

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE



Année 2018

N° 215

EVALUATION DE LA FONCTION VASCULAIRE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2 SUIVIS DANS LA REGION DE THIES (SENEGAL) EN 2017

MEMOIRE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN SCIENCES
BIOLOGIQUES ET MEDICALES : OPTION PHYSIOLOGIE HUMAINE

PRESENTE ET SOUTENU

Le 15 Mai 2018

Par

Dr Mame Saloum COLY

Né le 06 mai 1989 à Sokone (SENEGAL)

MEMBRES DU JURY

Présidente	:	Mme Fatou Bintou	SAR SARR	Professeur titulaire
Membres	:	Mme Arame	MBENGUE GAYE	Maître de conférences agrégée
		M. Madoky Magatte	DIOP	Maître de conférences agrégé
Directrice de mémoire	:	Mme Arame	MBENGUE GAYE	Maître de conférences agrégée
Co-directeur de mémoire	:	M. Mor	DIAW	Maître assistant

**A NOS MAÎTRES ET
JUGES**

A notre maître et présidente du jury; le *Professeur Fatou Bintou SAR SARR*

Cher maître, nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Vos compétences pédagogiques et votre dynamisme nous ont toujours fascinés. Nous sommes d'autant réconfortés de bénéficier de vos conseils permanents. Cependant ces quelques mots ne sauraient exprimés notre très haute considération.

Permettez-nous cher maître, de vous exprimer nos remerciements sincères.

A notre maître et directrice de mémoire; le *Professeur agrégée Arame MBENGUE*

Nous vous sommes infiniment reconnaissants de nous avoir confié ce travail.

Votre disponibilité constante et votre humilité ne cessent de nous marquer.

Travailler avec vous fut, est et sera toujours un réel plaisir pour nous.

Puisse ce travail, être le témoignage renouvelé de notre admiration

envers votre modeste personne.

A notre maître et juge; le *Professeur agrégé Madoky Magatte DIOP*

L'enthousiasme et la promptitude avec laquelle vous avez accepté de participer à notre jury nous honorent. Votre courtoisie et votre abord facile forcent notre profond respect. Nous avons eu la chance de bénéficier de vos compétences durant notre formation.

Soyez rassuré, cher maître, de l'expression notre profonde gratitude.

A notre maître et co-directeur de mémoire; le *Docteur Mor DIAW*

Vous nous avez fait le privilège d'encadrer ce mémoire malgré votre emploi du temps très chargé. Vos suggestions pertinentes et votre attachement au travail bien fait nous ont permis de nous perfectionner durant toutes les étapes de la réalisation de ce document. Nous avons trouvé en vous une référence, un maître dévoué et consciencieux. Nous vous prions de trouver ici, cher co-directeur, le témoignage de notre sincère reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AGEs	: Advanced Glycated End products
CHR	: Centre Hospitalier Régional
CRP	: Protéine C-Réactive
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
EDHF	: Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor
EndoPAT	: Peripheral Arterial Tone
eNOS	: NO Synthetase endothéliale
ET-1	: Endothelin 1
FID	: Fédération Internationale du Diabète
FMD	: Flow Mediated Dilation
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HDL	: High Density Lipoprotein
HPVO	: Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale
HTA	: Hypertension Artérielle
IMC	: Indice de Masse Corporelle
LDL	: Low Density Lipoprotein
L-FMC	: Low Flow Mediated Constriction
mm³	: millimètre cube
mmHg	: millimètre de mercure
MNT	: Maladie Non Transmissible
NMD	: Nitroglycerin Mediated Dilation
NO	: Monoxyde d'azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Pression Artérielle
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
ROS	: Reactive Oxygenated Species
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TG	: Triglycérides

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence mondiale du diabète	6
Figure 2 : De la résistance à l'insuline au diabète de type 2.....	8
Figure 3 : Insulinorésistance du diabète de type 2: insulinorésistance hépatique et insulinorésistance périphérique	10
Figure 4 : Niveau de risque d'infarctus du myocarde sur 07ans	12
Figure 5 : Technique de la vasodilatation médiée par le flux (FMD).....	20
Figure 6 : Principes de la mesure de la tonométrie artérielle périphérique	23
Figure 7 : Enregistrements de la microcirculation cutanée par fluxmètre laser Doppler et imageur de contraste par speckle laser au cours d'iontophorèse d'acétylcholine.	25
Figure 8 : Microdialyse	26
Figure 9 : Principes des méthodes les plus utilisées pour évaluer la fonction endothéliale	29
Figure 10 : Cinétiques de la FMD chez les sujets diabétiques et non-diabétiques.....	41
Figure 11 : Cinétiques de la FMD et de la NMD chez les sujets diabétiques. ..	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Principales définitions du syndrome métabolique.	13
Tableau II :	Marqueurs plasmatiques de la dysfonction endothéliale.....	31
Tableau III :	Variables anthropométriques et cardiovasculaires.....	38
Tableau IV :	Paramètres biochimiques.....	39
Tableau V :	Durée du DT2 et proportion de l'HTA.	40

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	4
1. DIABETE DE TYPE 2	5
1.1. Généralités	5
1.1.1. Définitions	5
1.1.2. Critères diagnostiques	5
1.2. Epidémiologie	6
1.3. Physiopathologie	8
1.4. Complications cardiovasculaires	11
1.4.1. Micro-angiopathie	14
1.4.2. Macro-angiopathie.....	16
2. MOYENS D'EXPLORATION.....	18
2.1. Moyens d'exploration de la fonction vasculaire	18
2.2. Moyens d'exploration de la fonction endothéliale.....	27
DEUXIEME PARTIE	32
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	33
1.1. Objectif général	33
1.2. Objectifs spécifiques	33
2. METHODOLOGIE	33
2.1. Cadre général de l'étude.....	33
2.2. Type et population d'étude.....	33
2.2.1. Type d'étude.....	33
2.2.2. Population d'étude.....	34
2.3. Matériel.....	34

2.4. Méthodes	35
2.4.1. Déroulement du protocole.....	35
2.4.2. Les paramètres anthropométriques	36
2.4.3. Les paramètres cardiovasculaires.....	36
2.4.4. Paramètres biochimiques.....	36
2.4.5. Mesure de la FMD et de la NMD.....	36
2.5. Analyses statistiques	37
3. RESULTATS	38
3.1. Caractéristiques anthropométriques et cardiovasculaires	38
3.2. Paramètres biochimiques.....	39
3.3. Durée du diabète et proportion de l'HTA	39
3.4. FMD	41
3.5. FMD et NMD	42
4. DISCUSSION	43
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	54

INTRODUCTION

Le diabète est une affection chronique considérée aujourd'hui comme une véritable pandémie. Il figure dans la liste des maladies que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) désigne désormais par le terme « affections de longue durée » [1, 2]. Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie multifactorielle liée à des facteurs environnementaux et héréditaires [3]. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Mais cette maladie de pléthore n'épargne pas les pays sous-développés en raison d'une prédisposition héréditaire associée à un « style de vie moderne ». La prévalence du diabète augmente avec l'âge. De plus, l'âge de début du diabète de type 2 est de plus en plus jeune, contribuant également à l'augmentation du nombre absolu de diabétiques [4]. Le diabète touche de façon équivalente à peu près les deux sexes. Il atteint plus fréquemment les hommes dans 60 à 65% des cas avant l'âge de 40 ans, cependant cette proportion s'inverse ensuite après l'âge de 40 ans [4]. D'après la Fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre de personnes diabétiques dans le monde est estimé à 366,2 millions en 2013 (environ 8% de la population mondiale) dont les 80% vivent dans des pays à faible et moyen revenu [5]. L'Afrique fait partie des zones les plus touchées avec un nombre de 27,5 millions diabétiques selon les données de la FID. Tandis qu'on estime qu'environ 80% des populations africaines atteintes de diabète ne sont pas diagnostiquées [6]. En 2008, l'Afrique sub-saharienne comptait environ 14,7 millions de diabétiques, alors que 12,8 millions de personnes étaient diabétiques en Afrique du Nord et au Soudan [7]. Les experts de la FID prévoient 522 millions d'adultes atteints de diabète en 2030 [8]. Au Sénégal, l'OMS estimait la prévalence du diabète en 2014 à 5,1% au moment où celle des maladies cardiovasculaires était à 10% [9]. Les statistiques nationales proviennent surtout d'études parcellaires hospitalières avec une prévalence du diabète variable selon les localités. Plusieurs études indiquent des taux variant entre 6% et 10% de la population générale.

Au centre antidiabétique Marc Sankalé de Dakar, référence nationale dans la prise en charge du diabète, le nombre de nouveaux cas est passé de 200 par an entre 1980 et 1990 à plus de 2000 par an à partir de 2000 [10]. Dans notre contexte il y a souvent un retard diagnostique et c'est lors d'une complication que le diagnostic de la maladie est posé. La survenue et l'évolutivité des complications diabétiques sont étroitement corrélées à la durée et au degré de l'état d'hyperglycémie chronique [11]. La gravité du DT2 provient de ses complications cardiovasculaires qui sont à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité non négligeables bien avant les complications métaboliques et infectieuses [12, 13]. Le DT2 constitue ainsi un facteur de risque indépendant d'événements cardio-vasculaires en particulier coronariens [14]. Les diabétiques représentent 20% des patients coronariens et plus de 50% de la mortalité des patients diabétiques de type 2 est secondaire à une cause cardiovasculaire [3, 15]. Ainsi les sujets souffrant de DT2 sont à priori des patients à haut risque cardiovasculaire. Au vu de ces constats, une étude de l'état vasculaire des sujets diabétiques revêt d'un grand intérêt pour une meilleure compréhension des mécanismes de survenue des complications vasculaires afin d'améliorer la prévention et la prise en charge de cette pathologie. L'objectif de notre travail était d'évaluer la fonction vasculaire d'une population de patients atteints de DT2 suivis dans la région de Thiès.

PREMIERE PARTIE

1. DIABETE DE TYPE 2

1.1. Généralités

1.1.1. Définitions

Le diabète est défini selon l'OMS comme un état chronique d'hyperglycémie secondaire à un manque absolu ou relatif d'insuline [16, 17].

De cette définition, deux types de diabète sont distingués :

- le diabète de type 1 (DT1) et
- le diabète de type 2 (DT2).

L'hyperglycémie se définit comme une distribution de la teneur plasmatique en glucose dans une population plus élevée que la valeur théorique qui réduirait au maximum les risques pour la santé. C'est un concept statistique, pas une catégorie clinique ou diagnostique.

1.1.2. Critères diagnostiques :

Le diagnostic du diabète peut être retenu lorsque :

- la glycémie à jeun est supérieure ou égale à *1,26 g/l (7 mmol/l)* à deux reprises (après un jeûne de 8 heures).

- la glycémie au hasard est supérieure ou égale à *2 g/l (11,1 mmol/l)* (à n'importe quel moment de la journée).

- la glycémie est supérieure ou égale à *2 g/l (11,1mmol/l)* sur des prélèvements veineux de 2 heures après une charge orale de 75g de glucose [17].

L'importance de ce test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPVO) réside dans le fait que beaucoup de diabétiques ont une glycémie normale au cours du test de glycémie à jeun, mais c'est aussi une technique qui permet d'identifier les personnes souffrant d'intolérance au glucose.

- le taux de l'hémoglobine glyquée est supérieur ou égal à 6,5% aux Etats-Unis [18, 19]. Cette technique a ses avantages comme il n'est pas nécessaire d'être à jeun et à ses inconvénients parce que toute hémoglobinopathie la rend non fiable. Elle est aussi moins sensible que la glycémie à jeun (en prenant le seuil de 6.5%, on perd 30% des personnes diagnostiquées avec la glycémie à jeun) [20].

1.2. Epidémiologie

Le diabète représente l'une des quatre Maladies Non Transmissibles (MNT) prioritaires identifiées par l'OMS, reconnue comme épidémie mondiale [21]. Il atteint plus fréquemment les hommes dans 60 à 65% des cas avant l'âge de 40 ans, cependant cette proportion s'inverse ensuite après l'âge de 40 ans [4]. En effet, en 2000 on comptait environ 171 millions de diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 2,8% [16]. De plus, en 2010, le nombre de décès lié au diabète à travers le monde était de 3,96 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans [22]. Les trois pays les plus affectés sont l'Inde, la Chine et les Etats-Unis (Figure 1).

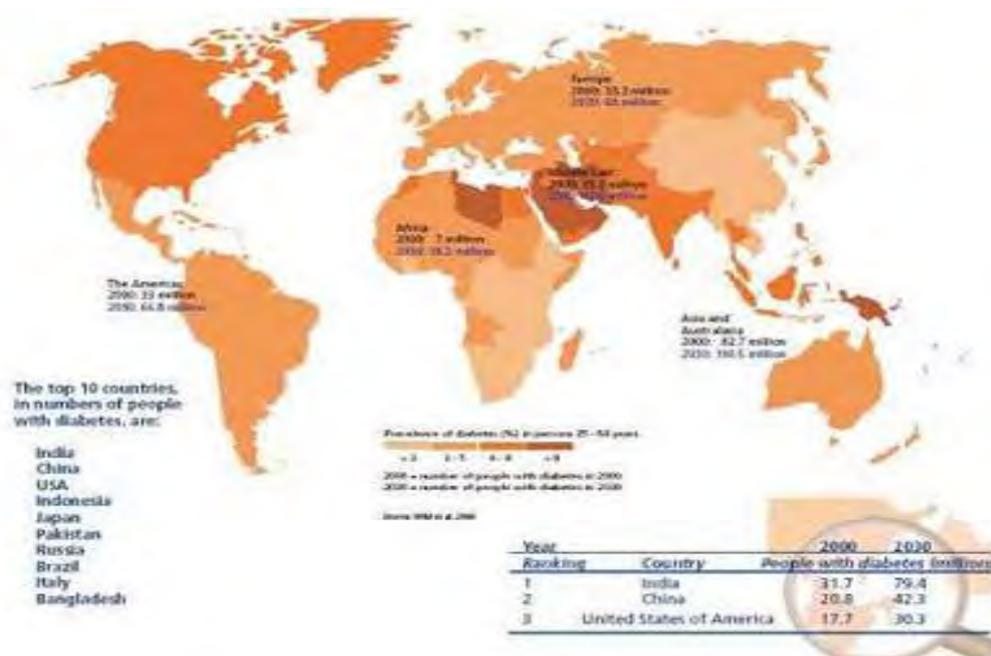


Figure 1 : Prévalence mondiale du diabète [22]

Selon les estimations de la FID en 2013, environ 400 millions de personnes étaient diabétiques dans le monde (8% de la population mondiale) dont les 80% vivent dans des pays à faible et moyen revenu [5]. L'Afrique fait partie des zones les plus touchées avec un nombre de 27, 5 millions diabétiques selon les données de la FID. Tandis qu'on estime qu'environ 80% des populations africaines atteintes de diabète ne sont pas diagnostiquées [6]. L'OMS prédit une augmentation de la prévalence du diabète qui devrait affecter plus de 300 millions de personnes dans le monde d'ici 2025. Cette progression de l'incidence du diabète est plus marquée dans les pays en voie de développement de façon générale et plus particulièrement en Afrique sub-saharienne qui comptera à elle seule plus de 41 millions de diabétiques en 2035 [23]. Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. La tranche d'âge la plus atteinte est celle économiquement productive (30 à 50 ans). En Afrique, environ 280 000 décès en 2011 étaient imputables au diabète [6]. Au Sénégal par exemple, plusieurs études indiquent des taux variant entre 6% et 10% de la population générale à l'exemple de celle menée par Mbaye et al [24] à Saint Louis en 2010 avec une prévalence de 10,4%. Au centre anti-diabète de Marc SANKALE de Dakar, structure de référence pour la prise en charge, le nombre de nouveaux cas est passé de 200 par an dans les années 1980 à plus de 2000 cas par an à partir de 2000 et 2411 nouveaux cas y ont été enregistrés en 2005 [10]. Les raisons de l'explosion de la maladie diabétique sont diverses. Des études ont montré qu'en Afrique il y a une véritable transition épidémiologique des maladies transmissibles vers les MNT, en particulier le diabète. L'OMS indique que le vieillissement de la population et l'urbanisation sont des facteurs favorisant l'expansion épidémiologique du diabète [10, 23].

1.3. Physiopathologie

Le diabète de type 2 survient lorsque l'organisme développe une résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques et perd sa capacité à absorber et à métaboliser le glucose. Pour compenser cela, les cellules β pancréatiques sécrètent davantage d'insuline. Cependant, elles finissent par s'épuiser et en sécréter de moins en moins jusqu'à ne plus en produire, conduisant à une production excessive de glucose hépatique. La diminution de la sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline ou l'insulinorésistance précède souvent le DT2 de plusieurs années (Figure 2).

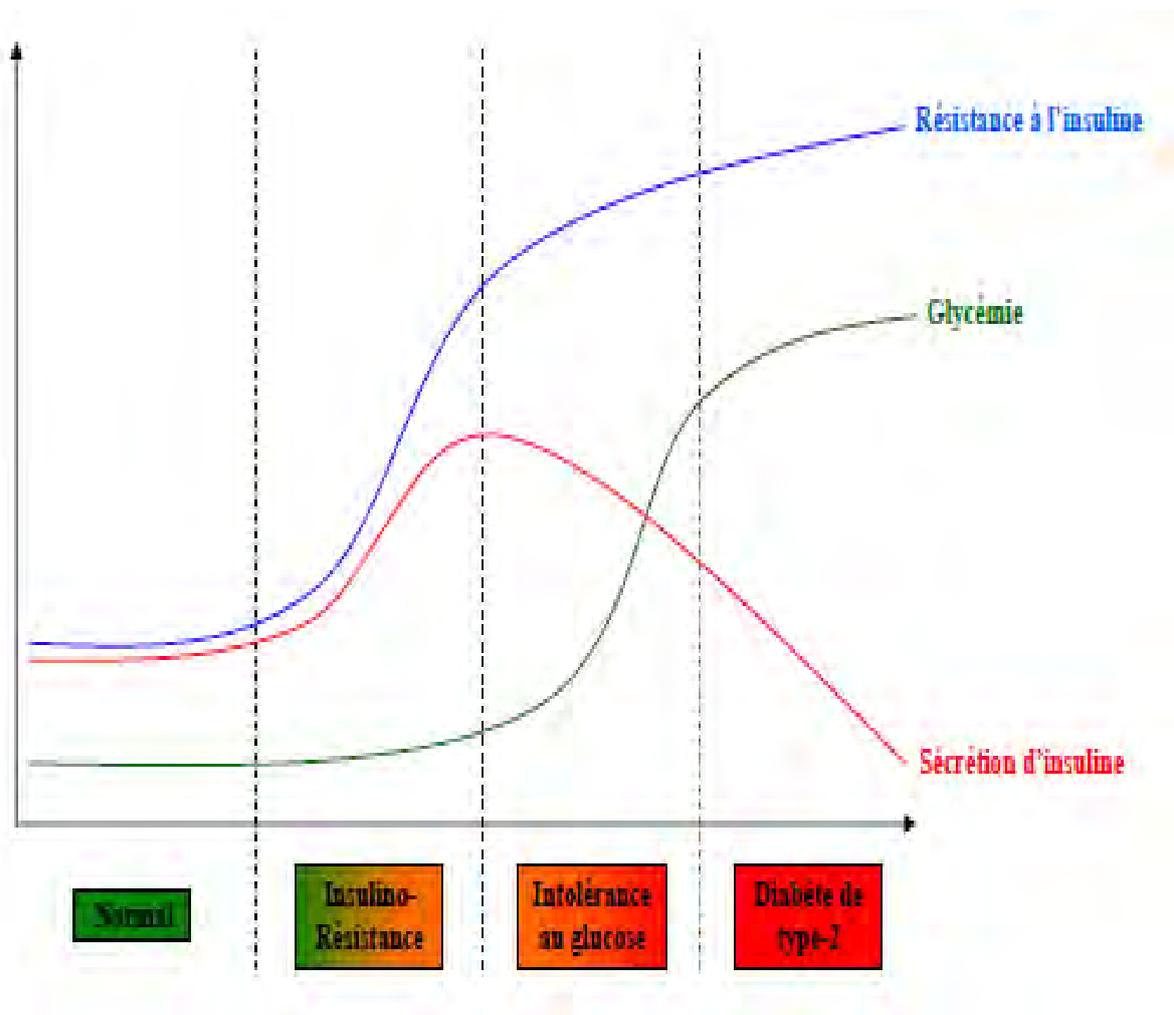


Figure 2 : De la résistance à l'insuline au diabète de type 2 [25]

Le DT2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation excessive de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DT2 est l'insulinorésistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme ainsi qu'un défaut d'utilisation du glucose sanguin par les cellules de l'organisme: état d'hyperglycémie [26, 27]. Ces deux anomalies provoquent une élévation de la glycémie dont l'hyperglycémie post-prandiale est l'altération la plus précoce [28]. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience qui contribue au développement de l'état d'hyperglycémie chronique. Ceci fait du DT2 une maladie d'aggravation progressive au cours du temps [29]. L'insulinorésistance pourrait être d'origine génétique, acquise ou les deux à la fois. En réalité, il s'agit d'un phénomène qui est précoce par rapport à l'installation du diabète, caractérisé par une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau périphérique mais également hépatique. L'insulinorésistance périphérique est constante au cours du DT2. Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont [30]: 1) l'obésité, appréciée par l'index de masse corporelle (IMC), 2) la sédentarité qui multiplie le risque de diabète par deux, 3) l'âge: le sujet âgé cumule plus de facteurs d'insulinorésistance et 4) le facteur génétique: l'insulinorésistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulinorésistantes que les fibres à contraction lente. Quoi qu'il en soit, la prédisposition héréditaire est importante dans le DT2.

L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier au niveau des muscles, succède à la fixation de l'insuline sur son récepteur spécifique situé sur la membrane cellulaire. La résistance à l'insuline associe deux types d'anomalies: 1) les anomalies de liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs de l'insuline sans modification de leur affinité et 2) les anomalies de la transmission post-récepteur: elles se caractérisent par une diminution de l'activité de la tyrosine

kinase en réponse à la liaison insuline/récepteur et par une fermeture complète ou incomplète des canaux de passage du glucose sanguin (GLUT- 4) [27]. L'insulinorésistance périphérique induit alors une diminution de la captation périphérique du glucose par les tissus insulino-dépendants et par conséquent entraîne un état d'hyperglycémie chronique, qui est majoré à la période post-prandiale (figure 3) [26, 31]. Quant à l'insulinorésistance hépatique, elle stimule la néoglucogenèse hépatique. En effet, le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la production hépatique du glucose à partir des substrats lipidiques. La néoglucogenèse contribue de façon importante à l'augmentation de la glycémie à jeun.

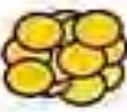
Type insulino-résistance	Lieu	Conséquences
↓ Insulino-résistance périphérique		- ↑ lipolyse - ↓ captage et utilisation du glucose
		- ↓ clairance des TG - ↓ captage et utilisation du glucose
↓ Insulino-résistance hépatique		- ↑ production du glucose - ↑ synthèse des VLDL

Figure 3 : Insulinorésistance du diabète de type 2: insulinorésistance hépatique et insulinorésistance périphérique (musculaire et adipocytaire) [27, 31].

TG: Triglycérides, VLDL: Very Low Density Lipoproteins.

1.4. Complications cardiovasculaires

Le diabète est une maladie chronique, caractérisée par une prise en charge adéquate assez difficile, et particulièrement en Afrique Sub-saharienne où les revenus sont faibles. En effet, des études épidémiologiques ont montré que le DT2 est fréquemment associé à des complications macro/microvasculaires [10, 32, 33]. L'augmentation de l'HbA1c de 5,5% à 9,5% multiplie les risques de maladies microvasculaires (rétinopathies, néphropathies et neuropathies) par dix et les risques de maladies macrovasculaires (infarctus du myocarde, artériopathies périphériques et accidents vasculaires cérébraux) par deux [34]. De part ces complications cardiovasculaires, le diabète constitue la première cause d'insuffisance rénale terminale et de cécité acquise. Des auteurs ont rapporté qu'un patient sur quatre hospitalisés pour infarctus du myocarde dans une unité de soins intensifs en cardiologie est un diabétique [32]. L'insuffisance coronarienne est retrouvée dans plus de 50% des cas chez les personnes atteintes de DT2, alors que les accidents vasculaires cérébraux représentent la première cause de mortalité chez les patients DT2 [35]. De plus, la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) est deux fois plus importante chez les patients diabétiques de type 2 que chez les sujets non diabétiques [10]. L'ischémie est le plus souvent silencieuse chez 20 à 30% des diabétiques (soit 20-30% des cas) que dans la population générale [36]. Dans une série autopsique effectuée [37], 50% des diabétiques <65 ans et 75% des diabétiques ≥65 ans ont présenté une athérosclérose coronarienne sévère. Des études ont montré que dans les populations africaines, les deux facteurs de risque corrélés à la survenue d'un infarctus du myocarde sont le DT2 et l'HTA [10]. Au Sénégal par exemple, des auteurs [10] ont trouvé dans une série de 111 malades diabétiques de type 2 suivis à la clinique médicale de l'hôpital principal de Dakar en 2007, une prévalence de l'HTA qui était de 43 %.

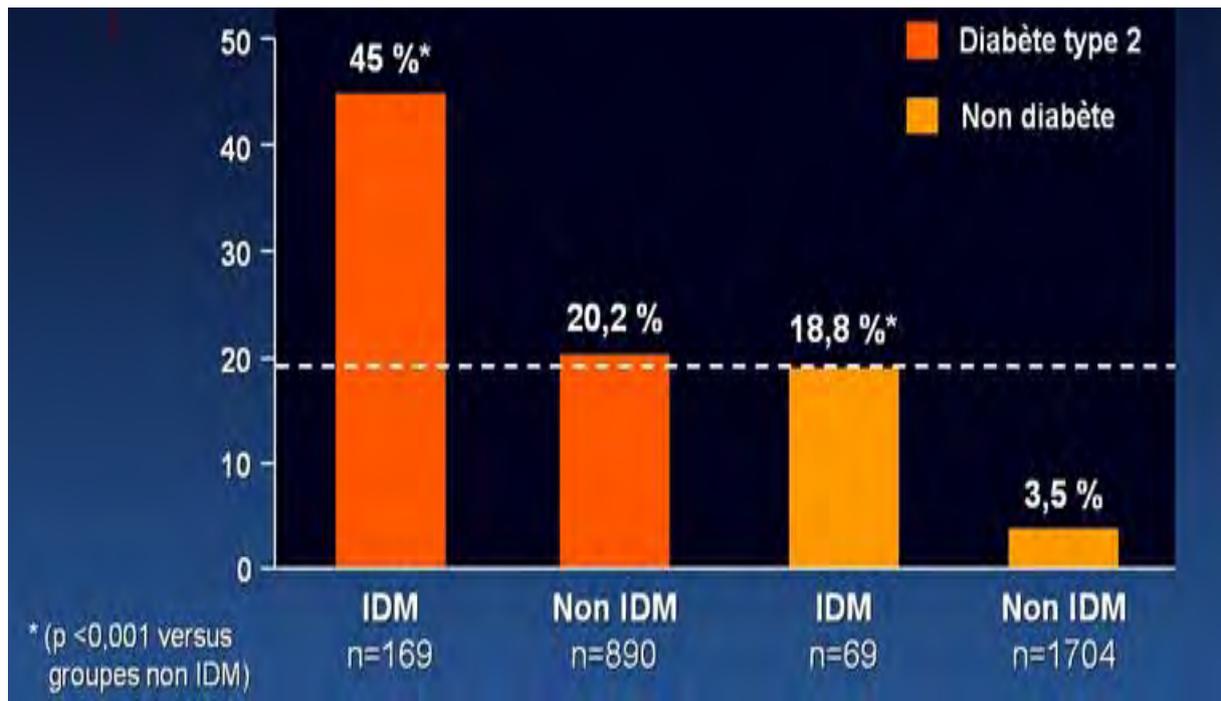


Figure 4 : Niveau de risque d'infarctus du myocarde sur 07ans [38]

Les patients diabétiques de type 2 sont caractérisés souvent par plusieurs pathologies comme une obésité abdominale, une dyslipidémie ainsi que des états pro-inflammatoire et pro-thrombotique [33]. L'ensemble de ces anomalies est regroupé sous le nom de syndrome métabolique représentant risque majeur de mortalité cardiovasculaire [39, 40]. Afin de faciliter son diagnostic, plusieurs groupes d'études (Tableau 1) ont établi des critères pour définir ce syndrome.

Tableau I : Principales définitions du syndrome métabolique.

Groupe d'étude	Définition
<p>Organisation Mondiale de la Santé (Alberti and Zimmet, 1998)</p>	<p>- Diabète de type-2 ou tolérance au glucose diminuée ou glycémie circulante modifiée ou résistance à l'insuline</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>2 ou plus des 4 anormalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obésité : IMC > 30 ou ratio taille/hanche > 0,9 (H) / 0,85 (F) - Dyslipidémie : TG ≥ 1,7 mM ou HDLc < 0,9 mM (H) / 1,0 mM (F) - Hypertension : PA ≥ 160/90 mm Hg - Microalbuminurie : taux excrétion d'albumine > 20 mcg/min
<p>« National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP) III » (2001)*</p>	<p>3 ou plus des 5 anormalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obésité abdominale : tour de taille ≥ 102 cm (H) / 88 cm (F) - Hypertriglycémie : TG ≥ 1,7 mM - Faible HDLc : HDLc < 1 mM (H) / 1,3 mM (F) - Hypertension : PA ≥ 130/85 mm Hg - Glycémie à jeun : ≥ 6,1 mM
<p>« American Heart Association » (Grundy <i>et al.</i>, 2004)</p>	<p>3 ou plus des 5 anormalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obésité abdominale : tour de taille ≥ 102 cm (H) / 88 cm (F) - Hypertriglycémie : TG ≥ 1,7 mM ou traitement - Faible HDLc : HDLc < 1 mM (H) / 1,3 mM (F) ou traitement - Hypertension : PA ≥ 130/85 mm Hg ou traitement - Glycémie à jeun : ≥ 5,6 mM ou traitement
<p>Fédération Internationale du Diabète (Alberti <i>et al.</i>, 2005)</p>	<p>Obésité abdominale : tour de taille ≥ 94 cm (H) / 80 cm (F) (avec spécificités ethniques)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>2 ou plus des 4 anormalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypertriglycémie : TG ≥ 1,7 mM ou traitement - Faible HDLc : HDLc < 1 mM (H) / 1,3 mM (F) ou traitement - Hypertension : PA ≥ 130/85 mm Hg ou traitement - Glycémie à jeun : ≥ 5,6 mM ou diabète de type-2
<p>Définition unifiée (Eckel <i>et al.</i>, 2010)</p>	<p>3 ou plus des 5 anormalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obésité abdominale : dépendante des populations et des pays - Hypertriglycémie : TG ≥ 1,7 mM ou traitement - Faible HDLc : HDLc < 1 mM (H) / 1,3 mM (F) ou traitement - Hypertension : PA ≥ 130/85 mm Hg ou traitement - Glycémie à jeun : ≥ 5,5 mM ou traitement

*Etude réalisée par un comité d'experts. F: femme ; H: homme;

En effet, dans le DT2, l'état d'hyperglycémie chronique pourrait provoquer une libération de cytokines pro-inflammatoires et déséquilibrer le bilan lipidique en faveur des LDL –cholestérol qui favoriseraient un état de fort stress oxydant [33]. La surproduction des espèces réactives oxygénées (reactive oxygenated species: ROS) induite par l'augmentation chronique du glucose plasmatique conduirait à des altérations de la fonction endothéliale et l'installation progressive des complications cardiovasculaires du DT2 [41, 42]. Ces dernières se regroupent en deux catégories que sont la micro-angiopathie et la macro-angiopathie.

1.4.1. Micro-angiopathie [43, 44] :

Le terme de micro-angiopathie est l'ensemble des lésions constatées au cours du diabète sur les petits vaisseaux (artères, veines, capillaires) d'un diamètre inférieur à 30 microns mètre. Bien qu'elle ne soit pas strictement pathognomonique du diabète, la micro-angiopathie lui est spécifique. Elle est totalement responsable de l'atteinte des capillaires rétiens et glomérulaires rénaux.

- **La rétinopathie diabétique :** c'est la complication la plus spécifique, liée directement à la micro-angiopathie diabétique. Première cause de cécité dans les pays industrialisés [45], la rétinopathie diabétique, peut et doit être prévenue et traitée pour éviter son évolution catastrophique.

Les signes cliniques se résument généralement à une baisse de l'acuité visuelle. Mais il est important de savoir distinguer les manifestations brutales (flou visuel, diplopie) qui accompagnent les fluctuations brutales de la glycémie aux manifestations progressives qui sont liées à des complications ophtalmologiques. Des perceptions visuelles anormales de brouillard, de fumée, de taches rouges dans le champ visuel peuvent témoigner d'hémorragies intra rétiennes. L'apparition de douleurs oculaires fait rechercher un glaucome.

L'examen ophtalmologique consiste à explorer:

- l'acuité visuelle : elle doit être mesurée non corrigée et corrigée; certains y adjoignent un test de la vision des couleurs;
- l'examen à la lampe à fente : elle permet de rechercher une rubéose irienne et d'évaluer le segment antérieur (cornée, chambre antérieure, iris) ;
- l'examen du fond d'œil au verre à trois miroirs de Goldmann : c'est le temps fondamental qui permet d'analyser le cristallin à la recherche de cataracte et le fond d'œil à la recherche d'une micro-angiopathie;
- l'angiographie à la fluorescéine : elle est seule capable de détecter les lésions précoces : dilatation du lit capillaire, territoires de non perfusion. Elle constitue le document comparatif majeur car elle permet de chiffrer les autres lésions: micro anévrysmes, micro hémorragies, exsudats.

- La néphropathie diabétique :

Elle est responsable d'environ 30% des malades pris en charge dans le programme d'insuffisance rénale terminale. Après 20 ans ou plus de diabète, elle se voit chez 5 à 10 % des diabétiques de type 2. Une fois la protéinurie macroscopique apparue, la progression vers l'insuffisance rénale est inéluctable.

Trois facteurs en déterminent la pathogénie :

- la qualité du contrôle métabolique joue un rôle important : pour les diabétiques de type 2, le risque de développement d'une micro-albuminurie est multipliée par 1,3 pour chaque élévation de 1 point de l'HbA1c ;
- la durée du DT2 avec un pic du risque de micro-protéinurie entre 10 et 25 ans;
- les antécédents familiaux : le risque de développer une néphropathie est multiplié par quatre si les parents au premier degré ont des antécédents d'accidents cardiovasculaires ou rénaux.

Une manière simplifiée de schématiser l'évolution consiste à distinguer seulement deux phases successives : une phase préclinique (stades 1 et 2) caractérisée par l'absence d'albuminurie et une phase clinique (stades 3 à 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie.

- **Neuropathie diabétique :**

La neuropathie périphérique touche les membres inférieurs entraînant une diminution de la sensation de douleur et de la sensibilité à la chaleur, des crampes, des fourmillements, une sécheresse de la peau avec des fissures pouvant être le point de départ d'infections, des déformations des pieds avec callosités. Elle peut atteindre un ou plusieurs nerfs. L'examen clinique reste la base du diagnostic. Il suffit la plupart du temps à évaluer la gravité d'une neuropathie.

1.4.2. Macro-angiopathie [43, 44]

Ce terme définit les lésions des grosses et moyennes artères. La macro-angiopathie est le plus important facteur de mortalité des diabétiques.

- **Maladie coronarienne :**

Malgré l'étendue anatomique des lésions, la symptomatologie ischémique classique d'insuffisance coronaire est rare chez les diabétiques. Cette ischémie myocardique silencieuse complique le diagnostic: 30 % des cas sont totalement indolores et la douleur, quand elle existe, est souvent atypique (maxillaire, cervicale, épigastrique). La mort subite ou un infarctus du myocarde inaugural sont souvent les premières manifestations d'une insuffisance coronaire chez les diabétiques de type 2. Les facteurs aggravants sont les anomalies de la microcirculation et la dysfonction endothéliale. L'endothélium perd ses propriétés de thrombo-résistance et acquiert des propriétés prothrombogènes [45]. De plus le diabète est responsable d'anomalies de la vasomotricité coronaire endothélium-dépendante induisant une inadaptation de la circulation coronaire à l'augmentation de la demande métabolique du myocarde.

- **Insuffisance cardiaque :**

Les diabétiques payent un lourd tribut à l'insuffisance cardiaque avec une incidence de deux à six fois plus élevée que chez les non-diabétiques. L'évolution reste préoccupante avec une espérance de vie raccourcie et un risque

de mort subite. Deux facteurs participent à l'insuffisance cardiaque : l'atteinte coronarienne, parfois compliquée d'infarctus et l'HTA avec épaissement des parois ventriculaires et fraction d'éjection normale.

- **Cardiomyopathie diabétique :**

Le tableau clinique est celui d'une insuffisance cardiaque à prédominance gauche. Les facteurs pouvant intervenir sont les anomalies métaboliques notamment celles du métabolisme des lipides cellulaires et plasmatiques et du pool calcique intracellulaire auxquels s'ajoutent la dysfonction du système nerveux autonome.

- **Accidents vasculaires cérébraux :**

Ils constituent la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et une cause majeure de dépression. Les accidents ischémiques avec ses deux composantes: transitoire et constitué seraient quatre fois plus fréquents que les accidents hémorragiques dans la population générale et parmi les facteurs de risque identifiés figure le diabète [45].

- **Hypertension artérielle (HTA) :**

Chez les diabétiques, l'HTA est plus grave que chez les non-diabétiques et également plus fréquente. On doit considérer comme hypertendu tout diabétique dont les chiffres tensionnels sont 140mmHg et 85mmHg, respectivement, pour les pressions systolique et diastolique, quels que soient le type de diabète, l'âge et le sexe.

- **Artériopathie périphérique :**

Très fréquente, elle est présente chez 8% des diabétiques au moment du diagnostic, chez 15% après dix ans, chez 45% après vingt ans [43].

- **Ulcères ischémiques :**

Elles se caractérisent par une perte de substance de la face antéro-externe de jambe ou d'un talon ou de l'une des deux malléoles. Ils sont atrocement douloureux et ne sont souvent améliorés que par la revascularisation.

2. MOYENS D'EXPLORATION:

Les méthodes d'évaluation de la fonction vasculaire des artères épigardiques et d'exploration de la microcirculation coronaire sont parfaitement adaptées à des patients chez lesquels une coronarographie doit être pratiquée pour des motifs médicaux. En revanche, il n'est pas habituel d'avoir recours aux examens invasifs pour évaluer la fonction vasculaire et l'état de santé d'un patient asymptomatique. C'est pourquoi il a été mis au point des techniques n'ayant que peu ou pas de caractère intrusif afin d'évaluer la fonction macro et microvasculaire. Bien que ces approches ne permettent pas d'évaluer la fonction vasculaire directement au niveau coronaire, elles apparaissent raisonnablement corrélées avec les méthodes plus invasives [46, 47]. Il y a lieu de garder à l'esprit que toutes ces techniques évaluent la fonction vasculaire dans son ensemble, alors que certains phénomènes ne trouvent pas leur explication dans l'existence d'une dysfonction endothéliale généralisée. L'atteinte vasculaire est sans doute également sous-tendue par des facteurs locaux (dont les caractéristiques de l'écoulement sanguin) et par les turbulences occasionnées au niveau des ramifications artérielles par les forces de cisaillement anormales [48, 49]. Toutefois, quelle que soit la technique utilisée, la réponse vasculaire est conditionnée non seulement par l'état fonctionnel des vaisseaux objets de l'évaluation, mais aussi par les caractères structuraux des artères de résistance au sein de la micro-vascularisation [50].

2.1. Moyens d'exploration de la fonction vasculaire:

La dysfonction vasculaire indépendante de l'endothélium résulte d'altérations structurales des vaisseaux et des cellules musculaires lisses et non de remaniements endothéliaux [50]. La preuve initiale de l'existence d'une dysfonction touchant les artères coronaires atteintes d'athérosclérose a été apportée en 1986 par Ludmer et al, qui, pour cela, ont eu recours à la perfusion intra-coronaire d'acétylcholine et à la coronarographie quantitative [51]. Ces

études de flux coronariens ont été les premières à mettre en évidence des altérations de la fonction vasculaire chez des sujets atteints de maladies coronariennes [52]. Actuellement, de nouvelles techniques d'échographie-doppler et d'ultrasonographie vasculaire ont remplacé l'angiographie quantitative pour l'évaluation des variations de flux sanguins coronariens. D'autre part, il existe une relation positive entre la mesure de la dysfonction vasculaire au niveau coronarien et celle au niveau de l'artère brachiale [51]. Ainsi, il est possible de mesurer des variations de débit sanguin après administration d'acétylcholine au niveau de l'artère brachiale. La résistance vasculaire est généralement évaluée par la mesure du débit sanguin et de la pression artérielle à l'aide d'un système de pléthysmographie par occlusion veineuse. Cette méthode est considérée comme étant beaucoup moins invasive pour l'homme, mais la cathétérisation de l'artère brachiale limite son utilisation à grande échelle.

- **Vasodilatation médiée par le flux (FMD : Flow Mediated Dilatation) :**

En raison de son caractère non invasif, la mesure de la FMD au niveau de l'artère brachiale est aujourd'hui la méthode la plus couramment utilisée pour évaluer la fonction vasculaire [50]. Cette mesure doit être faite par un même expérimentateur selon les recommandations décrites par Corretti et al. [53] chez des sujets au repos pendant tout l'examen. Elle détermine la capacité des artères à se dilater via la production, par l'endothélium, de monoxyde d'azote (NO) et d'autres facteurs pendant la phase appelée d'hyperémie réactive (figure 5). L'hyperémie réactive est une phase de vasodilatation qui apparaît après une occlusion, généralement de 5 minutes de l'artère brachiale par un brassard gonflé à une pression supra-systolique. Celermajer et al. [54] ont été les premiers à évaluer cette réponse in vivo en mesurant par écho-doppler les modifications de diamètre de l'artère humérale ou de l'artère radiale, réponse

dont il a été établi par la suite qu'elle était principalement médiée par le NO [55, 56, 57] bien que d'autres influences vasodilatatrices puissent également jouer un rôle [58]. Les images de la vasodilatation sont acquises par échographie de haute résolution et la mesure de la distance entre les bords des vaisseaux est réalisée en utilisant un logiciel de détection de bords. La FMD est exprimée en pourcentage de changement de diamètre de l'artère par rapport à son niveau de base [59, 60]. La mesure de la FMD de l'artère brachiale prédit de façon indépendante et à long terme, des événements cardiovasculaires chez des sujets sains. Les vitesses du flux sanguin de l'artère brachiale ont été également évaluées aux mêmes moments que la mesure des diamètres par l'utilisation de la même sonde en mode doppler pulsé avec des hautes fréquences de répétition. L'un des problèmes majeurs de la FMD est qu'il existe de nombreuses techniques de réalisation. Le positionnement des brassards peut changer (avant-bras, poignet), la durée d'ischémie est variable allant de 3 à 5 minutes. De plus, la position de la sonde échographique lors de la réalisation de l'examen et la mesure du diamètre des vaisseaux en font une méthode longue à réaliser et très opérateur-dépendante [60].

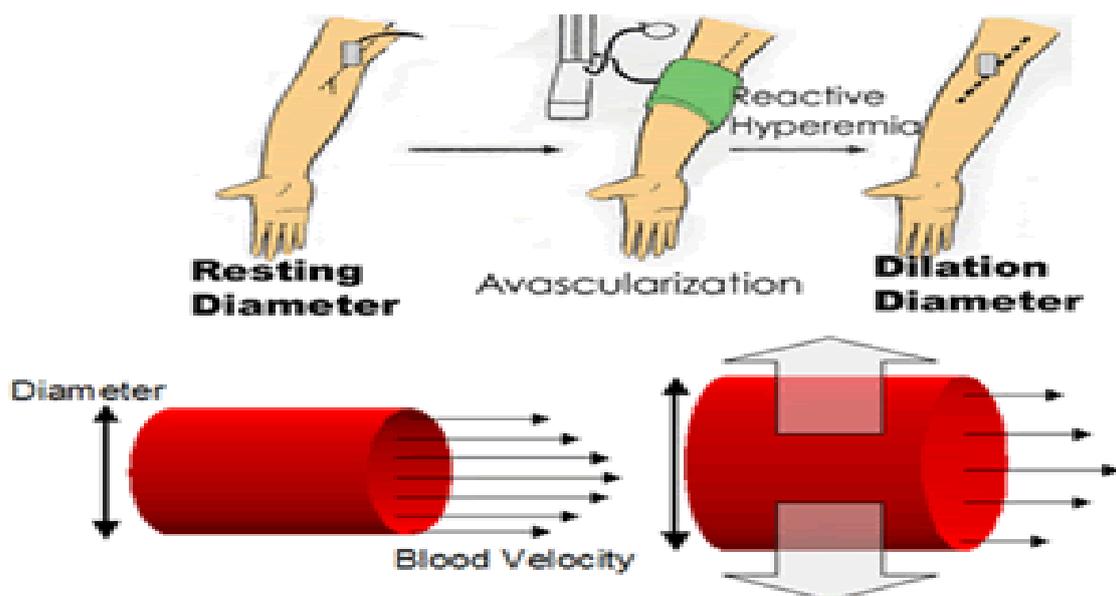


Figure 5 : Technique de la vasodilatation médiée par le flux (FMD) [53].

- **Vasoconstriction médiée par le bas débit (L-FMC : Low Flow Mediated Constriction) :**

La vasoconstriction de l'artère humérale engendrée par le gonflement d'un brassard au niveau du poignet à une valeur supérieure à la pression artérielle systolique a été décrite pour la première fois il y a de nombreuses années [61]. Elle est principalement médiée par des substances vasoconstrictrices telles que l'endothéline [62]. Cette observation a suscité un intérêt nouveau et a conduit à forger le terme de vasoconstriction médiée par le bas débit [63, 64, 65]. En principe, ce phénomène traduit la diminution du diamètre de l'artère humérale engendrée par la réduction du flux sanguin et des forces de cisaillement, consécutive à l'occlusion de l'artère par un brassard placé en position distale. Une récente étude a montré que l'altération de cette vasoconstriction médiée par le bas débit est corrélée aussi bien avec les facteurs de risque classiques qu'avec la sévérité de la maladie coronaire [66].

- **Tonométrie artérielle périphérique (Peripheral Arterial Tone):**

Un intérêt accru est porté depuis peu à l'évaluation de la fonction endothéliale par tonométrie artérielle périphérique, une société ayant conçu un appareil permettant de mesurer les modifications du volume artériel pulsatile par pléthysmographie digitale automatisée (EndoPAT ; Itamar Medical) [67, 68]. La tonométrie artérielle périphérique est une mesure non invasive réalisée par l'intermédiaire de biocapteurs et permet d'explorer la réactivité vasculaire périphérique en déterminant l'amplitude de l'onde de pouls des doigts. Dans la tonométrie artérielle périphérique, des enregistrements pléthysmographiques de l'amplitude de l'onde de pouls artérielle sont réalisés, battement par battement, au niveau du doigt au moyen de sondes pneumatiques (Figure 6). Lors de l'utilisation de l'appareil, une contre-pression de 70 mm Hg est exercée sur le doigt afin de prévenir la dilatation veineuse d'aval. Ce qui empêche la stase veineuse et les réponses réflexes veino-artériolaires [67]. En principe,

l'augmentation du volume sanguin artériel à l'extrémité du doigt accentue les modifications de l'onde de pouls artérielle, ce qui augmente le signal mesuré. Comme dans l'évaluation de la fonction endothéliale par la méthode de la FMD, on place sur le bras un brassard de tensiomètre qui, après mesure des modifications du volume sanguin basal, est gonflé à une pression excédant la pression systolique puis dégonflé 5 minutes plus tard de manière à induire une hyperémie réactionnelle au niveau du bras. Un des principaux avantages de cette technique réside dans le fait que le bras controlatéral constitue un témoin interne pouvant être utilisé pour corriger l'éventuel décalage systémique du tonus vasculaire au cours de l'épreuve, un indice étant calculé entre les deux bras pour ajuster le résultat en fonction dudit décalage. Cet indice est un témoin validé de la fonction vasculaire. Néanmoins, l'augmentation de l'amplitude de l'onde de pouls qui fait suite à l'hyperémie réactionnelle est une réponse complexe à l'ischémie. Elle reflète, en effet, les modifications du flux sanguin et de la dilatation des micro-vaisseaux digitaux et n'est que partiellement médiée par le NO [69]. Des études de validation ont montré que, chez les patients prématurément atteints d'athérosclérose, l'altération de la fonction vasculaire périphérique mise en évidence au niveau du doigt par la mesure de la tonométrie artérielle périphérique est corrélée avec la fonction microvasculaire coronaire [70] et prédictive de la survenue d'événements cardiovasculaires [71]. Deux vastes études transversales (ayant porté sur plus de 1900 patients pour la cohorte de Framingham [72,73] et sur plus de 5000 individus pour la Gutenberg Heart Study [74]) ont montré que l'existence d'une dysfonction des vaisseaux digitaux est corrélée avec les facteurs de risque cardiovasculaire classiques et d'origine métabolique, alors qu'elle ne l'est pas, ou seulement de façon minime, avec la FMD. Ce qui signifie qu'elle exprime vraisemblablement des aspects différents de la biologie vasculaire.

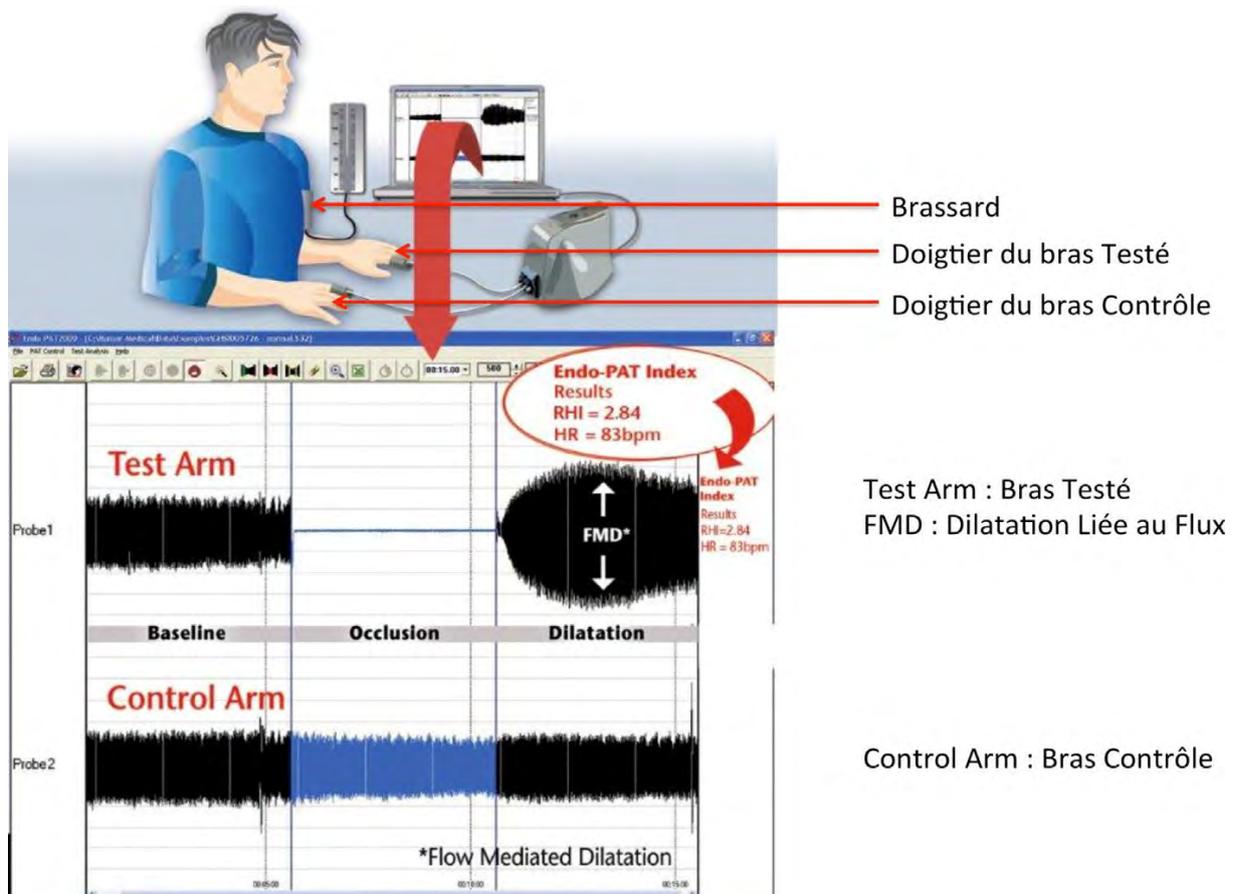


Figure 6: Principes de mesure de la tonométrie artérielle périphérique [75].

- **Systèmes lasers :**

Les systèmes lasers (fluxmètre laser mono-point connu sous le nom de LDF dans la littérature anglo-saxonne, l'imageur laser doppler et l'imageur de contraste par speckle laser) permettent d'étudier la microcirculation et notamment la microcirculation cutanée [76, 77]. La microcirculation, lieu d'échanges entre les capillaires et les cellules, serait le reflet de la circulation générale [78]. Toutes les techniques lasers peuvent être couplées à différents tests de provocation pharmacologiques ou physiques permettant d'explorer la fonction vasculaire. La microcirculation cutanée apparaît comme étant une des voies les plus accessibles pour l'évaluation vasculaire. De nombreux travaux utilisant les lasers ont mis en évidence des atteintes de la fonction endothéliale lors de différentes pathologies comme dans le syndrome métabolique, l'hypercholestérolémie, ... [77, 79, 80].

Les différents types de laser :

- la fluxmétrie laser Doppler mono-point est une technique permettant le monitoring de la perfusion microvasculaire en temps réel. Cette technique est utilisée depuis les années 1970 (Figure 7) [81]. Le système mono-point permet l'évaluation de la perfusion microvasculaire d'un volume d'environ 1mm³. Le principe repose sur l'effet doppler : des photons issus d'une lumière laser pénètrent dans le tissu à étudier. Lorsqu'ils rencontrent des cellules sanguines en mouvement, leur fréquence est modifiée (effet Doppler). Un certain nombre de photons sont rétro-diffusés et traités pour donner le signal de perfusion qui est exprimé en unités arbitraires de perfusion. L'inconvénient majeur de cette technique est son manque de reproductibilité principalement en raison du faible volume analysé (environ 1mm³) [82].

- l'imageur laser Doppler est développé après la fluxmétrie laser doppler pour pallier le problème de reproductibilité. Il permet d'augmenter considérablement la surface de mesure (comparativement à la fluxmétrie laser doppler) tout en gardant la même profondeur d'exploration. La technique reposait jusqu'à très récemment sur un système d'acquisition à balayage, ce qui générait des temps d'acquisition longs pouvant aller jusqu'à 4 minutes. À la fin des années 2010, un laser imageur doppler temps réel a été proposé pour corriger cet inconvénient majeur [76,83].

- l'imageur de contraste par speckle laser: c'est un nouveau type d'imageur laser plein-champ qui permet le suivi de la perfusion microvasculaire de façon non invasive, sans contact, et en temps réel (Figure 7). L'imageur de contraste par speckle laser exploite le motif de speckle généré par l'illumination des tissus étudiés par une lumière laser. Le mouvement des particules dans les tissus conduit à des changements dans le motif de speckle qui est imagé par une caméra à récepteurs à transferts de charge (CCD : charge coupled device). La valeur du contraste de speckle est liée de façon inversement proportionnelle à la perfusion du tissu illuminé.

Cependant, l'imageur de contraste par speckle laser a permis d'améliorer de façon très importante la reproductibilité des mesures par rapport à la fluxmétrie laser doppler [84, 85] lorsque les conditions expérimentales sont prises en compte [86, 87].

- l'iontophorèse est une méthode non invasive et indolore, qui permet de faire migrer des molécules chargées au niveau de la microcirculation cutanée en utilisant un courant électrique de faible intensité [88]. La réponse microcirculatoire enregistrée par l'instrument optique est liée à la molécule chargée elle-même, mais aussi, dans certains cas, au passage du courant [89]. Pour l'étude de la fonction endothéliale, plusieurs molécules ont été proposées comme l'acétylcholine ou la métacholine [90,91], ainsi que différents protocoles de stimulations [85].

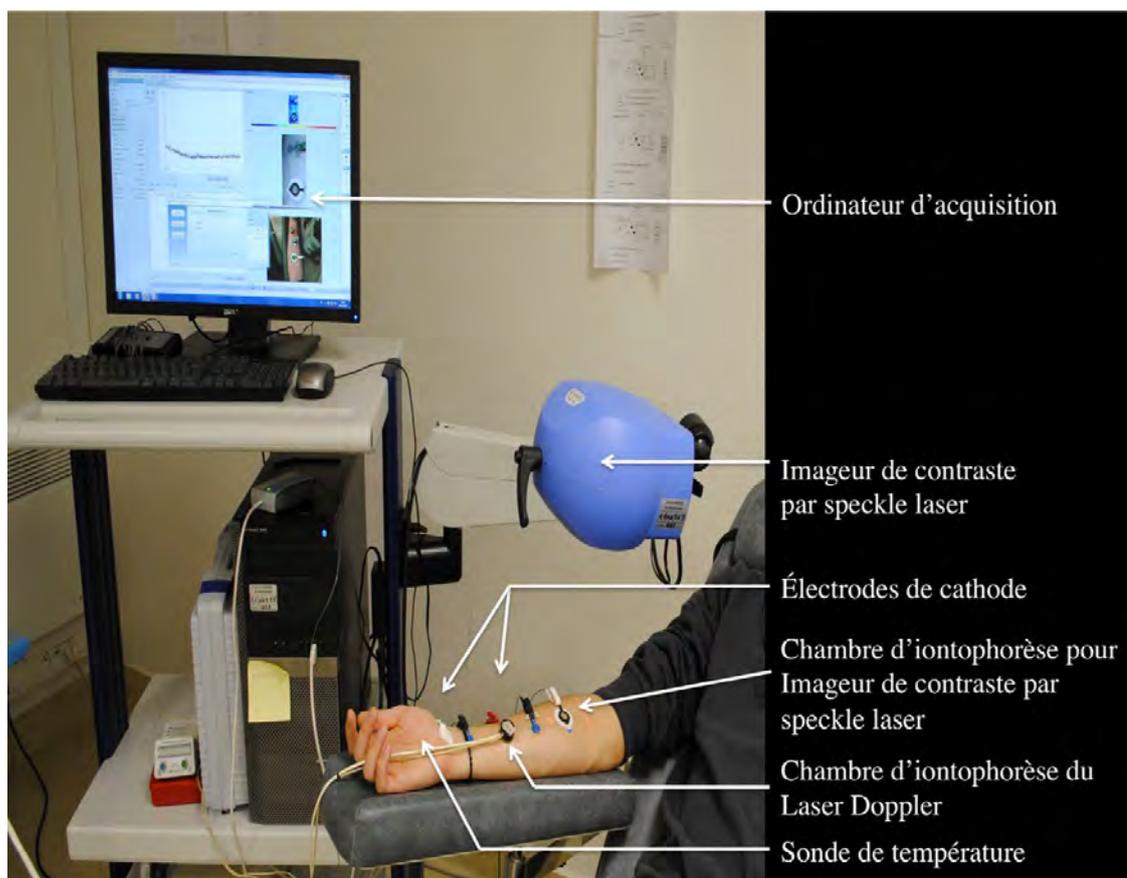


Figure 7 : Enregistrements de la microcirculation cutanée par fluxmètre laser Doppler et imageur de contraste par speckle laser au cours d'iontophorèse d'acétylcholine.

- la microdialyse est une technique invasive (Figure 8). Elle permet d'introduire ou de récupérer des molécules d'intérêts via un cathéter vers ou à partir d'un milieu interstitiel (celui de la peau, par exemple). Son principal défaut vient de la légère réaction inflammatoire qui accompagne la pose du cathéter imposant un temps d'attente avant l'analyse et des conditions d'asepsie rigoureuses. Une étude récente a montré que cette technique couplée avec le laser speckle apparaît comme étant reproductible. Même s'il s'agit d'une technique davantage utilisée pour la compréhension de phénomène physiopathologique, son emploi pourrait être envisageable dans l'évaluation de la fonction vasculaire.



Figure 8 : Microdialyse [93].

L'image de gauche représente l'introduction de la membrane semi-perméable. L'image de droite représente la technique de la microdialyse avec 2 sondes de chauffage placées sur l'avant-bras.

- l'hyperémie post-ischémique met en jeu la vasodilatation des vaisseaux induite par le retour du flux sanguin suite à une occlusion veineuse supérieure à la pression systolique durant plusieurs minutes (principe similaire à ceux de la FMD et de l'Endo-PAT). Le retour du flux induit un pic de vasodilatation, puis un plateau dont l'origine semble être en partie endothélium-dépendante et inclut plusieurs voies dont le NO et le facteur hyperpolarisant dépendant de l'endothélium (EDHF) [93]. Selon Tee et al, un temps d'occlusion de 3 minutes serait optimal entre vasodilatation induite et confort du patient [94]. Cette méthode d'exploration non pharmacologique de l'endothélium est très peu coûteuse mais la réponse enregistrée n'est pas exclusivement endothéliale dépendante [77, 95].

- l'hyperémie liée au chauffage local: lors du chauffage de la peau entre 42°C et 44°C, un pic d'hyperémie est observé au niveau de la zone chauffée, puis suivi d'un plateau. La réponse est NO-dépendante et EDHF-dépendante [96, 97].

2.2. Moyens d'exploration de la fonction endothéliale:

L'intégrité de la fonction endothéliale se traduit par une dilatation des vaisseaux de conductance et de la microcirculation en réponse à des stimuli qui augmentent la production du monoxyde d'azote (NO) [98]. La découverte du rôle essentiel que joue, dans la relaxation vasculaire, le NO produit par l'endothélium et la prise de conscience du fait que celui-ci est plus qu'une simple interface passive entre le sang et la paroi des vaisseaux ont fait fortement progresser la recherche dans le domaine vasculaire [99]. La dysfonction endothéliale est un trouble qui a pour principale origine un déséquilibre entre les substances dotées de propriétés vasodilatatrices (c'est-à-dire les facteurs de relaxation d'origine endothéliale) [100] et celles ayant des effets vasoconstricteurs (les facteurs de contraction endothéliaux) [101]. La dysfonction endothéliale correspond classiquement à une diminution de la

biodisponibilité du NO. Elle est avérée lorsque la dilatation est simplement diminuée ou remplacée par une vasoconstriction [98].

Cette diminution peut être due soit à une réduction de la production du NO, soit à une captation du NO par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) lors du phénomène de stress oxydatif [102, 103, 104]. En règle générale, la déplétion en NO témoigne d'un phénotype éminemment dysfonctionnel affectant de multiples activités de l'endothélium. C'est pourquoi l'évaluation des propriétés vasodilatatrices que celui-ci manifeste par l'intermédiaire du NO et d'autres molécules peut renseigner sur son intégrité et sa fonction. Il importe d'observer que la plupart des facteurs de risque cardiovasculaire, sinon tous, sont associés à une dysfonction endothéliale [105] et que leur correction a pour effet d'améliorer la fonction vasculaire.

Différentes techniques invasives et non invasives existent pour explorer divers aspects de la pathobiologie de l'endothélium. Comme le dysfonctionnement endothélial est un trouble diffus, les artères périphériques, en raison de leur accessibilité, représentent la base de l'évaluation de la fonction endothéliale. Toutes ces approches ont leurs avantages et leurs inconvénients ; surtout, les territoires vasculaires qu'elles explorent sont différents (figure 9). Le principe de base est néanmoins le même: qu'elle soit coronaire ou humérale, une artère saine se dilate en réponse à une hyperémie réactionnelle (vasodilatation flux-dépendante) ou à un stimulus pharmacologique tel qu'une perfusion intra-artérielle d'un vasodilatateur dépendant de l'endothélium comme l'acétylcholine, la bradykinine ou la sérotonine, cette vasodilatation étant médiée par la libération de NO et/ou d'autres substances vasoactives produites par l'endothélium [100]. Dans les situations pathologiques, cette dilatation dépendante de l'endothélium est atténuée ou absente.

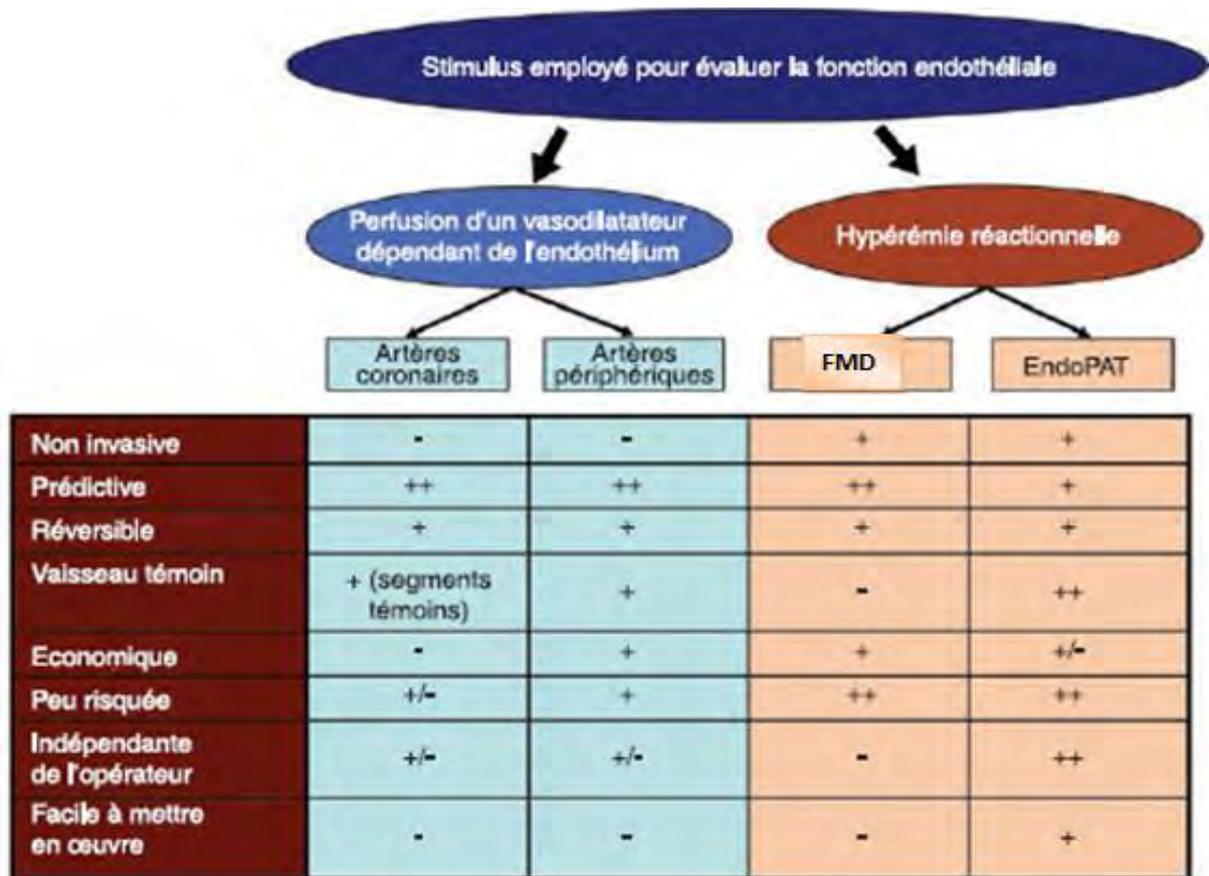


Figure 9 : Principes des méthodes les plus utilisées pour évaluer la fonction endothéliale [106].

- Nitroglycerin Mediated Dilation (NMD) :

Pour déterminer si la réponse vasculaire est médiée ou non par l'endothélium, il est possible d'employer un médicament donneur de NO tel que le trinitrate de glycérol (ou nitroglycérine) ou une substance comme l'adénosine, dont l'effet vasodilatateur n'est pas subordonné à la libération de NO [106]. La technique de la Nitroglycerin Mediated Dilation (NMD) consiste à administrer un médicament donneur du NO à l'exemple de la nitroglycérine (Natispray®) par voie sublinguale; puis réévaluer 15minutes après les diamètres de l'artère brachiale aux différents temps (pré et post-occlusifs) selon les mêmes recommandations décrites par Correti et al. [53].

- **Tonométrie artérielle périphérique / NO :**

La tonométrie artérielle périphérique / NO permet de déterminer la réactivité vasculaire périphérique avant et après la prise de NO exogène. L'évaluation de la tonométrie artérielle périphérique est modulée en partie par le NO [107]; ainsi, sa mesure permet de quantifier la fonction endothéliale du sujet en calculant l'Endo-Score (ratio entre la moyenne de l'amplitude du RH-PAT sur une période de 1 minute commençant 1,5 minutes après le dégonflement du brassard et le niveau de base) [108]. Il apparaît que l'Endo-Score est diminué chez les patients ayant une fonction endothéliale défectueuse et qu'une relation de $r \approx 0,4$ a été trouvée entre l'Endo-PAT et la majorité des risques cardiovasculaires [109].

- **Dosages biologiques :**

De plus, la dysfonction endothéliale peut être évaluée par des dosages biologiques. Ces derniers présentent l'avantage de leur simplicité sur le plan clinique puisqu'il s'agit généralement de dosages de facteurs circulants d'origine endothéliale, réalisés à partir de prélèvements sanguins ou urinaires (tableau 2). Par définition, lors de la dysfonction endothéliale, il peut y avoir une diminution de la production du NO, ou une utilisation de celui-ci par les radicaux libres. Cela conduit à une libération de médiateurs pro-inflammatoires, vasoconstricteurs, et jouant un rôle dans l'hémostase. Les méthodes biologiques développées pour étudier la fonction endothéliale vont donc évaluer soit le NO et ses produits de dégradation, soit des médiateurs libérés par l'endothélium [108]. Le dosage du NO dont la libération endothéliale est diminuée lors de la dysfonction endothéliale semble logique. Cependant, il s'agit d'un gaz libéré très vite, diffusant rapidement dans les tissus environnants et ayant un métabolisme tout aussi rapide. Sa demi-vie étant d'environ 5 secondes [110] et moins selon les concentrations en hémoglobine [111]. Son dosage direct n'est pas possible en clinique. Le dosage des nitrites (produits de la dégradation du

NO) a été proposé car ces nitrites reflèteraient les variations de la biodisponibilité du NO [112]. Mais il semble difficile de savoir quelle fraction du NO provient de l'endothélium dans la mesure où il subit plusieurs voies de dégradation. De plus, les nitrites ont une stabilité de quelques minutes car en réagissant avec l'hémoglobine. Ils forment des nitrates et de la méthémoglobine ; une variation est donc possible durant le temps d'arrêt de la réaction [113]. Une récente publication suggère, à contrario, que les nitrites pourraient être une forme de stockage pour le NO libérable par réduction de ces derniers [114]. Cependant, ces dosages donnent une information générale sur la fonction endothéliale, mais ils ne sont pas spécifiques à un territoire artériel donné. Ils indiquent plutôt un état d'activation qu'un état de dysfonction endothéliale. En plus, ces dosages nécessitent des conditions délicates de prélèvement ou d'analyse non disponibles en routine.

Tableau II : Marqueurs plasmatiques de la dysfonction endothéliale [115].

Vasodilatateurs	Nitrates et nitrites (métabolites du monoxyde d'azote), 6-kéto PGF1a (métabolite de la prostacycline)
Vasoconstricteurs	ET-1, Ag II, thromboxane A2, ROS, prostaglandine
Marqueurs de l'inflammation	CRP, molécules d'adhésion cellulaire (sélectine P et E, ICAM, VCAM), MCP-I, interleukines (IL-6, IL-8), TNF- α
Marqueurs de l'hémostase	tPA, PAI-1, facteur Von Willebrand (vWF), thrombomoduline
Autres	Dérivés asymétriques de la L-arginine (ADMA), microparticules apoptoïques, VEGF

DEUXIEME PARTIE

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1. Objectif général

Le but de notre étude était d'évaluer la fonction vasculaire des sujets atteints de diabète de type 2.

1.2. Objectifs spécifiques

De manière plus spécifique nous avons cherché à :

- mesurer les diamètres de l'artère brachiale et les vitesses d'écoulement du sang avant et après occlusion de celle-ci dans deux conditions : condition basale c'est-à-dire sans administration de nitroglycérine (donneur de NO) et avec nitroglycérine,
- calculer les pourcentages de variation des diamètres de l'artère brachiale aux différents temps selon la méthode de la FMD [53],
- rechercher les complications vasculaires chez notre population d'étude,
- doser les paramètres biochimiques tels que la glycémie à jeun, le bilan lipidique, l'hémoglobine glyquée.

2. METHODOLOGIE

2.1. Cadre général de l'étude

Notre étude a été menée au service d'explorations fonctionnelles du centre hospitalier régional (CHR) El hadji Ahmadou Sakhir Ndiéguène de Thiès.

2.2. Type et population d'étude

2.2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale réalisée sur une période de trois (03) mois (du 3 mai au 27 juillet 2017).

2.2.2. Population d'étude

La population de notre étude était constituée de sujets de sexe féminin, âgés de 25 à 50 ans au moment de l'étude. Le recrutement s'est déroulé essentiellement au niveau de différentes structures de santé de la ville de Thiès assurant le suivi des patientes diabétiques de type 2. Il s'agit entre autre des services de médecine interne et d'accueil des urgences du CHR, de diabétologie de l'hôpital Saint Jean de DIEU et la consultation de diabétologie de la clinique Vision Médicale Coumba de Thiès. Les sujets contrôles ont été sélectionnés dans la population générale.

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de l'Unité de Formation et de Recherche des sciences de la Santé (UFR Santé) de l'université de Thiès. Tous les sujets avaient accepté de participer volontairement à l'étude après signature d'un formulaire de consentement libre et éclairé.

➤ Critères d'inclusion

- Femmes diabétiques de type 2 diagnostiquées âgées de 25 à 50ans,
- Femmes non diabétiques et sans antécédents familiaux de DT2 pour les contrôles.

➤ Critères de non inclusion

- Refus volontaire de participation,
- Grossesse en cours au moment de l'étude,
- Femmes à peau claire sous dépigmentation artificielle active.

2.3. Matériel

Nous disposions du matériel suivant :

- une table d'examen,
- un pèse-personne de type SECA pour l'évaluation du poids corporel,
- un somatomètre (TESTU, LS, France) pour mesurer la taille,

- un stéthoscope pour ausculter les sujets,
- un sphygmomanomètre anéroïde (Spengler CE, 0459, France) pour mesurer la pression artérielle,
- un flacon de nitroglycérine ou trinitrine (Natispray® 0,30mg/dose); solution pour pulvérisation buccale,
- un échographe doppler (DC-6 Mindray).

2.4. Méthodes

2.4.1. Déroulement du protocole

Les sujets diabétiques et les sujets contrôles ont tous bénéficié d'un examen clinique au service des explorations fonctionnelles qui consistait à :

- un interrogatoire : sur leur état civil (prénom, nom et âge), leurs antécédents personnels (symptômes actuels, pathologie connue, hospitalisations antérieures), leurs antécédents familiaux (notion d'HTA, de DT2), l'ancienneté de la maladie, les traitements reçus,
- ensuite les caractéristiques anthropométriques (poids, taille) étaient mesurés permettant le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) ont été évaluées par la suite,
- un examen physique a été réalisé en insistant sur l'appareil cardiovasculaire.

Puis nous avons effectué des prélèvements sanguins pour la mesure des paramètres biochimiques chez des sujets à jeun depuis plus de 8 heures. Enfin l'échographie doppler vasculaire a été réalisée chez tous nos sujets pour l'évaluation de la vasodilatation médiée par le flux (FMD et NMD).

2.4.2. Les paramètres anthropométriques

Les données anthropométriques telles que le poids et la taille ont été mesurées. Le poids de nos sujets a été mesuré grâce à un pèse-personne de type SECA. Dans l'étude, l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé en kg/m^2 est obtenu par la formule: rapport poids en kg sur le carré de la taille en mètre. Le poids a été évalué chez des sujets déchaussés et légèrement habillés.

2.4.3. Les paramètres cardiovasculaires

La pression artérielle a été mesurée manuellement en utilisant un sphygmomanomètre validé (Spengler CE, 0459, France) avec un brassard adapté à la taille des bras de nos sujets. Cette mesure a été réalisée après un repos depuis plus de 15 minutes, loin d'un repas et d'une prise de café ou d'alcool; selon les recommandations de l'OMS. Les sujets étaient installés confortablement dans une salle calme à la température ambiante. En position assise, les bras étaient relâchés, les avant-bras soutenus, la pression artérielle a été prise avec un brassard placé sur le plan du cœur et prenant les deux tiers (2/3) du bras gauche.

2.4.4. Paramètres biochimiques

Des prélèvements sanguins ont été alors réalisés chez chaque sujet. La glycémie à jeun et le bilan lipidique (triglycérides, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et cholestérol total) ont été mesurés par la méthode standard sur des prélèvements sanguins frais. Puis nous avons recueillis les taux du dosage de l'hémoglobine glyquée chez les sujets diabétiques.

2.4.5. Mesure de la FMD et de la NMD

La fonction vasculaire a été évaluée par la technique de vasodilatation médiée par le flux (Flow-Mediated Dilation : FMD) de l'artère brachiale. Elle a été mesurée par un même opérateur selon les recommandations décrites par Coretti

et al [53] à l'aide d'une sonde linéaire (7,5 à 10 MHz) connecté à un appareil d'écho-doppler (DC-6 Mindray). L'examen été effectué dans une salle à température ambiante et les sujets restaient au repos pendant tout l'examen. Après la mesure du diamètre de repos de l'artère brachiale, une occlusion de plus de 50 mmHg de la pression artérielle systolique pendant 5 minutes a été créée à l'aide d'un brassard avant un dégonflage rapide. Les diamètres post-occlusifs ont été enregistrés à 5, 30, 60, 90 et 120 secondes et 10 minutes après le dégonflage pour obtenir la FMD exprimée en pourcentage (%) par rapport au diamètre de repos. Puis le même protocole a été repris pour réévaluer la vasodilatation de l'artère brachiale des sujets diabétiques 15 minutes après l'administration de NO exogène par le biais de la nitroglycérine (Natispray® 0,30mg/dose) par voie sublinguale (Nitroglycerin Mediated Dilation ou NMD).

2.5. Analyses statistiques

Les moyennes et les écarts types ont été calculés pour les paramètres quantitatifs. Les données anthropométriques ont été comparées dans les deux groupes en utilisant un t-test de student. Le seuil de significativité était $p < 0,05$. Le test Khi² ou test de Fischer nous a permis d'effectuer une comparaison des complications cardiovasculaires dans les deux groupes afin d'en trouver une différence statistiquement significative.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques anthropométriques et cardiovasculaires

Les données anthropométriques concernant l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC) de même que les données cardiovasculaires sont notées dans le tableau 3. La population étudiée était composée de 44 sujets dont 22 étaient atteints de diabète de type 2. L'analyse des données a montré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge ($p > 0,05$). Leur taille variait entre 154 et 184 cm. Le poids moyen était de $74,27 \pm 14,0$ kg pour les diabétiques et de $64,18 \pm 13,4$ kg pour le groupe contrôle. L'IMC des sujets diabétiques était significativement différent de celui des témoins ($p = 0,0003$). Les valeurs de la pression artérielle diastolique (PAD) étaient aussi significativement plus élevées dans le groupe des sujets diabétiques comparés aux sujets du groupe contrôle ($p = 0,03$).

Tableau III : Variables anthropométriques et cardiovasculaires.

Paramètres	Femmes diabétiques (n=22)	Femmes non diabétiques (n=22)	p-value
Age (années)	39.40 ± 5.66	34.09 ± 5.39	0.07
IMC (kg/m²)	25.43 ± 4.34	23.38 ± 3.97	0.0003
PAD (mm Hg)	81.09 ± 8.92	76.36 ± 6.75	0.03
PAS (mm Hg)	126.40 ± 19.50	117.72 ± 7.97	0.06

3.2. Paramètres biochimiques

Les données sur la glycémie à jeun et le profil lipidique (tableau 4) montrent une augmentation significative de la triglycéridémie dans le groupe des sujets diabétiques comparé au groupe contrôle ($p = 0,00002$).

Tableau IV : Paramètres biochimiques.

Paramètres	Femmes diabétiques (n=22)	Femmes non diabétiques (n=22)	p-value
Glycémie à jeun (g/l)	1.87 ± 1.19	0.91 ± 0.31	0.07
LDL-cholesterol (g/l)	1.24 ± 0.39	1.31 ± 0.41	0.07
HDL-cholesterol (g/l)	0.54 ± 0.16	0.80 ± 0.65	0.20
Triglycérides (g/l)	0.91 ± 0.34	0.64 ± 0.23	0.0002
Cholesterol total (g/l)	1.92 ± 0.43	2.15 ± 0.47	0.10

3.3. Durée du diabète et proportion de l'HTA :

L'ancienneté du diabète de type 2 a été estimé à 4,27 années avec une durée variant de 1 à 12ans. Le pourcentage des sujets hypertendus était plus élevé chez les diabétiques de type 2 comparés aux sujets contrôles (figure 10).

Tableau V : Durée du DT2 et proportion de l'HTA.

	Femmes diabétiques (n=22)	Femmes non diabétiques (n=22)	p-value
Durée DT2 (années)	4.27 ± 3.01	NA	p <0.05
HbA1c (%)	4.55 ± 0.52	NA	p <0.05
Proportion HTA (%)	27.27	9.09	0.0015

NA : Non Applicable

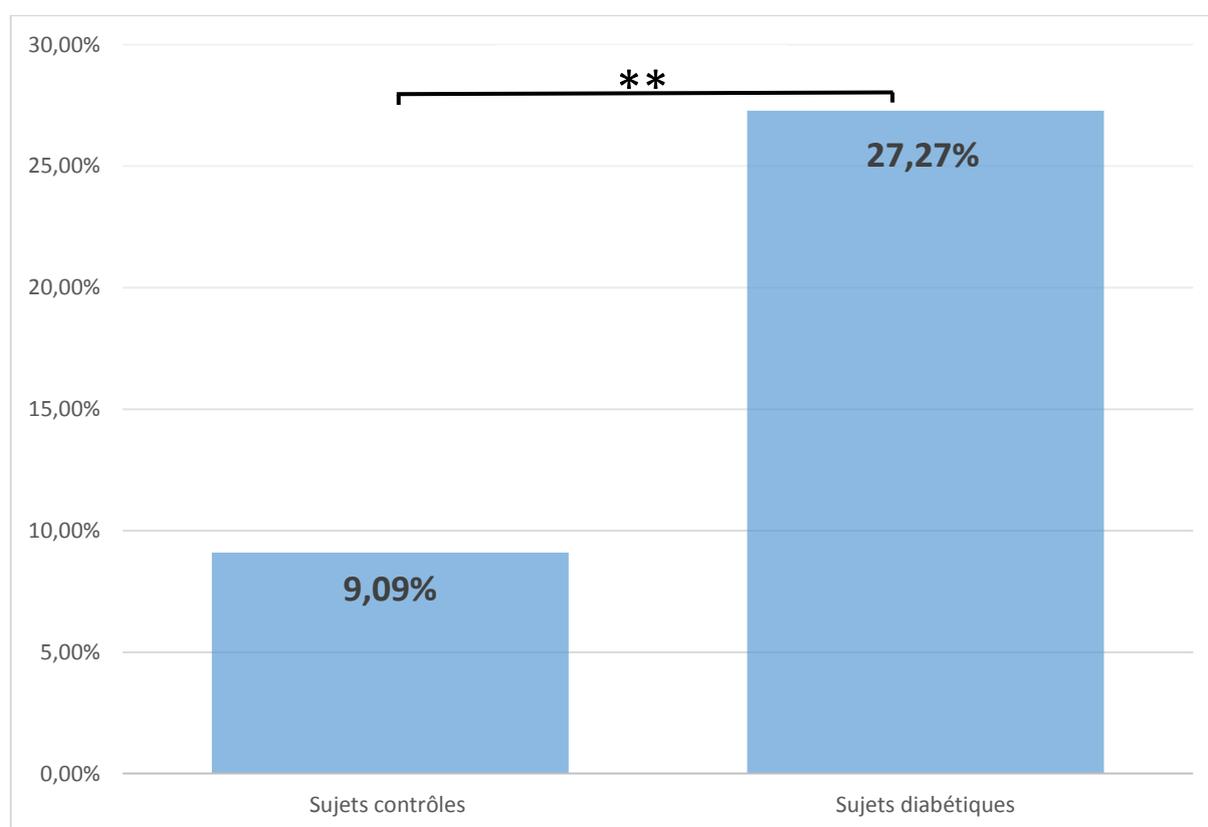


Figure 10 : Proportion de l'HTA dans les deux groupes.

3.4. FMD

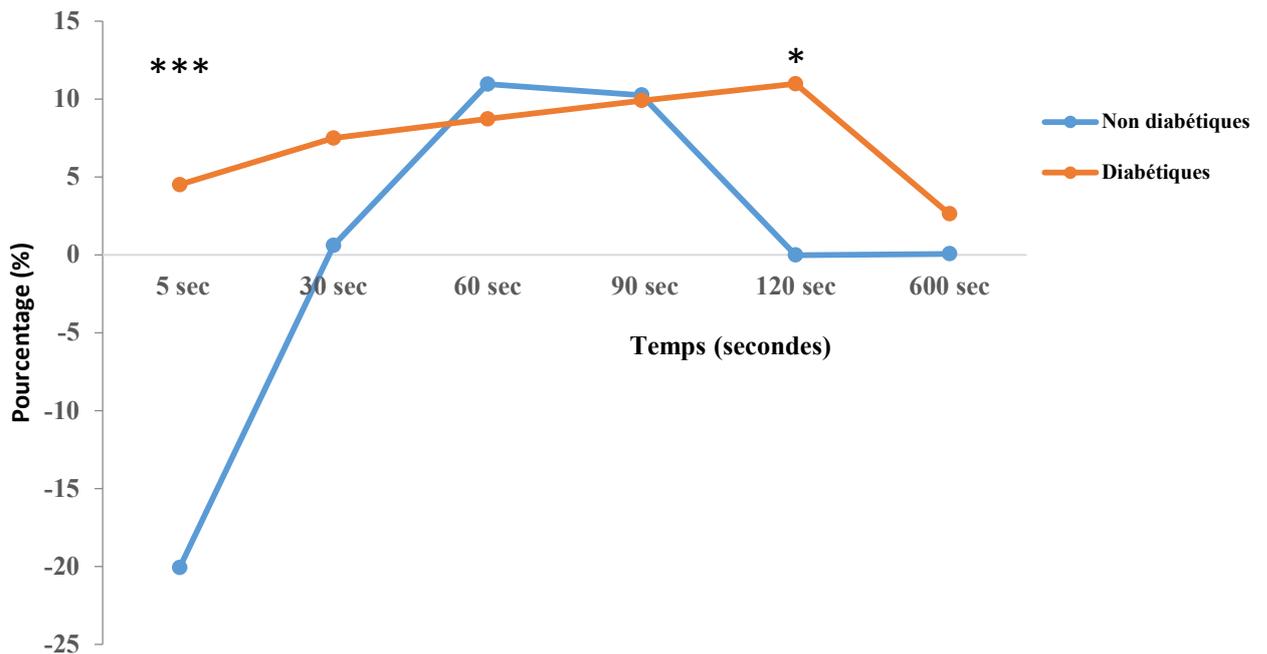


Figure 11 : Cinétiques de la FMD chez les sujets diabétiques et non-diabétiques.

L'analyse des cinétiques de la FMD dans les groupes diabétique et contrôle a montré une différence significative à 5s et à 120s post-occlusion respectivement $p=0,0001$ et $p=0,05$. Nous avons observé une vasodilatation retardée a été observée chez les sujets diabétiques avec une courbe de vasodilatation endothélium-dépendante maximale à 60s pour les sujets contrôles et plus tardivement à 120s pour les sujets diabétiques au moment où celle des sujets contrôles tend vers le retour à leur diamètre de base.

3.5. FMD et NMD

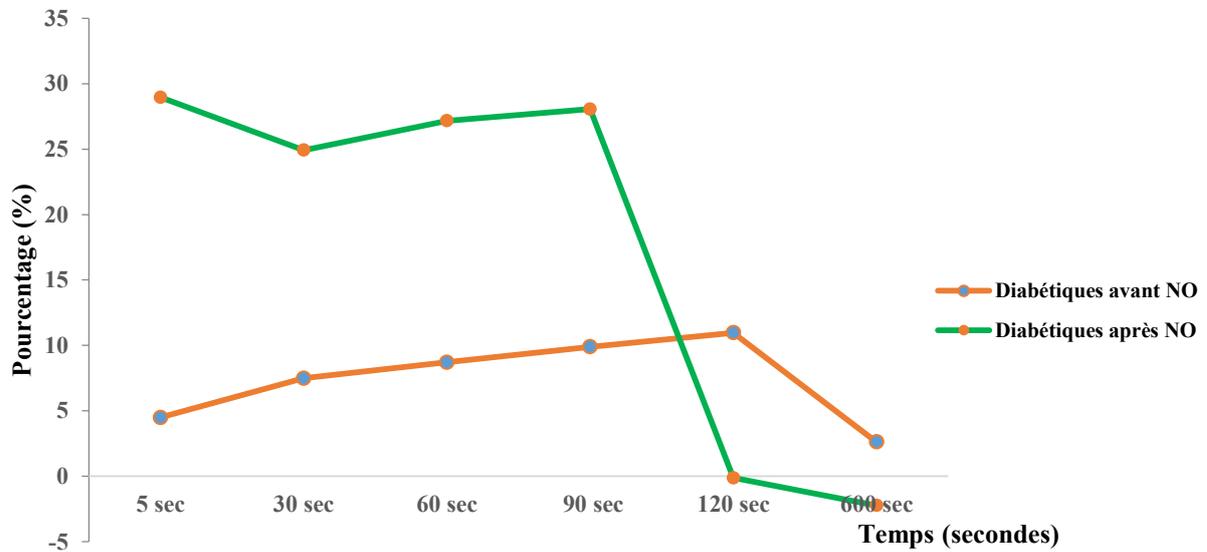


Figure 12 : Cinétiques de la FMD et de la NMD chez les sujets diabétiques.

La cinétique de la NMD a montré une amélioration significative de la fonction vasculaire aux différents temps post-occlusifs chez les diabétiques après l'administration de trinitrine. Nous avons noté ainsi une courbe de vasodilatation endothélium-dépendante plus élevée après la prise de nitroglycérine jusqu'à 90s suivie d'une régression rapide devenant ainsi plus basse située par rapport à celle des diabétiques avant NO (cinétique FMD de base).

4. DISCUSSION

Les résultats principaux de ce travail montrent que 1) les femmes diabétiques présentent globalement un surpoids par rapport aux femmes contrôles; 2) une nette proportion d'hypertension artérielle (HTA) associée au diabète de type 2 (DT2); 3) une hypertriglycémie significative dans le groupe diabétique comparé aux témoins et 4) une amélioration significative de la vasodilatation endothélium-dépendante des sujets diabétiques de type 2 après l'administration NO exogène.

Les complications macrovasculaires et microvasculaires sont les principales causes de la morbidité et de la mortalité du diabète [116]. Des auteurs se sont intéressés aux mécanismes physiopathologiques de ces complications liées au DT2. De façon générale le développement des complications vasculaires est lié à des phénomènes de perturbation des fonctions vasculaire et endothéliale [33]. Le diabète prédispose précocement à l'athérosclérose et il a été prouvé que l'altération de la fonction endothéliale précède l'apparition de ce processus pathologique [117].

1) Diabète de type 2 et surpoids :

Le surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) touche la plupart de notre population d'étude. De nombreuses études prospectives ont démontré une augmentation du risque de DT2 en relation avec l'IMC [118, 119]. Les travaux de Larsson et al. [120] ont toutefois démontré que la relation entre l'IMC et le risque de développer le DT2 est inconstant principalement chez les individus présentant un surpoids. Ces résultats témoignent de l'hétérogénéité du surpoids ou de l'obésité. Ceci soulève à nouveau l'importance de la répartition du tissu adipeux. L'obésité est beaucoup plus étroitement liée à la répartition du tissu adipeux qu'à l'excès du poids corporel en soi [121]. Ainsi, une proportion élevée du tissu adipeux abdominal constitue un facteur de risque majeur pour le DT2 [122, 123].

Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Lotfi et al. qui ont trouvé une prévalence élevée du surpoids chez les diabétiques [124]. L'association d'une alimentation riche en graisses et/ou en sucre et d'un faible niveau d'activité physique semble être la cause principale du déséquilibre énergétique conduisant au développement de l'obésité et du DT2. La prévalence du DT2 augmente en parallèle avec celle de l'obésité en Afrique [125]. Les travaux récents d'Ejim et al. [126] rapportent également une fréquence plus élevée de surpoids chez les femmes que chez les hommes. De même que ceux de Pène et al. [127] menés plus récemment en 2016 au centre DIABCARMET de Thiès qui montrent une prévalence élevée du surpoids avec une nette prédominance féminine intéressant 41,05% de femmes contre 34,94% d'hommes. Dans notre étude, la population est constituée exclusivement de femmes, ce qui pourrait expliquer cette prévalence du surpoids observée. Plusieurs études suggèrent que les dysrégulations métaboliques provoquées par l'obésité favoriseraient l'apparition de l'insulinorésistance. L'obésité et l'insulinorésistance s'installent précocement plusieurs années avant l'apparition des autres facteurs de risque tels que l'HTA, la dyslipidémie et le diabète. Il a été clairement démontré que l'obésité est associée à une résistance à l'action de l'insuline [128, 129]. Cette résistance à l'insuline est reconnue comme étant le lien entre l'obésité et le DT2. De façon spécifique, une proportion importante de la variance de la résistance à l'insuline semble être expliquée par la répartition du tissu adipeux. Les pathologies, associées à un état d'insulinorésistance tels que l'obésité et le diabète, sont caractérisées par un risque important de développer une athérosclérose indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire [130]. Cette insulinorésistance entraîne chroniquement un hyperinsulinisme qui contribue à activer le système nerveux sympathique. Cependant la cellule endothéliale représente un des sites de l'insulinorésistance. Une dysfonction endothéliale est détectée de façon précoce associée à l'insulinorésistance avant même l'installation d'une intolérance au glucose ou d'un diabète.

L'étude des mécanismes de la vasodilatation met en évidence une action de l'insuline sur la production de NO par le biais de la stimulation de la NO-synthétase. L'insuline a une action vasodilatatrice NO-dépendante et l'insulinorésistance est associée à une diminution de la vasodilatation NO-dépendante [130]. Le déficit de production du NO pourrait être consécutif à une inactivation de la tétrahydrobioptérine, co-facteur de la NO-synthétase par le stress oxydant [131].

2) *Diabète de type 2 et HTA :*

Nous avons constaté dans notre étude une association significative diabète-HTA qui est retrouvée chez 27,27% de nos sujets. Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Pène et al. [127] à Thiès et de Mbaye et al. [24] à Saint Louis du Sénégal avec des prévalences plus importantes de sujets diabétiques et hypertendus respectivement de 52% et de 46%. L'élévation chronique de la pression artérielle est suivie d'une dysfonction endothéliale qui serait plus la conséquence de l'HTA que la cause. Une diminution de la biodisponibilité du NO interviendrait. Cependant, les mécanismes qui altèrent le métabolisme du NO au cours de l'HTA ne sont pas encore clairement connus. L'HTA et le DT2 coexistent fréquemment dans la population générale. Ces deux pathologies (DT2 et HTA) représentent des facteurs majeurs de risque cardiovasculaire et rénal. Par ailleurs le DT2 favorise la survenue de l'HTA tandis que l'HTA est également reconnue comme un facteur de risque de survenue du DT2 [132]. Cependant une HTA peut apparaître plus précocement chez les personnes diabétiques que dans la population générale (avancée d'une dizaine d'années environ par rapport à des sujets témoins non diabétiques) [133]. Elle est plus fréquemment observée chez les personnes avec un excès pondéral et à fortiori obèses. Le tissu adipeux préviscéral est très actif sur le plan métabolique. Ce qui peut expliquer les relations fortes entre DT2, obésité et HTA [134,135].

Ce tissu est capable de sécréter de nombreuses substances dont certaines sont susceptibles d'activer le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et le système nerveux sympathique contribuant ainsi à l'augmentation de la pression artérielle. Ainsi, l'HTA est fréquemment présente au moment du diagnostic du DT2 dans au moins un tiers des cas [132]. Les conséquences de l'HTA chez le diabétique ont fait l'objet de nombreux travaux épidémiologiques. Ainsi dans l'étude de Framingham, l'HTA est à l'origine de 44% de décès et 41% des évènements cardiovasculaires chez le diabétique [136]. Le diabète favorise la survenue d'une HTA par divers mécanismes complexes, par ailleurs l'HTA peut précéder la découverte du diabète [137]. Le DT2 et l'HTA s'inscrivent fréquemment dans le cadre d'un syndrome métabolique [138]. Différentes composantes du syndrome métabolique sont aussi des facteurs d'agression de l'endothélium et favorisent la baisse de la biodisponibilité du NO soit par inhibition de sa synthèse soit par augmentation de sa consommation [139].

3) Diabète de type 2 et hypertriglycéridémie :

Dans notre étude, les taux de triglycérides sont significativement élevés chez nos sujets diabétiques. Les études évaluant la relation entre le taux d'acides gras libres, le captage du glucose et la vasodilatation montrent que les acides gras libres diminuent la production de NO [130]. Nos résultats corroborent avec ceux de Cerellio et al. [140] qui ont trouvé une augmentation significative du taux de triglycérides chez les diabétiques s'accompagnant d'une dysfonction endothéliale. Par ailleurs nous n'avons pas constaté dans notre étude une élévation significative de l'hyperglycémie qui pourrait être expliqué par la prise du traitement antidiabétique par nos sujets. Mais l'association simultanée de l'hyperglycémie avec l'hypertriglycéridémie jouerait un rôle dans l'aggravation de la dysfonction endothéliale comparée à celle observée avec une hyperglycémie ou une hypertriglycéridémie isolée. Ce qui suggère qu'ils ont un effet indépendant mais cumulatif sur les cellules endothéliales [140].

Les états d'hyperglycémie altèrent directement la fonction endothéliale par l'activation des voies de dégradation pathologique du glucose. Il a été montré dans des modèles animaux de diabète que la dégradation de cette voie aboutit à une diminution de la biodisponibilité du NO [141].

4) Diabète de type 2 et dysfonction endothéliale :

La dysfonction endothéliale correspond généralement dans la littérature à une perturbation de la production de NO par les cellules endothéliales. Le NO est un médiateur central dans le contrôle de la vasomotricité et de l'inflammation en inhibant l'adhésion et l'activation leucocytaire, la coagulation, la production de cytokines pro-inflammatoires tout en inhibant la production et la contraction des cellules musculaires lisses.

Nos résultats montrent globalement une diminution significative de la vasodilatation endothélium-dépendante des diabétiques comparés aux témoins. Ils sont en accord avec ceux de Nascimento et al. [142] qui ont trouvé des valeurs de FMD significativement basses chez les sujets diabétiques de type 2 ($p=0.008$). Des travaux récents menés par Irace et al. [143] et Çiftel et al. [144] vont dans le même sens et confirment l'apparition d'une dysfonction endothéliale 5ans après le diagnostic du diabète contrairement à Singh et al. [145] pour qui cette dysfonction endothéliale pourrait apparaître beaucoup plus précocement dès l'installation de la maladie diabétique. Cette vasodilatation diminuée revient dans de nombreuses études qui montrent l'existence d'une anomalie de la vasorelaxation dépendante dans des lits vasculaires artériels des diabétiques dont la cause principale serait un dérèglement de la fonction modulatrice de l'endothélium [146,147,148]. Chez les sujets diabétiques de type 2, la vasodilatation flux-dépendante des artères de l'avant-bras est diminuée ou totalement abolie [149].

L'anomalie fonctionnelle endothéliale chez le diabétique semble spécifiquement associée à l'hyperglycémie plutôt qu'à un désordre métabolique [150].

Kawano et al. [151] notent l'existence d'un lien entre l'hyperglycémie et la vasodilatation endothélium-dépendante. L'hyperglycémie augmente l'intensité de la glycation non enzymatique. Trois mécanismes semblent expliquer les dommages cellulaires. Les précurseurs d'AGEs peuvent entraîner la modification de protéines intracellulaires structurales (protéines du cytosquelette et de myéline des nerfs périphériques, protéines de la cornée et du cristallin). Les AGEs peuvent alors conduire à la synthèse de certaines protéines [152]. Ils peuvent également diffuser en dehors de la cellule et modifier des molécules de la matrice extracellulaire comme le collagène ou la fibronectine [153], causant des dysfonctions cellulaires. Enfin, ces précurseurs peuvent aussi modifier des protéines circulantes du sang comme l'hémoglobine glyquée (HbA1c), l'albumine, les protéines membranaires érythrocytaires ou encore les apolipoprotéines B100 [154]. Ces protéines modifiées se lient alors à des récepteurs aux AGEs (RAGE) qui induisent l'expression de cytokines inflammatoires (TNF α , IL-1,...), de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion («Vascular Cell Adhesion Protein») [155].

Dans notre étude nous notons également une nette amélioration de la fonction vasculaire des diabétiques après l'administration de NO exogène tel que la nitroglycérine. Nos résultats sont en accord avec ceux de Futura et al. [147] qui après administration de NO chez des patients DT2, ont obtenu une réponse vasodilatatrice contrairement à Campuzano et al. [156] qui trouvent une faible dilatation vasculaire au NO exogène qui serait plus en faveur d'un dysfonctionnement du muscle lisse vasculaire.

Plusieurs études rapportent une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante chez les diabétiques qui a été surtout estimée par la mesure de la FMD mais non combinée avec la NMD. L'athérosclérose chez le diabétique est caractérisée par une rigidité artérielle associée à une dysfonction endothéliale et du muscle lisse vasculaire [157]. Dans la présente étude, l'altération de la fonction endothéliale observée chez nos patients DT2 serait le résultat de la

faible production de NO par les cellules endothéliales. Car la vasodilatation maximale en réponse à l'hyperhémie réactive (FMD) a été perturbée mais la NMD a été améliorée excluant l'altération de la fonction des cellules musculaires lisses. Ces résultats montrent que l'examen combiné de la FMD couplée avec la NMD devrait être nécessaire pour obtenir des données précises sur la fonction vasculaire des patients DT2. Les données actuelles suggèrent fortement que la fonction endothéliale et la fonction du muscle lisse vasculaire sont altérées dans le DT2. Et il apparaît de plus en plus clair que c'est la biodisponibilité du NO qui est plus responsable des anomalies de la vasodilatation endothélium-dépendante chez les diabétiques [98]. Cependant la présence de l'HTA chez le diabétique semble être le facteur favorisant de l'installation de la dysfonction vasculaire intéressant surtout le muscle lisse [163].

5) Diabète de type 2 et stress oxydatif

Les liens entre glycation et stress oxydant sont très étroits. Tous les stades de la glycoxydation génèrent la production de radicaux libres oxygénés. L'état d'hyperglycémie chronique entraînerait une dysfonction endothéliale par une surproduction d'espèces réactives oxygénées (ROS) dont le mécanisme principal serait l'activation de la protéine kinase C. Ceci est à l'origine d'une down-régulation de l'activité de la eNOS inhibant ainsi la vasodilatation. Cette production élevée de ROS contribue au dysfonctionnement cellulaire en réagissant avec les macromolécules cellulaires, induisant la peroxydation lipidique, l'altération de l'ADN ou encore la modification des protéines et des sucres. L'obésité, l'HTA et l'insulinorésistance observées dans notre étude, ont alors pour dénominateur commun le stress oxydant [158]. Les radicaux libres de l'oxygène et notamment l'anion superoxyde modifient l'activité de la NO synthétase qu'elle soit constitutive ou inducible. L'augmentation intracytoplasmique de la production de radicaux entraîne un découplage de la

NO synthétase endothéliale (eNOS) aboutissant à la formation d'anions superoxydes. L'inactivation du NO par les anions superoxydes [103]; dont la production est augmentée et l'épuration est diminuée chez les diabétiques en raison du stress oxydant [159]; semble être une des caractéristiques du diabète qui explique les anomalies de la vasodilatation endothélium-dépendante [160]. Ces anions superoxydes sont produits en excès surtout par les cellules endothéliales [161] mais également par les monocytes et les cellules musculaires lisses.

CONCLUSION

Les mécanismes de la dysfonction vasculaire dans le diabète de type 2 sont nombreux et complexes. La perturbation de la vasodilatation flux-dépendante est en faveur d'une anomalie siégeant au niveau de la chaîne qui va du stimulus endothélial à la relaxation de la cellule musculaire lisse. L'endothélium joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie vasculaire en synthétisant et en secrétant différentes sortes de médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs dont le plus important est le monoxyde d'azote (NO). Le diabète inhibe la sécrétion du NO et entraîne ainsi l'apparition d'une dysfonction endothéliale. L'objectif de notre étude était d'évaluer la fonction vasculaire et de mettre en évidence le rôle du NO dans la dysfonction endothéliale chez les patients DT2.

Pour atteindre cet objectif nous avons effectué une étude transversale descriptive qui a porté sur 44 sujets dont 22 étaient diabétiques de type 2. Tous les sujets étaient recrutés dans la région de Thiès. Nous avons évalué chez notre population d'étude, les paramètres anthropométriques (âge, poids, taille, indice de masse corporelle), les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD). Des prélèvements sanguins pour la détermination des paramètres biochimiques (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides) ont également été réalisés. La vasodilatation médiée par le flux de l'artère brachiale (FMD) a été mesurée dans les conditions basales puis après administration de NO exogène (nitroglycérine).

Nos résultats ont montré que les sujets DT2 et contrôles étaient âgés respectivement de 39.40 ± 5.66 ans et de 34.09 ± 5.39 ans. L'ancienneté du diabète était de 4.27 ± 3.01 ans. Les sujets diabétiques avaient un IMC significativement plus élevé que celui des témoins ($25,43 \pm 4,34 \neq 23,38 \pm 3.97$ kg/m² p=0,0003). L'HTA était plus fréquente chez les sujets diabétiques par rapport aux témoins (respectivement 27,27% vs 9,09% p=0,0015). Une augmentation significative de la triglycéridémie a été également notée ($0,91 \pm 0,34 \neq 0,64 \pm 0,23$ g/l p= 0,00002) chez les diabétiques comparés aux non diabétiques.

Les sujets diabétiques ont présenté aussi une vasodilatation retardée dans les conditions basales par rapport aux sujets contrôles. En revanche, après administration de NO chez les diabétiques, une amélioration significative de la fonction vasculaire aux différents temps post-occlusifs a été notée.

La diminution de la vasodilatation observée chez les diabétiques de type 2 est causée par une altération de la fonction des cellules endothéliales plutôt que des cellules musculaires lisses; la réponse de la NMD n'étant pas altérée. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme peuvent altérer la vasodilatation endothélium-dépendante de nos patients. D'autres mécanismes physiopathologiques seraient aussi impliqués tels que l'inflammation chronique et l'augmentation du stress oxydatif. Les produits finaux de la glycation avancée sont également associés à cette vasodilatation endothélium-dépendante.

REFERENCES

1. **Organisation Mondiale de la Santé.** Sus aux maladies chroniques non transmissibles. Forum Mondial de la santé, Genève, Horizon 2002, vol. 11, n° 4 : 416-419.
2. **Ndiaye Badiane F.** Prise en charge décentralisée du diabète sucré (Bilan de la première année au centre de santé Nabil Choukair). Thèse Méd., UCAD, 2003, N° 31.
3. **Guillausseau PJ, La Loi-Michelin M.** Physiopathologie du diabète de type 2. La revue de médecine interne. 2003;730-737.
4. **Kane A.** Contribution à l'étude épidémiologique de l'hypertension artérielle en milieu urbain africain. Cas de Pikine, Sénégal. Thèse Méd., UCAD, 1990, N° 30.
5. **Tao Z, Shi A, Zhao J.** Epidemiological Perspectives of Diabetes. Cell biochemistry and biophysics. PubMed PMID: 25711186, consulté le 20 /12 2017.
6. **Fédération Internationale du Diabète.** Feuille de route du diabète pour le Sommet des Nations unies sur les Maladies Non Transmissibles (MNT), Septembre 2011.
7. **Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B et al.** Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. Diabetes & metabolism. 2008 Jun; 34(3):266-272.
8. **Abodo J et al.** Caractéristiques diabétologiques et gériatriques du sujet âgé. Revue internationale des sciences médicales ; Vol 15, N° 2, 2013.
9. **Organisation Mondiale de la Santé.** Profil des pays pour les maladies non-transmissibles (MNT) 2014. <http://www.who.int/diabetes/country-profiles>. Consulté le 28 / 12 / 2017.
10. **Carmoi T, Verret C, Debonne JM et al.** Management of type 2 diabetes in subsaharan Africa: update and perspective. Médecine tropicale : revue du corps de santé colonial. 2007;67(6):601-606.
11. **Macina AC.** Prise en charge des complications métaboliques aiguës du diabète au service de médecine interne du CHN de Pikine: étude rétrospective portant sur 133 patients. Thèse Méd., UCAD, 2012, N° 16.
12. **Koné F.** Evaluation des difficultés liées au suivi et à la prise en charge du diabète au Sénégal : enquête réalisée sur 140 patients diabétiques vus en consultation au centre Marc Sankalé de Dakar. Thèse Méd., UCAD, 2014, N°22.
13. **Yun KE, Park MJ, Park HS.** Lack of management of cardiovascular risk in type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract 2007;61:39-44.
14. **Roussel R, Chaignot C, Well A et al.** Utilisation des fibrates en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Diabetes Metab 2013;1:60.

- 15. Cosnay P, Barthelemy B, Marchal C et al.** The heart and diabetes. *Revue de Médecine Interne* 2004;5:334-336.
- 16. Wild S, Roglic G, Green A et al.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care.* 2004 May; 27(5):1047-1053.
- 17. Hossain P, Kavar B, El Nahas M.** Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *The New England journal of medicine.* 2007 Jan 18;356(3):213-215.
- 18. American Diabetes Association (ADA).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care,* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
- 19. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT et al.** Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation? *Postgraduate medical journal.* 2010;86(1021):656-662.
- 20. Hartemann A.** Guide pratique du diabète 2013.
- 21. Organisation Mondiale de la Santé.** Diabète. Aide-mémoire N°312, mars 2013.
- 22. Roglic G, Unwin N.** Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes research and clinical practice.* 2010;87(1):15-19.
- 23. Mbanya JC, Assah FK, Saji J et al.** Obesity and type 2 diabetes in Sub-Saharan Africa. *Current diabetes reports.* 2014 Jul;14(7):501.
- 24. Mbaye MN, Niang K, Sarr A et al.** Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d'une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis. *Médecine des maladies métaboliques,* 2011;5,(6):659-664.
- 25. Colas R.** Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines. Thèse Bioch, Lyon ; 2010, N° 2010-ISAL-0118.
- 26. Lillioja S, Mott DM, Spraul M et al.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1988-1992.
- 27. Hanley AJ, Williams K, Festa A et al.** Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004;53:2623-2632.
- 28. Lebovitz HE.** Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem.* 1999;45(8 Pt 2):1339-1345.
- 29. Groups Diabetes** 1995; 44: 1249-1258
- 30. Physiopathologie du diabète de type 2_chups.jessieu.**
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html> consulté le 27/10/2017.

- 31. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI.** Metabolic defects in lean non-diabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*. 1997;46(6):1001-9.
- 32. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al.** The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (Proactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes care* 2004;27(7):1647-1653.
- 33. Scheen AJ, Lefebvre PJ.** Proactive study: secondary cardiovascular prevention with pioglitazone in type 2 diabetic patients. *Med Rev Liege*. 2005;60(11):896-901.
- 34. Turner RC.** The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 3:C35-8.
- 35. Jones SR, Binder RA, Donowho EM, Jr.** Sudden death in sickle-cell trait. *N Engl J Med*. 1970; 5;282(6):323-325.
- 36. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al.** Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27:1954-1961.
- 37. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al.** Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946-953.
- 38. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 : 229-234.
- 39. Scheen AJ.** Syndrome X, at the crossroads of metabolic and cardiovascular diseases. *Revue médicale de Liège*.1998;53(1):29-32.
- 40. Scheen AJ.** Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocr* 2004;29(2):31-45.
- 41. Roberts AW.** Cardiovascular risk and prevention in diabetes mellitus. *Clinical Med* 2010;10(5):495-499.
- 42. Legrand-Poels S, Esser N, L'Homme L et al.** Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochemical pharm*.2014;1;92:131-141.
- 43. Perlemuter L, Selam JL, Collin De L'hertet G.** Diabète et maladies métaboliques. 4è Ed. Paris: Masson. 2003(2);280-407.
- 44. Sarr M, Fall M, Diouf S et al.** Aspects généraux du diabète de l'enfant au service de pédiatrie du CHU de Dakar. A propos d'une étude portant sur 58 observations. *Med. Afr. Noire*,1990;37(7):391-396.
- 45. Sachon C, Grimaldi A, Heurtier A.** Complications du diabète. EMC (Elsevier, Paris) Encyclopédie pratique de médecine 1998;3-0850;7.

- 46. Delagrage D, Lieberman EH, Ganz P et al.** Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1235–1241.
- 47. Takase B, Uehata A, Akima T et al.** Endothelium-dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:1535-1539, A1537-A1538.
- 48. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ et al.** Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease: endothelial function revisited. *Circulation.* 1994;89:45-51.
- 49. McLenachan JM, Vita J, Fish DR et al.** Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation.* 1990;82:1169-1173.
- 50. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS et al.** The Assessment of endothelial function. From research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126:753-767.
- 51. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al.** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046-1051.
- 52. Calver A, Collier J, Vallance P.** Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Invest.* 1992;90:2548-2554.
- 53. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;16;39(2):257-65.
- 54. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al.** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–1115.
- 55. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al.** Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91:1314–1319.
- 56. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al.** Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients_40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996;78:1210–1214.
- 57. Joannides R, Richard V, Haefeli WE et al.** Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension.* 1995;26:327–331.
- 58. Parker BA, Tschakovsky ME, Augeri AL et al.** Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women. *Am J Physiol* 2011;301:H1118-H1126.

- 59. Camici PG, Crea F.** Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.*2007;356:830-840.
- 60. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al.** Endothelial function and dysfunction, part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:7-17.
- 61. Levenson J, Simon A, Pithois-Merli I et al.** Brachial arterial changes in response to wrist occlusion in normotensive and hypertensive men. *Am J Physiol.* 1987;253:H217-H224.
- 62. Spieker LE, Luscher TF, Noll G et al.** ETA receptors mediate vasoconstriction of large conduit arteries during reduced flow in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:315-318.
- 63. Gori T, Dragoni S, Lisi M et al.** Conduit artery constriction mediated by low flow: a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1953-1958.
- 64. Gori T, Grotti S, Dragoni S et al.** Assessment of vascular function: flow-mediated constriction complements the information of flow-mediated dilatation. *Heart.*2010;96:141-147.
- 65. Gori T, Parker JD, Munzel T.** Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function. *Eur Heart J.* 2011;32: 784-787.
- 66. Gori T, Muxel S, Damaske A et al.** Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2012;33:363-371.
- 67. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA et al.** Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146: 168-174.
- 68. Lavie P, Schnall RP, Sheffy J et al.** A peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new plethysmographic method. *Nat Med.* 2000;6:606.
- 69. Nohria A, Gerhard-Herman M et al.** Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol.* 2006;101:545-548.
- 70. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST et al.** Non invasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2137-2141.
- 71. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M et al.** Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31:1142-1148.

- 72. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG et al.** Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:2467-2474.
- 73. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG et al.** Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;57:390–396.
- 74. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS et al.** Non invasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:371-380.
- 75. Puissant C, Abraham P, Durand S et al.** La fonction endothéliale : rôle, méthodes d'évaluation et limites. *J Mal Vasc* 2014;39, 47-56.
- 76. Humeau-Heurtier A, Guerreschi E et al.** Relevance of laser Doppler and laser speckle techniques for assessing vascular function: state of the art and future trends. *IEEE Trans Biomed Engl* 2013;60:659-666.
- 77. Mahe G, Humeau-Heurtier A, Durand S et al.** Assessment of skin microvascular function and dysfunction with laser speckle contrast imaging. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2012;5:155-163.
- 78. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL.** The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008;105:370-372.
- 79. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G et al.** Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res* 2012;83:376-379.
- 80. Belch JJ, Akbar N, Alapati V et al.** Longitudinal assessment of endothelial function in the micro-vasculature of mice in-vivo. *Microvasc Res* 2013;85:86-92.
- 81. Stern MD.** In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 1975;254:56-58.
- 82. Roustit M, Cracowski JL.** Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation* 2012;19:47-64.
- 83. Leutenegger M, Martin-Williams E, Harbi P et al.** Real-time full field laser Doppler imaging. *Biomed Opt Express* 2011;2:1470-1477.
- 84. Roustit M, Millet C, Blaise S et al.** Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res* 2010;80:505-511.

- 85. Puissant C, Abraham P, Durand S et al.** Reproducibility of non-invasive assessment of skin endothelial function using laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast imaging. *PLoS One* 2013;8:e61320.
- 86. Mahe G, Haj-Yassin F, Rousseau P et al.** Distance between laser head and skin does not influence skin blood flow values recorded by laser speckle imaging. *Microvasc Res* 2011;82:439-442.
- 87. Rousseau P, Mahe G, Haj-Yassin F et al.** Increasing the “region of interest” and “time of interest”, both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res* 2011;82:88-91.
- 88. Tesselaar E, Sjoberg F.** Transdermal iontophoresis as an in-vivotechnique for studying microvascular physiology. *Microvasc Res* 2011;81:88-96.
- 89. Durand S, Fromy B, Bouye P.** Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol* 2002;540:261-269.
- 90. Sauvet F, Mahe G, Chennaoui M et al.** Acetylcholine chloride as a potential source of variability in the study of cutaneous vascular function in man. *Microvasc Res* 2011;82:190-197.
- 91. Rousseau P, Mahe G, Fromy B et al.** Axon-reflex cutaneous vasodilatation is impaired in type2 diabetic patients receiving chronic low-dose aspirin. *Microvasc Res* 2009;78:218-223.
- 92. Cracowski JL, Gaillard-Bigot F et al.** Skin microdialysis coupled with laser speckle contrast imaging to assess microvascular reactivity. *Microvasc Res* 2011;82:333-338.
- 93. Cracowski JL, Gaillard-Bigot F et al.** Involvement of cytochrome epoxygenase metabolites in cutaneous post-occlusive hyperemia in humans. *J Appl Physiol* 2013;114:245-51.
- 94. Tee GB, Rasool AH, Halim AS et al.** Dependence of human forearm skin post-occlusive reactive hyperemia on occlusion time. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2004;50:73-78.
- 95. Minson CT, Wong BJ.** Reactive hyperemia as a test of endothelial or microvascular function? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2147.
- 96. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ.** Nitric oxide and neurally media-ated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* 2001;91:1619-1626.
- 97. Brunt VE, Minson CT.** KCa channels and epoxyeicosatrienoic acids: major contributors to thermal hyperaemia in human skin. *J Physiol* 2012; 590:3523-3534.

- 98. Nitenberg A.** Dysfonction endothéliale chez les patients diabétiques : mise en évidence, potentiel pathogène, quels traitements ? *Presse med* 2005; 34:1654-1661.
- 99. Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
- 100. Flammer AJ, Luscher TF.** Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459:1005–1013.
- 101. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S.** Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459:1015-1023.
- 102. Plutzky J.** The vascular biology of atherosclerosis. *Am J Med*2003;115:55S—61S.
- 103. Cai H, Harrison DG.** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840-844.
- 104. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al.** Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:7-17.
- 105. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A.** Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:168-175.
- 106. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS et al.** The assessment of endothelial function. From research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126:753-767.
- 107. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA et al.** Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006; 101:545-548.
- 108. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al.** Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of cardiology working group on peripheral circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:775-89.
- 109. Celermajer DS.** Reliable endothelial function testing: at our finger tips? *Circulation* 2008;117:2428-2430.
- 110. Ignarro LJ, Fukuto JM, Griscavage JM et al.** Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8103-8107.
- 111. Hakim TS, Sugimori K, Camporesi EM et al.** Half-life of nitric oxide in aqueous solutions with and without hemoglobin. *Physiol Meas* 1996;17:267-277.

- 112. Kelm M, Preik-Steinhoff H, Preik M et al.** Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine-NO pathway. *Cardiovasc Res* 1999;41:765-772.
- 113. Benjamin N, Vallance P.** Plasma nitrite as a marker of nitric oxide production. *Lancet* 1994;344:960.
- 114. Allen JD, Giordano T, Kevil CG.** Nitrite and nitric oxide metabolism in peripheral artery disease. *Nitric Oxide* 2012;26:217-222.
- 115. Jackson IJ, Chambers DM, Tsukamoto K et al.** Second tyrosinase-related protein, TRP-2, maps to and is mutated at the mouse saty locus. *Embo J* 1992;11:527-535.
- 116. Jarvisalo M.J., Raitakari M., Toikka J.O. et al,** Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750-1755.
- 117. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al,** Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H2–12.
- 118. Knowler WC, Petit DJ, Savage PJ et al.** Diabète incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabète. *Am.J.Epidemiol.*1981,113:144-156.
- 119. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al.** Role of obesity and fat distribution in non-insulin-dependent diabète mellitus in Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Diabète Care*, 1986, 9:153-161.
- 120. Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al.** Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401-1404.
- 121. Zamboni M, Armellini F, Sheiban I et al.** Relation of body fat distribution in men and degree of coronary narrowings in coronary artery disease. *Am J Cardiol*1992;70:1135-1138.
- 122. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E et al.** Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:821-824.
- 123. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K et al.** The influence of body fat distribution on the incidence of diabète mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-1058.

- 124. Lofti MH, Saadati H, Afzali M.** Association between anthropometric parameters (WC, BMI, WHR) and type2 diabetes in the adult yazd population, Iran. *J Diabetes Metab* 2014;5:444.
- 125. Kengne AP, Echouffo-Tcheugui J-B, Sobngwi E, et al.** New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa–Part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities. *Heart* 2013;99:979-983.
- 126. Ejim EC, Okafor CI, Emechel A et al.** Prevalence of cardiovascular risk factors in the middle-aged and elderly population of a nigerian rural community. *J Trop Med* 2011;2011:308687.
- 127. Pène S.** Profil du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 suivi en ambulatoire au centre Diabcarmet de l'hôpital Saint Jean de DIEU, Thiès - Sénégal en 2016. Thèse Méd Univ Thiès 2017, N°13.
- 128. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA et al.** Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986;78:1648-1657.
- 129. Bonora E.** Relationship between régional fat distribution and insulin résistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:32-35.
- 130. Simeoni J.** Dysfonction endothéliale et diabète. *Ann Endocr* 2007;68:83-84.
- 131. Pieper GM.** Acute amelioration of diabete endothelial dysfunction with derivative of the nitric oxide synthase co-factor, tetrahydrobiopterin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:8-15.
- 132. Scheen AJ, Philips JC, Krzesinski JM.** Hypertension et diabète: à propos d'une association commune mais complexe. *Rev Med Liège* 2012;67(3)133-138.
- 133. American Diabetes Association.** Standard of medical care in diabetes-2011. *Diabetes care* 2011;34:11-61.
- 134. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G et al.** Hypertension in obesity. *Med Clin North Am* 2011;95:903-917.
- 135. Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W.** Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev*;2012;3:17-26.
- 136. Chen G, McAlister FA, Walker RL et al.** Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypert* 2011; 57(5):891-897.
- 137. Laboureau S, Barbosa S, Rodien P et al.** Hypertension artérielle chez le sujet diabétique. *EMC* 11-301-P10.

- 138. Assmann G, Schulte H.** The prospective cardiovascular munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*, 1988;116:1713-1724.
- 139. Avogaro A, Toffolo G, Kiwanuka E et al.** L-Arginine-nitric oxide kinetics in normal and type 2 diabetic subjects: a stable-labelled 15-N arginine approach. *Diabetes* 2003;52:795-802.
- 140. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L et al.** Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211-1218.
- 141. Ducluzeau PH, Demiot C, Custaud MA.** Syndrome métabolique et dysfonction endothéliale. *Sang Thromb Vaiss* 2005;17:2:83-92.
- 142. Nascimento AMMA, Sequeira IJ, Vasconcelos DF et al.** Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61:5.
- 143. Irace C, Tripolino C, Scavelli FB. et al,** Brachial low-flow-mediated constriction is associated with delayed brachial flow-mediated dilation. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:355-363.
- 144. Çiftel M, Ertuğ H, Parlak M et al.** Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(1):19-25.
- 145. Singh VP, Bali A, Singh N et al.** Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014,18:1.
- 146. Meraji S, Joykody L, Senaratne MP et al.** Endothelium-dependent relaxation in aorta of BB rat. *Diabetes* 1987;36:978-981.
- 147. Furuta M, Ueyama M, Morita S et al.** Combined examination of glyceryl trinitrate mediated vascular dilation with flow-mediated vascular dilation is essential for assessment of vascular function in type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2013;4:304-309.
- 148. Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A et al.** Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diab* 2012, 11:127.
- 149. Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S et al.** Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal arteries and no other risk factors. *Circulation* 1998;97:736-743.

- 150. Sachs RN, Valensi P.** Dysfonction endothéliale et diabète. *Sang Thromb Vaiss* 2000;12:18.
- 151. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O et al.** Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-154.
- 152. Brownlee M.** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-1625
- 153. Charonis AS, Reger LA, Dege JE et al.** Laminin alterations after in vitro non-enzymatic glycosylation. *Diabetes*. 1990;39(7):807-814.
- 154. Tames FJ, Mackness MI, Arrol S et al.** Non-enzymatic glycation of apolipoprotein B in the sera of diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis*. 1992;93(3):237-44.
- 155. Abordo EA, Thornalley PJ.** Synthesis and secretion of tumour necrosis factor-alpha by human monocytic THP-1 cells and chemotaxis induced by human serum albumin derivatives modified with methylglyoxal and glucose-derived advanced glycation end products. *Immunol Lett*. 1997;58(3):139-47.
- 156. Campuzano R, Moya JL, Garcia-Lledo A, et al.** Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens* 2006;24:1581-1588.
- 157. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC et al.** Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2009;205:472-476.
- 158. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y et al.** Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocr Metab* 2003;88(10):4673-4676.
- 159. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al.** Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum. *Diab Med* 1991;8:540-548.
- 160. Rubanyi GM, Vanhoutte PM.** Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am Physiol* 1986;250:822-827.
- 161. Lund DD, Faraci FM, Miller FJ Jr et al.** Gene transfer of endothelial nitric oxide synthetase improves relaxation of carotid arteries from diabetic rabbits. *Circ* 2000;101:1027-1033.

Résumé :

EVALUATION DE LA FONCTION VASCULAIRE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2 SUIVIS DANS LA REGION DE THIES (SENEGAL)

Introduction : La gravité du diabète de type 2 (DT2) provient surtout de ses complications cardiovasculaires qui sont à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité non négligeables bien avant les complications métaboliques et infectieuses. L'objectif de notre étude était d'évaluer la fonction vasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

Matériels et Méthodes : Quarante-quatre (44) sujets, tous de sexe féminin, ont été recrutés dont 22 étaient des femmes diabétiques de type 2. Nous avons évalué chez notre population d'étude, les paramètres anthropométriques (âge, poids, taille, indice de masse corporelle), les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD). Des prélèvements sanguins pour la détermination des paramètres biochimiques (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides) ont également été réalisés. La vasodilatation médiée par le flux de l'artère brachiale (FMD) a été évaluée dans les conditions basales puis après administration de nitroglycérine (NMD).

Résultats : Les sujets DT2 et contrôles étaient âgés respectivement de 39.40 ± 5.66 ans et de 34.09 ± 5.39 ans. L'ancienneté du diabète était de 4.27 ± 3.01 ans. Les sujets diabétiques avaient un IMC significativement plus élevé que celui des témoins ($25,43 \pm 4,34 \neq 23,38 \pm 3.97$ kg/m² p=0,0003). L'HTA était plus fréquente chez les sujets diabétiques avec une prévalence de 27,27% (p=0,0015). Une augmentation significative de la triglycéridémie a été également notée ($0,91 \pm 0,34 \neq 0,64 \pm 0,23$ g/l p=0,00002) chez les diabétiques comparés aux sujets contrôles. Nos résultats ont également objectivé une vasodilatation retardée chez les sujets diabétiques dans les conditions basales par rapport aux sujets contrôles à 5 secondes (s) et à 120 s (p<0.05) post-occlusion. En revanche, une amélioration significative de la fonction vasculaire des diabétiques après administration de NO exogène a été notée.

Conclusion : Nos sujets DT2 présentent une vasodilatation retardée causée par une altération de la fonction des cellules endothéliales plutôt que des cellules musculaires lisses; la réponse de la NMD n'étant pas altérée. Ces résultats montrent que l'évaluation combinée de la FMD couplée avec la NMD s'avère nécessaire pour obtenir des données précises sur la fonction vasculaire. Un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire permettrait de baisser l'incidence des complications liées au DT2 afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Mots clés : *Diabète type 2, dysfonction vasculaire, FMD, NMD.*