

Fréquence de la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2 dans le service de médecine interne du C.H.U. du Point G

**MINISTRE DE L'EDUCATION
NATIONALE**



**UNIVERSITE DES SCIENCES,
DES TECHNIQUES ET DE TECHNOLOGIE
DE BAMAKO**

ANNEE ACADEMIQUE 2018-2019

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO- STOMATOLOGIE**

N°.....

THESE

Fréquence de la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2 dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G

Présentée et soutenue publiquement le .../.... /2019 devant la Faculté de
Médecine, et d'odontostomatologie par :

M.Ibrahima Sama DIALLO

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine (**DIPLOME D'ETAT**)

JURY

PRESIDENT : Professeur Mamadou DEMBELE
MEMBRE : Docteur MENTA Djénèbou TRAORE
CO-DIRECTEUR : Docteur Djibril SY
DIRECTRICE : Professeur Kaya Assétou SOUKHO

Ibrahima Sama DIALLO

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

A DIEU le Tout Puissant

Le Très Miséricordieux, le Tout Miséricordieux.

Louange à Allah, Seigneur des Mondes.

Je remercie Dieu de m'avoir accordé la bonne santé et les moyens nécessaires
pour achever ce travail.

Au Prophète Mohamed (PSL)

Nous sommes très heureux d'être des éléments de votre communauté. Vous m'avez guidé vers le droit chemin, le chemin du paradis. Que Dieu vous récompense.

A mes très chers parents (Sama, Haoua Traoré et Assitan Traoré), tous les mots du monde ne pourraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts, l'affection, l'amour éternel et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Merci de m'avoir menée là où j'en suis aujourd'hui. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu Tout Puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez pour toujours les protecteurs qui ensoleillent ma vie.

A mes chers frères (Harouna, Soumaïla, Cheick Mamadou Chérif, Balla Moussa et Abdrahamane) et **sœurs** (Penda, Aminata, Assan-Founè, Binta-Founè, Adam et Fatoumata), Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à vous. Chacun de vous était un vrai parrain pour moi. Merci pour l'aide et le

soutien que vous m'avez accordé durant mon parcours, vous avez su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.

A mes chers neveux et nièces, vous êtes les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.

A mes cousins (Dendio Diallo, Youssouf Diallo, YallaToumany Sidibé) et **cousine** (Binta Traoré) pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A tous les diabétiques dans le monde.

REMERCIEMENTS

A mon Pays, le Mali, tu m'as vu naître, grandir et tu m'as permis d'aller à l'école pour arriver là où je suis. Ô Mali ma patrie tu es mon espoir et je ferais de toi une terre d'accueil, d'hospitalité, d'humanité.

A mes Maîtres, Pr Hamar Alassane Traore, Pr Abdel Kader Traore, Pr Mahamadou Dembele, Pr Kaya AssétouSoukho, Dr MentaDjebou Traore, Dr Sy Djibril, Dr Ganda Soumare, Dr Mahamadou Cissoko, Dr Dembélé Ibrahim, Dr Mallé Mamadou, Dr Barry Boubacar. Votre envie de transmettre en toute humilité les connaissances que vous avez si chèrement acquise force votre respect.

A mes collègues du service de médecine interne du Point-G (Jonathan, mon ami Fulbert, Artial, Moussa, Marius, Kouma, Van Jules, Christophe, Ibrahim, Aoua, Mylène, Dominique, Juliette, Fata, Olivia, Marie) merci pour votre esprit d'équipe durant notre séjour dans le service.

Aux infirmiers major de la Médecine Interne, Mme CisseFaranhDakouo grand merci à toi et à Mme Sanogo Fatoumata Maïga.

Aux autres personnels infirmiers, aides-soignants et techniciens de surfaces

A ma promotion « Promotion Feu Ibrahim Alwata » : merci pour la confiance et le bon voisinage je dis une fois de plus vive la promotion.

A mes camarades de la faculté : durant ce passage de ma vie certains noms se sont faits remarqué, Bakary Coulibaly, Sidiki Konaré, Abdoulaye Diallo, Bakary Sylla, Sayon Diarra, Sidi Diarra, Yacouba Diarra, Lassine Keïta, Bourama Keïta, Mohamed Soumaré, Krimo, et surtout ceux qui ne sont pas dans cette liste.

A mon groupe d'étude : A vous je dis enfin, s'était une grande aventure avec des discussions scientifiques chaudes mais fécondes, je me souviendrai de mes divergences avec Diallo A, malgré ses problèmes un était toujours là (Bakary), un autre spécialiste dans la mémorisation (Camara), les intelligents paresseux (Daniel et Adama).

A mes enseignants : un grand merci à tous ceux qui m'ont enseigné durant tout mon cycle comme Mme Togo (1^{ère} année), Mr Diarra, Mr Ag, Mr Maïga, (4^e, 5^e et 6^e année), Mr Sylla Fodé (Prof de Mathématique), Nicolas, Espoir, Bienvenu et Kansaye.

A mes fidèles amis qui se reconnaîtront. Merci d'avoir été à mes côtés aux moments où j'en avais le plus besoin.

Hommages aux membres du jury

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du jury

Professeur Mamadou DEMBELE

- ✧ **Maître de conférences agrégé en Médecine Interne**
- ✧ **Coordinateur du DES de médecine de famille, médecine communautaire**
- ✧ **Chevalier de l'ordre national**

Honorable Maître,

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury.

Votre générosité, votre humanisme et votre rigueur pour le travail bien fait nous fascinent.

Nous prions pour que le tout puissant Allah vous donne la santé et qu'il vous garde aussi longtemps que possible.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre admiration et de notre reconnaissance

A notre Maître et Juge

Docteur MENTA Djénébou TRAORÉ

- ✧ **Spécialiste en médecine interne ;**
- ✧ **Membre de la Société de Médecine Interne du Mali;**
- ✧ **Maître Assistant en médecine interne à la FMOS;**
- ✧ **Praticienne hospitalière au CHU du Point G;**
- ✧ **Diplômée de l'université Paris 6 sur la prise en charge du VIH;**
- ✧ **Diplômée de formation Post-Graduée en hépato- gastro-entérologie Mohamed V Maroc;**
- ✧ **Chargée de recherche scientifique;**
- ✧ **Diplôme Universitaire en drépanocytose a la FMOS**

Cher Maître ;

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail,

Votre simplicité, votre sens de l'éthique et votre amour pour la science font de vous une scientifique émérite.

Cher Maître, recevez notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Docteur Djibril SY

- ✧ **Maître Assistant en Médecine Interne à la FMOS**
- ✧ **Diplômé en Médecine gériatrique de l'université de Rouen et de Paris VI en France**
- ✧ **Praticien Hospitalier au CHU du Point G**
- ✧ **Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)**
- ✧ **Ancien Interne des Hôpitaux de Bamako**

Cher Maître,

Malgré vos occupations, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de suivre ce modeste travail. L'assiduité, la ponctualité, et la rigueur scientifique qui vous caractérisent ont forgé notre admiration. Votre humilité et votre disponibilité et surtout vos encouragements nous ont permis de mieux apprendre à vos côtés.

Recevez cher Maître nos considérations les plus distinguées

Et A notre Maître et Directrice de thèse

Professeur KAYA Assétou SOUKHO

- ✧ **Maître de conférences agrégé en Médecine Interne à la Faculté de médecine et Odontostomatologie (FMOS)**
- ✧ **Première femme agrégée en Médecine Interne au Mali**
- ✧ **Praticienne hospitalière dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G**
- ✧ **Spécialiste en endoscopie digestive**
- ✧ **Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée**
- ✧ **Diplômée de formation post-graduée en gastro-entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-Entérologie (OMGE) à Rabat (Maroc) ;**
- ✧ **Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications à Yaoundé (Cameroun) ;**
- ✧ **Membre du bureau de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;**
- ✧ **Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI)**

Honorable Maître

Votre désir d'excellence nous a boosté tout au long de notre formation, recevez ici l'expression de notre immense gratitude.

Votre grande qualité scientifique, votre sens du partage de connaissances, votre rigueur dans la formation des étudiants, votre souci permanent de vos patients, votre humanisme légendaire reconnu de tous et votre humilité scientifique font de vous une enseignante très appréciée et respectée de tous.

Puisse le tout puissant nous accorder la chance de profiter encore longtemps de vos enseignements et conseils.

ABREVIATIONS

< : Inférieur

>: Supérieur

≤ : inférieur ou égal

≥ : supérieur ou égal

ACTH: Adrénocorticotrophine Hormone

ADA : American Diabetes Association

AMLD : Association Malienne de Lutte contre le Diabète

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATCD : Antécédent

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

C.H.U : Centre Universitaire Hospitalier

CCK: Cholécystokinine

CRP: Protéine C Reactive

DPP-4 : dipeptidyl-peptidase-4

DT1: Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

ECG: Electrocardiogramme

FID : Fédération Internationale du Diabète

FOGD : Fibroscopie Oesogastro-duodénale

FRCV: Facteur de Risque Cardiovasculaire

GABA: acide Gamma-aminobutyrique

GIF: gastric inhibitory polypeptide

GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1

HbA1C:HémoglobineGlyquée

HDL:High Density Lipoproteins

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HLA: HumanLeukocyteAntigen

HNF : Facteur Nucléaire Hépatocytaire

HPS: Heart Protection Study

HTA: Hypertension Artérielle

I.O.T.A : Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique

IAPP: islet amyloid polypeptide

IDL: intermediate Density Lipoprotein

IDM:Infarctus du Myocarde

IFP: Insulin Promotor Factor

IMC: Indice Corporelle de la Masse

IRP: insulin releasing polypeptide

J C: Jesus Christ

Kg: Kilogramme

LADA: Latent Auto-immune Diabetes of Adults
LDL: Low Density Lipoproteins
LH: hypothalamus latéral
LP: Lipoprotéine
m²: Mètre carré
MODY: Maturity-onset diabetes of young
MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial
O.S : Odontostomatologie
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PP: Polypeptide Pancréatique
PV VIH : Personnes vivants avec le VIH
SIH : somatostatine
SNC : Système Nerveux Central
STH : Somatotropine
TA: Tension Artérielle
TDM: Tomodensitométrie
TG: Triglycérides
TSA: Tronc Supra Aortique
TSH: Thyroid Stimulating Hormon
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIP : Peptide Vasoactif Intestinal
VLD: Very Low Density Lipoprotein
VMH: hypothalamus ventromédian

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial et par région en 2017 et 2045 de 20 à 79 ans selon la FID [10].....	8
Figure 2 : Schéma anatomique du pancréas [8].....	10
Figure 3 : Dyslipidémie chez les adultes diabétiques.....	28
Figure 4 : Métabolisme des lipides chez l'Homme.....	31
Figure 5 : Principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides. VLDL : Very Low Density Lipoprotein; IDL: Intermediate Density	34
Figure 6 : Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2.....	38
Figure 7 : Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2 [34]	47
Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge	63
Figure 9 : Répartition des patients selon l'ethnie	64
Figure 10 : Répartition des patients en fonction de la qualification	65
Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du diabète	65
Figure 12 : Répartition des patients en fonction de l'indice de masse corporelle	66
Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la pression artérielle	67
Figure 14 : Répartition des patients en fonction du type de dyslipidémie.....	67
Figure 15 : Répartition des patients en fonction du type de micro angiopathie	70
Figure 16 : Répartition des patients en fonction du type de macro angiopathies	71

Liste des photos

Photo 2 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du Point G	55
Photo 3 : Vue d'ensemble de face convexe – Médecine Interne côté sud au bord de la route	57

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des patients en fonction du sexe.....	63
Tableau II : Répartition des patients en fonction de l'antécédent familial de diabète	66
Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'antécédent personnel d'hypertension artérielle.....	66

<u>Tableau IV</u> : Répartition des patients en fonction de l'HbA1c	68
<u>Tableau V</u> : Répartition des patients selon le type de dyslipidémie	68
<u>Tableau VI</u> : Répartition des patients en fonction du résultat de la TDM cérébrale	68
<u>Tableau VII</u> : Répartition des patients en fonction de l'écho doppler des membres inférieurs.	69
<u>Tableau VIII</u> : Répartition des patients en fonction de l'échographie doppler des troncs supra aortiques.	69
<u>Tableau IX</u> : Répartition des patients en fonction des micro angiopathies	69
<u>Tableau X</u> : Répartition des patients en fonction de macro angiopathies	70
<u>Tableau XI</u> : Répartition des patients en fonction du sexe et de la dyslipidémie.....	71
<u>Tableau XII</u> : Répartition des patients en fonction des triglycérides et des micro angiopathies	72
<u>Tableau XIII</u> : Répartition des patients en fonction des triglycérides et des macro angiopathies	72
<u>Tableau XIV</u> : Répartition des patients en fonction des HDL-C et micro angiopathie.....	72
<u>Tableau XV</u> : Répartition des patients en fonction des HDL-C et macro angiopathie	73
<u>Tableau XVI</u> : Répartition des patients en fonction des LDL-c et Macro angiopathie.....	73
<u>Tableau XVII</u> : Répartition des patients en fonction LDL-C et micro angiopathie.....	73
<u>Tableau XVIII</u> : Répartition des patients en fonction du sexe et des micro angiopathies	74
<u>Tableau XIX</u> : Répartition des patients en fonction du sexe et des macro angiopathies	74
<u>Tableau XX</u> : Répartition des patients en fonction du sexe et de LDL-Cholestérol	74
<u>Tableau XXI</u> : Répartition des patients en fonction du sexe et de HDL-Cholestérol	75
<u>Tableau XXII</u> : Répartition des patients en fonction du sexe et des triglycérides	75

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Objectifs	4
1. GENERALITES	5
1.1 Définition	5
1.2 Concept et historique	5
1.3 La prévalence mondiale du diabète	8
1.4 Rappels anatomo-histologiques du pancréas	9
1.4.1 Le pancréas exocrine	10
1.4.2 Pancréas endocrine	10
1.4.3 Vascularisation des îlots de Langerhans	12
1.5 Rappels physiologiques sur le Métabolisme des hydrates de Carbone	12
1.5.1 Le glucose	12
1.5.2 Le Glucagon	14
1.5.3 La somatotropine (STH).....	15
1.5.4 Insuline	15
1.6 Critères de diagnostic	19
1.7 Classification : classification Internationale du Diabète (OMS, ADA 1997).	20
1.7.1 Diabète de type 1	20
1.7.2 Diabète de type 2.....	21
1.7.3 Diabètes secondaires	21
1.7.4 Cas particuliers	21
1.8 Pathogénicité et cliniques	22
1.8.1 Le diabète de type 1	22
1.8.2 Le diabète de type 2	24
1.8.3 Les diabètes secondaires	25
1.9 Facteurs de risques du diabète de type 2	25
1.9.1 Facteurs de risques génétiques	25
1.9.2 Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements	26
1.9.3 Les autres facteurs de risque associés au diabète de type 2	26
1.10 Evolution du diabète de type 2	47
1.10.1 Complications aiguës du diabète de type 2	47
1.10.2 Complications chroniques ou dégénératives	48

1.11	Les traitements.....	49
2.	METHODOLOGIE	54
2.1	Cadre et lieu de l'étude.....	54
	Présentation du CHU point G :	54
	Présentation du service de médecine interne :	55
2.2	Type et période d'étude	60
2.3	Population d'étude.....	60
2.4	Méthode.....	61
2.5	Collecte de données.....	61
2.6	Saisie et traitement des données :.....	62
2.7	Echantillon.....	62
2.8	Ethique.....	62
3.	RESULTATS	63
4.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	76
4.1	Limite de l'étude :.....	76
4.2	Prévalence globale des dyslipidémies chez les diabétiques de type 2.....	76
4.3	Données sociodémographiques	76
4.4	Aspects cliniques	77
4.5	Aspects para cliniques	78
4.6	Complications.....	78
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS		Erreur ! Signet non défini.
	Conclusion.....	79
	Recommandations	80
REFERENCES		82
ANNEXES		87
	Fiche d'enquête.....	87
	Fiche signalétique	89
	Serment d'Hippocrate.....	90

INTRODUCTION

La dyslipidémie est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à l'augmentation ou à la diminution d'un ou de plusieurs composés lipidiques sanguins [1].

Elle peut être :

Primitive : lorsque le trouble n'est pas dû à une maladie sous-jacente identifiable.

Secondaires : lorsque le trouble est la manifestation d'une autre maladie (Diabète, IR, hypothyroïdie) [2].

La fréquence de la dyslipidémie est estimée à 4% de la population générale et augmente avec l'âge (2,5% à l'âge de 20 ans, 4 à 19% à partir de 30 ans [3].

Le diabète est une maladie chronique dont la gravité tient à ses complications, en particulier l'hyper osmolarité, l'acidocétose, l'infection et l'hypoglycémie. De parts ses complications, il constitue la deuxième cause d'hospitalisation après le VIH dans le service de médecine interne du CHU (Centre Universitaire Hospitalier) du point G[4].

Le diabète est considéré comme une véritable épidémie mondiale. Le diabète de type 2, maladie en expansion pose un véritable problème de santé publique vue sa prévalence qui augmente parallèlement avec[5,6]:

- le vieillissement : espérance de vie croissante,
- l'urbanisation : il est prévu qu'en Afrique la population urbaine passe de 34 % de la population totale en 2000 à 70 % en 2025 et la fréquence du diabète de type 2 en milieu rural africain serait de 1 % tandis qu'elle pourrait s'élever à 6 % en zone urbaine,
- la sédentarité et l'obésité : modifications du mode de vie et de l'alimentation dans les populations des pays industrialisés et des pays en voie de développement[5,6].

Le diabète est une maladie évolutive qui peut entraîner à long terme des complications macrovasculaires pouvant affecter le cœur, le cerveau et les membres inférieurs et des complications microvasculaires pouvant affecter les yeux, les reins et le système nerveux. Ces complications sont responsables du décès de plusieurs personnes atteintes du diabète et des coûts élevés liés à la maladie [7].

L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde[6]. D'après les estimations de la fédération internationale du diabète(FID) 8^{ème} édition 2017, quelques 425 millions de personnes à travers le monde, soit 8,8% des adultes âgés de 20-79ans sont atteintes de diabète [5].

Au Mali, la prévalence du diabète de type 2 est estimée à 3,3% selon l'Organisation Non Gouvernementale (ONG) santédiabète [6].

Les complications générées par le diabète chez les patients font de lui une maladie nécessitant un suivi régulier et un traitement multi varié. Au cœur de ces complications, nous distinguons la dyslipidémie qui entre dans le processus des complications cardiovasculaires lesquelles viennent à la tête des causes de mortalité des diabétiques [7].

L'augmentation des taux de lipides sériques et la diminution des HDL associés au diabète augmentent le risque d'acquisition des maladies cardiovasculaires. Le traitement de la dyslipidémie chez les diabétiques exige un contrôle précis de la glycémie, la diminution des niveaux de lipides sériques par les médicaments ou l'alimentation ont été signalés pour diminuer le risque de l'atteinte de maladies cardiovasculaires [8].

Le suivi à long terme du diabète reste une préoccupation, tant dans les pays développés que dans ceux en voie de développement. Dans les pays en développement, notamment dans ceux d'Afrique sub-saharienne, les difficultés sont essentiellement liées à la faible accessibilité géographique et financière aux soins contribuant à la majoration de la morbidité liée au diabète [9].

L'association du diabète avec un autre facteur de risque comme la dyslipidémie potentialise le risque cardiovasculaire. Au regard de ce constat nous nous proposons d'évaluer la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2 au service de médecine interne du CHU du Point G.

La dyslipidémie est-elle fréquente au cours du diabète de type 2 ?

Objectifs :

- **Objectif général :**

Evaluer la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2

- **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence de l'hyperLDL-cholestérolémie, de hypoHDL-cholestérolémie et d'hypertriglycéridémie chez les diabétiques de type 2.
- Déterminer la fréquence des complications cardiovasculaires qui survient au cours des dyslipidémies chez les diabétiques de type 2.

1. GENERALITES

1.1.Définition

Selon l'OMS le diabète est un groupe hétérogène de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline et pouvant entraîner à long terme des complications atteignant les petits et les gros vaisseaux.

1.2.Concept et historique

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3 000 ans en Égypte par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arrêtée de Cappadoce). Le terme de diabète qui vient du Grec diabêtês, « passer à travers », était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entraînait une mort rapide chez des sujets jeunes [6]. Ainsi était décrite 100 ans avant Jésus-Christ (JC) une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1. Ce n'est que 1 500 ans après JC qu'un médecin européen (Paracelsus) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche [6]. À cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1600 après JC), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un goût sucré. Le terme de diabète sucré (diabetesmellitus) fut utilisé pour la première fois. Il fallut une centaine d'années supplémentaires (1700 ans après JC) pour que Thomas Cawley découvre que la substance présente en abondance dans l'urine des diabétiques était un sucre. En 1800 après JC, Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus

tard que Von Mering et Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète. En 1902, Eugène Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. À partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer :

- **en 1916**, Hopman découvre que les îlots de Langerhans sont le site de la sécrétion insulinique [6] ;
- **en 1921**, Banting et Best, à Toronto, extraient une substance du pancréas. Ils l'appellent « l'insuline » et l'utilisent pour la première fois pour traiter un patient atteint de diabète insulino-dépendant [6];
- **en 1936**, le Danois Hagedorn met au point le procédé de fabrication des insulines retardes en ajoutant à l'insuline de la protamine et du zinc [6];
- **en 1943**, Marcel Janbon et Auguste Loubatières découvrent à Montpellier les propriétés hypoglycémiantes des sulfamides, médicaments qui sont toujours d'actualité dans le traitement du diabète sucré [6] ;
- **en 1950**, Berson et Yallow, aux États-Unis, mettent au point le dosage radio immunologique de l'insuline. Cette découverte permettra ultérieurement de faire un bond considérable dans la compréhension de la physiopathologie des états diabétiques [6];
- **en 1955**, Sange, à Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline ;
- **dans les années 1970**, on découvre que le diabète est une maladie auto-immune [6];
- **en 1975** sont mises en évidence les relations entre diabète de type 1 et gènes du système d'histocompatibilité majeur (système HLA). Le diabète de type 1 apparaît comme une maladie déclenchée par des facteurs d'environnement (agression virale) survenant chez des sujets génétiquement prédisposés [6] ;

- **en 1977** sont mis au point les premiers dosages de l'HbA1c (hémoglobine A glyquée). La technique sera ultérieurement améliorée pour aboutir aujourd'hui à un dosage fiable qui est largement utilisé en routine pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques [6] ;
- **en 1979**, les premières insulines produites par génie génétique sont développées. En quelques années ces insulines vont remplacer les insulines d'origine animale (de bœuf ou de porc) qui étaient utilisées jusqu'alors [6] ;
- **dans les années 1990**, commence la production d'analogues de l'insuline à vie courte d'abord, puis à action prolongée [6];
- **au cours des dernières années**, après une longue période de stagnation, de nouvelles médications antidiabétiques voient le jour : les glitazones, les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) et les analogues du GLP-1 (Glucagon-Like P eptide-1). Ces médicaments, dont le positionnement dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 n'est pas encore totalement défini, sont venus compléter notre arsenal thérapeutique qui se limitait, en dehors de l'insuline, à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants pour les antidiabétiques oraux [6].

1.3. La prévalence mondiale du diabète

Aucun continent n'est épargné par le diabète (figure 1).

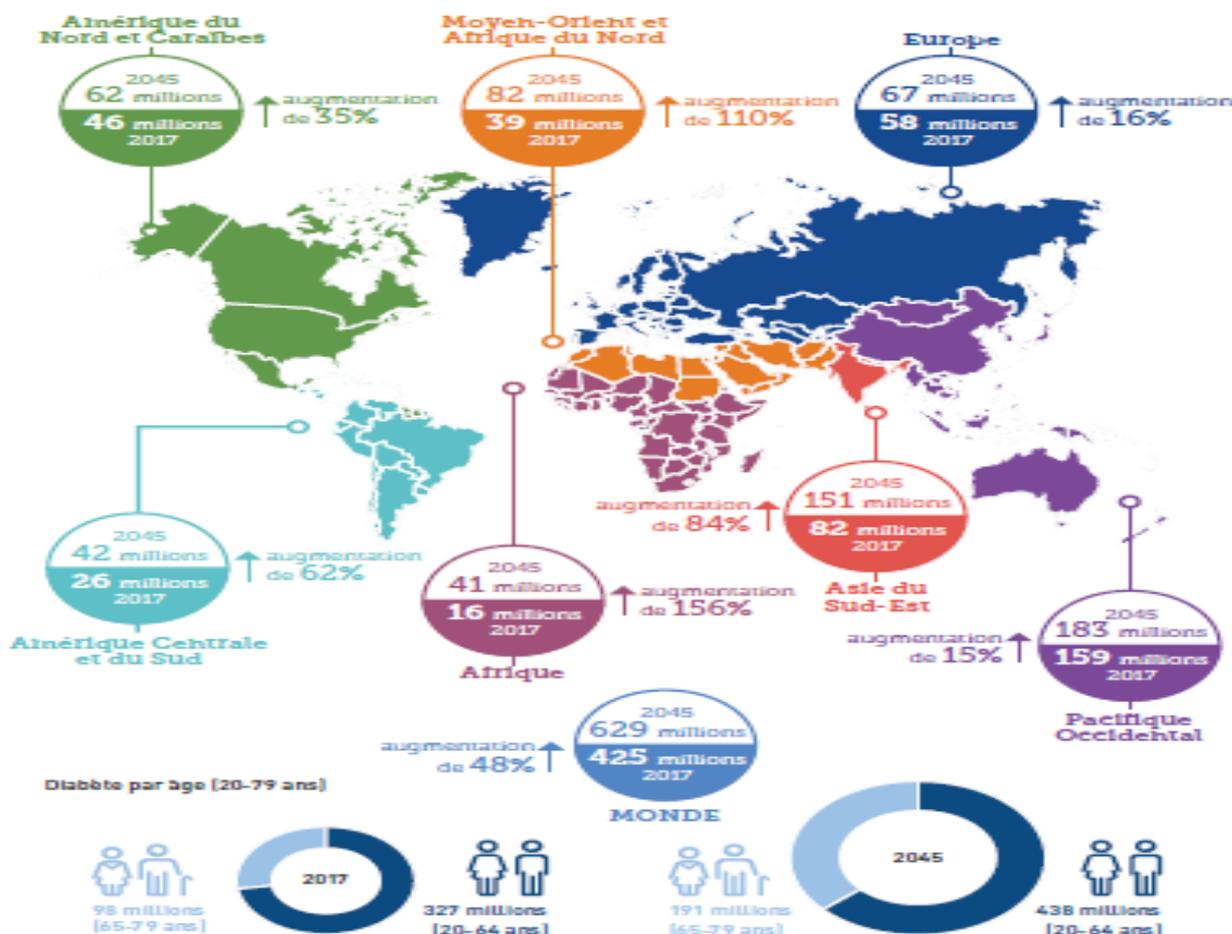


Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial et par région en 2017 et 2045 de 20 à 79 ans selon la FID [10].

Dans son dernier rapport intitulé Diabètes Atlas 2017 Edition 8, la FID a estimé que 425 millions d'individus vivent actuellement avec le diabète dans le monde ce qui correspond à 8,8 % de la population adulte âgée de 20 à 79 ans. Selon la même source, ces chiffres atteindraient respectivement 629 millions et 10 % en 2045, soit 200 millions de diabétiques en plus (un saut de 48 % environ).

L'Afrique (+156 %), le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord (+ 110%), l'Asie Sud-Est (+ 84%), l'Amérique centrale et du Sud (+ 62%), le Pacifique

occidental (+ 15%) et l'Amérique du Nord et Caraïbes (+ 35%) seront les régions les plus concernées par la hausse en nombre de diabétiques (figure 1).

Actuellement, Plus de la moitié des diabétiques (67%) habitent seulement 10 pays. Mais, les pays à revenus faibles et moyens sont les plus touchés par le diabète car 75 % des diabétiques vivent dans ces pays. Sept des dix premiers pays qui comptent le plus de diabétiques au sein de leur population sont en voie de développement [7].

En 2009, ils n'étaient que quatre sur dix (Brésil, Pakistan, Indonésie et Mexique). En termes de prévalences les dix pays qui comptent les pourcentages les plus élevés (> 12 %) sont presque tous émergents à retenir cependant que 90 % des cas de diabète sont de type 2. L'incidence de ce type de diabète augmente notamment avec l'urbanisation, le vieillissement des populations et la précarité[11].

En 2015, 6,7 % de la population adulte (318 millions) présentaient un pré-diabète (intolérance au glucose), ces individus ont un risque élevé de développer un diabète de type 2. La majorité d'entre eux (69,2%) vivent actuellement dans les pays en voie de développement où le mode de vie est en train de se transformer. Il est prévu que 482 millions d'individus, soit 7,8 % de la population mondiale, seraient atteints par l'intolérance au glucose dans les 25 ans à venir. En considérant les différentes classes d'âge, le groupe des 20-39 ans comporte près d'un tiers (29,8%) des personnes manifestant l'intolérance au glucose [7].

1.4.Rappels anatomo-histologiques du pancréas : [8]

Le pancréas sur le plan anatomique est situé en arrière de l'estomac, s'étend du duodénum à la rate. Il comprend trois parties la tête, le corps et la queue, des conduits pancréatiques accessoires drainent dans un principal (canal de Wirsung).

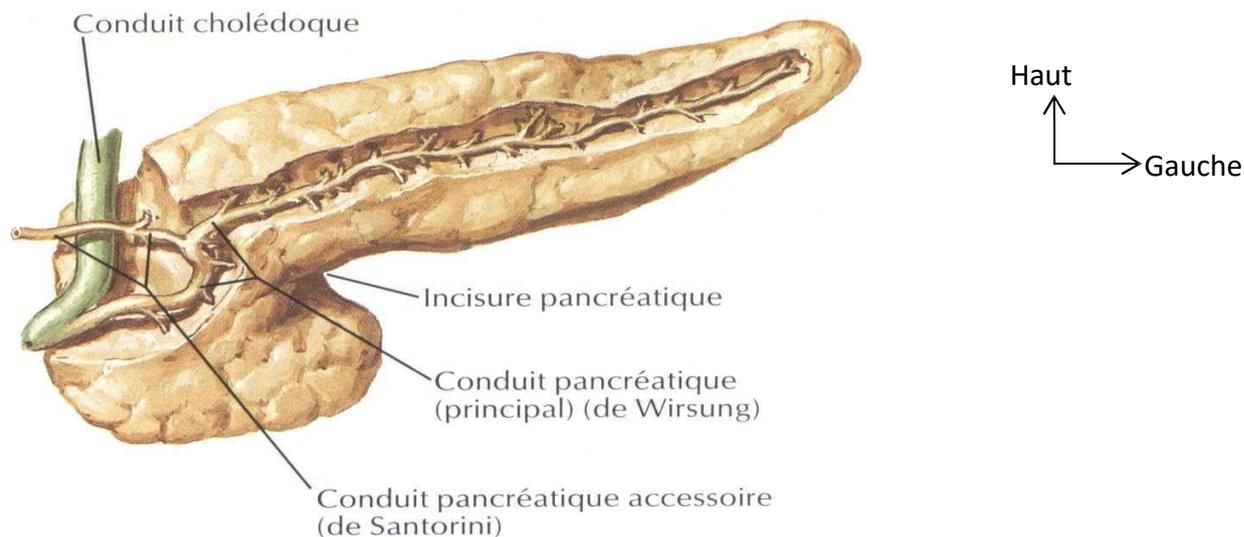


Figure 2 : Schéma anatomique du pancréas [8]

Le pancréas est un organe complexe constitué d'un tissu exocrine qui produit les enzymes nécessaires à la digestion, et d'un tissu endocrine qui synthétise et sécrète les principales hormones régulatrices de l'homéostasie énergétique : l'insuline et le glucagon.

1.4.1 .Le pancréas exocrine

Le pancréas exocrine représente environ 98% du pancréas total. Il est constitué d'acini et de canaux pancréatiques [8].

1.4.2 .Pancréas endocrine

Il représente environ 2% du pancréas total [8]. Les cellules endocrines sont regroupées en amas compacts et sphériques appelés îlots de Langerhans. Chez l'Homme le pancréas endocrine est constitué de 1 à 2 millions d'îlots soit environ 1 g de tissu. La taille des cellules varie de 40 à 400 μm . Les cellules endocrines sont richement irriguées et les sécrétions sont d'abord déversées dans l'espace extracellulaire avant d'être drainées par le sang. Les méthodes

classiques d'histologie ont permis de révéler 4 types cellulaires principaux au sein des îlots en fonction de leur affinité tinctoriale[8] :

- **les cellules β (ou B)** sécrétrices d'insuline, seule hormone hypoglycémiante, représentent la majorité des cellules de l'îlot (environ 80%). Les cellules β sécrètent également l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et l'amyline (isletamyloidpolypeptide-IAPP). L'IAPP est la protéine précurseur des dépôts amyloïdes qui se forment lorsque l'amyline se polymérise sous forme de fibres. Ces dépôts s'accumulent dans les îlots des patients diabétiques type 2 au fur et à mesure de la progression de la maladie et pourraient contribuer à la mort des cellules β par apoptose.
- **les cellules α (ou A)** sécrétrices de glucagon, hormone hyperglycémiante, représentent 15 à 20 % de la masse tissulaire.
- **les cellules λ (ou D)** sécrétrices de somatostatine hormone inhibitrice de la sécrétion de l'insuline et de glucagon, représentent 2 à 5% de l'îlot.
- **les cellules PP** sécrétrices du polypeptide pancréatique (PP) dont le rôle physiologique est encore mal connu, ne représentent que 1% du pancréas endocrine.

En plus de leur produit de sécrétion principal, les cellules endocrines produisent d'autres types de molécules dont le peptide YY, sécrété par tous les types cellulaires de l'îlot, ou l'activine A produite par les cellules A et D.

A côté de ces 4 types cellulaires majeurs, il existe d'autres cellules notamment celles renfermant la substance P et la sérotonine, la gastrine, la cholécystokinine (CCK) ou le peptide vasoactif intestinal (VIP). Cependant ces types cellulaires sont très peu abondants, représentant moins de 1 % de la masse des cellules insulaires.

1.4.3 .Vascularisation des îlots de Langerhans

Les îlots de Langerhans reçoivent le sang artériel via une ou plusieurs artérioles ramifiées en un réseau de capillaires dense au sein de l'îlot. Le large réseau de capillaires permet aux îlots de capter rapidement les nutriments et de relarguer en retour leurs sécrétions hormonales. Les îlots reçoivent 5 à 10 fois plus de sang par volume de tissu que le compartiment exocrine. Les capillaires des îlots sont séparés des cellules endocrines par une double membrane basale. Les hormones synthétisées par les cellules endocrines sont sécrétées dans ces vaisseaux qui drainent le sang vers la veine porte [8].

1.5.Rappels physiologiquesur le Métabolisme des hydrates de Carbone

1.5.1 .Le glucose

C'est le principal support énergétique du métabolisme chez l'homme ; le cerveau et les érythrocytes sont totalement dépendants du glucose. La glycémie (concentration du glucose sanguin) se trouve au centre du métabolisme énergétique. Elle est fixée, d'une part, par la consommation de glucose et, d'autre part, par la synthèse du glucose et son absorption alimentaire. Les notions qui suivent sont importantes pour comprendre le métabolisme des hydrates de carbone (A) [8].

a) Glycolyse

Au sens strict du terme, la glycolyse est la dégradation anaérobie du glucose en lactate dans un sens plus large, c'est également la combustion aérobie du glucose. La glycolyse anaérobie se produit dans les érythrocytes, dans la médullaire rénale et en partie dans le muscle squelettique. La dégradation aérobie du glucose a lieu principalement dans le SNC, dans le muscle squelettique et dans la plupart des autres organes [8].

b) Glycogènèse

C'est la formation de glycogène à partir du glucose ; elle s'effectue dans le foie et le muscle.

La glycogénèse réalise le stockage du glucose et stabilise la glycémie. Le glycogène ne peut être stocké dans le muscle que pour les besoins propres de celui-ci [8].

c) La glycogénolyse

C'est la dégradation du glycogène en glucose, c'est donc le phénomène inverse de la glycogénèse [8].

d) La néoglucogénèse (dans le foie et le cortex rénal)

C'est la synthèse de glucose à partir de substances non glucidiques, c'est-à-dire des acides aminés (à partir des protéines musculaires), du lactate (provenant de la glycolyse anaérobie du muscle et de l'érythrocyte) et du glycérol (provenant de la dégradation des lipides) [8].

e) La lipolyse

C'est la dégradation des lipides avec formation de glycérol et d'acides gras libres [8].

f) La lipogénèse

C'est la synthèse des lipides (stockés ensuite dans le tissu adipeux). Les cellules sécrétrices des îlots de Langerhans du pancréas jouent un rôle prépondérant dans le métabolisme des hydrates de carbone. Les cellules A, B et D des îlots forment une sorte de syncytium fonctionnel. Les cellules A (ou α ; 25% des cellules) produisent le glucagon, les cellules B (ou β 60 % des cellules) produisent l'insuline. En plus, il y a formation de somatostatine dans les cellules D. Ces hormones ont probablement une influence purement locale sur leur formation réciproque (action paracrine).

Les principales fonctions des hormones pancréatiques sont : stocker les aliments (pris lors d'un repas) sous forme de glycogène et de graisse (insuline) ; mobiliser à nouveau les réserves énergétiques pendant le jeûne ou le travail, en situation de stress (glucagon ; voir aussi les effets de l'adrénaline) ; et maintenir, ainsi, la

glycémie constante. Les effets du glucagon et de l'adrénaline (β -récepteurs) deviennent effectifs grâce à l'AM Pc[8].

1.5.2 .Le Glucagon

Le glucagon est une hormone peptidique comprenant 29 acides aminés. Il est synthétisé dans les cellules A du pancréas. Comme l'insuline, il est stocké dans des granules et excrété par exocytose. Les stimuli essentiels entraînant la sécrétion de glucagon sont la faim (hypoglycémie) et un excès d'acides aminés. Une excitation du sympathique (via les β - récepteurs A) et une diminution de la concentration plasmatique en acides gras provoquent également une sécrétion de glucagon. Une hyperglycémie inhibe la libération de glucagon.

Le glucagon est un antagoniste de l'insuline ; son effet principal consiste à augmenter la glycémie et donc assurer partout l'approvisionnement en glucose par : une augmentation de la glycogénolyse (dans le foie et non dans le muscle), et une augmentation de la néoglucogenèse à partir du lactate, des acides aminés (dégradation des protéines = catabolisme) et du glycérol (provenant de la lipolyse). Une augmentation de la concentration plasmatique en acides aminés élève la sécrétion d'insuline ce qui, en l'absence d'apport simultané de glucose, aboutirait à une hypoglycémie. Celle-ci est contrecarrée par une libération de glucagon (hyperglycémiant) provoquée également par les acides aminés. Le glucagon entraîne une augmentation de la néoglucogenèse à partir des acides aminés, ainsi, ces derniers alimentent en partie le métabolisme énergétique. Si, par exemple, un patient reçoit une perfusion d'acides aminés pour stimuler la synthèse protéique, il faut, en même temps, lui administrer du glucose pour empêcher la combustion de ces acides aminés. La somatostatine (SIH) est un inhibiteur de la libération d'insuline et du glucagon (action paracrine) ; elle diminue la vitesse d'assimilation de tous les nutriments au niveau du tube digestif. Les concentrations plasmatiques élevées en glucose, acides aminés et acides gras favorisent sa libération. Les catécholamines inhibent sa sécrétion. La

SIH a également un effet inhibiteur sur la motilité et la sécrétion du tube digestif. Ainsi, c'est probablement en partie par une boucle de rétroaction qu'elle empêche une surcharge alimentaire rapide. Elle peut aussi agir comme une hormone anti obésité [8].

1.5.3 .La somatotropine (STH)

Elle agit à court terme comme l'insuline (par l'intermédiaire de la somatomédine) mais, à long terme, elle est hyperglycémiant (stimulation de la croissance) [8].

1.5.4 .Insuline

Le pancréas renferme environ 6 à 10 mg d'insuline dont 2 mg environ sont excrétés par jour.

Si on injecte 4 μ g d'insuline par kilogramme de poids corporel, la glycémie baisse à peu près de moitié. La demi-vie de l'insuline est d'environ 10 à 30 minutes, elle est essentiellement dégradée dans le foie et le rein [8].

a) Synthèse de l'insuline

L'insuline est un peptide constitué de 51 acides aminés, formé à partir de la proinsuline (84 acides aminés) par élimination de la chaîne C. Elle contient 2 chaînes (A et B) reliées par 2 ponts disulfures (pont S-S). La pro-insuline est formée dans le réticulum endoplasmique des cellules B. Avec la participation de l'appareil de Golgi, il se forme des granules contenant l'insuline. Grâce à l'AMPc ces derniers libèrent leur contenu par exocytose dans le milieu extracellulaire. Le principal stimulus de la sécrétion d'insuline est une augmentation de la glycémie (B), Les étapes de la sécrétion d'insuline sont les suivantes : augmentations du glucose plasmatique, du glucose cellulaire, de l'ATP cellulaire, fermeture des canaux K^+ à dépolarisation et ouverture des canaux Ca^{2+} , augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique puis (a) sécrétion d'insuline par exocytose et, par rétroaction négative, (b) réouverture des canaux K^+ . Le glucagon (localement dans le pancréas) et les hormones du tractus digestif,

sécrétine, gastrine (cette dernière pouvant agir indirectement par la sécrétine) et le polypeptide inhibiteur gastrique (*GIF = gastrique inhibitoire polypeptide*) stimulent aussi la libération d'insuline. Éventuellement, il existe aussi un polypeptide libérant l'insuline (*IRP = insulínreleasing polypeptide*), Par ailleurs, plusieurs acides aminés (lysine, arginine, leucine) et une série d'autres hormones (STH, ACTH, TSH et quelques hormones stéroïdes) provoquent une augmentation de la sécrétion d'insuline. L'adrénaline et la noradrénaline (α -récepteurs) freinent la libération d'insuline. Par exemple, une glycémie trop faible sera enregistrée par le SNC (chémorecepteurs sensibles au glucose) et entraînera, par voie réflexe, une augmentation de la libération d'adrénaline. Le récepteur à insuline est composé de deux sous unités α qui lient l'hormone et de deux sous-unités β (transmembranaires) qui sont des protéines-kinases spécifiques de la tyrosine activée par l'insuline en moins d'une minute. L'étape suivante consiste en un changement des flux de K^+ (par le moyen des canaux K^+ ATP dépendants) et le complexe hormone-récepteur est internalisé. Les effets ultérieurs (ou parallèles ?) de l'insuline sur le métabolisme intermédiaire et sur la croissance sont inconnus [8].

b) Actions de l'insuline

L'insuline assure le stockage du glucose, principalement dans le foie, où elle augmente l'absorption du glucose par les cellules et conduit à une augmentation de la glycolyse et de la glycogénèse intracellulaire. De cette manière, l'hyperglycémie qui suit une prise alimentaire est ramenée rapidement à une valeur plus basse. Environ 2/3 du glucose absorbé dans l'intestin en période postprandiale sont temporairement stockés par ce moyen, de manière à échelonner leur remobilisation durant les périodes de « jeûne ». Ceci assure avant tout au SNC, qui est fortement dépendant du glucose, un apport suffisant en glucose relativement peu dépendant des prises alimentaires. L'insuline assure également le stockage des acides animés sous forme de protéines,

principalement dans le muscle squelettique (anabolisme). Elle permet la croissance et influence la répartition du K^+ dans l'organisme. Un excès d'insuline se traduit par une hypoglycémie, qui pour des valeurs $< \approx$ environ 2 mmol/l ($< 0,35$ g/l) entraîne des désordres métaboliques cérébraux (avec possibilité de coma) pouvant rapidement aboutir à la mort : c'est le choc hypoglycémique. Une absorption excessive d'hydrates de carbone (surcharge adipeuse) dépasse la capacité de stockage en glycogène si bien que le foie transforme le glucose en acides gras. Ceux-ci sont convoyés vers le tissu adipeux et accumulés sous forme de triglycérides. Leur mobilisation et le catabolisme des graisses en acides gras libres (lipolyse) est inhibé par l'insuline. Le diabète sucré peut être causé par : un manque d'insuline (type 1), une diminution du nombre de récepteurs fonctionnels à l'insuline (type 2, comme par ex. dans l'obésité ou l'urémie), une diminution de l'affinité des récepteurs à l'insuline (par ex. dans l'acidose ou par suite d'un excès de glucocorticoïdes), une surabondance d'hormones hyperglycémiantes (glucagon, STH). Il est caractérisé par une augmentation de la concentration en glucose (hyperglycémie), pouvant conduire à la glycosurie. De plus, dans les situations (1) et (3), il n'y a pas d'inhibition de la lipolyse ce qui signifie qu'une grande quantité d'acides gras est libérée. Bien qu'une partie des acides gras puisse être utilisée pour la production d'énergie par l'intermédiaire de l'acétylCoA, les autres provoquent une augmentation de l'acide acétique et, à partir de là, d'acide β -oxybutyrique (acidose métabolique) et d'acétone (cétose). Puisque la synthèse hépatique des graisses est indépendante de l'insuline, une grande quantité d'acides gras libre est utilisée et s'accumule sous forme de triglycérides au niveau du foie (adipose hépatique) [8].

c) Régulation de la production de l'insuline

Un pancréas humain normal sécrète 40 à 50 unités d'insuline par jour. Le contenu total du pancréas en insuline est environ 200 unités. La sécrétion est

continue, mais le débit de la sécrétion peut être modifié par de nombreux facteurs. La concentration basale d'insuline dans le sang lors de période de jeûne est environ 0,4ng/ml (ou 69pmol/l). Une dizaine de minutes après l'ingestion d'un repas, on observe une augmentation de la concentration sanguine périphérique d'insuline, qui atteint son pic après environ 30 à 45 minutes [8].

Les facteurs stimulants l'insulinosécrétion :

- **Le système nerveux** : les facteurs d'origine nerveuse participent largement au contrôle de la sécrétion d'insuline. Les îlots de Langerhans sont richement innervés, principalement par les fibres d'origine sympathique (nerf splanchnique) et le para sympathique (nerf vague) dont les centres nerveux de contrôle sont respectivement localisés dans l'hypothalamus ventromédian (VMH) et latéral (LH). De plus, des fibres appartenant au système nerveux entérique jouent également un rôle important [8].
- **Le glucose** : représente le stimulus principal. Il en est non seulement l'agent stimulant le plus puissant, mais il conditionne en plus la réponse sécrétoire à tous les autres stimuli (effet dit « permissif » du glucose).
- **Les autres substances** : (la leucine, les Sulfonylurées, les Glinides).

Les agents amplifiants la sécrétion d'insuline induite par le glucose :

- **Hormones**: Gastric inhibitory peptide (GIP), Cholecystokinine, Gastrine, acétylcholine.
- **Stimulation bêta adrénergique.**
- **Acides aminés** : arginine, leucine, lysine.

Les agents inhibiteurs d'insulinosécrétion :

- **Les agents alpha adrénergiques**, adrénaline, noradrénaline.
- **Somatostatine.**
- **Substances pharmacologiques** : phényltoïne, vinblastine, colchicine.

d) Conséquence de la carence en insuline sur l'organisme :

Hyperglycémie et polyurie, polydipsie : Il résulte de deux mécanismes : une baisse de la pénétration cellulaire de glucose et, en même temps que cette barrière apparaît, on constate une augmentation de la production de glucose par le foie (accroissement de la néoglucogenèse et de la glycolyse). La glycosurie est conséquence de l'hyperglycémie dès lors que le seuil rénal du glucose (seuil de réabsorption) de 1,80 g/l est dépassé. Une molécule de glucose entraîne avec elle 18 molécules d'eau ce qui explique la polyurie et la polydipsie compensatrice qu'elle entraîne.

Fonte de tissu adipeux et cétose : La diminution de la liposynthèse et l'augmentation de la lipolyse aboutissent à une élévation du taux des acides gras libres circulants. La majeure partie des acides gras libres circulants est oxydée en corps cétoniques produisant une cétose.

Lorsque la production de corps cétoniques excède les possibilités de compensation par les systèmes tampons il y a rupture de l'équilibre acido-basique avec apparition d'une acidose.

Fonte du tissu musculaire (amaigrissement) : Il est dû au catabolisme protéique et à la lipolyse du tissu adipeux. Le catabolisme protéique (baisse de la captation et augmentations de la libération des acides aminés par le muscle) entraîne une hyperaminoacidémie. Cet afflux hépatique massif d'acides aminés concourt à augmenter la néoglucogenèse (acides aminés cétoxydés) [8].

1.6. Critères de diagnostic

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont :

- une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;

- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- ou un taux d'HbA1c (« *hémoglobine glyquée* ») $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade pré-diabétique qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2 [9].

1.7.Classification : classification Internationale du Diabète (OMS, ADA 1997) [5].

1.7.1 .Diabète de type 1

Il résulte d'une destruction plus ou moins rapide des cellules β des îlots de Langerhans. Il affecte les sujets jeunes. Le risque majeur chez les sujets qui représentent environ 15% des patients diabétiques, est la micro angiopathie (rein, œil). Des marqueurs génétiques ont été identifiés, mais la composante familiale est relativement faible. Il est subdivisé en, 2 sous types.

- Diabète Type 1 a : auto-Immune
- Diabète Type 1 b : idiopathique

Le diabète de type LADA (pour Latent Auto-immune Diabetes of Adults, ou Diabète de type 1 à marche lente)

Il est une forme de diabète de type 1 à évolution particulièrement lente. Le diagnostic ne devient parfois clair que lorsque le traitement par antidiabétiques

oraux instauré produit peu d'effets et que le patient continue à montrer des signes d'hyperglycémie. Un renvoi vers une équipe multidisciplinaire de traitement du diabète est alors nécessaire [12].

1.7.2 .Diabète de type 2

Beaucoup plus fréquent (environ 90-95% de l'ensemble des cas mondiaux) provient de l'association de deux anomalies interdépendantes :

- Une résistance de certains organes (tissus adipeux, foie et muscles) à l'insuline
- Une production diminuée de cette hormone en réponse au glucose (insulinopénie) [13].

1.7.3 .Diabètes secondaires

Diabètes pancréatiques : Pancréatites, cancer du pancréas, pancréatite chronique calcifiante, hémochromatose, mucoviscidose.

Diabètes endocriniens : Acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, glucagonome, hyperthyroïdie, hyperaldostéronisme primaire.

Diabètes iatrogènes : Glucocorticoïdes, diazoxide, agonistes β adrénergiques, diurétiques thiazidiques, interféron α .

Diabètes des Hépatopathiescirrhogènes

1.7.4 .Cas particuliers

a) Anomalie des récepteurs de l'insuline

Diabète avec Acanthosisnigricans sans obésité

Type A : Déficit en récepteur

Type B : Anticorps anti-récepteurs

Type C : Défaut de liaison au récepteur.

b) Génétique

Mody 1 : HNF -4alpha

Mody 2 : glucokinase

Mody 3: HNF 1alpha

Mody 4: IPF -1

Mody 5 : HNF – 1 beta

c) Diabète gestationnel

Il est un diabète qui commence à se manifester en cours de grossesse et, dans de nombreux cas, la maladie disparaît à l'issue de celle-ci. En plus d'exercer des effets défavorables sur le fœtus, cette forme de diabète constitue un signe avant-coureur de diabète de type 2 chez la mère [8].

1.8.Pathogénicité et cliniques

Il existe deux grands groupes de diabète sucré : les diabètes idiopathiques comportant le diabète de type 1 et de type 2 et les diabètes non idiopathiques ou secondaires. Le terme de diabète de type 1 a été longtemps utilisé comme synonyme de diabète insulino-dépendant, le diabète de type 2 comme synonyme de diabète non insulino-dépendant : l'insulino-dépendance étant la présence chez le malade d'un risque d'acidocétose en l'absence de traitement par l'insuline. Cependant, certains malades apparemment non insulino-dépendants vont évoluer vers une insulino-dépendance complète ; ce sont des sujets non obèses chez lesquels le processus auto-immun débute à un âge plus avancé et progresse lentement. A la découverte de leur diabète, il persiste suffisamment d'insuline pour éviter la survenue d'une acidocétose.

Pour cette raison, il a été suggéré que les termes insulino-dépendant et non insulino-dépendant ne soient plus utilisés mais remplacé respectivement par diabète de type 1 et diabète de type 2 [14].

1.8.1 .Le diabète de type 1

a) Pathogénie

Lorsque le diabète de type 1 se déclare, plus de 80 % des cellules β du pancréas ont déjà été détruites. Le diabète de type 1 est divisé en deux sous-types : d'une

part les diabètes auto-immuns quel que soit le degré d'insulinosécrétion résiduelle et d'autre part les diabètes insulino-pénicétosiques sans marqueurs d'auto-immunité. Les diabètes auto-immuns en représentent la majorité.

Il doit exister une susceptibilité génétique. Un des gènes porteurs de cette susceptibilité serait situé sur le chromosome 6 vu la forte association entre la présence d'un diabète de type 1 et certains antigènes leucocytaires humains (HLA) codés par une région du système majeur d'histocompatibilité située sur ce chromosome. Le rôle de l'environnement, à travers des virus ou un agent non infectieux est fondamental dans le déclenchement du processus puisque le taux de concordance pour le diabète est inférieur à 50 % chez des jumeaux, monozygotes.

Le pancréas est le siège d'une réponse inflammatoire ou insulite, les îlots sont infiltrés par des macrophages et des lymphocytes T activés puis surviennent une transformation des cellules β qui ne sont plus reconnues comme « soi » mais comme des cellules étrangères ou « non soi » par le système immunitaire. Des anticorps cytotoxiques apparaissent alors et en association avec les mécanismes d'immunité cellulaire détruisent les cellules β [14].

b) Clinique

Il débute habituellement avant l'âge de 40 ans, dans quelques cas il survient au-delà de 50 ans chez des sujets non obèses (type 1 lent ou slow type 1).

Le début des symptômes peut être aigu avec une soif accompagnée d'une polydipsie, une polyurie (mictions fréquentes) une augmentation de l'appétit avec la perte de poids, le tout survenant en quelques jours.

Dans quelques cas le diabète peut être révélé par l'apparition d'une acidocétose au cours d'une maladie ou à la suite d'un stress. Il existe parfois une période complètement asymptomatique appelée « lune de miel », après un épisode d'acidocétose, période pendant laquelle aucun traitement n'est nécessaire.

Les diabétiques insulino-dépendants peuvent avoir un poids normal ou un amaigrissement important en fonction du délai séparant le début des symptômes du début du traitement.

1.8.2 .Le diabète de type 2

a) Pathogénie

Il s'agit d'une maladie familiale mais les modes de transmission sont encore inconnus. Le risque pour les enfants et la fratrie de malades présentant un diabète de type 2 est plus important que pour le diabète de type 1. Aucune relation avec le système HLA n'a été mise en évidence et il ne semble pas que les mécanismes auto-immuns soient impliqués. La masse des cellules β du pancréas est intacte. Il existe deux sortes d'anomalies de séquence inconnue : une insulino-déficience et une insulino-résistance au niveau des tissus cibles ; cette insulino-résistance est associée à une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline. Il recouvre deux sous-types : un type avec insulino-déficience prépondérante et un type avec insulino-résistance prépondérante [8].

b) Clinique

La présentation clinique du diabète de type 2 est différente de celle du diabète de type 1.

Les symptômes sont moins aigus que dans le type 1, le diagnostic est le plus souvent fait lors d'une glycémie systématique chez un malade asymptomatique ou alors qui consulte pour des signes liés à l'hyperglycémie : polyurie, polydipsie, polyphagie.

Il survient en général chez le sujet âgé, présentant une surcharge pondérale.

Le diabète de type MODY (maturity-onset diabetes of young) représente 2 à 5% du diabète de type 2 [15]. Il survient chez des sujets jeunes qui ne présentent pas de cétose et on pense que sa transmission est autosomique dominante [8].

1.8.3 .Les diabètes secondaires

Dans cette catégorie, on retrouve une cause capable d'induire ou de révéler la maladie diabétique, elle regroupe une multitude d'étiologies.

Les maladies pancréatiques particulièrement la pancréatite chronique alcoolique, le cancer du pancréas, l'hémochromatose.

Certaines endocrinopathies (acromégalie, phéochromocytome, le syndrome de cushing, hyperthyroïdie). Les diabètes iatrogènes, secondaires à une corticothérapie, à la prise de contraceptifs oraux, de certains antis hypertenseurs. De nombreux syndromes génétiques s'accompagnant d'hyperglycémie (les lipodystrophies, les dystrophies myotoniques, l'ataxie télangiectasie).

Il peut exister une anomalie quantitative ou qualitative des récepteurs à l'insuline. La présence d'anticorps dirigés contre ce récepteur entraîne une hyperglycémie et surtout une intolérance [12].

1.9.Facteurs de risques du diabète de type 2

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés. L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et/ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus.

1.9.1 .Facteurs de risques génétiques

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%.

La partition génétique semble donc jouer un rôle capital, supérieur à celui observé dans le diabète de type 1. En pratique, l'existence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 est un facteur de risque primordial [16].

1.9.2 .Facteurs de risques liés au mode de vie et aux comportements

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral. L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une insulino-résistance, imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline. Pour la majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et de maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2.

La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur.

Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète [17].

1.9.3 .Les autres facteurs de risque associés au diabète de type 2

a) L'HTA

Chez le diabétique, l'HTA est un facteur aggravant de la néphropathie, de la rétinopathie, et de la cardiopathie diabétique.

Selon les études, environ 60 à 80% des patients sont hypertendus. D'après l'UKPDS, 39% des patients sont hypertendus au moment de la découverte du diabète. Cette étude montre également qu'il existe une corrélation importante entre le niveau de pression artériel et la survenue de complications micro-angiopathiques (rétinopathie et néphropathie) mais avec un effet cependant moins fort que pour le contrôle glycémique.

Le contrôle tensionnel (TA <140/80mmhg) permet de diminuer de 25% le risque de complications micro-angiopathiques, de 15% le risque d'infarctus et de 13% la mortalité toutes causes confondues. Le risque de complications macro-vasculaires augmente de manière linéaire et continue avec l'augmentation des chiffres tensionnels. La tension artérielle recommandée pour les patients diabétiques est inférieure à 130/80 mmHg. D'après l'étude Entred, seuls 14% des patients atteindraient cet objectif, 45% auraient entre 130/80mmg et 140/90mmg et environ 35% auraient des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 (Thomas., 2012) [18].

b) Les Dyslipidémies[19]

b.1) Définition

Les dyslipidémies correspondent à une élévation ou une diminution du taux des lipides dans le sang.

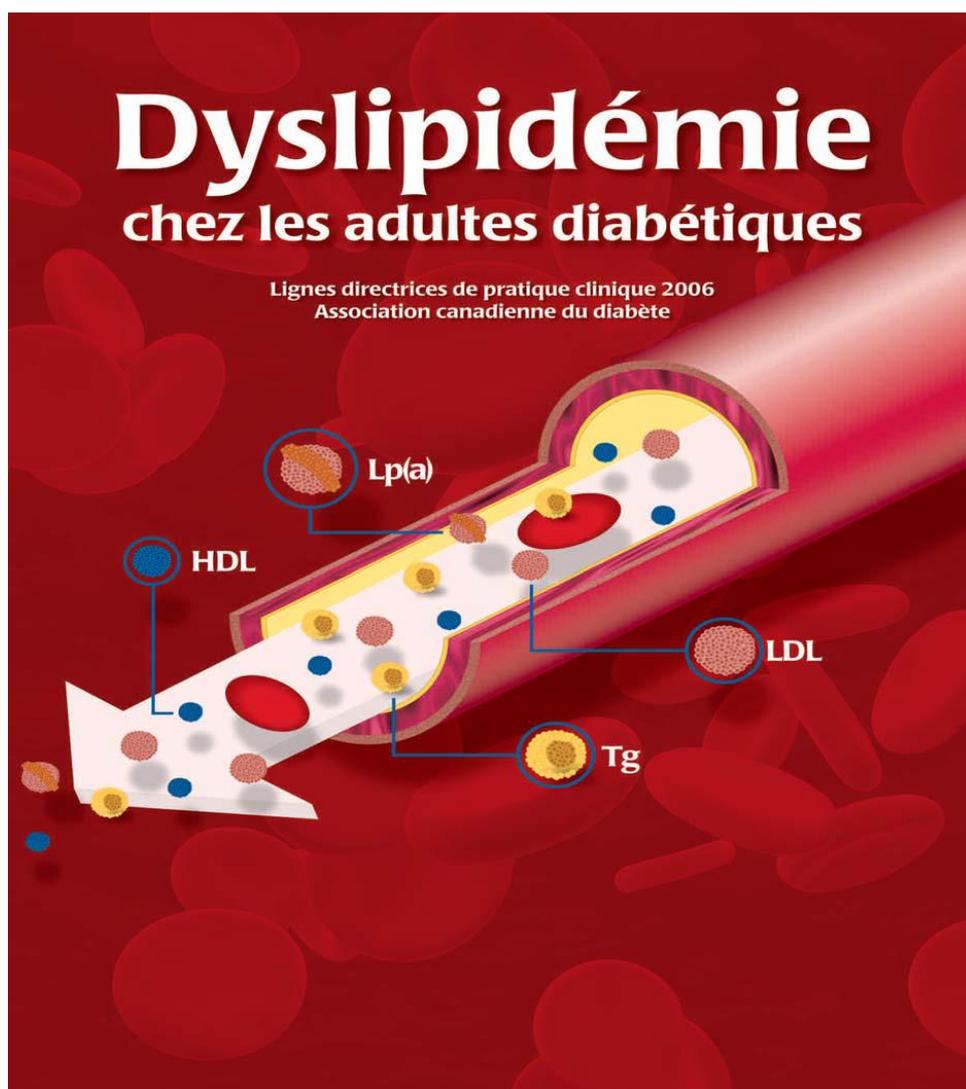


Figure 3 : Dyslipidémie chez les adultes diabétiques[20].

b.2) Epidémiologie des dyslipidémies

Elles constituent l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire car 99% des dyslipidémies sont responsables de l'apparition de plaques d'athérome. Elles sont le plus souvent d'origine génétique mais les facteurs d'environnement surtout nutritionnels, influent sur leur apparition. En pathologie, ce sont surtout le cholestérol et les triglycérides qui sont responsables de la formation de plaques d'athérome. Le bilan lipidique constitue aujourd'hui un test essentiel pour évaluer le risque d'AVC [6].

En Afrique les études concernant les lipides et les lipoprotéines sont rares. Ainsi, on note l'étude de Dakar [21] et l'étude d'Abidjan [22]. Quelques-unes ont été

faites au Mali : Ag Hama O en 1982 à Bamako [23], Ag Fakilé A en 1985 à Nara [24], Diallo S en 1988 à Bamako [25] et celle de Peliaba P en 2006 à Bamako [6] et Maïga A en 2008 [26].

Le cholestérol est une substance lipidique, essentiellement synthétisée par le foie à partir d'une autre substance, l'acétylcoenzyme A [27].

Dans le plasma, on retrouve en quantités diverses du cholestérol, des esters, des triglycérides et des phospholipides. Ces lipides ne sont pas hydrosolubles, et doivent donc obligatoirement, pour être véhiculés dans le sang vers les tissus, être transportés par les molécules hydrosolubles :

- D'un noyau constitué d'esters de cholestérol et de triglycérides,
- Entouré d'une couche de phospholipides, cholestérol libre et apolipoprotéines.

b.3) Rappel sur le métabolisme des lipoprotéines [28]

Les lipoprotéines, en charge du transport des lipides insolubles, cholestérol et triglycérides, dans le plasma, sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines.

Les lipoprotéines sont en règles définies selon leur densité en chylomicrons, VLDL (VeryLowDensityLipoprotein), IDL (IntermediateDensityLipoprotein), LDL (LowDensityLipoprotein) et HDL (High DensityLipoprotein) (Fig.4).

b.4) Chylomicrons[28]

Les chylomicrons sont les lipoprotéines les plus larges, en charge du transport des triglycérides et du cholestérol d'origine alimentaire. Les chylomicrons sont composés de triglycérides(85–90 %), d'esters de cholestérol, de phospholipides et d'apolipoprotéines (essentiellement apoB48 mais aussi apoA-I et apoA-IV). La formation des chylomicrons a lieu dans l'entérocyte, au sein desquels

l'association des composants lipidiques (triglycerides, esters de cholestérol, phospholipides) à l'apoB48 est réalisée par la MTP (Microsomal TranferProtein).

Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe d'où ils rejoignent la circulation sanguine. Dans le plasma, les triglycérides des chylomicrons sont rapidement hydrolysés sous l'effet d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en triglycérides appelées chylomicrons remnants. Ces dernières sont captées par le foie principalement à l'aide du récepteur LRP (LDL-ReceptorRelatedProtein).

b.5) VLDL et IDL[28]

Les VLDL, sécrétées par le foie, sont composées majoritairement de triglycérides (55 à 65 %). Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (apoB-100, apoC, apoE). Dans l'hépatocyte, la formation des VLDL se déroule en deux étapes. La première, qui se produit dans le réticulum endoplasmique granuleux, est caractérisée par la lipidation de l'apoB sous l'action de la MTP (Microsomal TranferProtein), donnant naissance aux pré-VLDL. Au cours de la seconde étape, les pré-VLDL sont converties en VLDL dans le réticulum endoplasmique lisse sous l'action de l'ADP ribosylationfactor-1 (ARF-1) et de la phospholipase D. Dans la circulation, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés sous l'action de la lipoprotéine lipase. Au cours de cette hydrolyse progressive des triglycérides, une partie de la surface des VLDL (comprenant des phospholipides et des apolipoprotéines C et E) est transférée aux HDL. Cette cascade métabolique donne naissance aux IDL, lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en triglycérides. Ces dernières vont soit être captées par le foie par l'intermédiaire des récepteurs B/E, voire des récepteurs LRP, soit subir la poursuite de l'hydrolyse des triglycérides aboutissant ainsi à la formation des LDL.

b.6) LDL[28]

Les LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. Elles sont responsables du transport de 65 à 70 % du cholestérol. Chaque particule LDL comprend une molécule d'apolipoprotéine B-100, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des LDL. En effet, la clearance des LDL se fait après leur fixation par l'intermédiaire de l'apolipoprotéine B-100, sur des récepteurs B/E spécifiques localisés sur les hépatocytes (70 %) et sur les autres cellules de l'organisme (30 %).

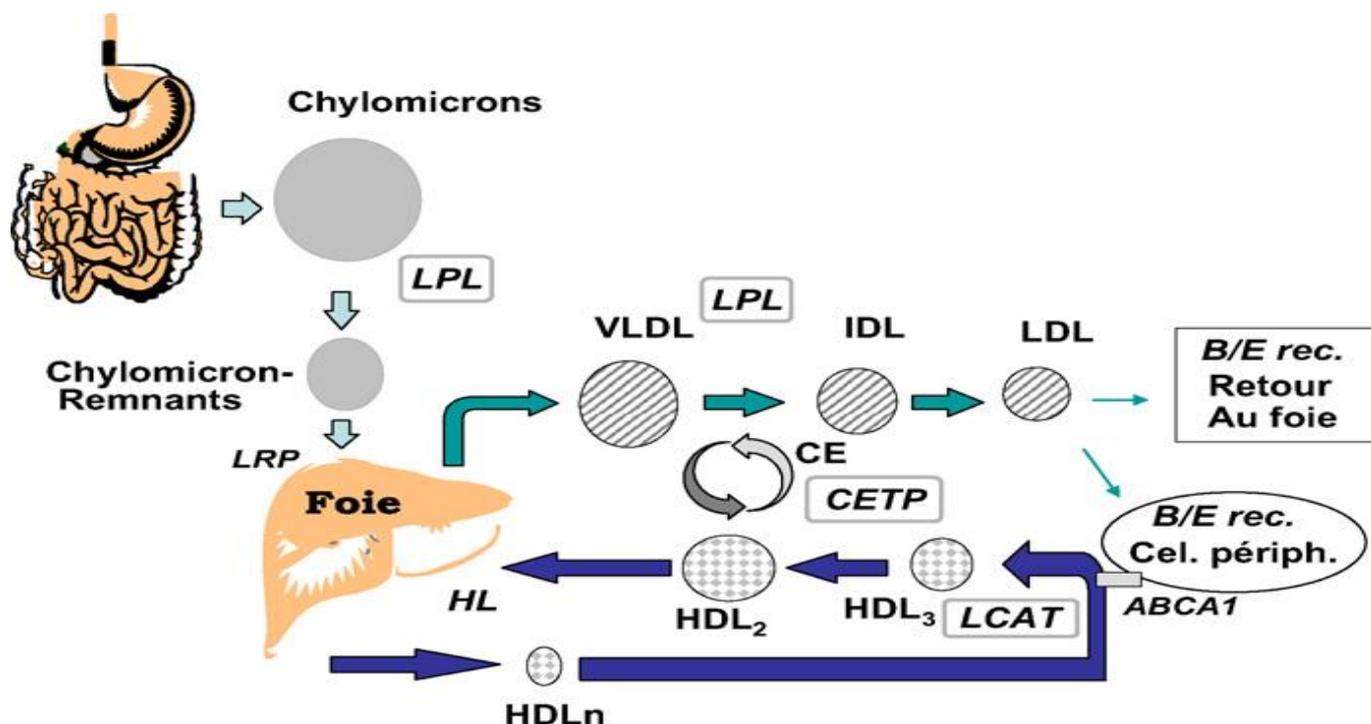


Figure 4 : Métabolisme des lipides chez l'Homme.

VLDL : VeryLowDensityLipoprotein ; IDL : IntermediateDensityLipoprotein, LDL : LowDensityLipoprotein ; HDL : High DensityLipoprotein ; LPL : lipoprotéine lipase ; HL : hépatique lipase ; CETP : Cholesteryl ester Transfer protein ; LCAT : lecithin-cholesterolacyltransferase ; AGL : acides gras libres ; LRP : LDL-receptorrelatedprotein ; B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur) ; ABCA1 : ATP binding cassette transporteur A1.

b.7) HDL[28]

Les HDL sont secrétées par le foie sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes), pauvres en cholestérol. Dans la circulation les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Les HDL vont capter du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme. Le transfert du cholestérol intracellulaire vers les particules HDL fait intervenir un transporteur spécifique ABCA1 (ATP binding cassette transporteur A1). Les particules HDL en se chargeant en cholestérol vont ainsi progressivement augmenter de taille donnant naissance aux HDL3, puis au HDL2 (HDL de grande taille).

Au sein des HDL, la LCAT (LecithinCholesterolAcylTransferase) transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié qui migre au centre de la lipoprotéine. Les HDL2 chargées en cholestérol estérifié vont être captées au niveau du foie par l'intermédiaire d'un récepteur SR-B1 (ScavengerReceptor class B type 4).

b.8) Protéines de transfert des lipides[28]

Le métabolisme des lipoprotéines est sous l'influence de protéines de transfert des lipides. Parmi celles-ci, la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) et la PLTP (PhospholipidTransfer Protein) jouent un rôle important. La CETP facilite le transfert des triglycérides des VLDL vers les LDL et HDL, et celui du cholestérol estérifié des HDL et LDL vers les VLDL.

La PLTP favorise les transferts de phospholipides mais aussi du cholestérol libre et d'alphatocophérol entre les lipoprotéines.

La PLTP intervient également dans la détermination de la taille des particules HDL.

b.9) Rôle de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines [28]

L'insuline joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme lipidique. Les principaux sites d'action de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines sont indiqués sur la **Figure 5**.

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipase hormonosensible. Elle a ainsi un effet antilypolitique favorisant le stockage des triglycérides dans l'adipocyte et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation.

Au niveau hépatique, l'insuline inhibe la production de VLDL. L'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de VLDL a clairement été mis en évidence in vivo. C'est ainsi que chez le sujet sain, il est observé sous l'effet de l'insuline une inhibition de la production de VLDL-triglycérides (-67 %) et de la production d'apoB des VLDL (-52 %). L'insuline apparaît réduire la production de VLDL, non seulement en diminuant le taux des acides gras libres dans la circulation (limitant ainsi les substrats nécessaires à la formation des VLDL), mais aussi par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte.

L'insuline, par son action stimulatrice de la lipoprotéine lipase, favorise le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, chylomicron-remnants, VLDL et IDL). Il a été montré que l'insuline augmentait directement l'activité de la lipoprotéine lipase. Par ailleurs, il est observé sous l'effet de l'insuline une augmentation de l'ARN messager de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux, témoignant d'un effet positif direct de l'insuline sur sa synthèse.

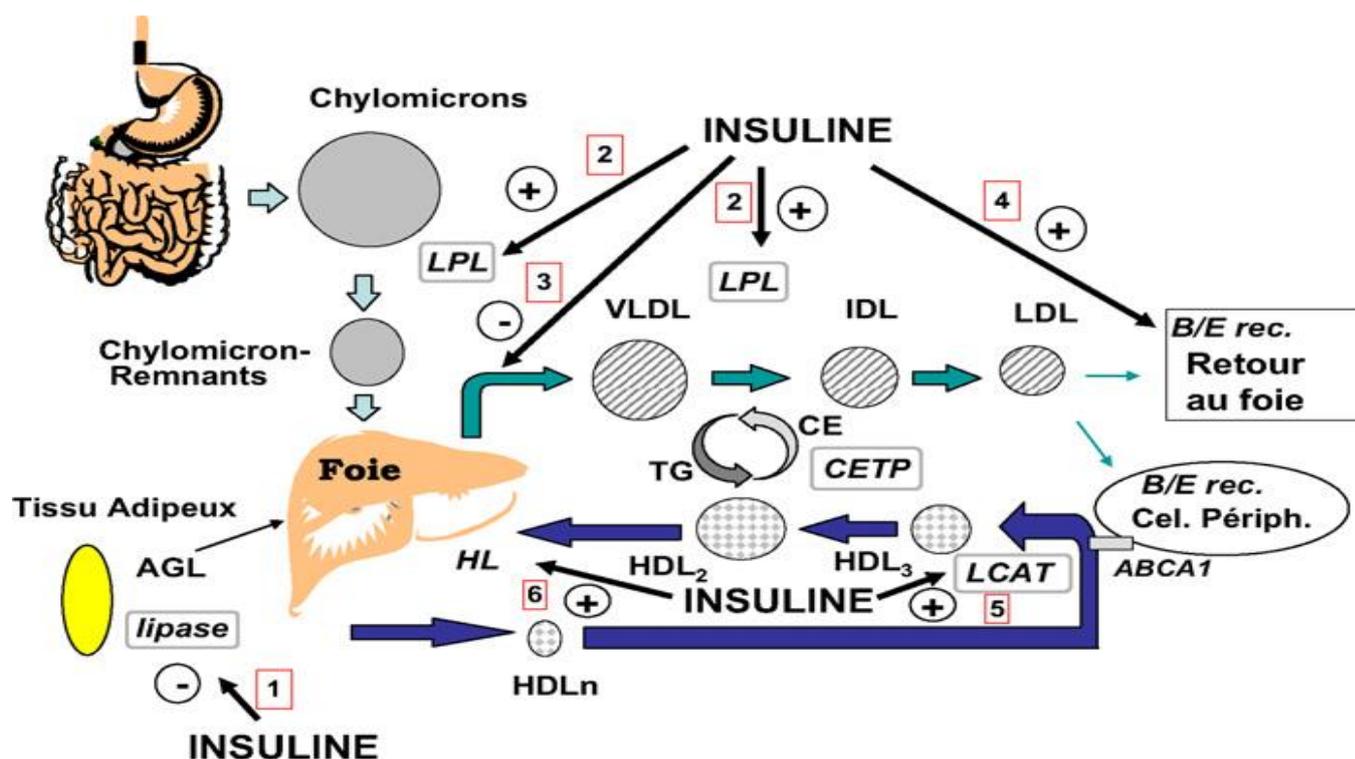


Figure 5 : Principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides. VLDL: VeryLowDensityLipoprotein; IDL: IntermediateDensity

Lipoprotein, LDL: LowDensityLipoprotein; HDL: High DensityLipoprotein; LPL: lipoprotéine lipase ; HL : hépatique lipase ; CETP: Cholesteryl ester Transfer protein; LCAT : lecithin-cholesterolacyltransferase ; AGL : acides gras libres ; LRP : LDL-receptorrelatedprotein ; B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur) ; ABCA1 : ATP binding cassette transporteur A1.

1 : l'insuline inhibe la lipase hormone-sensible ; 2 : l'insuline active la LipoProtéine Lipase (LPL) ; 3 : l'insuline inhibe la production hépatique de VLDL ; 4 : l'insuline augmente l'expression des récepteurs LDL(B/E rec) ; 5 : l'insuline active la LCAT ; 6 : l'insuline active l'hépatique Lipase (HL).

Par ailleurs, l'insuline favorise le catabolisme des LDL. En effet, il est observé sous insuline une augmentation d'activité des LDL récepteurs. L'insuline intervient dans le métabolisme des HDL. Elle active la LCAT (LecithinCholesterylAcylTransferase), responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL, participant ainsi à la métamorphose des

HDL 3 et des HDL 2. En outre, l'insuline apparaît moduler l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL. L'insuline semble intervenir dans l'activité des protéines de transfert des lipides. Des études in vivo, réalisées chez des sujets sains et des patients diabétiques de type 2, attestent d'un effet inhibiteur de l'insuline sur la PLTP. En outre, l'insuline réduit l'activité plasmatique de la CETP. Mais cette action passerait essentiellement par la réduction des acides gras libres plutôt que par un effet direct de l'insuline sur la CETP.

c) Anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2[28]

Le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont caractérisés par une très grande fréquence des anomalies lipidiques. Il est observé des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides. Les principales anomalies quantitatives sont l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDLcholestérol.

Les anomalies qualitatives comprennent essentiellement des VLDL de grandes tailles, un enrichissement des LDL et HDL en triglycérides, une oxydation des LDL et, en cas de diabète, une glycation des apolipoprotéines. Toutes ces anomalies (quantitatives et qualitatives) sont athérogènes. Les principales anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2, figurent dans le Tableau I et la **Figure 6**.

Tableau I : Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies Cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗↗Production	↗VLDL ₁ (grande taille)	
	↘catabolisme	Glycationapolipoprotéines	
LDL	Normal (ou légèrement. ↗)	↘catabolisme	LDL petites et denses
	↘turn over		Riches en TG
		↗Oxydation	
		Glycationapolipoprotéines	
HDL	↘↗catabolisme		Riches en TG
		Glycationapolipoprotéines	

c.1) Lipoprotéines riches en triglycérides[28]

L'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2, est essentiellement due à une augmentation des VLDL et à un moindre degré des IDL. Soixante-dix pour cent de l'accroissement des triglycérides sont liées à une augmentation du nombre de lipoprotéines riches en triglycérides. Par ailleurs, il est observé une augmentation de la taille des VLDL avec une prédominance des sous fractions VLDL1, riches en triglycérides.

Un des mécanismes en cause dans cette hypertriglycéridémie est une augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL1 (**Figure 6**). Celle-ci apparaît liée à plusieurs facteurs dont une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement à une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte. L'effet inhibiteur direct de l'insuline sur la production des VLDL est actuellement bien documenté. Il a été montré que l'insuline diminuait le taux de traduction de l'ARN messager de l'apo-B. Via l'activation de la phospho-inositide-3-kinase, l'insuline inhibe la sécrétion de l'apo-B et la transformation, dans l'hépatocyte, des pré-VLDL en VLDL. En effet, normalement l'insuline via l'activation de la phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase), stimule la transformation de PIP2 (Phospho-inositol biphosphate) en PIP3 (Phosphoinositol triphosphate). La diminution de PIP2, induite par l'insuline, a pour conséquence une diminution d'activité d'ARF-1 et de la phospholipase D, impliqués dans la transformation des pré-VLDL en VLDL. Par ailleurs, l'insuline réduit au sein de l'hépatocyte la microsomal triglycéride transferprotein (MTP) intervenant dans l'assemblage des VLDL, et une augmentation de la MTP est observée chez les hamsters insulino-résistants.

Ainsi l'augmentation de la production des VLDL, au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, pourrait, en partie, s'expliquer par une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique des VLDL. Ce mécanisme semble intervenir relativement précocement dans la mesure où une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production des VLDL est déjà observée chez le patient obèse non diabétique. Il est aussi suggéré qu'une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte se produise chez les diabétiques de type 2. Celle-ci serait liée à une augmentation de l'expression de la SREBP-1c (SterolRegulatoryElementBinding Protein-1c), qui active les enzymes de la lipogenèse.

Associée à l'augmentation de la production hépatique de VLDL, il est observé, au cours du diabète de type 2, une diminution du catabolisme des VLDL, authentifiée in vivo par des études à l'aide de radio-isotopes et d'isotopes stables. Cette réduction du catabolisme des VLDL est le reflet de la diminution d'activité de la lipoprotéine lipase, qui a été mise en évidence dans le diabète de type 2. Le ralentissement de la clearance des lipoprotéines riches en triglycérides ne se limite pas seulement aux VLDL, mais est aussi observé pour les IDL. La diminution de clearance des lipoprotéines riches en triglycérides au cours du diabète de type 2 apparaît largement attribuable à la réduction d'activité de la lipoprotéine lipase, même si la modification de composition des différentes lipoprotéines, observée au cours du diabète, pourrait être également en cause dans le ralentissement du catabolisme, comme le suggèrent certains travaux chez l'animal.

À côté de l'hypertriglycéridémie à jeun, il est aussi observé, dans le diabète de type 2, une hypertriglycéridémie postprandiale marquée, liée à un retard d'épuration des chylomicrons et à une freination incomplète de la production des VLDL (et plus particulièrement des VLDL1) en période postprandiale.

Enfin, l'hyperglycémie chronique, par le biais de la glycation des apolipoprotéines pourrait aussi intervenir dans les modifications du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides.

En effet, la glycation de l'apo-B apparaît susceptible de réduire la liaison des lipoprotéines au récepteur B/E. La glycation de l'apo-C II, cofacteur de la lipoprotéine lipase, pourrait aussi être en cause dans la réduction de son activité. Par ailleurs, signalons que les VLDL1, riches en triglycérides, s'accumulent préférentiellement dans les macrophages favorisant la promotion de cellules spumeuses (Figure 6).

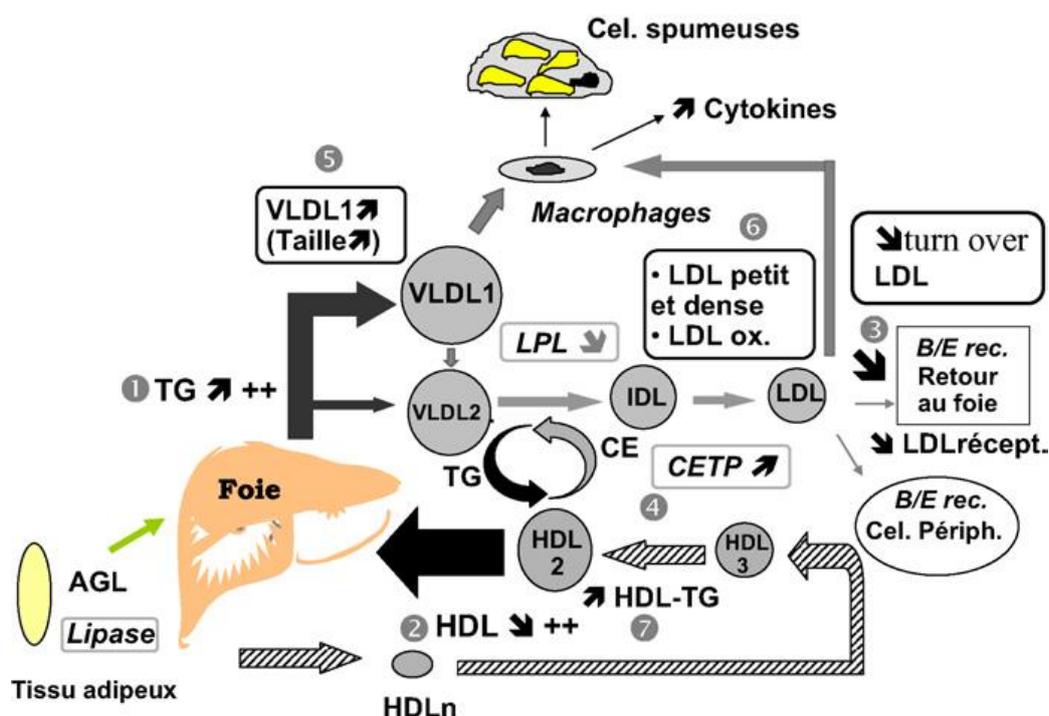


Figure 6 : Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2.

VLDL : VeryLowDensityLipoprotein ; IDL : IntermediateDensityLipoprotein, LDL : LowDensityLipoprotein ; HDL : High DensityLipoprotein ; LPL : lipoprotéine lipase ; HL : hépatique lipase ; CETP :Cholesteryl ester Transfer protein ; LCAT : lecithin-cholesterolacyltransferase ; AGL : acides gras libres ; LRP : LDL-receptorrelatedprotein ; B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur) ; ABCA1 : ATP binding cassette transporteur A1 ; TG : triglycérides. 1 :

hypertriglycéridémie (augmentation de la production des VLDL, diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en TG (par réduction d'activité de la LPL) ; 2 : diminution du HDL-cholestérol (par augmentation du catabolisme des HDL) ; 3 : ralentissement du turnover des LDL (diminution des récepteurs LDL) ; 4 : augmentation de l'activité CETP (transfert accru de triglycérides des lipoprotéines riches en TG vers les LDL et HDL) ; 5 : augmentation de la production de VLDL de grande taille (VLDL1), captés de façon préférentielle par les macrophages ; 6 : augmentation des LDL petites et denses (riches en TG) et des LDL oxydés, captés de façon préférentielle par les macrophages ; 7 : augmentation du contenu en TG des HDL.

c.2) LDL [28]

Si le taux plasmatique de LDL-cholestérol est le plus souvent normal au cours du diabète de type 2, il est observé en revanche des modifications importantes de son métabolisme.

En effet, il a été montré *in vivo*, chez les patients diabétiques de type 2 ayant un taux de LDL-cholestérol identique à celui d'une population normale, une diminution de 28 % du catabolisme des LDL compensée par une réduction de leur production. C'est ainsi que malgré un taux plasmatique normal, les LDL des patients diabétiques présentent un ralentissement de leur catabolisme, c'est-à-dire une augmentation de leur temps de résidence plasmatique, susceptible de les rendre plus athérogènes. Ce ralentissement du catabolisme des LDL semble en partie lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL, comme cela a été montré *in vivo*. Cette diminution du nombre des récepteurs LDL apparaît secondaire à la carence « relative » en insuline. En effet, l'insuline est un facteur induisant l'expression des récepteurs LDL et le traitement par insuline, chez les diabétiques de type 2, restaure un nombre normal de récepteurs LDL. Par ailleurs, il n'est pas exclu que les modifications qualitatives des LDL (telle la glycation de l'apo-B) puissent réduire leur affinité pour leur récepteur.

Les particules LDL des patients ayant un syndrome métabolique ou un diabète de type 2 présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Il est retrouvé une prédominance de particules LDL de petite taille, enrichies en triglycérides

(LDL de classe B), dont le taux apparaît relié à l'hypertriglycéridémie et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL1. Il est très vraisemblable que l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (telles les VLDL1), observée dans le diabète de type 2, stimule l'activité de la CETP favorisant ainsi le transfert des triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides vers les LDL, donnant ainsi naissance à ces LDL petites et denses enrichies en triglycérides. De nombreux travaux ont clairement montré que les LDL de petites tailles étaient particulièrement athérogènes et présentaient un risque accru de survenue d'accidents coronaires. En effet, les LDL petites et denses s'accumulent préférentiellement dans les macrophages favorisant la promotion de cellules spumeuses, présentent une oxydabilité accrue et une plus grande affinité pour les protéoglycanes de l'intima facilitant ainsi leur rétention de la paroi artérielle. En outre, ils réduisent la vasodilatation endothéliale induite par l'acétylcholine. Une autre modification qualitative importante observée chez le patient diabétique de type 2 est l'augmentation des LDL oxydées. Ces dernières ont un caractère particulièrement athérogène puisqu'elles favorisent le chimiotactisme vis-à-vis des monocytes, la production par l'endothélium de molécules d'adhésion telles ICAM-1 (Inter Cellular AdhesionMoleculeI), la sécrétion par les macrophages de cytokines (TNF α IL-1...), alimentant la réaction inflammatoire propice au développement de l'athérosclérose. En outre, les LDL oxydées sont captées préférentiellement par les macrophages, donnant ainsi naissance aux cellules spumeuses. Parmi les autres modifications qualitatives, mentionnons la glycation de l'apo-B susceptible de réduire sa liaison aux récepteurs B/E et de favoriser la captation des LDL par les

récepteurs scavengers des macrophages. De plus, les LDL glycosylées seraient oxydées plus facilement.

c.3) HDL[28]

Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont associés à une diminution du taux plasmatique d'HDL-cholestérol, prédominant sur la sous fraction HDL2, qui apparaît étroitement corrélée à l'hypertriglycéridémie d'une part, et à l'obésité d'autre part. La réduction du HDL-cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme, en partie favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL.

L'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, observée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, favorise via la CETP le transfert des triglycérides vers les HDL et les particules HDL, ainsi enrichies en triglycérides, deviennent d'excellents substrats pour la lipase hépatique avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme. À côté de l'enrichissement en triglycérides, la diminution du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement dans l'accélération du catabolisme des HDL. En effet, il a récemment été rapporté une corrélation négative très forte entre le catabolisme de l'apoA-I des HDL et le taux plasmatique d'adiponectine, indépendamment de l'obésité abdominale de la sensibilité à l'insuline de l'âge, du sexe et des lipides plasmatiques. D'après les données de cette étude, la diminution du HDL-cholestérol observée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2 serait expliquée par la réduction du taux plasmatique d'adiponectine pour 43 % et par l'enrichissement des HDL en triglycérides pour 19 %.

Il est, par ailleurs, observé des modifications qualitatives des particules HDL telles leur enrichissement en triglycérides et la glycation de l'apoA-I, susceptibles de réduire l'efficacité de la voie de retour du cholestérol, dans le diabète de type 2.

c.4) Protéines de transfert [28]

Au cours du diabète de type 2, l'activité CETP ex vivo a été retrouvée augmentée ou diminuée, selon les études. Ces divergences sont vraisemblablement dues aux différentes méthodes de dosage utilisées. Cependant, l'enrichissement en triglycérides des LDL et des HDL témoigne d'un transfert lipidique accru entre les différentes lipoprotéines, in vivo, très vraisemblablement via la CETP. Le principal facteur en cause dans l'augmentation du transfert des triglycérides entre les lipoprotéines riches en triglycérides, d'une part, et les LDL et HDL, d'autre part, est l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL principalement) qui active directement l'activité de la CETP.

Les données sur la PLTP, au cours du diabète, sont encore peu nombreuses, mais une hausse de son activité et de sa masse a été rapportée chez les patients diabétiques de type 2. Nous ne connaissons pas encore les conséquences de cette augmentation de PLTP.

Par ailleurs, l'hyperglycémie est un facteur physiopathologique des anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2, puisqu'elle favorise la glycation des apolipoprotéines et l'oxydation des lipoprotéines.

d) Modalités de réalisation du bilan lipidique [29]

Le bilan lipidique doit être fait après 12heures de jeune. En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.

Le bilan en première intention doit consister en une EAL (exploration d'une anomalie lipidique) comportant la détermination des concentrations du cholestérol, des triglycérides et du HDL-cholestérol par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewal. Si la triglycérique < 4g /l (4,6mmol/l).

LDL-cholesterol (g/l) =cholesterol total (g/l) —HDL cholesterol (g/l) — triglycerides (g/l)/5 ou LDL-cholesterol (mmol/l) =cholesterol total (mmol/l) — HDL cholesterol (mmol/l) —triglycerides (mmol/l)/2, 2

Si les triglycérides sont ≥ 4 g/l (4,5 mmol/l), quel que soit le niveau du cholestérol total, le LDL-cholestérol ne peut être calculé (un dosage direct du LDL est possible) ; on est en présence d'une hypertriglyceridemie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte) devant faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normale :

LDL-C < 1,60g/l (4,1mmol/l), TG <1,50g/l (1,7 mmol/l) ; et HDL-C > 0,40 g/l (1mmol/l). Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire.

En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement cardiovasculaire ou d'une augmentation du poids, la répétition du bilan lipidique plus d'une fois tous les cinq(5) ans n'est pas justifiée. En règle générale, la réalisation du bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée.

e) Seuils d'intervention et les valeurs ciblent du LDL cholestérol

Tableau II : les valeurs ciblent du LDL cholestérol à atteindre en dehors du diabète (prévention primaire)

Nombre de facteurs de risque (FDR)	Cible du LDLc
0FDR	2,20 g/l (5,7mmol/l)
1 FDR	1,90 g/l (4,9mmol/l)
2 FDR	1,60 g/l (4,1mmol/l)
> 2FDR	1,30 g/l (3,4mmol/l)

Selon les nouvelles recommandations de l'ESC/EAS 2016 [30]

- Le patient diabétique à haut risque cardiovasculaire la valeur cible du LDLc doit être inférieur à 1 g/l.
- Le patient diabétique à très haut risque cardiovasculaire : Diabète + 1 facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible notamment l'albuminurie la valeur cible doit être inférieur à 0,70g/l

f) Dépistage ciblé ou systématique [31]

Un dépistage systématique précoce sur l'ensemble des sujets entre 16 et 20 ans présenterait les avantages de ne devoir laisser échapper aucune des plus graves hyperLDLémies, de permettre d'étendre la prévention aux parents des sujets à risque et de déterminer la fréquence des anomalies glucidolipidiques chez ces jeunes sujets, encore à établir en France. Il ne faut cependant pas ignorer le possible retentissement psychologique indésirable de la découverte d'une anomalie et prendre en compte le coût immédiat de la mise en place d'un tel dépistage.

Les paramètres qu'il faut mesurer ; Les FRCV du sujet jeune ne diffèrent pas de ceux de l'adulte. Le bilan biologique de dépistage devrait donc comprendre les mêmes paramètres : glycémie, cholestérol total, HDL-c et calcul du LDL-c, triglycérides.

Seuils d'alerte pour les 16-20 ans : Les seuils suivants ont été proposés par le Pr. Jean-Luc de Gennes :

- Cholestérol total < 1,90 g/l soit 5 mmol/l mais 1,75 g/l (4,5 mmol/l) en cas de cumul de plusieurs FR.
- LDL-c < 1,15 g/l soit 3 mmol/l mais 1,00 g/l (2,5 mmol/l) en cas de cumul de plusieurs FR.
- HDL-c > 0.40 g/l (1 mmol/l) chez l'homme et HDLc > 0.45 g/l (1.2 mmol/l) chez la femme.
- Triglycérides < 1.50 g/l soit 1.7mmol/l.

g) Prévention [32]

On appelle prévention tout acte destiné à diminuer l'incidence de survenue ultérieure d'accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, artériopathie des membres inférieurs, mort subite).

On distingue :

- **La prévention primaire** : concerne des individus indemnes de la maladie.
- **La prévention secondaire** : concerne les patients ayant déjà présenté un accident cardiovasculaire. Elle a pour objectif d'éviter la récurrence ultérieure d'accident chez le patient mais aussi de dépister les autres localisations de la maladie athéromateuse.
- **La prévention primo secondaire** : s'adresse aux patients qui n'ont pas eu d'accidents cardiovasculaires majeurs, mais chez qui ont été mis en évidence des lésions d'athéromes infra cliniques (par exemple plaques athéromateuses en échographie vasculaire ou ischémie myocardique silencieuse sur une scintigraphie).

h) Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires :

La stratégie générale de prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est la suivante : [32]

- Individualiser la présence de ces facteurs de risque cardiovasculaire
- Estimer le risque global d'accident cardiovasculaire du patient considéré en fonction de l'association éventuelle de plusieurs facteurs de risque chez ce patient en sachant que la progression du risque est géométrique en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire.
- Elaborer des stratégies de prévention chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé : par exemple chez des sujets dont le Risque Relatif d'accident cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par rapport à une

population de même âge, ou encore dont le Risque Cardiovasculaire Absolu est supérieur à 15 à 20% de survenue d'un accident à 10 ans (à noter que des algorithmes de calcul de ce Risque Cardiovasculaire Absolu sont disponibles).

i) Bilan complémentaire [29]

La mesure de la glycémie à jeûn doit être réalisée de façon systématique en cas de dyslipidémie. Le diabète de type 2 est, par ailleurs, une cause de dyslipidémie (facteur de majoration du risque cardiovasculaire).

En fonction du contexte clinique, d'autres examens complémentaires seront réalisés, notamment pour rechercher une cause à la dyslipidémie.

En l'état actuel des connaissances, les dosages de CRP, Lp (a), et homocystéine, ainsi que des explorations telles que l'ECG, l'ECG d'effort, l'imagerie carotidienne, la mesure de l'épaisseur intima media, ne sont justifiés de manière systématique chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques. Leur intérêt doit faire l'objet d'évaluation et de recommandations spécifiques.

j) Impact des traitements hypolipémiants[32] :

- Les grandes études de prévention primaire (**étude Woscops avec la Pravastatine, étude HPS avec la Simvastatine**) ont démontré l'intérêt de ces thérapeutiques pour réduire le risque vasculaire : des baisses de LDL-cholestérol de 25 à 35% sont associées à une réduction du Risque relatif coronarien de 25 à 35% tant dans le cadre de la prévention primaire que secondaire.
- Toutefois dans le cadre de la prévention primaire, le nombre de sujets à traiter pour éviter un accident vasculaire est plus élevé (environ 50 sujets pendant 5 ans) qu'en situation de prévention secondaire (environ 15 à 20 sujets à traiter pendant 5 ans).

1.10. Evolution du diabète de type 2

Le diabète de type de type 2 est une maladie sournoise qui entraîne à bas bruit des complications dégénératives micro-angiopathiques et macro-angiopathiques. Ces complications sont le résultat naturel de l'évolution d'une maladie réputée chronique non guérissable mais traitable. Un mauvais pronostic et/ou une négligence préventive de la part du patient accélère l'altération de son système vasculaire, neurologique et musculaire et perturbent les processus physiologiques de son corps. Ces complications et plus particulièrement dans les pays pauvres sont responsables de l'augmentation de la morbidité et la mortalité [33].

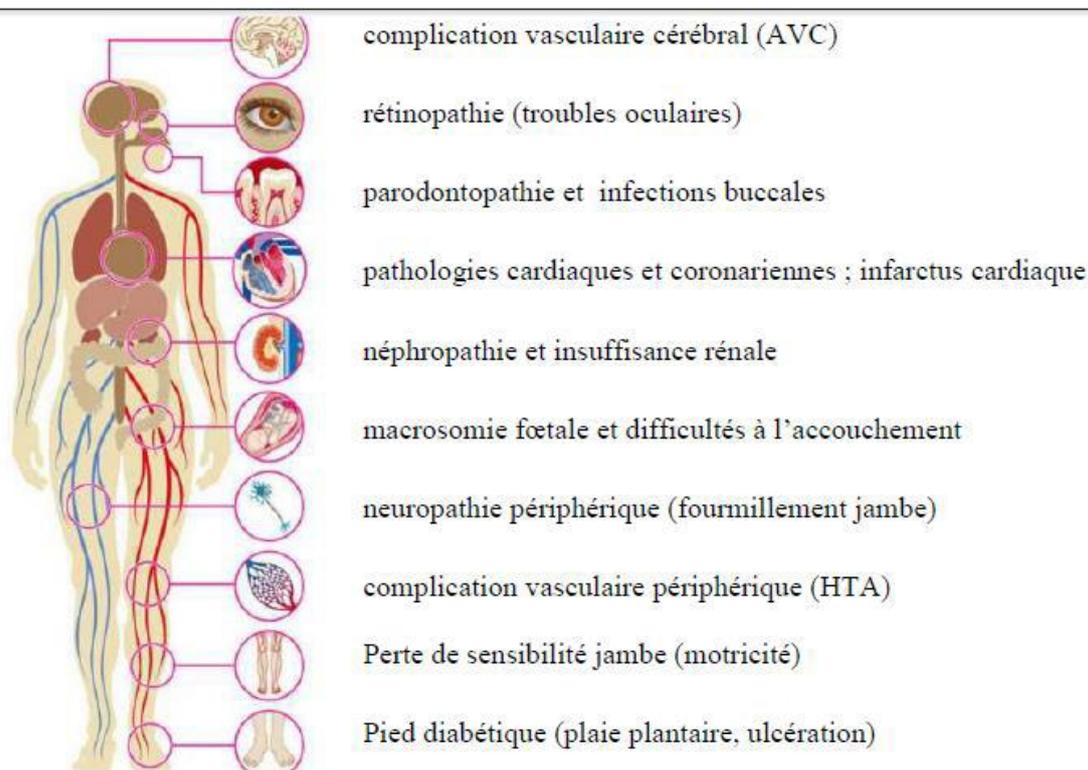


Figure 7 : Localisation des différentes complications micro et macroangiopathiques associées au diabète de type 2 [34]

1.10.1 .Complications aiguës du diabète de type 2

Tout diabétique de type 2 peut un jour présenter des désordres métaboliques graves, constituant souvent une urgence thérapeutique. En phase de complication confirmée, l'hospitalisation devient indispensable. Certaines de ces

complications sont en rapport direct avec la maladie (acidocétose et coma hyperosmolaire). Les malades sont aussi exposés aux risques d'hypoglycémies [35] et à l'acidose lactique qui peuvent être occasionnés par le traitement pharmacologique.

1.10.2 .Complications chroniques ou dégénératives

a) Micro angiopathies : Atteinte des artérioles et des capillaires

a.1) La rétinopathie

La rétine est fréquemment touchée chez ces malades, souvent dès le diagnostic (37% des cas). Outre la cataracte, l'atteinte de la rétine doit être un souci constant même si les formes sévères sont moins fréquentes que dans le type 1, (2% de rétinopathie proliférante après 15 ans contre 30 à 50% dans le type 2).

a.2) La néphropathie

L'atteinte rénale est une cause majeure de décès et d'incapacité physique chez les diabétiques. Cette complication survient environ chez 40 à 50% des diabétiques insulino-dépendant (DT1).

a.3) La neuropathie

Ces neuropathies sont probablement les plus courantes au cours du diabète. Elles peuvent conduire à une perte de la sensibilité et à des lésions des membres. Elles sont également une cause importante d'impuissance chez les hommes.

b) Macro angiopathies : Atteintes des artères de gros et moyens calibres

b.1) Artériopathies des membres

Plus précoces, plus fréquentes (50% des diabètes d'évolution) et plus graves que chez les non diabétiques risque de gangrène multiplie par 7 chez les diabétiques. 50% des amputations non traumatiques se voient chez les diabétiques.

b.2) Atteintes cardiaques

- **Coronaropathie**

- Fréquente

- Grave avec une mortalité plus élevée de l'infarctus du myocarde
- Pronostic amélioré par un contrôle glycémique strict et précoce.

- **Cardiomyopathie diabétique :**

Le stade préclinique est révélé par hypertrophie ventriculaire gauche à l'échographie cardiaque, qui peut évoluer vers une insuffisance cardiaque globale.

b.3) HTA

Pour un diabétique de type 2 : L'HTA est présente chez plus de 50% après 45 ans : rôle péjoratif sur la tension artérielle d'un syndrome des apnées du sommeil fréquent dans le contrôle de surpoids du diabète de type 2.

c) Complications infectieuses et ostéo-articulaires :

Il s'agit de :

- dermo-épidermite aiguë (érysipèle),
- mycoses génitales
- onychomycoses
- Complications ostéo-articulaires : Certaines atteintes sont plus fréquentes chez les diabétiques.
 - La capsulite rétractile de l'épaule.
 - Le syndrome du canal carpien.
 - La maladie de Dupuytren.
 - L'ostéo-arthropathie du pied cubique de Charcot par effondrement de la voûte plantaire et ostéolyse des os du tarse = Pied large, raccourci et effondrement de la voûte.

1.11. Les traitements [36]

Afin d'assurer un suivi précis de votre maladie, il est très utile de tenir un carnet d'auto-surveillance au quotidien. Vous pouvez y noter vos mesures de glycémie avec la date et l'heure du test, vos doses de médicaments et les différents

éléments qui peuvent affecter votre glycémie (repas plus important, ou activité physique par exemple). Ce carnet sera un outil précieux pour vous aider, ainsi que l'équipe médicale, à traiter votre diabète d'une manière efficace.

Suivant votre type de diabète, il existe 3 sortes de médicaments : les comprimés, les incrétinomimétiques, l'insuline sous-cutanée par injection ou avec une pompe à insuline.

Seul votre médecin, généraliste, endocrinologue ou diabétologue, est habilité à vous prescrire un traitement pour soigner votre diabète. Toutefois, si vous êtes soigné par injections d'insuline, il est important de connaître la marche à suivre pour faire l'injection vous-même :

- Lavez-vous les mains.
- Remettez en suspension les insulines laiteuses.
- Fixez l'aiguille jetable sur le stylo puis ôtez l'onglet de protection.
- Purgez pour éliminer l'air du stylo et vérifiez le bon fonctionnement du stylo.
- Sélectionnez la dose d'insuline en tournant la molette du stylo.
- Formez un pli de peau et piquez dedans.
- Appuyez à fond sur le bouton-poussoir et attendez au minimum 6 secondes avant de retirer l'aiguille.
- Jetez l'aiguille après chaque utilisation dans un container prévu à cet effet.
- Afin d'optimiser les effets de vos injections sous cutanées d'insuline, ne faites jamais la pique au même endroit et apprenez à sélectionner les zones de votre corps qui sont les plus propices :
 - L'abdomen : l'insuline est généralement absorbée plus rapidement à ce niveau, c'est donc un site privilégié pour une injection d'insuline à action rapide.
 - La cuisse : l'insuline y est absorbée plus lentement que dans l'abdomen, c'est pourquoi elle représente un bon site pour s'injecter de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

- Le fessier (dans le haut de la fesse) : est une alternative parfois moins facile d'accès.
- Les deltoïdes : le seul inconvénient étant que vous ne pouvez pas pratiquer l'injection vous-même.

Attention lorsque vous faites votre injection avant certaines activités : si vous allez travailler en vélo, ne vous piquez pas dans la cuisse avant de partir. L'absorption serait plus rapide du fait de l'activité musculaire.

1.11.1 .Diabète de Type 1

Avec un diabète de type 1, votre organisme ne produit plus d'insuline pourtant vitale et indispensable à la régulation de la glycémie, et vous pouvez vous retrouver rapidement avec un fort taux de glucose dans le sang (hyperglycémie), ce qui est dangereux pour la santé. Le traitement, dont l'objectif est que votre glycémie se rapproche le plus possible de la normale, va donc consister principalement en injection régulière d'insuline. Les insulines utilisées pour le traitement des diabétiques sont appelées insulines analogues. Il en existe 2 grands types, caractérisés par leur durée d'action :

- Les insulines à action rapide. Elles agissent en moins de 10 minutes pour 3 ou 4 heures, avec une intensité maximale au bout d'une heure.
- Les insulines à action prolongée. Elles ont une action retardée, de 12 à 15 heures (action intermédiaire) pour certaines, de 18 à 24 heures pour d'autres.
- Il existe aussi des mélanges d'insuline, qui combinent analogues rapides et analogues à action prolongée. La fréquence de vos injections d'insuline sera déterminée en fonction de votre profil avec votre médecin.

Il existe 3 grands schémas d'injection :

- Schéma à une injection par jour, recommandé essentiellement pour les personnes âgées.

- Schéma à 2 injections par jour
- Schéma de 3 à 5 injections par jour.

Les injections se font par le patient lui-même, au moyen d'un stylo ou d'une seringue injecteurs.

Il est aussi possible d'utiliser une pompe à insuline qui délivre l'insuline en permanence à l'organisme. Il faut, pour cela, porter un petit boîtier qui contient le réservoir d'insuline. Celui-ci, ainsi que le cathéter, doivent être changés tous les 2 à 5 jours.

1.11.2 .Diabète de Type 2

Le diabète est une maladie évolutive, c'est-à-dire que votre pancréas aura tendance à produire de moins en moins d'insuline avec le temps. Ainsi, votre taux de glucose dans le sang risque d'augmenter si vous n'adaptez pas votre traitement tout au long de votre vie. D'ailleurs, au début, de simples mesures diététiques et la reprise d'une activité physique peuvent parfaitement suffire. C'est votre médecin, que vous verrez régulièrement à partir du diagnostic, qui évaluera où en est votre maladie et quels sont les traitements à mettre en place. Si vous êtes diabétique de type 2 avec un taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée, témoin de l'équilibre de votre diabète) supérieur à 6% vous serez d'abord traité par des mesures diététiques. Puis, au bout de 6 mois, si cela ne suffit pas, votre médecin vous prescrira un traitement antidiabétique, le plus souvent sous forme de comprimés.

Il en existe 4 classes :

- Les biguanides qui réduisent la quantité de glucose produite par le foie et aident le glucose à rentrer dans les muscles.
- Les inhibiteurs de l'alpha glucosidases intestinales qui retardent l'absorption des glucides.

- Les insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas sur l'ensemble de la journée.
- Les incrétines, une nouvelle classe de médicaments, qui peuvent également être associés aux autres antidiabétiques oraux. Ils se présentent actuellement sous deux formes, comprimés ou injections sous-cutanées. Ils favorisent l'action d'une hormone naturelle, le GLP1, habituellement produite par l'intestin et efficace pour stimuler la production d'insuline. Enfin, si ce traitement n'est plus suffisant, votre médecin vous prescrira probablement des injections d'insuline.

2. Méthodologie

2.1. Cadre et lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée dans le Service de Médecine Interne du CHU du Point G.

Présentation du CHU point G :

Le CHU du Point G jadis appelé Hôpital National du Point G est l'une des 5 (cinq) structures hospitalières nationales de 3ème référence de la ville de Bamako capitale politique du Mali avec le C.H.U de Gabriel TOURÉ, le C.H.U. I.O.T.A, le C.H.U.O.S et l'Hôpital du Mali et situé en commune III du district. Il emploie 700 personnes environ ; et est géré par 3 (trois) organes :

- un conseil d'administration
- une direction générale
- un comité de gestion

La dénomination du « G » est une terminologie topographique (géodésique) 'G' ; il s'agit du niveau par rapport à la mer à Dakar (SÉNÉGAL) appliqué à la colline sur laquelle est situé le CHU dont la construction remonte à 1906.

Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Érigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (E.P.A) doté de personnalité morale et de l'autonomie financière en 1992 suivant la loi 92.025/A.N.R.M. du 05 décembre 1992.

En 2006, à l'occasion des cérémonies marquant le centenaire de l'hôpital, le ministre de la santé, dans son allocution a souligné que dans le cadre du renforcement des capacités, l'hôpital du Point G devra signer la convention hospitalo-universitaire lui donnant ainsi son statut de CHU avec le personnel bi appartenant et le recrutement des internes par voie de concours.



Photo 1 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du point G

Géographiquement, le CHU est bâti sur 25 hectares de superficie et sur une colline située au nord de la ville de Bamako, à 8 Kilomètres du centre-ville, opposée à la colline de Koulouba et sur la route de Kati, rendant ainsi son accès assez difficile. Il compte 17 services (médecine, plateau technique, imagerie et chirurgie comprise).

Présentation du service de médecine interne :

Le service de Médecine Interne fait partie des 10 services médicaux que compte le CHU Point G (Cardiologie, Gynécologie Obstétrique, Hématologie Oncologie, Maladies Infectieuses, Neurologie, Néphrologie, Pneumologie, Rhumatologie, psychiatrie, radiographie, laboratoire, anatomie pathologique, pharmacie hospitalière).

Le personnel est composé de médecins spécialistes en médecine interne, d'endocrinologue, d'hépatogastro-entérologue, d'internes des hôpitaux, de médecins étudiants en spécialisation de médecine interne, de thésards, d'infirmiers et de manœuvres ou GS.

Nouveau service :

C'est dans un contexte considérant la vétusté, l'exiguïté de l'ancien service des temps colons et surtout de l'inadéquation entre l'application des nouvelles compétences médicales requises et l'existence des plateaux techniques révolus malgré des multiples tentatives de travaux correctifs mais aussi dans un souci de respect minimum de l'intimité des patients que l'avènement du nouveau service de Médecine Interne a été plus que salulaire.

Erigé en 2 étages en couleur jaune d'or (synonyme de richesse) et par endroit de couleur verte sur **685m²x3** de surface avec assez de commodité requises et investit le 2 février 2013 après 2 à 3 ans de fin des travaux de construction pour problème d'équipements, ce service en forme de cuve (convexe en avant et concave en arrière) est limité au NORD par le central d'épuration des eaux usées du CHU, au SUD par la route bitumée le séparant des services de pneumologie et de cardiologie B et menant à la psychiatrie à l'EST, à l'OUEST par le service des Maladies Infectieuses et le centre de l'association des PV VIH



Photo 2 : Service de Médecine Interne.

Le nouveau service de **50 lits** avec des salles ayant la particularité d'être dotées en toilettes internes et modernes sauf 3, comprend 5 unités :

❖ **Une unité de Diabétologie** au Rez-de-chaussée avec 12 lits d'hospitalisation :

- 4 salles de première catégorie
- 4 salles de deuxième catégorie de 2 lits (8 lits) chacune
- 3 salles de consultation = CES ; PV VIH et des Professeurs au couloir Est
- 1 bureau du major au couloir Est
- 1 salle des infirmiers au couloir Nord
- 1 salle des urgences de 2 lits au couloir Est
- 1 salle d'éducation diabétique complètement équipée au début du couloir EST
- 1 salle de connexion internet non équipée près de l'escalier en face de la porte principale
- 1 salle des GS ou techniciens de surface près de l'escalier en face de la porte principale
- 1 salle de pansement au couloir EST
- 2 toilettes repartis entre GS et malades accompagnants près de la porte principale au couloir Nord
- 1 petit magasin pour matériels de nettoyage près de la place dédiée à l'ascenseur
- A l'extrême Est du couloir, l'escalier secondaire se limitant au deuxième et dernier étage contrairement à l'escalier principal conduisant jusqu'au toit du bâtiment

❖ **Une unité d'Endoscopie digestive** équipée située au Rez-de-chaussée

- 1 salle de FOGD et de colonoscopie avec des matériels de dernière référence
- 1 salle d'anorectoscopie
- 1 salle d'attente

- 1 salle de pause-café

❖ **Une unité de Médecine Interne au premier étage** (couloir Est) avec 18 lits dont 16 d'hospitalisation :

- 8 salles de deuxième catégorie de 2 lits (16 lits) chacune
- 1 salle de réanimation non fonctionnelle de 2 lits
- 1 salle de pansements et des soins en face de cette dernière
- 1 bureau du major à 10 m environ de l'escalier principal
- 1 salle des infirmiers à l'extrême du couloir
- 1 salle des GS ou techniciens de surface au début du couloir à 5 m environ de l'escalier
- 1 magasin

❖ **Une unité Médecine Interne au premier étage** (couloir Nord) avec 12 lits d'hospitalisation :

- 2 salles VIP fonctionnelles à l'extrême du couloir
- 2 salles de première catégorie
- 1 salle de deuxième catégorie de 2 lits
- 2 salles de troisième catégorie de 3 lits (6 lits) chacune sans toilette interne
- 2 toilettes au début du couloir repartis entre GS et certains malades et leurs accompagnants

❖ **Une unité de Géro-geriatrie au deuxième étage** avec 8 lits d'hospitalisation :

○ Au couloir Nord :

- 3 salles de première catégorie
- 1 salle de deuxième catégorie de 2 lits
- 1 salle de troisième catégorie de 3 lits sans toilette interne
- 1 salle des CES et Internes

- 1 salle de consultation endocrinologique
- 2 toilettes répartis entre personnels et certains malades et leurs accompagnants

❖ Une grande salle de conférence en face de l'escalier principal et à mi-chemin entre les couloirs

- Au couloir EST : Couloir des bureaux
 - 4 bureaux des professeurs avec chacun une salle de consultation : Hamar A Traoré, Abdel Kader Traoré, Mamadou Dembélé et Kaya AssétouSoukho
 - 2 bureaux des assistants et praticiens hospitaliers
 - 1 salle de consultation des professeurs
 - 1 bureau du major
 - 1 salle des archives

2.2.Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive avec enquête rétrospective des dossiers des patients hospitalisés allant du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2017.

2.3.Population d'étude

Elle portait sur les dossiers des patients diabétiques de type 2 hospitalisés dans le service de médecine interne quel que soit l'âge, le sexe et l'origine géographique.

○ Critères d'inclusion :

Tous les diabétiques de type 2 hospitalisés au cours de la période d'étude ayant une dyslipidémie (HDL-C < 0,4g/l ; LDL-C >1,3g/l et ou triglycérides >1,5g/l).

○ Critères de non inclusion :

Tous les diabétiques de type 1, les non diabétiques, les diabétiques de type 2 ayant un bilan lipidique normal ou n'ayant pas fait de bilan lipidique ou non hospitalisés durant la période d'étude.

2.4.Méthode

Nous avons recensé tous les dossiers d'hospitalisation de tous les patients, vus en médecine interne, durant la période de l'enquête et étaient évaluées : les données sociodémographiques, les données cliniques, les données para cliniques.

2.5.Collecte de données

Etait faite de façon exhaustive sur tous les dossiers des malades diabétiques. Ces données étaient ensuite portées sur une fiche d'enquête individuelle. Pour tous les malades, nous allons collecter :

- Des variables sociodémographiques : âge, sexe, ethnie, profession ;
- Les variables cliniques : poids, taille, IMC, pression artérielle, température, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, examen neurologique, examen cardiovasculaire ;
- Les variables para-cliniques :
Biologique : glycémie à jeûn, hémoglobine glyquée (HbA1c), triglycérides, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, cholestérol total, protéinurie de 24H.
Morphologique : Scanner cérébral, ECG, Echographie doppler cardiaque, Echographie doppler des TSA, Echographie doppler des membres inférieurs, et Fond d'œil (FO).

Définition opérationnelle :

- **IMC** : maigreur =] 16,5-18,5] ; Corpulence normale=] 18,5-25] ; surpoids=] 25-30] ; obésité modérée=] 30-35] ; obésité sévère=] 35-40] ; obésité morbide >40 en kg/m²
- **HTA** : légère (140-159mmhg et/ou 90-99mmhg) ; modérée (160-179mmhg et/ou 100-109mmhg) ; sévère (≥180mmhg et/ou ≥110mmhg)

- **HbA1c** : < 8 % bon équilibre glycémique
≥ 8 % mauvais équilibre glycémique

2.6 .Saisie et traitement des données :

Microsoft Office Word 2013, Excel 2013 et SPSS 22.0.

2.7 .Echantillon

Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif de tous les dossiers des patients répondants à nos critères d'inclusion, pendant la période d'étude.

2.8 .Ethique

La confidentialité était primordiale et de rigueur, le nom et prénom des malades ne figureraient pas sur la fiche, avec l'autorisation de la CME du CHU Point G.

3. RESULTATS

Au terme de cette étude nous avons eu 77 cas de dyslipidémie sur 107 dossiers de patients diabétiques type 2 ayant réalisé un bilan lipidique, ce qui donne une fréquence hospitalière de 72%.

Tableau I : Répartition des patients en fonction du sexe

Sexe	Effectif	Fréquence (%)
Féminin	46	59,7 %
Masculin	31	40,3 %
Total	77	100 %

Le sexe féminin représentait 59,7% des patients avec un sex-ratio de 0,67.

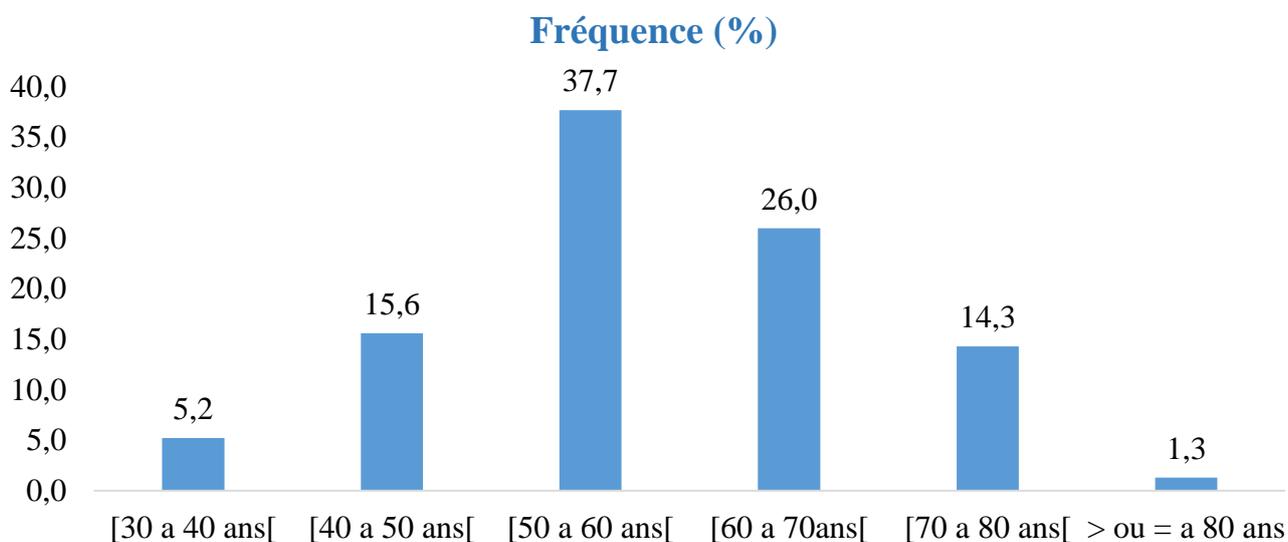


Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge

La tranche d'âge de 50 à 60 ans était représentée dans 37,7%, la moyenne d'âge était $57,45 \pm 11,63$ ans. L'âge minimum était 30 ans et maximum 95 ans.

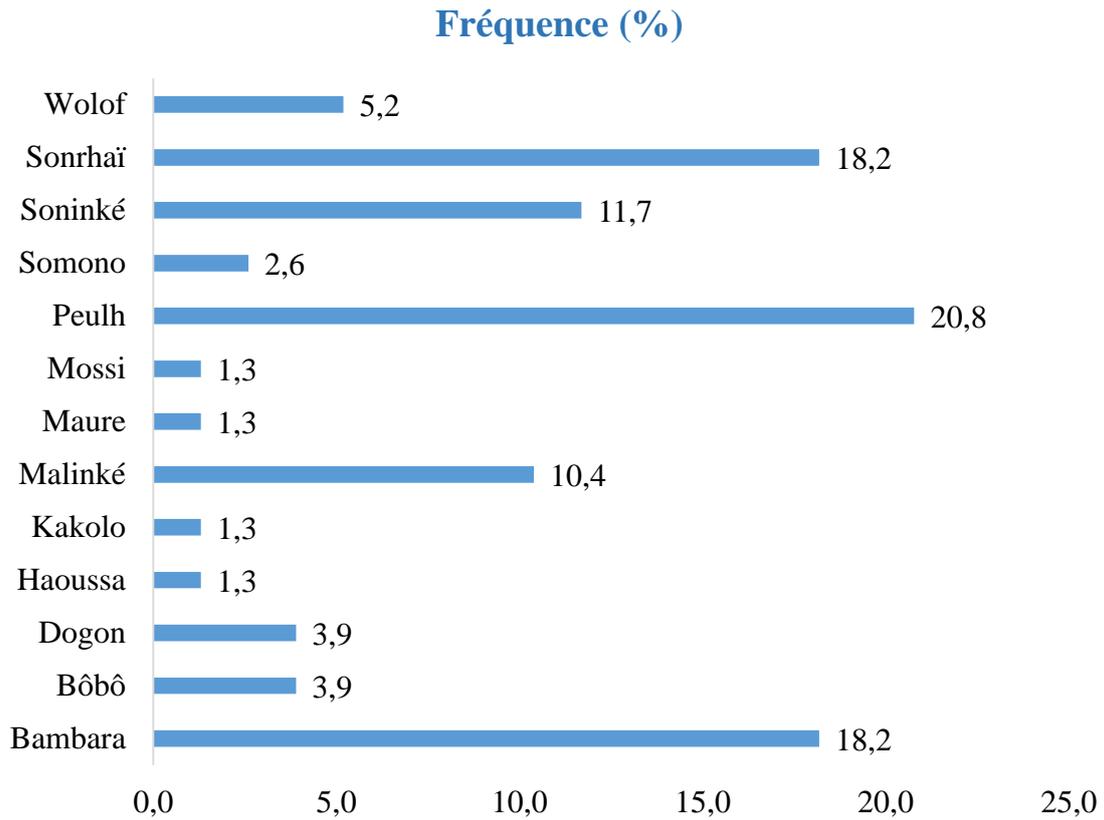


Figure 9 : Répartition des patients selon l'ethnie

Les peulhs étaient représentés dans 20,8%, suivi des Bambara(18,2%) et sonrhäï(18,2%).

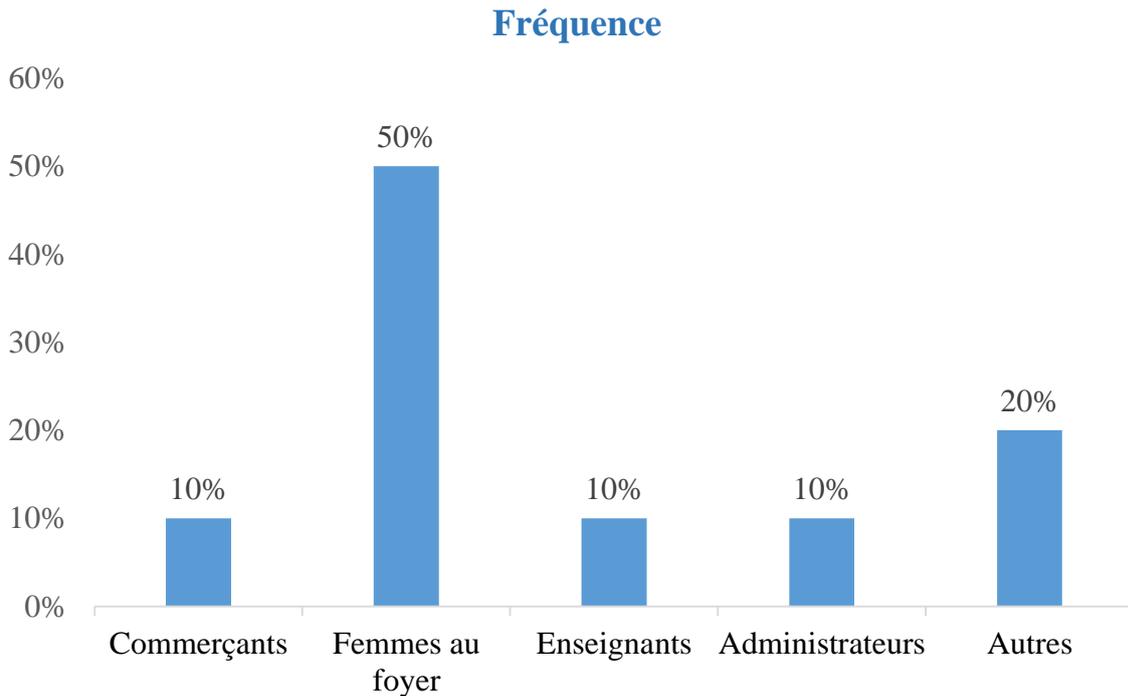


Figure 10 : Répartition des patients en fonction des occupations

Les femmes au foyer représentent 50% des qualifications.

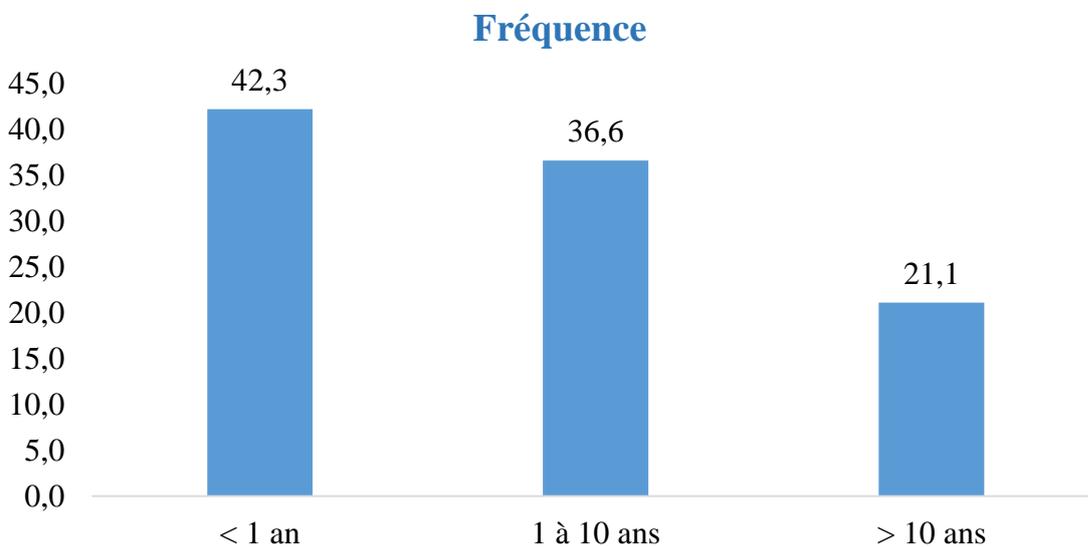


Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du diabète

42,3% des patients avaient une histoire de diabète de moins d'un an.

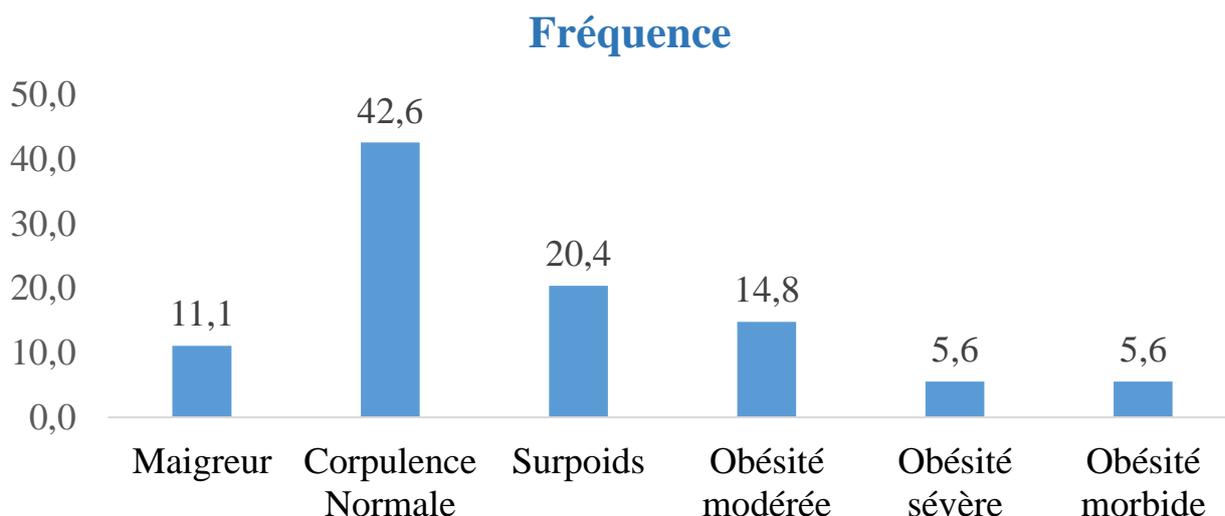


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de l'indice de masse corporelle

Dans notre étude, 42,6% des patients avaient un IMC normal.

Tableau II : Répartition des patients en fonction de l'antécédent familial de diabète

ATCD Familial de diabète	Effectif	Fréquence (%)
Oui	38	49,4 %
Non	39	50,6 %
Total	77	100 %

Dans notre étude, 49,4% des patients avaient un antécédent familial de diabète.

Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'antécédent personnel d'hypertension artérielle.

ATCD HTA	Effectif	Fréquence (%)
Oui	50	64,9 %
Non	27	35,1 %
Total	77	100 %

Dans notre étude, 64,9% des patients étaient hypertendus connus.

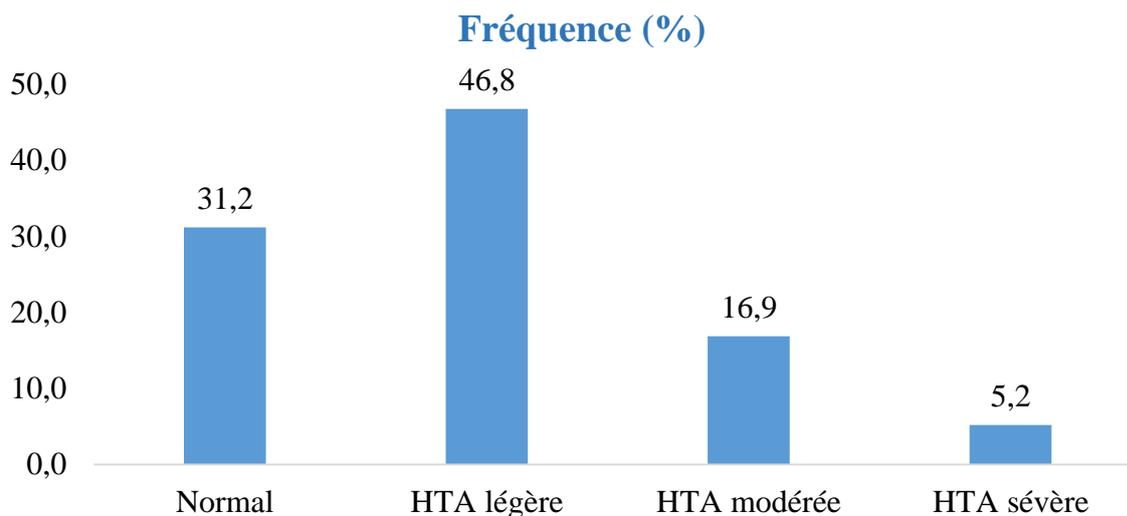


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la pression artérielle

Dans notre étude, 46,8% des patients avaient une hypertension artérielle légère.

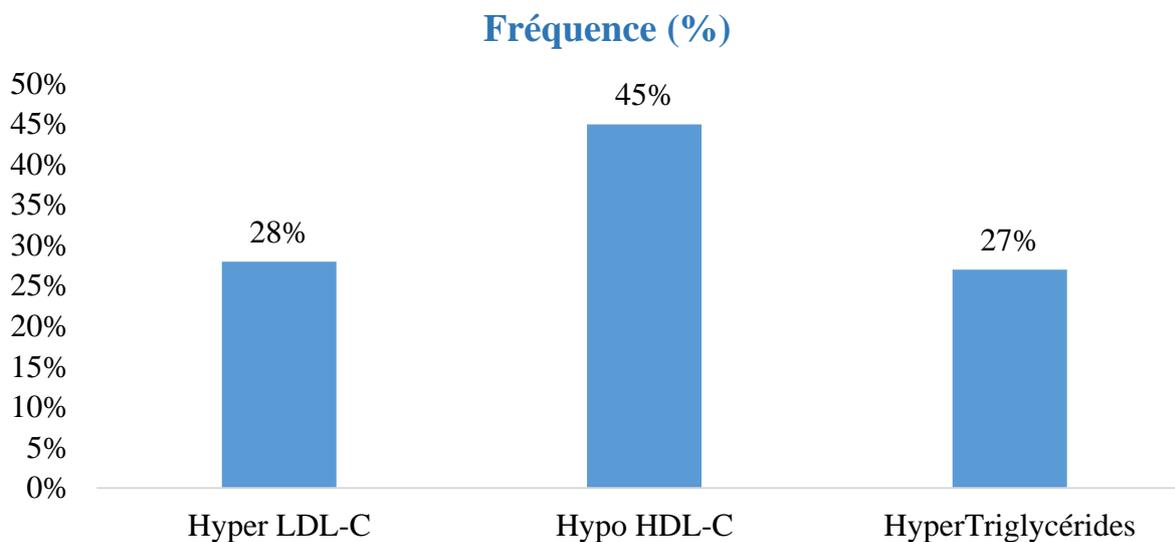


Figure 14 : Répartition des patients en fonction du type de dyslipidémie

Dans notre étude, 45% des patients avaient une hypo HDL-cholestérolémie, 28% avaient une hyper LDL-cholestérolémie et 27% avaient une hyper triglycéridémie.

Tableau IV : Répartition des patients en fonction de l'HbA1c

HbA1c	Effectif (n=28)	Fréquence (%)
< 8%	11	39,3%
≥ 8%	17	60,7%

Dans notre étude, 60,7% des patients avaient un mauvais équilibre glycémique.

Tableau V : Répartition des patients selon le type de dyslipidémie

Dyslipidémies	Effectif	Fréquence (%)
Hyper LDL-c isolée	15	19,5%
Hypo HDL-c isolée	27	35,1%
hyper Triglycérides isolée	8	10,4%
Dyslipidémie mixte	27	35,1%
Total	77	100%

Dans notre étude, **35,1%** des patients avaient une hypoHDLémie isolée, **19,5%** avaient une hyper LDLémie isolée et **10,4%** avaient une hyper Triglycéridémie isolée.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction du résultat de la TDM cérébrale

TDM Cérébrale	Effectif (n=13)	Fréquence (%)
Normale	3	23%
AVC Ischémique	8	61%
AVC Hémorragique	1	8%
Atrophie corticale	1	8%

Dans notre étude, 61% des patients avaient une ischémie cérébrale à la TDM.

Tableau VII : Répartition des patients en fonction de l'écho doppler des membres inférieurs.

Echographie doppler des membres inférieurs	Effectif (n=22)	Fréquence (%)
Normal	4	18%
artérite chronique avec plaque d'athérome	8	36%
artérite chronique sans plaque d'athérome	9	41%
artérite débutante	1	5%

Dans notre étude, 17 patients soit 77% des patients avaient une artérite chronique des membres inférieurs.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de l'échographie doppler des troncs supra aortiques.

Echographie doppler des TSA	Effectif (n=14)	Fréquence (%)
Normal	4	29%
Plaque d'athérome	10	71%

Dans notre étude, 71% des patients avaient des plaques d'athéromes à l'échographie doppler des troncs supra aortiques.

Tableau IX : Répartition des patients en fonction des complications micro angiopathiques

Micro angiopathie	Effectif	Fréquence (%)
Présente	23	29,9 %
Absente	54	70,1 %

Dans notre étude, 29,9% des patients avaient des micro angiopathies.

Tableau X : Répartition des patients en fonction des complications macro angiopathiques

Macro angiopathie	Effectif	Fréquence (%)
Présente	54	70,1 %
Absente	23	29,9 %

Dans notre étude, 70,1% des patients avaient des macro angiopathies.

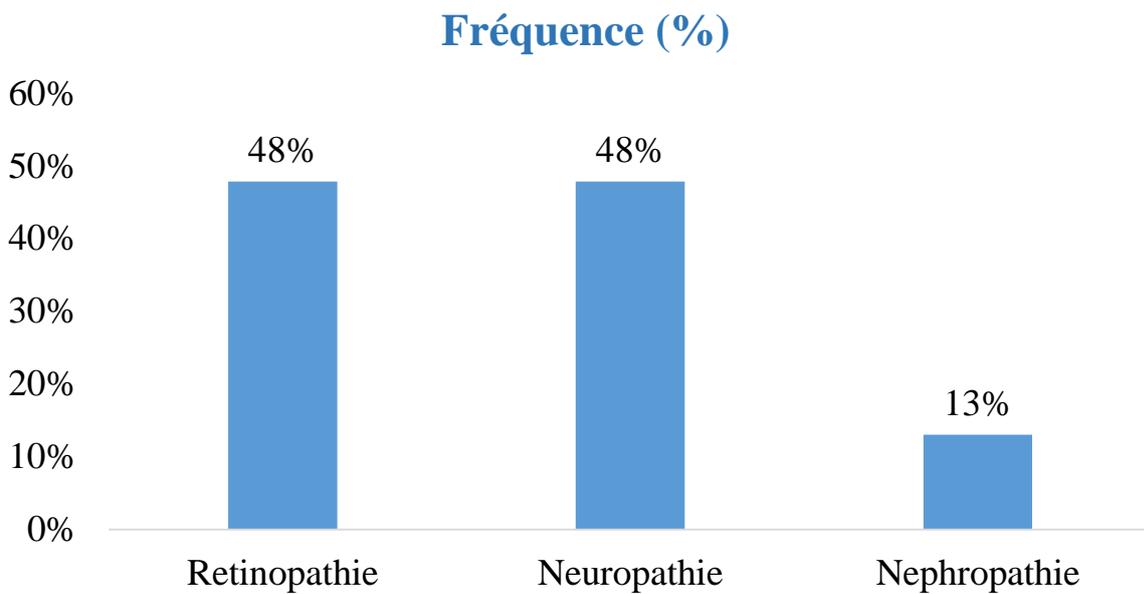


Figure 15 : Répartition des patients en fonction du type de micro angiopathie

La neuropathie et rétinopathie étaient présentes chez 48% des patients (plusieurs patients avaient des micro angiopathies associées).

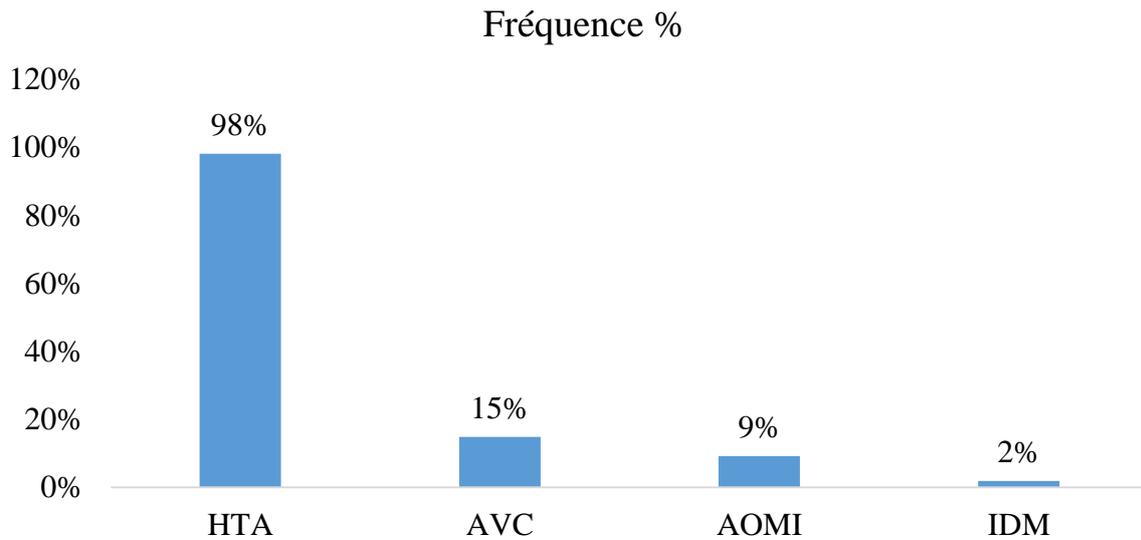


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du type de macro angiopathies

98% des patients étaient hypertendus (plusieurs patients avaient des macro angiopathies associées).

Tableau XI : Répartition des patients en fonction du sexe et de la dyslipidémie

Dyslipidémie	Sexe		Total	p-valeur
	Féminin	Masculin		
Oui	46(59,74%)	31(40,26%)	77(100)	0,361
Non	15(50%)	15(50%)	30(100)	
Total	61(57%)	46(43%)	107(100)	

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la dyslipidémie et le sexe.

Tableau XII : Répartition des patients en fonction des triglycérides et des micro angiopathies

Triglycérides	Micro angiopathies		Total	P-valeur
	Présentes	Absentes		
< 1.50g/l	16(33,3%)	32(66,7%)	48(100%)	0,393
≥ 1.50 g/l	7(24,1%)	22(75,9%)	29(100%)	
Total	23(29,9%)	54(70,1%)	77(100%)	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre les triglycérides et les micro angiopathies.

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction des triglycérides et des macro angiopathies

Triglycérides	Macro angiopathies		Total	p-valeur
	Présentes	Absentes		
< 1.50g/l	35(72,9%)	13(27,1%)	48(100%)	0,492
≥ 1.50 g/l	19(65,5%)	10(34,5%)	29(100%)	
Total	54(70,1%)	23(29,9%)	77(100%)	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre les triglycérides et les macro angiopathies.

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction des HDL-C et micro angiopathie

HDL-C	Micro angiopathies		Total	p-valeur
	Présentes	Absentes		
< 0.40g/l	14(28%)	36(72%)	50(100%)	0,626
≥ 0.40g/l	9(33,3%)	18(66,7%)	27(100%)	
Total	23(29,9%)	54(70,1%)	77(100%)	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre HDL-Cholestérol et les micro angiopathies.

Tableau XV : Répartition des patients en fonction des HDL-C et macro angiopathie

HDL-C	Macro angiopathies		Total	P-valeur
	Présentes	Absentes		
< 0.40g/l	33(66%)	17(34%)	50(100%)	0,281
≥ 0.40g/l	21(77,8%)	6(22,2%)	27(100%)	
Total	54(70,1%)	23(29,9%)	77(100)	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre HDL-Cholestérol et les macro angiopathies.

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction des LDL-c et Macro angiopathie

LDL-C	Macro angiopathies		Total	P-valeur
	Présentes	Absentes		
<1.30 g/l	31(68,9%)	14(31,1%)	45(100%)	0,778
≥ 1.30g/l	23(71,9%)	9(28,1%)	32(100%)	
Total	54(70,1%)	23(29,9%)	77(100%)	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre LDL-Cholestérol et les macro angiopathies.

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction LDL-C et micro angiopathie

LDL-C	Micro angiopathies		Total	P-valeur
	Présentes	Absentes		
< 1.30 g/l	12(26,7%)	33(73,3%)	45(100%)	0,466
≥ 1.30g/l	11(34,4%)	21(65,6%)	32(100%)	
Total	23(29,9%)	54(70,1%)	77(100%)	

Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre LDL-Cholestérol et les micro angiopathies.

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction du sexe et des micro angiopathies

Sexe	Micro angiopathies		Total	P-valeur
	Présentes	Absentes		
Féminin	14(30,4%)	32(69,6%)	46(100%)	0,895
Masculin	9(29%)	22(71,0%)	31(100%)	
Total	23(29,9%)	54(70,1%)	77(100%)	

Il n'y avait pas de lien significatif entre le sexe et les micro angiopathies.

Tableau XIX : Répartition des patients en fonction du sexe et des macro angiopathies

Sexe	macro angiopathies		Total	P-valeur
	Présentes	absentes		
Féminin	34(73,9%)	12(26,1%)	46(100%)	0,377
Masculin	20(64,5%)	11(35,5%)	31(100%)	
Total	54(70,1%)	23(29,9%)	77(100%)	

Il n'y avait pas de lien significatif entre le sexe et les macro angiopathies.

Tableau XX : Répartition des patients en fonction du sexe et de LDL-Cholestérol

LDL-cholestérol	Sexe		Total	P-valeur
	Féminin	Masculin		
<1.30 g/l	24(53,3%)	21(46,7%)	45(100%)	0,174
≥ 1.30g/l	22(68,75%)	10(31,25%)	32(100%)	
Total	46(59,7%)	31(40,3%)	77(100%)	

Il n'y avait pas de lien significatif entre le sexe et LDL-c.

Tableau XXI : Répartition des patients en fonction du sexe et de HDL-Cholestérol

HDL-Cholestérol	Sexe		Total	P-valeur
	Féminin	Masculin		
<0,40g/l	28(56%)	22(44%)	50(100%)	0,362
≥0,40g/l	18(66,7%)	9(33,3%)	27(100%)	
Total	46(59,7%)	31(40,3%)	77(100%)	

Il n'y avait pas de lien significatif entre le sexe et HDL-c.

Tableau XXII : Répartition des patients en fonction du sexe et des triglycérides

Triglycérides	Sexe		Total	P-valeur
	Féminin	Masculin		
< 1,50g/l	30(62,5%)	18(37,5%)	48(100%)	0,525
≥ 1,50 g/l	16(55,2%)	13(44,8%)	29(100%)	
Total	46(59,7%)	31(40,3%)	77(100%)	

Il n'y avait pas de lien significatif entre le sexe et les tryglycérides.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Il s'agit d'une étude descriptive avec collecte rétrospective des données, réalisée dans le service de médecine interne du CHU du Point G pendant une période de 5 ans (1^{er} janvier 2013- 31 décembre 2017).

Notre échantillon était composé de 77 patients âgés de 30 à 95 ans, parmi lesquels nous avons recensé 46 femmes et 31 hommes.

4.1.Limite de l'étude :

L'étude a souffert de certaines insuffisances, notamment :

- Certains dossiers étaient incomplets ;
- Les conditions économiques défavorables des patients ne permettaient pas de réaliser certains bilans comme : les bilans lipidiques, l'ECG, l'échographie cardiaque, l'échographie doppler des membres inférieurs et des TSA, et autres.

Nous espérons que ces insuffisances seront corrigées dans d'autres études. Cependant, l'analyse fait ressortir des résultats intéressants.

4.2.Prévalence globale des dyslipidémies chez les diabétiques de type 2

Parmi les 216 diabétiques hospitalisés durant la période d'étude, 107 avaient réalisés un bilan lipidique (49,5%) dont 77 étaient pathologiques soit 72%. Cette prévalence est semblable à celle de **Manirazika**[43] au Maroc en 2011 qui a retrouvé 72% de cas et à celui de **Kane**[44] au Sénégal qui a retrouvé une prévalence de 79,1 %.La prévalence importante de la dyslipidémie chez le diabétique pourrait s'expliquer par le phénomène d'insulinorésistance[45].

4.3.Données sociodémographiques

Au cours de notre étude, la tranche d'âge de 50 à 60 ans a représenté 37,7% des cas. La moyenne d'âge était 57,45 ans. L'âge minimum était 30 ans et maximum 95 ans. Ce résultat est semblable à celui de **Benabadji**[37] en Algérie en 2016 qui a trouvé une moyenne d'âge de 59,1 ans et celui de **Nassib**(44)] au Maroc

en 2008 qui a trouvé une moyenne d'âge de 54 ans. Notre résultat est supérieur à celui de **Thiombiano**(45)] qui a trouvé au Sénégal en 2015 un âge moyen de 48,45 ans.

Cette différence peut être due à la population d'étude.

Le sexe féminin représentait 59,7% de l'échantillon, ce résultat est semblable à ceux de **Thiombiano**(45)]qui a retrouvé 65,4 % et de **Pessinaba**[40] au Sénégal qui a trouvé 72,3 %. Ceux-ci peut être du a la sédentarité et aux surpoidsde la plupart femmes.

Nous n'avons pas trouvé un lien statistiquement significatif entre le sexe et la dyslipidémie dans notre étude ($p=0,361$). La prédominance féminine pour les anomalies lipidiques a été notée en Tunisie [41] dans une enquête nationale sur la prévalence des dyslipidémies avec 36,5 % chez les hommes et 49,5 % chez les femmes.

Les femmes au foyer ont représenté 50 % de l'échantillon ce résultat est comparable à celui de **Doumbia**[42] qui a trouvé 45%.

Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le sexe féminin représente 52 % de la population au Mali. Les femmes au foyer sont exposées à la sédentarité et aux mauvaises habitudes alimentaires dans nos contrées.

4.4.Aspects cliniques

L'IMC était $>$ à 25kg/m^2 dans 46,4% des cas, la moyenne était $26,34\text{kg/m}^2$ comparable à celui de **Benabadji**[37] qui à retrouver $29,2\text{kg/m}^2$.

L'HTA était associé à la dyslipidémie chez 64,9% des patients. Ce résultat est semblable à celui de **Thiombiano**(45)] en 2016 au Sénégal qui a trouvé 62,2 % de cas. Cette association est notée dans la littérature avec une corrélation plus forte [44-45-46].

Cela s'explique par le fait que ce sont deux facteurs de risque majeurs liés aux habitudes alimentaires, à la sédentarité et à l'âge dont l'association à l'obésité abdominale et au diabète détermine le syndrome métabolique.

4.5.Aspects para cliniques

La majorité des patients (60,7%) avait un mauvais équilibre glycémique avec une HbA1C \geq 8%. La moyenne était 10,03% supérieure à celui de **Benabadji**[37] qui a trouvé en 2016 en Algérie une moyenne de 7,5%.

Ce fort pourcentage de patients mal équilibrés pourrait s'expliquer par la difficulté du respect du régime alimentaire chez nos patients et la faible adhésion au traitement continu.

Dans notre étude parmi les 72% des cas ayant une dyslipidémie :

- Quarante-cinq pour cent (45%) avaient un taux de HDL-cholestérol bas, ce résultat est semblable à celui de **Thiombiano**[37] qui a trouvé 45,6%.
- Vingt-huit pour cent (28%) avaient un taux de LDL cholestérol élevé, ce résultat est comparable à celui de **Camara**[47] qui a trouvé 32% des cas.
- Vingt-sept pour cent (27 %) des cas avaient un taux de triglycérides élevé, ce résultat est semblable à celui de **Coulibaly**[48] qui a trouvé 27,9%.

4.6.Complications

Dans notre étude, la prévalence de l'artériopathie des membres inférieurs était de 9% des cas, contre 15% chez **Nassib**(44)et 10,52% pour **Camara**(50).

Quinze pour cent (15%) de nos patients avait un AVC, ce résultat est comparable à celui de **Tchombou**(52) qui a trouvé 12,3% des cas.

La fréquence de l'IDM était de 2% dans notre étude contre 40% chez **Nassib**[38], celle de l'HTA était de 98% contre 44% chez **Nassib**[38].

CONCLUSION

Cette étude descriptive s'est déroulée du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2017 ; a concerné 77 patients sur un total de 216 diabétiques de type 2 dont 107 avaient réalisés un bilan lipidique. Elle avait pour objectif général d'étudier la fréquence de la dyslipidémie chez les patients diabétiques type 2 soit 72%.

Dans cette étude, les patients ont présenté des complications macroangiopathiques (AVC, Artériopathie des membres inférieurs, infarctus du myocarde), des complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, et neuropathie diabétique).

En plus de la dyslipidémie, l'HTA et l'obésité étaient les facteurs de risque associés au diabète.

RECOMMANDATIONS

A la fin de cette étude nous faisons les recommandations suivantes :

➤ Au Ministre de la Santé

- ✓ Mettre à la disposition de nos structures sanitaires des moyens ultra modernes pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique des maladies cardio-vasculaires ;
- ✓ Réduire le coût de réalisation du bilan lipidique.
- ✓ Promouvoir le système d'assurance maladie de tous les maliens.

➤ A la population

- ✓ Participer au programme d'éducation thérapeutique.
- ✓ Adhérer et Participer activement à l'AMLD.
- ✓ Pratiquer une activité physique régulière et continue au moins 3 à 4 fois par semaine.
- ✓ Consommer régulièrement des fruits et légumes.
- ✓ Arrêter définitivement l'intoxication alcoolique et tabagique.
- ✓ Accepter de perdre du poids.
- ✓ Réduire la consommation des aliments riches en graisse et trop salés.

➔ **Aux personnels de santé**

- ✓ Donner le bilan lipidique systématiquement à tous les diabétiques et hypertendus venant en consultation.
- ✓ Organiser périodiquement des campagnes de sensibilisation sur les conséquences néfastes des facteurs des risques cardio-vasculaires.
- ✓ Prendre du temps pour écouter les patients afin de mieux appréhender leurs problèmes.
- ✓ Insister sur le respect des règles hygiéno-diététiques auprès des malades.
- ✓ Informer à temps les malades sur leur pathologie (diabète ou dyslipidémie).

REFERENCES

1. Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis* 2009 ;102 (4) :239-301.
2. La prise en charge des pathologies cardiovasculaires en Europe , Rapports à la commission des comptes de sécurité sociale, Juin 2010,p10-4.
3. Haute Autorité de Santé : Efficacité et efficacies des hypolipémians une analyse centrée sur les statines, Juillet 2010,vol 94.
4. Santé diabète Mali. Le diabète est une question de santé publique dans les pays en voie de développement, la situation malienne. 1996.
5. Grimaldi A, Guide pratique du diabète.5^{ème} édition,Paris;Elsevier Masson;2013.p.320
6. Labie D.Le diabète en Afrique sub-saharienne. *médecine/sciences* 2007 ; 23 : 320-322.
7. Zomahoun H.Adhésion au traitement antidiabétique oral chez les adultes atteints de diabète de type 2: déterminants et interventions visant à l'améliorer. Thèse : ph.D : université laval.2016.p257.
8. King H ET Al. Global Burden of diabetes, 1995-2025.*Rev Diabetes care* 1997; 20:31-1414.
9. Péliaba P. Facteurs de Risques Cardio-vasculaires en enquête de masse dans le district de Bamako de novembre à décembre 2002. Thèse Med, Bamako, 2006, N°278.10M569.
10. Franziska B. Atlas du diabète de la FID. 7e éd. Bruxelles: 2015.
11. Sidibé M. Etude des connaissances et pratiques des diabétiques concernant leur maladie ; Thèse Med : Université de Bamako .2014. 117p 14M128.
12. American DiabetesDIABETES MELLITUS ADA 2014 STANDARDS of MEDICAL CARE in DIABETES *Diabetes Care* 1.2014.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur:
<http://in.bgu.ac.il/en/fohs/communityhealth/Family/Documents/DIABETES%20MELLITUS%20ADA%202014%20%20STANDARDS%20of%20MEDICAL%20CARE%20in%20DIABETES%20%20Diabetes%20Care%201.2014.pdf>
13. Nam Han Cho, JosesKirigia, Jean Claude Mbanya, Katherine Ogurstova, Leonor Guariguata, Wolfgang Rathmann, et al. ATLAS DU DIABETE DE LA FID Huitième édition 2017 [Internet]. 8e éd. 2017 [cité 17 nov 2018]. 150 p. Disponible sur:
[file:///C:/Users/hp/Downloads/IDF-Diabetes-Atlas-8e-FR-finalRT%20\(14\).pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/IDF-Diabetes-Atlas-8e-FR-finalRT%20(14).pdf).
14. Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID. 6e éd. Brussels : FID ;2013.

15. Tournant F, Heurtier A, Bosquet, Roglic G. La classification du diabète sucré : critères diagnostiques et dépistage. *Encycl Med Chir (Elsevier,paris) endocrinologynutrition*.10-366-A-10, 1998 :13.
16. A Grimaldi *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion 2005: 950p. In.
17. Goldstein DJ. 12. Goldstein D Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J ObesRelatMetabDisord J IntAssoc Study Obes*. juin 1992;16(6):397-415.
18. Haque M, Emerson SH, Dennison CR, Navsa M, Levitt NS. Les obstacles à l'initiation d'un traitement à l'insuline chez les diabétiques de type 2 diabète dans les centres publics de soins de santé primaires à Cape Town. *S Afr Med J*. 2005; 95. :798-802.
19. Guérin-Dubourg A. 15.Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires [Internet] [phdthesis]. Université de la Réunion; 2014 [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01144369/document>
20. Hajar R. *Prise en charge et traitement du diabete de type 2*. Docteur en pharmacie (Doctoral dissertation, Universitemohammed v rabat. Faculte de medecine et de pharmacie de rabat).2016.p228 n°43 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15007/P-43-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Thomas B. *Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure*. Thèse Med : FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN. 2012. p116 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00713666/document>
22. Passeron J. *Guide pratique des facteurs de risque cardiovasculaire*. Edition Masson; Paris; 2000.P: 21- 181. In.
23. Lawrence A, *V10N2-DyslipidemiesEtDiabetes2007.pdf* [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.kintera.org/atf/cf/%7Bb1ff57a4-9320-4a7d-8afe-3e9568ea0cc4%7D/V10N2-DyslipidemiesEtDiabetes2007.pdf>
24. Kouyaté P, Thomas J, Rofe J. Evolution du profil lipidique du Sénégal. *Dakar Med* 1981 ; 3 : 364-370. [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2006/med/pdf/06M278.pdf>
25. Bensadoun ,Ravinet L et Coll. Bilan lipidique, valeurs moyennes chez l'Ivoirien, étude effectuée sur 1368 personnes. *Med Afr. Noire* 1983; N°30. [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.santetropicale.com/Resume/14601.pdf>
26. Ag Hama O. *Cholestérol HDL, phospholipides et triglycérides chez le jeune adulte malien*. Thèse Pharm., Bamako, 1882, N°05.

27. Ag Fakilé A. La cholestérolémie et le RAC chez les populations de Nara. Thèse Pharm., Bamako, 1885, N°09.
28. Diallo S. Contribution à l'étude du lipidique à Bamako. HDL-LDL-triglycérides et CT. Thèse Med, Bamako, 1988, N°06.
29. MAIGA.A DEPISTAGE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES (DYSLIPIDEMIES ET HYPERGLYCEMIE) AU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA COMMUNE V ET AU CHU Gabriel TOURE. Thèse Med : université de Bamako :2008.p87 . [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M92.pdf>
30. MornL.Larousse de la médecine.Bordas; 1997: p: 175.
31. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Nutr Clin Métabolisme. 1 mars 2007;21(1):9-16.
32. afssaps.JohnLibbeyEurotext - Médecine thérapeutique - Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005 [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/prise_en_charge_therapeutique_du_patient_dyslipidemique._mars_2005__266098/article.phtml
33. Alberico L, Catapano ,Ian Graham, Guy De Backer , OlovWiklund , M. John Chapma, Heinz Drexel, et al.Guidelines for the management of dyslipidaemias.2016; vol37:p 2999–3058.
34. La Lettre de la NSFA. Dépistage du risque cardiovasculaire chez les sujets jeunes Rémy Couderc, Service de Biochimie, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Paris Publication : 13/01/2006 Auteurs : COUDERC Rémy, le Comité de Rédaction.
35. Facteurs de risque cardio-vasculaire (129) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/cardio/malcoron/129/lecon129.htm#>
36. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. 33. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. J NeurolNeurosurg Psychiatry. déc 2013;84(12):1318-25.
37. Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. 2013. Objectifs du contrôle de la glycémie. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes ; 37(Suppl 5):394-397 [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: https://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/French_ES_website.pdf
38. Dufey A, Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-389/Hypoglycemie-non-diabetique-diagnostic-et-prise-en-charge>

39. le_diabete.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2018]. Disponible sur: http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/le_diabete.pdf.
40. Manirazika P. 50. Etude rétrospective réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed Y de Rabat [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://toubkal.imist.ma/handle/123456789/8741>
41. Kane A, N'dour MM. Étude sur les maladies cardio-vasculaires en milieu urbain de la ville de St-Louis : l'implacable progression. *www.lagazette.sn/Actualités/Santé*.
42. Halimi S. Dyslipidémie des diabètes et des états d'insulino-résistance. *Néphrologie* 2000;7:345–6. [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/esociete/journal/2000/7/B4_diabete.pdf
43. Benabadji N, Benzian Z, Amani MEA. 45. Prise en charge de la dyslipidémie chez les patients diabétiques type 2 à l'EHU Oran. *Ann Endocrinol.* 1 sept 2016;77(4):533.
44. Nassib M, Daoudi A, Radi L, Boutaleb H, Chadli A, Elghomari H, et al. 46. P206 Dyslipidémies et diabète. *DiabetesMetab.* 1 mars 2008;34:H97.
45. Thiombiano LP, Mbaye A, Sarr SA, Ngaide AA, Kane A, Diao M, et al. 47. Prévalence de la dyslipidémie dans la population rurale de Guéoul (Sénégal). *Ann CardiolAngéiologie.* 1 avr 2016;65(2):77-80.
46. Pessinaba S, Mbaye A, Yabeta GAD, et al. Enquête de prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire en population générale à Saint-Louis (Sénégal). *Ann CardiolAngeiol (Paris)* 2013;62:253–8. [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2015/85-2015.pdf>
47. Elasmî M, Feki M, Sanhaji H, Jemaa R, Taeib SH, Omar S, et al. 49. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. */data/revues/03987620/v57i2/S0398762009000297/* [Internet]. 30 avr 2009 [cité 21 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/211844>
48. Doumbia M. LA DYSLIPIDEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2. Thèse Pharm : Université de Bamako :2018, 18P38.
49. Chanu B. HTA et dyslipidémie. *DiabetolNutr Facteurs Risque*2006;101:153–61.
50. Camara B AVC et DT2 .Thèse Med. Université de Bamako.2014 .14M07. [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/med/pdf/14M07.pdf>
51. I Coulibaly. Etude des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients diabétiques à Bamako. Thèse ,Med, Bamako,2010 ;78p.
52. Almdal T, Scharling H, Jensen J, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422-6.

ANNEXES

Fiche d'enquête

Numéro de dossier :

Renseignements Personnels :

Age :

Ethnie:.....

Profession:.....

Sexe : Masculin :

Féminin :

Diabétique depuis :.....

Antécédents personnels :

HTA

Drépanocytose

Epilepsie

Asthme

Antécédents familiaux :

Diabète:

Oui

Non

Complication cardiovasculaire :

Oui

Non

Examen physique :

• Examen général

Poids :..... kg ; Taille : m..... cm ; FR :.....c/min ; FC :.....bt/min

IMC :.....kg/m² ; Pression Artérielle :...../.....mmhg ;

• Examen cardiovasculaire :

• Pouls aux membres inférieurs :

Normaux :

Diminués :

Absents :

• Présence de Souffle carotidien:

Oui

Non

Bilans :

• Bilans Biologiques :

Glycémie à l'entrée :

HBA1c

Cholestérol total:

LDL-C:

Triglycérides:

HDL-C:

Protéinurie de 24H : Normale

Anormale

Autres :

• Bilans radiologiques :

Echographie cardiaque

TDM cérébrale

Écho doppler des membres inférieurs

Écho doppler des TSA

- 1 : Normal**
- 2 : Pathologique**
- 3 : Non fait**

Types de pathologie :

.....
.....

- Autres bilans :

ECG :

- 1 : Normal**
- 2 : Pathologique**
- 3 : Non fait**

Types de pathologie :

.....
.....

Complications Chroniques du diabète :

- **Micro angiopathies :**

Oui

Non

- Rétinopathie :
- Neuropathie :
- Néphropathie :

- **Macro angiopathies :**

HTA :

Oui

Non

Accident vasculaire cérébral :

Oui

Non

AOMI :

Oui

Non

Infarctus de myocarde :

Oui

Non

Fiche signalétique

Nom : DIALLO

Prénom : Ibrahima Sama

Titre de la Thèse : LA FREQUENCE DE LA DYSLIPIDEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2.

Année Universitaire : 2018-2019.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Téléphone : 78562679

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako.

Résumé

La dyslipidémie est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à l'augmentation ou à la diminution d'un ou de plusieurs composés lipidiques sanguins

Etudier la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 2.

Il s'agissait d'une étude prospective transversale descriptive réalisée au service de médecine du CHU du Point G pour une période de 5ans. Tous les patients diabétiques de type 2 hospitalisé pendant la période d'étude et ayant une dyslipidémie dans le bilan lipidique (HDL-c bas, LDL-c élevé et/ou TG élevé).

Nous avons colligé 77 patients diabétiques de type 2. L'âge moyen était de $57,45 \pm 11,63$ ans avec des extrêmes de 30 à 95 ans. Le sexe féminin était 59,7% avec un sex-ratio de 0,67. Dans notre travail 42,3% des patients avaient une histoire de diabète évoluant de moins d'un an. La fréquence de la dyslipidémie était 72% de nos patients (hypo HDL-C=45% : hyper LDL-c=28% ; hypertriglycéride= 27%). Les complications macroangiopathiques étaient IDM=2% ;AVC=15% ; AOMI=9% ;HTA=98%.

La dyslipidémie associée au diabète augmente le risque cardiovasculaire. La prévention de ses complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 est nécessaire.

Mots clés : dyslipidémie et diabète

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !