la phagocytose et l'adhésion.

De plus, les changements subtils du taux glycolytique et de la phosphorylation oxydative impliquent d'autres voies au-delà du métabolisme contrôlant les altérations de la fonction, y compris la sécrétion de cytokines.

➤ *Analyse du transcriptome des monocytes circulants des témoins sains versus patients atteints de DT1*

Pour étudier les mécanismes sous-jacents potentiels, ils ont analysé le transcriptome des monocytes directement après l'isolement pour obtenir des informations sur la reprogrammation des monocytes circulants pendant le diabète, ce qui peut se traduire par des réponses modifiées lors de l'activation.

Étant donné que la fonction et le métabolisme des monocytes étaient affectés par l'HbA1c, ils ont comparé les patients présentant les taux d'HbA1c les plus élevés avec des témoins sains.

Une carte thermique des gènes les plus régulés de manière différentielle, a révélé une régulation à la hausse de plusieurs gènes inflammatoires dans les monocytes de patients DT1 par rapport à des témoins sains, y compris JUN, CXCL8 (IL-8), FOSB et CXCL5.

Le gène le plus régulé à la hausse était JUN (c-JUN/AP1), un facteur de transcription connu pour médier les réponses inflammatoires.

Pour confirmer davantage ces résultats, ils ont mesuré l'expression génique des gènes pro-inflammatoires JUN et CXCL5 par RT-PCR dans des monocytes obtenus chez des patients ayant une charge glycémique faible (HbA1c < 53 mmol/mol) et une charge glycémique élevée (taux d'HbA1c ≥ 75 mmol/mol).

Comme indiqué, l'expression de l'ARNm JUN et CXCL5 est significativement améliorée dans les monocytes de patients présentant une charge glycémique élevée par rapport aux témoins sains.

Fait intéressant, l'analyse du transcriptome des monocytes circulants a révélé une signature inflammatoire accrue associée à une charge glycémique élevée. L'un des gènes les plus régulés de manière différentielle est JUN, qui est connu pour être activé dans les monocytes humains stimulés par le LPS.

Bien que ces résultats puissent sembler en contraste avec les niveaux réduits de cytokines lors d'une stimulation *ex vivo*, ils sont en accord avec la présence d'une tolérance immunitaire. Il a été bien établi que le LPS peut induire une tolérance avec une réponse initiale robuste suivie d'une cellule non réactive lors d'une deuxième exposition au LPS.

Un phénomène similaire peut se produire dans les monocytes exposés au milieu diabétique chronique. Il est possible que l'environnement hyperglycémique *in vivo* entraîne une activation chronique des monocytes, ce qui explique l'expression de l'ARNm JUN régulée à la hausse dans les monocytes circulants des patients atteints de DT1 dans la présente étude.

Cette activation chronique se traduit par une réserve plus faible pour la réponse immunitaire lors d'une seconde activation *ex vivo*, en raison de la tolérance immunitaire.

L'enrichissement de la voie de signalisation IL-17A, qui comprenait la régulation positive de JUN, a déjà été identifié dans le contexte du diabète de type 1. Dans une comparaison du transcriptome des cellules mononucléées de patients DT1 à celui d'individus sains, Li et ses collègues ont découvert de nouveaux clusters dynamiques moléculaires hautement enrichis dans la voie IL-17A.

On pourrait soutenir que les changements inflammatoires trouvés sont liés à l'auto-immunité impliquée dans la pathogenèse du DT1, pourtant l'augmentation spécifique chez les patients ayant une charge glycémique élevée par rapport aux individus ayant des taux d'HbA1c plus faibles indique un rôle important du glucose dans la régulation de ces voies.

En résumé, ces résultats montrent que les monocytes circulants à l'état diabétique présentent une signature d'expression génique inflammatoire, qui est couplée à une activité glycolytique plus élevée et à une production de cytokines plus faible lors de l'activation.

Chez les patients DT1, il semble qu'une charge glycémique élevée soit liée à un rapport altéré entre le métabolisme et la fonction des monocytes qui peut finalement contribuer au développement de diverses complications associées au diabète. [243]



Conclusion

Les paramètres hématologiques dans le diabète de type 1 sont souvent perturbés et ont été directement associés au diabète. Un grand nombre d'études ont permis d'attirer l'attention sur le profil hématologique dans le dépistage et le traitement précoces des complications microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète.

Les indices hématologiques en tant que paramètres de laboratoire accessibles, simples et peu coûteux pourraient être un outil utile dans le diagnostic et le suivi du diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est une pathologie prothrombotique, cet état prothrombotique est caractérisé par une activation de la coagulation associée à une altération de la fibrinolyse, une hyperréactivité plaquettaire, une dysfonction endothéliale, une activation leucocytaire et une inflammation de bas grade.

Bien que les thérapeutiques anti-agrégantes actuelles aient prouvé un bénéfice cardiovasculaire, les accidents thrombotiques restent une cause importante de morbi-mortalité chez les sujets diabétiques. L'amélioration de la compréhension de cet état prothrombotique pourra amener à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour prévenir la survenue des accidents thrombotiques chez ces patients.



Résumés

RESUME

Titre : Les complications hématologiques du diabète de type 1

Auteur : ABDELLI Awatif

Mots clés : Diabète type 1 - Paramètres hématologiques - état prothrombotique - Cellules sanguines.

Le diabète de type 1 est caractérisé par des niveaux modifiés de nombreux paramètres hématologiques. Ces paramètres peuvent fournir plus d'informations cliniques et être utilisés pour surveiller la progression du diabète et de ses complications.

L'anémie est une observation clinique fréquente et souvent négligée chez le patient diabétique d'où la nécessité d'une surveillance hématologique régulière associée au bilan biologique classique. La détection précoce de la ou des causes de l'anémie peut aider à prévenir les complications du diabète.

Le diabète de type 1 affecte la structure morphologique et les fonctions physiologiques des érythrocytes, ce qui favorise la survenue de complications microvasculaires chez les patients diabétiques et réduit leur qualité de vie.

L'état prothrombotique diabétique associe une hyperréactivité plaquettaire, dysfonction endothéliale, activation de la coagulation et fibrinolyse altérée. La compréhension des mécanismes de cet état peut aider à élaborer d'autres stratégies thérapeutiques afin de réduire les accidents thrombotiques chez ces patients.

Le diabète de type 1 est associé à une fonction immunitaire innée altérée et donc un risque infectieux augmenté. Dans le diabète mal contrôlé, les lymphocytes subissent un désordre fonctionnel et métabolique, cela peut compromettre leur efficacité dans les réponses immunitaires.

ABSTRACT

Title: Haematological complications of type 1 diabetes

Author : ABDELLI Awatif

Key words: Type 1 diabetes - Haematological parameters - prothrombotic state – Blood cells.

Type 1 diabetes is characterized by altered levels of many hematologic parameters. These parameters can provide more clinical information and be used to monitor the progression of diabetes and its complications.

Anemia is a frequent and often neglected clinical observation in diabetic patients, hence the need for regular hematologic monitoring associated with classic laboratory workup. Detecting the cause (s) of anemia early can help prevent complications from diabetes.

Type 1 diabetes affects the morphological structure and physiological functions of erythrocytes, which promotes the occurrence of microvascular complications in diabetic patients and reduces their quality of life.

The diabetic prothrombotic state combines platelet hyperreactivity, endothelial dysfunction, activation of coagulation and impaired fibrinolysis. Understanding the mechanisms of this condition can help develop other treatment strategies to reduce thrombotic events in these patients.

Type 1 diabetes is associated with impaired innate immune function and therefore an increased risk of infection. In poorly controlled diabetes, lymphocytes undergo a functional and metabolic disorder, which can compromise their effectiveness in immune responses.

المخلص

العنوان: المضاعفات الدموية لمرض السكري من النوع الأول

المؤلف: عبدالي عواطف

الكلمات الأساسية: داء السكري من النوع الأول - بارامترات الدم - حالة التجلط - خلايا الدم

يتميز مرض السكري من النوع الأول بمستويات متغيرة من العديد من معايير الدم. يمكن أن توفر هذه المعايير المزيد من المعلومات السريرية وتستخدم لمراقبة تطور مرض السكري ومضاعفاته

فقر الدم هو ملاحظة سريرية متكررة وغالبًا ما يتم إهمالها في مرضى السكري ، ومن هنا تأتي الحاجة إلى المراقبة الدموية المنتظمة المرتبطة بالتحليلات البيولوجية الكلاسيكية. يمكن أن يساعد الكشف عن سبب (أسباب) فقر الدم مبكرًا في الوقاية من مضاعفات مرض السكري

يؤثر مرض السكري من النوع الأول على التركيب المورفولوجي والوظائف الفسيولوجية لكريات الدم الحمراء ، مما يعزز حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة لدى مرضى السكري ويقلل من جودة حياتهم

تجمع حالة التجلط الدموي السكري بين فرط نشاط الصفائح الدموية ، والخلل البطني ، وتفعيل التخثر وتدهور انحلال الفيبرين. يمكن أن يساعد فهم آليات هذه الحالة في تطوير استراتيجيات علاجية أخرى لتقليل أحداث الجلطة لدى هؤلاء المرضى

يرتبط مرض السكري من النوع الأول بضعف وظيفة المناعة الفطرية وبالتالي زيادة خطر الإصابة بالتعفنات. في مرض السكري الغير المتحكم فيه بشكل جيد ، تخضع الخلايا الليمفاوية لاضطراب وظيفي واستقلابي ، مما قد يضر بفعاليتها في الاستجابات المناعية



*Références
bibliographiques*

- [1] [Juan Huang , Yang Xiao , Aimin Xu , Zhiguang Zhou Neutrophils in type 1 diabetes J Diabetes Investig 2016; 7: 652–663.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2009;32:62e7.
- [3] Lipton RB, Drum ML, Danielson KK, et al. Onset features and subsequent clinical evolution of childhood diabetes over several years. Pediatr Diabetes 2011; 12(4 Pt 1): 326.
- [4] Ersoy M, Eevli M, Ersoy O, et al. Intima-Media Thickness and Mean Platelet Volume in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. Iran J Pediatr 2015 April. 25(2): e368.
- [5] Angelousi A, Larger E. Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: A review. Diabetes Metab (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2014.06.001>.
- [6] Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anaemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. Diabetes Care 2003;26:1164–9.
- [7] Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anaemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch Intern Med 2002;162:1401–8.
- [8] Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, et al. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1792–7.
- [9] Thomas MC, Viberti G, Groop PH. Screening for chronic kidney disease in patients with diabetes: are we missing the point? NatClin Pract Nephrol 2008;4:2–3.
- [10] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anaemia in diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2009;5:204–10.

- [11] Z. Zhou, A. Mahdi, Y. Tratsiakovich et al., “Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 7, pp. 769–780, 2018.
- [12] R. S. Sprague, A. H. Stephenson, E. A. Bowles, M. S. Stumpf, and A. J. Lonigro, “Reduced expression of Gi in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release,” *Diabetes*, vol. 55, no. 12, pp. 3588–3593, 2006.
- [13] Yaqi Wang , Peiyuan Yang , Zhaoli Yan , Zhi Liu , Qiang Ma , Zehong Zhang , Yunxia Wang , and Yan Su The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus *Hindawi Journal of Diabetes Research Volume 2021*, Article ID 6656062, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2021/6656062>.
- [14] Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. *Biol Chem.* 2017;398:411–423.
- [15] Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JCM, Hoekstra JBL. Hyperglycemia: a prothrombotic factor?. *JTH* 2010;8:1663-9.
- [16] Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36(11):1119-25.
- [17] diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2010;7(4):260-73.
- [18] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000; 23(10): 1516–26.
- [19] Ersoy M, Eelevli M, Ersoy O, et al. Intima-Media Thickness and Mean Platelet Volume in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Iran J Pediatr* 2015 April. 25(2): e368.
- [20] Gkrania-Klotsas E, Ye Z, Cooper AJ, et al. Differential white blood cell count and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of cross-sectional and prospective studies. *PLoS one* 2010; 5(10): e13405.

- [21] Singh M, Shin S. Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus. *Indian Journal of Experimental Biology* 2009; 47(1): 7–15.
- [22] American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* Jan 2019, 42 (Supplement 1) S148– S164.
- [23] Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 2072–7.
- [24] Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 24: 116.
- [25] Kengne AP, Czernichow S, Hamer M, Batty GD, Stamatakis E. Anaemia, haemoglobin level and cause specific mortality in people with and without diabetes. *PLoS One* 2012; 7: e41875.
- [26] WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, Switzerland. 2011. NMH/NHD/MNM/ 11.1. Available from: <http://www.who.int/entity/vmnis/indicators/haemoglobin>. Accessed January 22, 2021.
- [27] Viteri F. A new concept in the control of iron deficiency: community-based preventive supplementation of at-risk groups by the weekly intake of iron supplements. *Biomed Environ Sci*. 1998;11(1):46–60.
- [28] World Health Organization. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5–37.
- [29] Macdougall IC, Eckardt KU, Locatelli F. Latest US KDOQI Anaemia Guidelines update – What are the implications for Europe? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2738–42.
- [30] Antwi-Bafour S, Hammond S, Adjei JK, Kyeremeh R, Martin-Odoom A, Ekem I. A case–control study of prevalence of anemia among patients with type 2 diabetes. *Journal of Medical Case Reports* (2016) 10:110.

- [31] N.BELMAHI ; N. ANOUN ; H.EL OUAHABI ; F.AJDI Les particularités d'anémie chez le diabétique *Annales d'Endocrinologie* 2016 77(4) : 507-508.
- [32] Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1320–1326. doi:10.2337/dc08-0779.
- [33] Gulati M, Agrawal N. Study of prevalence of anaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sch J App Med Sci*. 2016;4(5F):1826–1829.
- [34] Cawood TJ, Buckley U, Murray A, et al. Prevalence of anaemia in patients with diabetes mellitus. *Ir J Med Sci*. 2006;175(2):25. doi:10.1007/BF03167944.
- [35] Kuo I-C, Lin -HY-H, Niu S-W, et al. Glycated hemoglobin and outcomes in patients with advanced diabetic chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2016;6:20028. doi:10.1038/srep20028.
- [36] Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: a nested case-control study. *World J Nephrol*. 2016;5(4):358. doi:10.5527/wjn.v5.i4.358.
- [37] He BB, Xu M, Wei L, et al. Relationship between anemia and chronic complications in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Iran Med*. 2015;18(5):277–283.
- [38] Wright J, Oddy M, Richards T. Presence and characterisation of anaemia in diabetic foot ulceration. *Anemia*. 2014;2014:1–8. doi:10.1155/2014/104214.
- [39] Thambiah SC, Samsudin IN, George E, et al. Anaemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in Hospital Putrajaya. *Malaysian J Med Health Sci*. 2015;11(1):49–61.
- [40] Roman RM, Lobo PI, Taylor RP, et al. Prospective study of the immune effects of normalizing the hemoglobin concentration in hemodialysis patients who receive recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1339–1346. doi:10.1097/01.ASN.0000125618.27422.C7.

- [41] Trevest K, Treadway H, Hawkins-van DCG, Bailey C, Abdelhafiz AH. Prevalence and determinants of anemia in older people with diabetes attending an outpatient clinic: a cross-sectional audit. *Clin Diabetes*. 2014;32(4):158. doi:10.2337/diaclin.32.4.158.
- [42] New JP, Aung T, Baker PG, et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabetic Med*. 2008;25(5):564–569. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02424.x.
- [43] Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(3):495–499. doi:10.2337/diacare.24.3.495.
- [44] McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):262–272. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.08.001.
- [45] Merlin C Thomas Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *NATURE CLINICAL PRACTICE NEPHROLOGY JANUARY 2007 VOL 3 NO 1* : 20-30. doi:10.1038/ncpneph0378.
- [46] New RP, Hegarty J, Gibson JM, O'Donoghue DJ, Buchan IE. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:564–9.
- [47] Mehdi U, Toto RD. Anaemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009;32:1.
- [48] Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002; 162:1401–8.
- [49] Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003;26:1164–9.
- [50] Craig KJ, Williams JD, Riley SG, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1118–23.

- [51] McClellan W et al. (2004) The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 20: 1501–1510.
- [52] Thomas MC et al. (2003) Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 26: 1164–1169.
- [53] Lundin AP (1989) Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 9: 22–29.
- [54] [No authors listed] (1990) Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ* 300: 573–578.
- [55] Srivastava PM et al. (2005) Diastolic dysfunction is associated with anaemia in patients with type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 110: 109–116.
- [56] Volkova N and Arab L (2006) Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 47: 24–36.
- [57] Thomas MC et al. (2005) Anemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Current Diabet Rev* 1: 107–126.
- [58] Bosman DR et al. (2001) Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24: 495–499.
- [59] Collins AJ (2003) Annual data report: National Kidney Foundation Kidney Early Evaluation Program (KEEP) *Am J Kidney Dis* 42 (Suppl 4): S52–S55.
- [60] Eckardt KU et al. (1989) Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol* 256: F942–F947.
- [61] Craig KJ et al. (2005) Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 28: 1118–1123.
- [62] Inomata S et al. (1997) Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 75: 426–430.

- [63] Thomas MC et al. (2005) Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med* 165: 466–469.
- [64] Bosman DR et al. (2002) Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabet Med* 19: 65–69.
- [65] Brito PL et al. (1998) Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 53: 754–761.
- [66] Thomas MC et al. (2005) Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 12: 177–186.
- [67] Matsumoto M et al. (2004) Hypoperfusion of peritubular capillaries induces chronic hypoxia before progression of tubulointerstitial injury in a progressive model of rat glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 15: 1574–1581.
- [68] Catrina SB et al. (2004) Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1 α protein stability and function. *Diabetes* 53: 3226–3232.
- [69] Zou AP and Cowley AW Jr (2003) Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. *Acta Physiol Scand* 179: 233–241.
- [70] Finne PH and Skoglund RW (1970) Erythropoietin production in the rat following splanchnic neurectomy. *J Lab Clin Med* 76: 103–106.
- [71] Winkler AS et al. (1999) Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 813–819.
- [72] Jennings PE et al. (1986) Sodium transport across erythrocyte membranes in diabetes mellitus. *Diabetes Res* 3: 407–410.
- [73] Testa I et al. (1988) Abnormal membrane fluidity and acetylcholinesterase activity in erythrocytes from insulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1129–1133.
- [74] Thomas MC et al. (2004) Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 66: 1167–1172

- [75] Dikow R et al. (2002) How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 1): S67–S72.
- [76] Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Mar;3(3):a011619.
- [77] Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Mar;3(3):a011619.
- [78] Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001;24:495–9.
- [79] Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:813–9.
- [80] Mojiminiyi OA, Abdella NA, Zaki MY, El Gebely SA, Mohamedi HM, Aldhahi WA. Prevalence and associations of low plasma erythropoietin in patients with diabetes mellitus type 2. *Diabet Med* 2006;23:839–44
- [81] Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1997;39:1569–76.
- [82] Komers R, Anderson S. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:1121–37.
- [83] Catrina SB, Okamoto K, Pereira T, Brismar K, Poellinger L. Hyperglycaemia regulates hypoxia-inducible factor-1 α protein stability and function. *Diabetes* 2004;53:3226–32.
- [84] Semenza GL. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. *Blood* 2009;114:2015–9.
- [85] Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:67–72.
- [86] Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992;80:1639–47.

- [87] Dai CH, Price JO, Brunner T, Krantz SB. Fas ligand is present in human erythroid colony-forming cells and interacts with Fas induced by interferon gamma to produce erythroid cell apoptosis. *Blood* 1998;91:1235–42.
- [88] Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008;112:4284–91.
- [89] Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson GM, Hori O, Zoukourian C, et al. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:7742–6
- [90] Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T, Matsoukas J, Vlahakos DV. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr Top Med Chem* 2004;4:483–6.
- [91] Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:558–65.
- [92] Katerina P. Marathias Vaia A. Lambadiari Konstantinos P. Markakis Vassilios D. Vlahakos Dimitra Bacharaki Athanasios E. Raptis George D. Dimitriadis Demetrios V. Vlahakos Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes *Am J Nephrol* DOI: 10.1159/000507272.
- [93] Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019 Feb;68(2):248–57.
- [94] Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes—new concepts. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3047–9.

- [95] Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):558–65.
- [96] Takayuki Iriyama T, Wang W, Parchim NF, Song A, Blackwell SC, Sibai BM, et al. Hypoxia-independent upregulation of placental HIF-1 α gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension.* 2015;65(6):1307–15.
- [97] Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest.* 1997 Nov;100(9):2310–4.
- [98] Anagnostou A, Baranowski R, Pillay VK, Kurtzman N, Vercellotti G, Fried W. Effect of renin on extrarenal erythropoietin production. *J Lab Clin Med.* 1976 Nov;88(5):707–15.
- [99] Gossmann J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, et al. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):83–6.
- [100] Plata R, Cornejo A, Arratia C, Anabaya A, Perna A, Dimitrov BD, et al.; Commission on Global Advancement of Nephrology (COMGAN), Research Subcommittee of the International Society of Nephrology. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2002 Feb;359(9307): 663–6.
- [101] Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Intern Med.* 2001 Mar;134(5):426–7.
- [102] Kamper AL, Nielsen OJ. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990
- [103] Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res.* 2007 Apr;30(4):325–34.

- [104] Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Apr;14(4):992– 9.
- [105] Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Apr;18(1):46.
- [106] Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One*. 2014 Jun; 9(6):e100777.
- [107] Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells—renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013;8(2):e54442.
- [108] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr; 105(4):pii:dgaa057.
- [109] van Raalte DH, Bjornstad P, Persson F, Powell DR, de Cassia Castro R, Wang PS, et al. The Impact of Sotagliflozin on Renal Function, Albuminuria, Blood Pressure, and Hematocrit in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Oct;42(10):1921– 9.
- [110] Janet B. McGill, David S.H. Bell Anemia and the role of erythropoietin in diabetes *Journal of Diabetes and Its Complications* 20 (2006) 262 – 272.
- [111] Cunieti E, Chiari MM, Monti M, et al. Distortion of iron status indices by acute inflammation in older hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;39(1):35– 42.

- [112] Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45–51.
- [113] Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:763–73.
- [114] Tangalos EG, Hoggard JG, Murray AM, et al. Treatment of kidney disease and anemia in elderly, long-term care residents. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:H1–6.
- [115] Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071–84.
- [116] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085–98.
- [117] [Weiss G, Goodnough L, et al. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011–23.
- [118] Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol* 2005; 12(2):123–8.
- [119] [O. Hermine, Th. Maciel, I. Moura Quel pourrait être le futur de la prise en charge de l’anémie dans l’insuffisance rénale chronique ? *Néphrologie & Thérapeutique* 13 (2017) 6S7-6S10.
- [120] Baisakhiya S, Garg P, Singh S. Anemia in patients with type II diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Int J Med Sci Public Health*. 2017;6(2):303–306. doi:10.5455/ijmsph.2017.03 082016604.
- [121] American Diabetes Association, “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 37, Supplement_1, pp. S81–S90, 2013.

- [122] P. Saeedi, P. Salpea, S. Karuranga et al., “Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 162, p. 108086, 2020.
- [123] K. Ogurtsova, J. D. da Rocha Fernandes, Y. Huang et al., “IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 128, pp. 40–50, 2017.
- [124] Chatterjee, K. Khunti, and M. J. Davies, “Type 2 diabetes,” *The Lancet*, vol. 389, no. 10085, pp. 2239–2251, 2017
- [125] P. S. Benedik and S. K. Hamlin, “The physiologic role of erythrocytes in oxygen delivery and implications for blood storage,” *Critical Care Nursing Clinics of North America*, vol. 26, no. 3, pp. 325–335, 2014.
- [126] J. P. Lopes de Almeida, S. Oliveira, and C. Saldanha, “Erythrocyte as a biological sensor,” *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 51, no. 1, pp. 1–20, 2012.
- [127] F. B. Jensen, “The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow,” *The Journal of Experimental Biology*, vol. 212, no. 21, pp. 3387–3393, 2009.
- [128] S. K. Nandakumar, J. C. Ulirsch, and V. G. Sankaran, “Advances in understanding erythropoiesis: evolving perspectives,” *British Journal of Haematology*, vol. 173, no. 2, pp. 206– 218, 2016.
- [129] E. Dzierzak and S. Philipsen, “Erythropoiesis: development and differentiation,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 3, no. 4, pp. A01160
- [130] V. Turchetti, C. De Matteis, F. Leoncini, L. Trabalzini, M. Guerrini, and S. Forconi, “Variations of erythrocyte morphology in different pathologies,” *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 17, no. 3, pp. 209–215, 1997.

- [131] B. Cimbaljević, A. Vasiljević, S. Cimbaljević et al., “Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation, and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients,” *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 85, no. 10, pp. 997–1003, 2007.
- [132] N. Babu and M. Singh, “Influence of hyperglycemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes,” *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 31, no. 4, pp. 273–280, 2004.
- [133] E. Straface, R. Rivabene, R. Masella, M. Santulli, R. Paganelli, and W. Malorni, “Structural changes of the erythrocyte as a marker of non-insulin-dependent diabetes: protective effects of *N*-acetylcysteine,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 290, no. 5, pp. 1393–1398, 2002.
- [134] P. Gyawali, R. S. Richards, and E. U. Nwose, “Erythrocyte morphology in metabolic syndrome,” *Expert Review of Hematology*, vol. 5, no. 5, pp. 523–531, 2014.
- [135] <http://www.labtestsonline.fr/tests/RDW.html>
- [136] K. V. Patel, L. Ferrucci, W. B. Ershler, D. L. Longo, and J. M. Guralnik, “Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 5, pp. 515–523, 2009.
- [137] C.-T. Kor, Y.-P. Hsieh, C.-C. Chang, and P.-F. Chiu, “The prognostic value of interaction between mean corpuscular volume and red cell distribution width in mortality in chronic kidney disease,” *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, p. 11870, 2018.
- [138] B. Wang, H. Lu, Y. Gong, B. Ying, and B. Cheng, “The Association between Red Blood Cell Distribution Width and Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury,” *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 9658216, 7 pages, 2018.
- [139] G. Weiss and L. T. Goodnough, “Anemia of chronic disease,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 10, pp. 1011–1023, 2005.

- [140] M. A. Creager, T. F. Lüscher, F. Cosentino, and J. A. Beckman, “Diabetes and Vascular Disease,” *Circulation*, vol. 108, no. 12, pp. 1527–1532, 2003.
- [141] Ruef P, Pöschl JMB, Linderkamp O. The rheodyn SSD for measuring erythrocyte deformability. *Biorheology*. 1995;32(2):357–8.
- [142] Shin S, Ku Y, Park MS, Jang JH, Suh JS. Rapid cell-deformability sensing system based on slit-flow laser diffractometry with decreasing pressure differential. *Biosens Bioelectron*. 2005;20:1291– 7.
- [143] Guyton AC, Hall JE. *Human Physiology and Mechanisms of Disease*. 6th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997.
- [144] Ross J Jr. “Cardiovascular system” in *Best and Taylor’s Physiological Basis of Medical Practice*. 12th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.
- [145] Lipowsky HL, McKay CB, Seki J. “Trans time distributions of blood flow in the microcirculation” in *Microvascular Mechanics: Hemodynamics of Systems and Pulmonary Microcirculation*. Lee J, Skalak TC, eds. New York; Springer-Verlag; 1989, pp. 13–27.
- [146] Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Relationship between hemorheological and microcirculatory abnormalities in diabetes mellitus. *Diabete Metab*. 1994;20(4):401–4.
- [147] Zimny S, Dessel F, Ehren M, Pfohl M, Schatz H. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1810–4.
- [148] Stoltz JF, Singh M, Riha P. *Hemorheology in Practice*. Amsterdam: IOS ; 1999, pp. 27–50.
- [149] Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol*. 1987;49:177–92.
- [150] Watala C, Zawodniak M, Bryszewska M, Nowak S. Nonenzymatic protein glycosylation. I. Lowered erythrocyte membrane fluidity in juvenile diabetes. *Ann Clin Res*. 1985;17(6):327–30.

- [151] N. Babu, "Influence of hypercholesterolemia on deformability and shape parameters of erythrocytes in hyperglycemic subjects," *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 41, no. 3, pp. 169–177, 2009.
- [152] S. Shin, Y. Ku, N. Babu, and M. Singh, "Erythrocyte deformability and its variation in diabetes mellitus," *Indian Journal of Experimental Biology*, vol. 45, no. 1, pp. 121–128, 2007.
- [153] Prajwal Gyawalia, Ross S. Richards, Diane L. Hughes and Paul Tinley Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 57 (2014) 73–83 DOI 10.3233/CH-131792.
- [154] Robbins RC. Relation of blood cell aggregation to capillary resistance. *Angiology*. 1966;17:416–21.
- [155] [McHedlishvili G, Varazashvili M, Gobejishvili L. Local RBC aggregation disturbing fluidity and causing stasis in microvessels. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2002;26(2):99–106..
- [156] Wautier JL. Blood cell–vessel wall interactions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1992;12:55–8.
- [157] Young I. Cho, Ph.D., Michael P. Mooney, B.S., and Daniel J. Cho, B.A. Hemorheological Disorders in Diabetes Mellitus *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1130-1138.
- [158] B. Venerando, A. Fiorilli, G. Croci et al., "Acidic and neutral sialidase in the erythrocyte membrane of type 2 diabetic patients," *Blood*, vol. 99, no. 3, pp. 1064–1070, 2002.
- [159] Grigoleit HG, Lehrach F, Muller R. Diabetic angiopathy and blood viscosity. *Acta Diabet Lat*. 1973;10:1311–24.

- [160] Y. A. Sheremet'ev, A. N. Popovicheva, M. M. Rogozin, and G. Y. Levin, "Red blood cell aggregation, disaggregation and aggregate morphology in autologous plasma and serum in diabetic foot disease," *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 72, no. 3, pp. 221–227, 2019.
- [161] I.W. Husstedt, K.H. Grottemeyer, S. Evers, F. Staschewski and R. Wertelewski, Progression of distal symmetric polyneuropathy during diabetes mellitus: Clinical, neurophysiological, haemorheological changes and self-rating scales of patients, *Eur Neurol* 37 (1997), 90–94.
- [162] J.H. Nam, C.B. Kim and S. Shin, The effect of L-carnosine on the rheological characteristics of erythrocytes incubated in glucose media, *Korea-Australia Rheology Journal* 21 (2009), 103–108.
- [163] P. Foresto, M. D'Arrigo, L. Carreras, R.E. Cuezco, J. Valverde and R. Rasia, Evaluation of red blood cell aggregation in diabetes by computerized image analysis, *Medicina (Mex)* 60 (2000), 570–572.
- [164] C. Le Devehat, T. Khodabandehlou and M. Vimeux, Diabetes mellitus and fibrinogen, Hemorrhological and microcirculatory consequences, *J Mal Vasc* 25 (2000), 53.
- [165] P. Noutsi, E. Gratton, and S. Chaieb, "Assessment of membrane fluidity fluctuations during cellular development reveals time and cell type specificity," *PLoS One*, vol. 11, no. 6, p. e0158313, 2016.
- [166] K. B. Pandey and S. I. Rizvi, "Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 3, no. 1, pp. 2–12, 2010.
- [167] P. F. Pilch, P. A. Thompson, and M. P. Czech, "Coordinate modulation of D-glucose transport activity and bilayer fluidity in plasma membranes derived from control and insulin treated adipocytes," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 77, no. 2, pp. 915–918, 1980.

- [168] E. Cordelli, G. Maulucci, M. De Spirito, A. Rizzi, D. Pitocco, and P. Soda, “A decision support system for type 1 diabetes mellitus diagnostics based on dual channel analysis of red blood cell membrane fluidity,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 162, pp. 263–271, 2018.
- [169] Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104. <https://doi.org/10.4137/Bmi.s38440>.
- [170] Giada Bianchetti | Luca Viti | Andrea Scupola | Mauro Di Leo | Linda Tartaglione | Andrea Flex | Marco De Spirito | Dario Pitocco | Giuseppe Maulucci Erythrocyte membrane fluidity as a marker of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus *Eur J Clin Invest*. 2020;00:e13455. <https://doi.org/10.1111/eci.13455>
- [171] Maulucci G, Cordelli E, Rizzi A, et al. Phase separation of the plasma membrane in human red blood cells as a potential tool for diagnosis and progression monitoring of type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184109.
- [172] Cordelli E, Pani G, Pitocco D, Maulucci G, Soda P. Early experiences in using blood cells biomembranes as markers for diabetes diagnosis. In: 2016 IEEE 29th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). IEEE. 2016:197-202. <https://doi.org/10.1109/CBMS.2016.60>.
- [173] Watala C. Altered structural and dynamic properties of blood cell membranes in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1993;10(1):13-20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1993.tb01990.x>.
- [174] Mazzanti L, Faloia E, Rabini RA, et al. Diabetes mellitus induces red blood cell plasma membrane alterations possibly affecting the aging process. *Clin Biochem*. 1992;25(1):41-46. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(92\)80044-H](https://doi.org/10.1016/0009-9120(92)80044-H).
- [175] Aguilar LF, Pino JA, Soto-Arriaza MA, Cuevas FJ, Sánchez S, Sotomayor CP. Differential dynamic and structural behavior of lipid-cholesterol domains in model membranes. *PLoS One*. 2012;7(6):40254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040254>.

- [176] J. B. McGill and D. S. H. Bell, "Anemia and the role of erythropoietin in diabetes," *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 20, no. 4, pp. 262–272, 2006.
- [177] S. M. Qadri, R. Bissinger, Z. Solh, and P.-A. Oldenborg, "Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho)physiological implications of programmed cell death of erythrocytes," *Blood Reviews*, vol. 31, no. 6, pp. 349–361, 2017.
- [178] R. Bissinger, A. A. M. Bhuyan, S. M. Qadri, and F. Lang, "Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases," *The FEBS Journal*, vol. 286, no. 5, pp. 826–854, 2018.
- [179] E. Maellaro, S. Leoncini, D. Moretti et al., "Erythrocyte caspase-3 activation and oxidative imbalance in erythrocytes and in plasma of type 2 diabetic patients," *Acta Diabetologica*, vol. 50, no. 4, pp. 489–495, 2013.
- [180] M. K. Kim, K. H. Baek, D. J. Lim et al., "Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure," *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 24, no. 2, pp. 90–95, 2010.
- [181] S. A. van Asten, D. C. Jupiter, M. Mithani, J. La Fontaine, K. E. Davis, and L. A. Lavery, "Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis," *International Wound Journal*, vol. 14, no. 1, pp. 142–148, 2017.
- [182] L. A. Lavery, J. Ahn, E. C. Ryan et al., "What are the optimal cutoff values for ESR and CRP to diagnose osteomyelitis in patients with diabetes-related foot infections?," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 477, no. 7, pp. 1594–1602, 2019.
- [183] T. Mottaghi, F. Khorvash, F. Khorvash, M. Maracy, M. Kheirrollahi, and G. Askari, "Association between BMI and inflammation among diabetic polyneuropathy patients," *Int. J. Prev. Med.* vol., vol. 10, p. 212, 2019.
- [184] https://www.memoireonline.com/09/10/3925/m_Age-biologique--un-concept-actualise-au-service-de-la-lutte-contre-le-vieillessement13.html

- [185] M. L. Contreras-Zentella, L. Sánchez-Sevilla, J. A. SuárezCuenca et al., “The role of oxidant stress and gender in the erythrocyte arginine metabolism and ammonia management in patients with type 2 diabetes,” *PLoS One*, vol. 14, no. 7, p. e0219481, 2019.
- [186] A. C. Maritim, R. A. Sanders, and J. B. Watkins, “Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review,” *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, vol. 17, no. 1, pp. 24–38, 2003.
- [187] M. Palomino-Schätzlein, R. Lamas-Domingo, A. Ciudin et al., “A Translational In Vivo and In Vitro Metabolomic Study Reveals Altered Metabolic Pathways in Red Blood Cells of Type 2 Diabetes,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 6, p. 1619, 2020.
- [188] <https://www.karger.com/Article/Fulltext/443081>
- [189] <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55923>
- [190] <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/26-physiologie-du-globule-rouge>
- [191] Lowe GD, Lowe JM, Drummond MM, Reith S, Belch JJ, Kesson CM, Wylie A, Foulds WS, Forbes CD, MacCuish AC, Manderson WG. Blood viscosity in young male diabetics with and without retinopathy. *Diabetologia*. 1980;18(5):359–63.
- [192] Barnes AJ, Locke P, Dormandy TL, Dormandy JA. Blood viscosity and metabolic control in diabetes mellitus. *Clin Sci Mol Med*. 1977;52:24–5.
- [193] Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Impaired hemorheological properties in diabetic patients with lower limb arterial ischaemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2001; 25(2): 43–8.
- [194] Paisey RB, Harkness J, Hartog M, Chadwick T. The effect of improvement in diabetic control on plasma and whole blood viscosity. *Diabetologia*. 1980;19:345–9.

- [195] Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, Dormandy TL, Dormandy JA, Slack J. Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease?. *Lancet*. 1977;2(8042):789–91.
- [196] Cam H, Püşüroğlu K, Aydın A, Ercan M. Effects of hemorheological factors on the development of hypertension in diabetic children. *J Trop Pediatr*. 2003;49(3):164–7.
- [197] Vybhav Venkatesh, Rakesh Kumar, Dinesh Verma, Prateek Bhatia, Jaivinder Yadav, Devi Dayal Changes in platelet morphology indices in relation to duration of disease and glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus *Journal of Diabetes and Its Complications* (2018), doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.06.008
- [198] José Luis Ferreiro, Joan Antoni Gómez-Hospital and Dominick J Angiolillo Platelet abnormalities in diabetes mellitus *Diabetes & Vascular Disease Research* 2010 7(4) 251–259.
- [199] Adel Baghersalimi, Shaahin Koohmanaee, Bahram Darbandi, Venus Farzamfard, Afagh Hassanzadeh Rad, PhD, Roghaye Zare, Manijeh Tabrizi, and Setila Dalili, Platelet Indices Alterations in Children With Type 1 Diabetes Mellitus *J Pediatr Hematol Oncol* Volume 41, Number 4, May 2019 :e227–e232.
- [200] Xiaoling Li , Nina C. Weber , Danny M. Cohn , Markus W. Hollmann , J. Hans DeVries , Jeroen Hermanides and Benedikt Preckel, Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2419. <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>
- [201] Malachowska B, Tomasik B, Szadkowska A, Baranowska-Jazwiecka A, Wegner O, Mlynarski W et al. Altered Platelets' morphological parameters in children with type 1 diabetes – a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15:17.
- [202] Adel Abdel-Moneim PhD ; Mohamed I. Zanaty ; Amr El-Sayed ; Rehab G. Khalil ; Hanan Abdel Rahman, Relation Between Oxidative Stress and Hematologic Abnormalities in Children With Type 1 Diabetes *Canadian Journal of Diabetes* 2019 1-7.

- [203] Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical Marker of Platelet Hyperreactivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2013; 37:423–8.
- [204] Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rösen P, Kaufmann L, Gries FA. Increased platelet volume--sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr*. 1989; 67:253–9.
- [205] Pirgon O, Tanju IA, Erikci AA. Association of mean platelet volume between glucose regulation in children with type 1 diabetes. *J Trop Pediatr*. 2009; 55:63–4.
- [206] Erdoğan S, Dursun F, Kırmızıbekmez H, Güven S, Yıldırım ÜM. Evaluation of Erythrocyte and Thrombocyte Parameters in Pediatric Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Anal Med*. 2017; 8:98–101.
- [207] Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:148–56.
- [208] Ersoy M, Selcuk Duru HN, Elevli M, Ersoy O, Civilibal M. Aortic Intima-Media Thickness and Mean Platelet Volume in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Iran J Pediatr*. 2015 ;25:e368.
- [209] Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14:28–32.
- [210] Jindal S, Gupta S, Gupta R, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011;16:86–89.
- [211] Mousa SO, Sayed SZ, Moussa MM, et al. Assessment of platelets morphological changes and serum butyrylcholinesterase activity in children with diabetic ketoacidosis: a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2017;17:23.
- [212] Bhattacharjee , Datta A, Debbarma R.K., Das S.K. Platelet indices in diabetics and influence of glycemic control – a hospital based study in North-East India. *Int J Med Res Rev* 2016;4:2186-92.

- [213] Kadić D, Hasić S, Spahić E. Mean platelet volume predicts the glycemic control deterioration in diabetes mellitus type 2 patients. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg.* 2016; 13 (1):1–7.
- [214] Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14-80
- [215] Natale Vazzana , Paola Ranalli , Chiara Cuccurullo , Giovanni Davì, Diabetes mellitus and thrombosis *Thrombosis Research* 129 (2012) 371–377.
- [216] Burton E. Sobel, David J. Schneider, Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes *Cardiol Clin* 22 (2004) 511–526.
- [217] https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/b8-dpc_diabete_et_anomalies_hemostase.pdf
- [218] Russo I, Traversa M, Bonomo K, et al. In central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 788–797.
- [219] Mariappan A, Deepa VS and Nagendran R Evaluation of Coagulation Profile in Type-1 Diabetes Mellitus Patients: A Hospital Based Prospective Study *International Journal of Biotechnology and Biochemistry* Volume 13, Number 1 (2017) pp. 49-54.
- [220] Acang N, Jalil FD. Hypercoagulation in diabetes mellitus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:243-6.
- [221] Collier A, Rumley A, Rumley AG, Paterson JR, Leach JP, Lowe GD, Samll M. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992;41:909-13.
- [222] Cigdem B, Ayse BT, Enver S, Ozcan B, Olga MA. Evaluation of coagulation profile in children with type 1 diabetes mellitus using rotational thromboelastometry. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017;1(2):1-7.
- [223] <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/diabete-et-endothelium-la-dysfonction-endotheliale-du-diabetique-physiopathologie-ex>

- [224] F. Picard, J. Adjedj, O. Varenne, Le diabète, une pathologie prothrombotique *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 66 (2017) 385–392.
- [225] Sara Tehrani; Gun Jörneskog; Anna Ågren; Per-Eric Lins; Håkan Wallén; Aleksandra Antovic Fibrin clot properties and haemostatic function in men and women with type 1 diabetes *Thromb Haemost* 2015; 113: 312–318.
- [226] Jörneskog G, Egberg N, Fagrell B et al. Altered properties of the fibrin gel structure in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1519–1523.
- [227] Jörneskog G, Hansson LO, Wallen NH et al. Increased plasma fibrin gel porosity in patients with Type I diabetes during continuous subcutaneous insulin infusion. *J Thromb Haemost* 2003; 1; 1195–1201.
- [228] Knöbl P, Schernthaner G, Schnack C et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045–1050.
- [229] Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasmas concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31: 142–145.
- [230] Sjølie AK, Stephenson J, Aldington S et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 252–260.
- [231] <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/therapeutique-les-antiagregants-plaquettaires-dans-le-diabete>
- [232] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-agregation-plaquettaire>
- [233] Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011;105:336–44, <http://dx.doi.org/10.1160/TH10-02-0082>.

- [234] DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007;56:3014–9, <http://dx.doi.org/10.2337/db07-0707>.
- [235] Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012;164:600–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.06.008>.
- [236] Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L, et al. Association of hematological parameters with insulin resistance in type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2014;39:119–126.
- [237] Harsunen MH, Puff R, D’Orlando O, Giannopoulou E, Lachmann L, Beyerlein A, von Meyer A, Ziegler A-G. Reduced Blood Leukocyte and Neutrophil Numbers in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *Horm Metab Res* 2013; 45(06): 467–70.
- [238] Suzana Tihi} Kapid`i}, Adlija au{evi}, Jasmina Fo~o Solak1, Maja Malenica, Tanja Duji, Snije`ana Hasanbegovi}, Nermina Babi}, Ermin Begovi} ASSESSMENT OF HEMATOLOGIC INDICES AND THEIR CORRELATION TO HEMOGLOBIN A1C AMONG BOSNIAN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND THEIR HEALTHY PEERS *J Med Biochem* 40: 181–192, 2021
- [239] Maria Apostolopoulou · Barbara Menart-Houtermans · Ruth Ruetter · Bettina Nowotny · Ulrich Gehrman · Daniel Markgraf · Julia Szendroedi · Nanette C. Schloot · Michael Roden Characterization of circulating leukocytes and correlation of leukocyte subsets with metabolic parameters 1 and 5 years after diabetes diagnosis *Acta Diabetologica* 2018 (<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1143-x>)
- [240] R Otton, F G Soriano, R Verlengia and R Curi Diabetes induces apoptosis in lymphocytes *Journal of Endocrinology* (2004) 182, 145–156
- [241] R Otton, J R Mendonça and R Curi Diabetes causes marked changes in lymphocyte metabolism *Journal of Endocrinology* (2002) 174, 55–61

- [242] N. Parvanehpour · Shahrokh Shojaei· S. Khorramymehr · V. Goodarzi · F. Hejazi · V. Faghihi Rezaei Diabetes can change the viscoelastic properties of lymphocytes Progress in Biomaterials 2018
- [243] Kathrin Thiem, Xanthe A.M.H. van Dierendonck, Anna W.M. Janssen, Joline P. Boogaard , Niels P. Riksen , Cees J. Tack, Rinke Stienstra A high glyceimic burden relates to functional and metabolic alterations of human monocytes in patients with type 1 diabetes Diabetes 2020

Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ Les médecins seront mes frères.*
- ❖ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميريه وشرعية في جاعلا صحة مريضه هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاهم بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 429

سنة : 2021

المضاعفات الدموية لمرض السكري من النوع الأول

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة عواطف عبدالي

المزداة في 01 أكتوبر 1995 بالقنيطرة

لنيل شهادة

دكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية : داء السكري من النوع الأول؛ بارامترات الدم؛ حالة التجلط؛ خلايا الدم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

عضو

عضو

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيدة ليلى بنشقرن

أستاذة في الكيمياء الحيوية والكيمياء