

République Algérienne Démocratique et populaire  
Université Abdelhamid Ben Badis - Mostaganem-  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

## Mémoire de fin d'études

Présenté par

OUADJED Khadidja Imene

Pour l'obtention du diplôme de

Master En Biologie

Spécialité : Analyses biologiques et biochimiques

Thème

Etude Épidémiologique sur l'Effet de Diabète type 2 dans l'évolution de la  
Maladie d'Alzheimer

Soutenu le : 13 / 06 / 2017

Devant le jury :

|                         |                       |                                 |              |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------|
| Président : BAKOURI. H  | Maitre Assistant      | Université Abdelhamid Ben Badis | (Mostaganem) |
| Examineur : HAMMADI. K  | Professeur            | Université Abdelhamid Ben Badis | (Mostaganem) |
| Directeur : DOUICHEN. S | Maitre de Conférences | Université Abdelhamid Ben Badis | (Mostaganem) |

Année universitaire : 2016/2017

## Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble des personnes qui ont participé, de près comme de loin, à l'élaboration de ce travail.

J'adresse un grand remerciement à ma directrice de thèse, Dr. DOUICHEN S., pour son soutien et son aide tout au long de période d'étude, et tout particulièrement durant les derniers moments de la thèse. Merci d'avoir accepté d'être ma directrice et de m'avoir encouragée. Je te remercie également pour les conseils précieux que tu m'as prodigués, qui je l'espère, resteront bien ancrés dans ma mémoire.

J'exprime toute ma gratitude aux membres du jury, Monsieur BAKOURI et Madame HAMMADI, pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ce modeste travail et pour l'honneur qu'ils me font d'évaluer ce travail.

Ce travail a été réalisé au sein de service de médecine interne dirigée par le Maître Assistant Dr. CHAHED. Je lui exprime ma gratitude pour m'avoir accueilli dans ce service et la remercie pour ses conseils, et son soutien, je remercie ainsi Monsieur MEZIAN pour son aide durant la période de stage

Et enfin un merci chaleureux est adressé à mes collègues les étudiants en master 2 Analyses biologiques et biochimiques.

## *Dédicace*

---

*Je dédie ce modeste travail à ma mère Khefif Malika à  
mes sœurs Soumia et Assia, mon tonton Ouadjed  
Ghalem, ma tante Ouadjed Fatima, mes chères amies  
Asmaa Imene et Imene Fatima Lohra*

*À la mémoire*

*De mon père*

*Mes grandes mères et mon grand père*

## **Liste des abréviations**

**ADA** : American Diabetes Association

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**DID** : Diabète insulino-dépendant

**DIND** : Diabète non insulino-dépendant

**GAD** : Acide glutamique décarboxylase

**HLA**: Human leucocyte antigen

**MODY**: Maturity onset diabetes of the young

**HBG**: Hémoglobine glyquée

**AMP**: Adénosine Monophosphate

**AGL**: Acide Gras Libre

**DNF** : dégénérescence neurofibrille

**I/G** : Insuline/ Glucagon

**Ph** : Potentiel hydrogène

**ICA** : anticorps anti-îlots

**IAA** : Autoanticorps anti insuline

**NOD** : Non obèse diabétique

**ARN** : Acide ribonucléique

**IDMM** : Insuline-dependent diabetes mellitus

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CMV** : Cytomégalovirus

**T4** : Thyroxine 4

**T8** : Thyroxine 8

**T1** : Thyroxine 1

**Ac** : Anticorps

**ICA** : Autoanticorps anti-cellules des îlots

**IA** : Anticorps anti-insuline

**CD8** : Cluster de Différentiation 8

**CD4** : Cluster de Différentiation 4

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**NO** : Oxyde nitrique

**INF** : Interféron

**ARA 2** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**A $\beta$**  : peptide amyloïde  $\beta$

**APP** : Amyloïde précurseur protéine

**MA** : Maladie d'Alzheimer

**MAP** : Microtubule Associated Proteine

**PHE** : Paire hélicoïdales

**Apo E** : Apo-lipoprotéine E4

**NINCDS** : Institut des troubles neurologiques et communicatifs des accidents vasculaire cérébraux

**ADRDA** : Association de la maladie d'Alzheimer et des troubles connexes

**EEG** : Electroencéphalographie

**MMSE** : Mini Mental State Examination

**ChAt** : Acétylcholine transférase

**Ach** : Acétylcholine

**EDI** : Enzyme de dégradation de l'insuline

**GLUT** : Transporteur de glucose

**NpY** : Neuropeptide Y

**POMC**: Pro-opiomélanocortine

**Ag Rp**: Agoniste-related protéine

**GABA**: L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**CART** : Cocaineamphetamine-related transcript

**RI** : Récepteurs d'Insuline

**DT2** : diabète type 2

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique

**SNP** : système nerveux périphérique

**IDF** : Fédération internationale de diabète

**INVS** : Institut National de la Veille Sanitaire

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau n°1 : la répartition des malades diabétiques entre deux sexes.....  | 76 |
| Tableau n°2 : la répartition des patients (hommes/femmes) selon les différentes tranches d'âge.....                                   | 76 |
| Tableau n°3 : la répartition des malades selon le type de diabète.....  | 76 |
| Tableau n°4 : la situation morphologique des patients par rapport à leurs poids et leurs tailles.....                                 | 76 |
| Tableau n°5 : la répartition des diabétiques hospitalisés par rapport à leurs activités professionnelles.....                         | 76 |
| Tableau n°6 : score du facteur de risque pour développer la maladie d'Alzheimer.....  | 77 |
| Tableau n°7 : la répartition des patients diabétiques (type 1 et type 2) selon leurs risque de développer la maladie d'Alzheimer..... | 77 |

## Listes des figures

|               |    |
|---------------|----|
| Fig. n°1..... | 8  |
| Fig. n°2..... | 11 |
| Fig. n°3..... | 31 |
| Fig.n°4.....  | 32 |
| Fig.n°5.....  | 36 |
| Fig.n°6.....  | 48 |
| Fig. n°7..... | 55 |
| Fig.n°8.....  | 56 |
| Fig.n°9.....  | 56 |
| Fig.n°10..... | 56 |
| Fig.n°11..... | 57 |
| Fig.n°12..... | 57 |
| Fig.n°13..... | 58 |
| Fig.n°14..... | 79 |

## **Résumé**

Notre travail a été réalisé au niveau du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire CHU d'Oran pour évaluer le risque des patients diabétiques à développer la maladie d'Alzheimer, sur un total de 49 cas de diabète les hommes présentent 46,93% des patients tandis-que les femmes représentent les 53.06%, 8% des patients présentent un diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant) cependant, 92% présentent le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant), on a évalué aussi que 37,20% des patients présentent un surpoids, selon les résultats obtenus et le score de questionnaire, on a remarqué que les patients présentant un risque d'évolution de la maladie d'Alzheimer sont majoritairement des femmes, et que la répartition des diabétiques selon leur risque de développer la maladie d'Alzheimer par rapport au type de diabète montre que 94,11% des patients qui présentent le risque sont des diabétiques de type 2.

**Mots-clés :** Diabète - troubles cognitifs - maladie d'Alzheimer - diabète insulino-dépendant - diabète non insulino-dépendant - indice de masse corporelle - sexe - facteur de risque

## ملخص

قمنا بدراسات على مستوى مصلحة الأمراض الداخلية للمركز الاستشفائي الجامعي لولاية وهران لتحديد احتمال الإصابة بمرض الزهايمر لدى المرضى بداء السكري، من مجموع 49 حالة سكري يمثل الذكور نسبة 49.93% بينما 53.06% هم اناث، وجدنا أيضا أن 8% من المرضى مصابين بداء السكري المحتاج للأنسولين، وقد أثبتت النتائج المتحصل عليها أن 37.20% من المرضى الموجودين على مستوى مصلحة الطب الداخلي يعانون من الزيادة في الوزن، و من خلال الاستبيان وجدنا أن النساء لديهم احتمال أكبر أن يصابن بمرض الزهايمر، وأن 94.11% من المرضى المصابين بالسكري 2 عرضة للإصابة بمرض الزهايمر.

### الكلمات المفتاحية:

السكري - الاضطرابات الإدراكية - مرض الزهايمر - السكري المحتاج للأنسولين - السكري غير محتاج للأنسولين - مؤشر كتلة الجسم - الجنس - خطر

## **Abstract**

Our work has been carried out at the level of the internal medicine department of the university hospital CHU of Oran to evaluate the risk of diabetic patients to develop Alzheimer's disease, out of a total of 49 cases of diabetes men present 46.93% Of patients while 53.06% were women, 8% of patients had type 1 diabetes (insulin-dependent diabetes), however, 92% had type 2 diabetes (non-insulin-dependent diabetes), and 37.20 % Of patients were overweight, according to the results obtained and the questionnaire score, it was noted that patients with a risk of developing Alzheimer's disease are predominantly women, and that the distribution of diabetics according to their risk of Developing Alzheimer's disease versus type of diabetes shows that 94.11% of patients who are at risk are type 2 diabetics.

### **Key words:**

Diabetes - cognitive disorders - Alzheimer's disease – insulin-dependent diabetes - non-insulin-dependent diabetes - body mass index - sex - factor of risk

# Sommaire

Liste des Abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Résumé

ملخص

Abstract

Introduction.....1

Partie 1 : Partie bibliographiques

Chapitre I

|     |   |    |
|-----|---|----|
| I.  | Le diabète.....   | 4  |
| 1.  | Définition de diabète.....  | 4  |
| 2.  | Classification étiologiques des diabètes.....                     | 4  |
| 2.1 | Diabète type 1 DID.....   | 4  |
| 2.2 | Diabète type 2 DIND.....  | 5  |
| 3.  | Critères de diagnostic.....                                       | 6  |
| 4.  | Anatomie du pancréas.....   | 7  |
| 5.  | Les phénomènes métaboliques.....                                  | 8  |
| 5.1 | Les principaux flux de glucose au sein de l'organisme.....        | 8  |
| 5.2 | les réserves énergétiques.....                                    | 9  |
| 6.  | Mécanismes de régulation de la glycémie.....                      | 9  |
| 6.1 | Etude analytique de la régulation hormonale.....                  | 12 |
| 6.2 | Etude synthétique de la régulation hormonale.....                 | 14 |
| A.  | Diabète type 1.....   | 16 |
| 1.  | Définition.....   | 16 |
| 2.  | Symptômes du diabète de type 1.....                               | 17 |
| 3.  | Facteurs d'environnement, auto-immunité et diabète de type 1..... | 17 |
| 4.  | La physiopathologie de diabète type 1.....                        | 19 |
| 4.1 | Facteurs génétiques prédisposant.....                             | 20 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2 Facteurs environnementaux initiant le processus auto-immun..... | 20 |
| 4.3 Le processus auto-immun.....                                    | 21 |
| 5. Prise en charge thérapeutique.....                               | 22 |
| 4.1 Education thérapeutique.....                                    | 22 |
| 4.2 Traitement pharmacologique.....                                 | 23 |
| B. Diabète type 2.....  | 24 |
| 1. Définition.....  | 24 |
| 2. Epidémiologie.....   | 24 |
| 3. Les signes et les symptômes.....                                 | 25 |
| 4. La physiopathologie de diabète de type 2.....                    | 25 |
| 4.1 Le phénomène de l'insulinorésistance.....                       | 25 |
| 4.2 Anomalie d'insulinosécrétion.....                               | 26 |
| 5. Facteur de risque.....   | 28 |
| 6. Traitement.....  | 28 |

## Chapitre II

|  |    |
|--|----|
| II. Maladie d'Alzheimer.....   | 30 |
| 1. les maladies neurodégénératives.....  | 30 |
| 2. La maladie d'Alzheimer.....   | 30 |
| 3. Définition de la Maladie d'Alzheimer.....   | 30 |
| 3.1 Anatomopathologie.....   | 31 |
| 4. Anatomie de cerveau.....  | 33 |
| 4.1 L'encéphale.....   | 34 |
| 4.2 cortex cérébral.....   | 34 |
| 4.3 le cerveau antérieur.....  | 35 |
| 4.4 Le mésencéphale.....   | 35 |
| 4.5 Le rhombencéphale.....   | 35 |
| 4.6 Le cervelet.....   | 35 |
| 5. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer.....  | 36 |
| 6. Les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....                               | 37 |
| 6.1 les critères de maladie d'Alzheimer probable.....                                      | 37 |
| 6.2 les rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable..... | 38 |
| 7. Les signes et les symptômes.....  | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 8. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.....  | 39 |
| 9. La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer..... | 41 |
| 10. Evolution de la maladie.....                      | 42 |
| 11. la population la plus touchée.....                | 42 |
| 12. Traitement.....                                   | 44 |
| 12.1 Traitement pharmacologique.....                  | 44 |
| 12.2 Traitement non pharmacologiques.....             | 45 |

### Chapitre III

|  |    |
|--|----|
| III. Corrélation entre le diabète et la maladie d'Alzheimer.....                         | 47 |
| 1. Diabète de type 3.....  | 47 |
| 2. Expression de l'insuline, des IGF et de leurs récepteurs dans le système nerveux..... | 48 |
| 3. Relation entre diabète et maladies neurodégénératives.....                            | 49 |
| 4. IDE (Insuline Degrading Enzyme) et maladie d'Alzheimer.....                           | 51 |
| 5. La susceptibilité génétique entre le diabète et maladie d'Alzheimer.....              | 52 |

### Partie 2 : Partie expérimentale

#### Chapitre IV

|                              |    |
|------------------------------|----|
| IV. Matériel et méthode..... | 54 |
|------------------------------|----|

#### Chapitre V

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| V. Résultats et discussion..... | 55 |
| Conclusion.....                 | 65 |
| Référence bibliographiques..... | 66 |
| Annexe.....                     | 72 |

## Introduction

Le diabète et la maladie d'Alzheimer sont deux maladies très fréquentes avec l'avance en âge et le nombre des patients diabétiques atteints de maladie d'Alzheimer ne va cesser d'augmenter. (Sanz, 2011)

En 2013, la population diabétique mondiale était de 382 millions, ce chiffre passera à 592 millions en 2035. Cette épidémie qui concerne surtout le diabète type 2 est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, les régimes hypercaloriques, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité. (Anonyme 1, 2015)

En France Le nombre des personnes diabétiques est passé de 1,6 à 2,9 millions (Anonyme 2, 2010).

En Algérie, plusieurs études épidémiologiques sont réalisées, une étude de STEPS OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets diabétiques âgés de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 8.9%. En 2006, une étude réalisée à Sidi Belabbes note une prévalence de 10,5%. L'enquête nationale TAHINA en 2006 signale une prévalence de 12,2%.

Le Diabète est défini par «l'American Diabetes Association » (ADA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un: « Groupe des maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées». Il s'agit donc d'une pathologie chronique liée à des troubles de la régulation de l'équilibre glycémique. Cette hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux Selon l'étiologie et le mécanisme physiopathologique le Diabète sucré est classé en plusieurs entités. Selon l'ADA, l'OMS et l'IDF le diabète a été classé en :

- Le diabète de type 1 (Diabète insulino-dépendant)
- Le diabète de type 2 (Diabète non insulino-dépendant)
- Le diabète gestationnel

Il existe d'autres types de diabète parmi lesquels nous pouvons citer:

- Les diabètes dus à un défaut génétique de l'insulino-sécrétion comme Les diabètes type MODY
- Diabète mitochondrial
- Diabète secondaire à une pancréatopathie exocrine
- Diabète secondaire à une pancréatectomie totale ou partielle
- Diabète secondaire à une pathologie endocrinienne
- Diabète induit par un toxique ou un médicament
- Diabète secondaire à une infection
- Diabète secondaire à une hémochromatose
- Formes auto-immunes rares

Actuellement Le diabète pose un vrai problème de santé publique par sa prévalence et le poids de ses complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie....  
(**Anonyme 3**, 2015)

La maladie d'Alzheimer est une des complications chroniques de diabète, il s'agit une maladie dégénérative qui détruit les cellules vitales du cerveau et dont les symptômes précoces sont des troubles cognitifs, des problèmes de comportement et des difficultés fonctionnelles.

Dans le monde 35,6 millions de personnes sont atteintes de démence en 2010 et que ce nombre doublera à peu près tous les 20 ans, pour atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050 (**Wimo et al**, 2010). En parallèle, le diabète touche 285 millions d'adultes dans le monde en 2010 avec une prévalence estimée en 2030 à près de 438 millions (**Sicree et al**, 2010)

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence chez le sujet âgé (75 % de l'ensemble des démences). Elle atteint 5 % de la population âgée de plus de 65 ans et 30 % des personnes de plus de 85 ans (données de l'étude PAQUID).

17 études d'observations comparent ainsi l'incidence de la démence chez les sujets diabétiques et non diabétiques. Parmi les 17 études, 10 montraient que le diabète était un facteur de risque de MA, avec une incidence de celle-ci chez les sujets diabétiques de 1,5 à 2 fois plus importante que chez les sujets non diabétiques. (**Sanz**, 2009).

Notre étude a été réalisée au sein du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire CHU d'Oran, pour un objectif d'évaluer le risque de développement de la maladie d'Alzheimer chez les diabétiques hospitalisés. L'évaluation de l'état cognitive chez les diabétiques a été faite à travers un questionnaire composé de 14 questions destinées verbalement aux patients.

Pour évaluer l'état général des diabétiques on a récolté au pré du chef de service les dossiers médicaux des patients en se basant sur la technique d'analyse documentaire.

Notre travail est composé de deux grandes parties, une partie bibliographique, une partie expérimentale et une conclusion qui ponctue ce travail de recherche qui est proposé dans le cadre d'une thèse de master.

# I. Le diabète

## 1. Définition de diabète

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe, dans un véritable syndrome, plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). L'hyperglycémie chronique est la cause principale de la survenue des complications dégénératives de la maladie diabétique mais celles-ci sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeun  $> 1,26 \text{ g/l}$  ou  $> 2\text{g/l}$  quelque soit l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques (**Michel**, 2001).

Il faut distinguer le diabète sucré de deux autres affections qui, malgré le terme commun de diabète. Sont tout à fait différentes, et au cours desquelles la glycémie est normal :

- Le diabète insipide : dû à un déficit en hormone antidiurétique, entraînant un manque de réabsorption de l'eau au niveau du tube rénal. Il est caractérisé par une polyurie et une polydipsie chronique.
- Le diabète rénal : dû à un abaissement du seuil rénal du glucose. Il est caractérisé par une glycosurie. (**Maunand**, 2002)

## 2. La classification étiologique des diabètes

La classification étiologique des diabètes sucrés proposée par American Diabetes Association (ADA) et l'OMS. Actualise en fonction des données scientifiques récentes, celle du National Diabetes Data Group.

### 2.1 Diabète type 1 (DID : diabète insulino-dépendant)

Il correspond à la destruction de la cellule  $\beta$  aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types

- Le diabète de type 1 auto-immun au cours duquel la destruction des cellules  $\beta$  par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 B. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA

et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. Ici, la destruction des cellules  $\beta$  peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes). D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans.

- Le diabète de type 1 idiopathique correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable.

## 2.2 Diabète de type 2 (DIND : diabète non insulino-dépendant)

Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant et associe

- une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative,
- ou une diminution prédominante de l'insulinosécrétion associée ou non à une insulino-résistance.

Il est par ailleurs rappelé

- le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulino-résistance,
- la prédisposition familiale probablement d'origine génétique,
- le risque élevé de complications macro et microvasculaires,
- l'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité et sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les sujets hypertendus ou dyslipidémiques.

### - Les diabètes de type MODY

Ont été à juste titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires.

La catégorie des diabètes de la malnutrition est supprimée, la pancréatopathie fibrocalculeuse est classée parmi les diabètes pancréatiques.

### **2.3 Le diabète gestationnel**

L'absence de consensus demeure. American Diabetes Association (ADA) persiste à recommander une hyperglycémie provoquée par voie orale à 100 g de glucose selon le test d'O'Sullivan après dépistage à l'aide d'une charge de 50 g. L'OMS recommande une hyperglycémie provoquée par voie orale classique à 75 g de glucose avec prélèvements à jeun et à 2 h. Chez les patientes qui présentent des niveaux glycémiques de type diabète ou intolérance au glucose, on portera le diagnostic de diabète sucré gestationnel. Une hyperglycémie provoquée par voie orale de contrôle devra être pratiquée 6 semaines au moins après l'accouchement. Un dépistage sélectif du diabète gestationnel est recommandé plutôt qu'une recherche systématique. (Drouin et al, 1999)

### **3. Critères de diagnostic**

Le diabète sucré est affirmé sur une valeur de glycémie à jeun supérieure à 1.26g/l (7mmol/L) à deux reprises.

Le dosage d'hémoglobine glyquée (HbG), capital pour la surveillance de l'équilibre d'un diabète, ne peut se substituer à celui de la glycémie pour le diagnostic de diabète.

Le diabète peut aussi être diagnostiqué :

- Sur une valeur de glycémie supérieure à 2 g/l (11.1mmol/L) 2 heures après prise orale de 75g de glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale. Rarement pratiquée actuellement)
- Sur une glycémie supérieure à 2g/l quelle que soit l'heure. S'il existe des symptômes de diabète.

Le diabète gestationnel est affirmé chez une femme enceinte si au cours d'une hyperglycémie provoquée orale réalisée avec 100 g de glucose. Administrés le matin après un jeûne de 8 à 14 heures. Sans restriction alimentaire préalable au moins deux valeurs des glycémies (mesurées sur plasma veineux) sont supérieures aux chiffres suivants :

- Temps 0 : 0.95g/l (5.3 mmol/l).
- 1 heure : 1.8g/l (10.1 mmol/l).
- 2 heures : 1.55 g/l (8.7 mmol/l).
- 3 heures : 1.40g/l (7.8 mmol/l). (**Maunand**, 2002)

## 4. Anatomie du pancréas

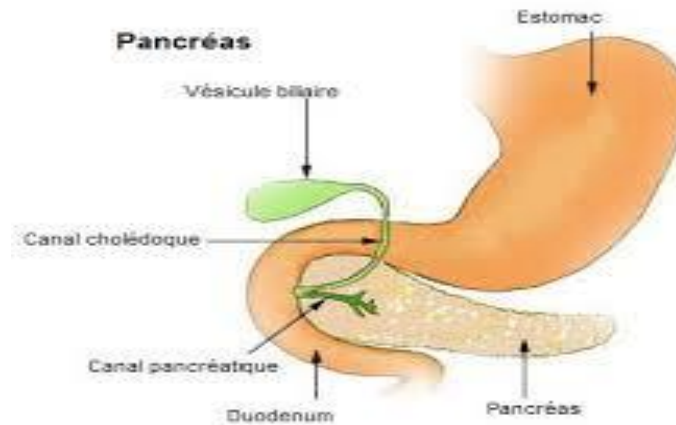
Le pancréas est une glande mixte de forme allongée mesurant environ 15 cm de long par 4 cm de large et 2 cm d'épaisseur. Il est situé derrière l'estomac allant du duodénum à la rate, traversant horizontalement la cavité abdominale. Le pancréas a trois parties :

- La tête adhère au cadre duodénal.
- Corps
- Queue : proche de la rate.

Le pancréas est constituée de deux types de cellules spécialisées dont certaines contribuent à la fonction digestive exocrine (vers le milieu extérieur) en produisant des enzymes digestives déversées dans le duodénum alors que d'autres contribuent à la fonction endocrine en produisant des hormones comme l'insuline déversées dans le sang (milieu intérieur). C'est pour cette raison qu'on dit que le pancréas est une glande mixte à savoir à la fois exocrine et endocrine.

La portion exocrine est directement impliquée dans les processus de la digestion. En effet, certaines cellules pancréatiques (cellules acineuses) regroupées en grappes fabriquent des enzymes digestives responsables de la digestion des protéines, des triglycérides et des glucides alimentaires qu'elles déversent dans de petits canaux. Ces canaux sont eux-mêmes bordés par des cellules (cellules tubulaires aussi appelées canaliculaires) qui produisent une solution alcaline, les ions bicarbonates. Ces deux types de sécrétions, bicarbonates et enzymes digestifs, forment le suc pancréatique.

La partie endocrine est constituée par les îlots de Langerhans dispersés au milieu de l'acinus. (**Anonyme 4**, 2017)



**Fig. n° 1 : coupe dans le pancréas**

Source :

<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTgNikUrVNq99kvCY8r-Jq0XN8aBbNpJh3Q3tj8aDQXjqwfLaffRg>

## 5. Les phénomènes métaboliques

### 5.1 Les principaux flux de glucose au sein de l'organisme

La principale source de glucose de l'organisme est constituée par les sucres de l'alimentation, notamment des polysides comme l'amidon, polymère de glucose. Les polysides sont hydrolysés dans l'intestin et les molécules de glucose qui en résultent sont absorbées et passent dans le sang.

Le sang provenant de l'intestin est dirigé vers le foie qui capte le glucose et l'utilise pour synthétiser un polymère de réserve. Le glycogène. C'est la glycogénogenèse. Inversement, en cas de besoin. Le foie hydrolyse le glycogène et libère du glucose dans le sang. C'est la glycogénolyse. Enfin, le foie peut aussi synthétiser du glucose à partir de substrats non glucidiques (acide aminés, glycérol). C'est la néoglucogenèse.

Le glucose fourni par le foie est consommé par les cellules proportionnellement à leur activité. Le simple maintien du métabolisme basal nécessite une consommation minimale de glucose. Mais les diverses activités de l'organisme. En particulier l'activité musculaire. En consommant de grandes quantités. En définitive, l'organisme doit maintenir une concentration stable de glucose alors que les apports (repas) comme la consommation (activités diverses) sont extrêmement irréguliers. (Anonyme 5, 2016)

## 5.2 Les réserves énergétiques

La forme la plus importante quantitativement constituée par les tissus adipeux les graisses de ce tissu sont des triglycérides. Formés à partir des acides gras libres circulants, mais aussi à partir du glucose qui fournit :

- De l'acetyl co-enzyme A. précurseur d'acide gras.
- De l'alpha glycérophosphate. Précurseur du glycérol. Précurseur des triglycérides.

L'autre forme de stockage est le glycogène. Forme de réserve du glucose : on le trouve dans le foie et dans les muscles :

- Le glycogène musculaire a un rôle de réserve purement local (les réserves de glycogène musculaire sont d'environ 350g)
- Le glycogène hépatique, au contraire, fournit le glucose à tout l'organisme, c'est ce qu'on appelle la fonction de glycogénique du foie. Mais les réserves du foie en glycogène sont faibles (environ 150g). elles doivent être sans cesse renouvelées. c'est la néoglycogénèse qui se produit essentiellement à partir des protides. Chez une personne normale à jeun, la néoglycogénèse permet la synthèse de 140g de glucose par jour.

Les acides aminés apportés par l'alimentation sont incorporés aux tissus. Essentiellement dans les muscles, sous forme de protéines. Ils entrent dans la structure des tissus et ne constituent pas à proprement parler une forme de stockage. Ils peuvent être utilisés en cas de jeûne prolongé.

En dehors des repas, les combustibles énergétiques vont être libérés selon les besoins, car 24h/24, il faut un apport énergétique aux cellules. (Maunand, 2002)

## 6. Mécanismes de régulation de la glycémie

Les îlots de Langerhans qui constituent les régions endocrines du pancréas, sécrètent dans le sang deux hormones protéiques aux actions antagonistes : l'insuline, sécrétée par les cellules  $\beta$ , et le glucagon, sécrété par les cellules alpha. Ces hormones agissent sur les cellules munies des récepteurs spécifiques, notamment au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux, importants consommateurs de glucose.

L'insuline favorise la consommation cellulaire du glucose. Elle active les enzymes de la glycogénogenèse dans les cellules hépatiques et musculaires, et celles de la lipogenèse dans le tissu adipeux. Inversement, elle inhibe les enzymes de la glycogénolyse.

Cette hormone a donc une action hypoglycémiant et c'est la seule dans ce cas. Le glucagon, lui, est justement une hormone hyperglycémiant (il n'est pas le seul : glucocorticoïdes, adrénaline, etc.). Il agit uniquement sur le foie où il active la glycogénolyse et la libération de glucose.

La sécrétion des hormones pancréatiques dépende de la glycémie. Les cellules du pancréas endocrines sont en effet sensibles au glucose sanguin et ajustent la production des hormones en conséquence. A jeûne, le glucagon prédomine et le foie libère le glucose nécessaire au fonctionnement de l'organisme. Si la glycémie diminue, en cas d'exercice physique par exemple, la sécrétion de glucagon est activée et le foie libère davantage de glucose. Au moment de repas, l'augmentation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline et le foie stock le glucose en excès.

Par le jeu de ces deux actions antagonistes sur les effecteurs, la glycémie est maintenue autour de  $1\text{g.l}^{-1}$ . L'homéostat glycémique constitue un modèle de boucle de rétroaction négative (toute variation de la valeur de consigne déclenche en retour action de sens opposé qui la corrige). (**Anonyme 6**, 2016)

Le foie est responsable de 20 % de la dépense énergétique totale de repos. De plus, le foie possède la totalité de l'équipement enzymatique lui permettant d'effectuer la synthèse de glucose à partir de nombreux précurseurs, acides aminés (alanine, glutamine) ou hydrates de carbone (glycérol, fructose, sorbitol) et sa libération du fait de l'existence d'une activité glucose 6-phosphatase. Pour les macronutriments, la capacité de stockage concerne principalement le glycogène. (**Xavier**, 1999)

Le glucose, une fois absorbée par la membrane de la cellule hépatique est transformé en glucose-6-phosphate par une glucokinase. Le glucose est alors stocké sous forme de glycogène. Le métabolisme du glycogène est assuré par deux enzymes, la phospho-glucomutase et le glycogène synthétase intervenant respectivement dans la dégradation et la synthèse du glycogène. Ces deux enzymes agissent par l'intermédiaire des mécanismes qui sont sous la dépendance des variations AMP cyclique cellulaire. Le glucagon, hormone peptidique synthétisée par les cellules  $\alpha$  pancréatiques, qui est une hormone hyperglycémiant. C'est un facteur antagoniste de l'insuline. Cette hormone agit en stimulant la glycogénolyse hépatique, et les catécholamines surtout l'adrénaline la stimulent également par le biais d'une adénylcyclase qui augmente la concentration d'AMP cyclique. Par contre l'insuline inhibe ce processus. La néoglucogénèse produit à partir des substrats non glucidiques : les lactates, le glycérol et les acides aminés. Elle est



et les apports exogènes doit être dynamique afin de permettre une régulation précise de l'homéostasie énergétique. (Masseboeuf, 2010)

## 6.1 Etude analytique de la régulation hormonale

### 6.1.1 Les phénomènes énergétiques sont sous contrôle hormonale

L'une des hormones est anabolisante : le glucagon et, plus accessoirement, les catécholamines, l'hormone de croissance, le cortisol.

#### a. L'insuline

Elle agit au niveau des tissus périphériques et au niveau du foie

##### - Au niveau des tissus périphériques :

- Elle a une action sur le métabolisme glucidique. Lipidique et protidique :
- Elle augmente la perméabilité cellulaire au glucose pour la plupart des cellules. En particulier celles des muscles et du tissu adipeux (par contre, ce qui les protège en cas de carence insulinaire). Elle augmente ainsi :
  - La captation du glucose au niveau des muscles et son stockage sous forme de glycogène (glycogénèse).
  - La captation du glucose au niveau du tissu adipeux, où il est transformé en résidus incorporés aux triglycérides.
- Elle a une action anti-lipolytique très importante au niveau du tissu adipeux
- Elle augmente la captation des acides aminés au niveau des muscles et la synthèse protéique
- Elle augmente l'utilisation périphérique des corps cétoniques éventuellement produits par le foie.

##### - Au niveau du foie :

- Augmente la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène.
- Freine la néoglycogénèse et la glycogénolyse hépatique
- Freine la cétonogenèse.

Si l'on considère dans son ensemble le rôle énergétique de l'insuline, on peut dire que :

- C'est une hormone anticatabolisante freinant la lipolyse et la glycogénolyse.
- C'est une hormone anabolisante qui permet la mise en réserve des substances énergétiques.

Si l'on considère son action sur la concentration des substances énergétiques dans le milieu extracellulaire :

- Elle augmente la sortie du glucose du milieu extracellulaire et freine son entrée dans celui-ci : elle est donc hypoglycémiant
- Elle freine également l'entrée des acides gras libres (AGL) et des corps cétonique dans le milieu extracellulaire et accélère leur sortie.

Mais, au moment des repas, sa sécrétion est anticipée, avant même l'évaluation de la glycémie, par un double mécanisme, hormonal et nerveux

- Hormonal : sécrétion des hormones gastro-intestinales (gastrine, sécrétine, cytokinine, pancréozymine, entéroglucagon)
- Nerveux : stimulation directe des cellules  $\beta$  par le système nerveux végétative.

## b. Le glucagon

Comme l'insuline, son action sur les tissus périphériques et sur le foie

- Au niveau des tissus périphériques

Le glucagon a un rôle lipolytique permettant la mobilisation des acides gras libres.

- Au niveau du foie

Il augmente la néoglucogénèse, la glycogénolyse et la cétoxygénèse le glucagon est donc une hormone catabolisante, lipolytique et glycogénolytique.

Favorisant l'entrée des combustibles énergétiques dans le milieu extracellulaire. Il a un rôle vital dans le maintien de la production énergétique hépatique dans les périodes inter-prandiales.

Sa sécrétion est stimulée :

- Par l'hypoglycémie ou, plutôt, par la baisse de la concentration glucosée à l'intérieur des cellules alpha.
- Par les acides aminés.

## b. La somatostatine

Elle freine la mobilité intestinale. La sécrétion des hormones gastro-intestinales, de l'insuline et du glucagon. Elle a un rôle d'amortisseur. Evitant les variations brutales de la glycémie.

## c. Interrelation insuline-glucagon

Il faut noter les interrelations entre insuline et glucagon, le glucagon stimule la sécrétion insulinaire : ainsi, lors d'un repas mixte, le glucagon sécrété grâce aux acides aminés, augmente certes la production hépatique du glucose, mais il n'y a pas d'hyperglycémie, car il stimule l'insulino-sécrétion et le glucose libéré est stocké dans les cellules.

- L'insuline freine la sécrétion de glucagon : ainsi, lors d'une charge en glucose, il n'y a pas hyperglycémie, à la fois par augmentation de la captation périphérique du glucose (en raison de la sécrétion anticipée d'insuline), et par diminution de sa production hépatique (en raison de la baisse du glucagon). (Maunand, 2002)

### 6.1.2 Les autres hormones

Elles ont un rôle complémentaire de mobilisation énergétique lors d'un stress :

- Les catécholamines, sécrétées par la médullosurrénale et les terminaisons nerveuses sympathiques, freinent la sécrétion d'insuline, activent celle du glucagon et stimulent directement la lipolyse, la protéolyse, la néoglycogénèse et la glycogénolyse hépatique.
- Le cortisol diminue la captation cellulaire du glucose et stimule sa production hépatique.
- L'hormone de croissance produit le même effet (Maunand, 2002)

### 6.2 Etude synthétique de la régulation hormonale

L'insuline et le glucagon sont des hormones de base indispensables, La direction et le degré des flux énergétiques dépendent de la concentration relative de ces deux hormones antagonistes leur rapport I/G (insuline/glucagon) détermine le sens des réactions métaboliques de l'organisme.

Considéré sous l'angle énergétique, le nycthémère comporte alternativement des périodes prandiales et des périodes de jeûne. Au cours des première, le taux d'insuline est élevé, celui de glucagon est bas, c'est l'inverse au cours des deuxième.

Dans les périodes prandiales, le rapport I/G est élevé. C'est une période anabolique. Il est en effet nécessaire de stocker les matériaux énergétiques, tout en évitant l'hyperglycémie. Ce but est atteint grâce à la sécrétion accrue d'insuline pendant l'absorption intestinale du glucose, grâce aux hormones gastro-intestinales et au système nerveux.

En ce qui concerne le glucagon, le degré de sa sécrétion dépend de l'importance relative des nutriments ingérés. Un repas très riche en glucides freine la sécrétion de glucagon, ce qui favorise le stockage du glucose et évite l'hyperglycémie (en freinant la néoglycogénèse et la glycogénolyse). Si le repas est, au contraire, riche en protides et pauvre en glucides, la sécrétion de glucagon va être importante. Cela permet à la fois d'augmenter la néoglycogénèse à partir des acides aminés ingérés, d'augmenter aussi la glycogénolyse, tandis, que par ailleurs, le glucagon stimule la sécrétion insulinique qui permet le stockage de ce néo-glucose.

Dans les périodes de jeûne, La sécrétion insulinaire est freinée, celle du glucagon augmentée, le rapport I/G est bas. C'est une période catabolique qui permet de fournir aux tissus des substrats énergétique mis en réserve. Le foie et le glucagon, jouent un rôle de premier plan, en fournissant au milieu intérieur le glucose et les Acides Gras libres (AGL).

La priorité doit être donnée aux besoins énergétiques du tissu le plus vitale, le cerveau, pour qui le glucose est normalement la seule source d'énergie.

Ces besoins sont assurés en cas de jeûne de courte durée par la production hépatique de glucose, grâce au glucagon, glucose élaboré à partir des acides aminés libérés par les muscles (néoglucogenèse provenant de la protéolyse). Le glucagon contrôle pour les deux tiers environ la production hépatique basale de glucose. Evaluée chez l'homme à 10 g/h. lorsque le jeûne est prolongé, on risque une fonte musculaire, l'organisme va s'adapter, le cerveau devenant capable d'utiliser les corps cétoniques produit par le foie grâce au glucagon.

- Dans ces périodes de jeûne, l'insulinémie est basse, mais elle n'est pas nulle. Son taux bas empêche la captation du glucose par les organes de mise en réserve (muscle, tissu adipeux, foie). Mais la persistance d'une certaine concentration freine la libération a des substrats énergétiques à partir des tissus périphériques (des acides aminés, des cellules musculaires, des acides gras, des adipocytes). Et le maintient à un taux raisonnable. Par ailleurs, elle empêche une cétogenèse excessive au niveau du foie. Enfin, les corps cétoniques produits stimulent la sécrétion insulinaire. Freinant ainsi leur propre production. C'est ce caractère raisonnable et adapté de la libération des substrats énergétiques qui sera perdu dans l'acidocétose diabétique. (Maunand, 2002)

## 6.2.1 Les autres hormones

Ce sont les catécholamines, le cortisol et l'hormone de croissance. Elles interviennent en cas de crise pour assurer l'homéostasie glucidique : effort musculaire intense, traumatisme sévère, jeûne prolongé, hypoglycémie.

La lutte contre l'hypoglycémie fait intervenir plusieurs facteurs :

- La diminution de l'insulinosécrétion.

- La libération des hormones hyperglycémiantes ; essentiellement le glucagon, mais aussi les catécholamines et, de façon retardée, le cortisol et l'hormone de croissance (GH). (Maunand, 2002)

## A. Diabète type 1

Le diabète type 1, maladie auto-immune spécifique des cellules  $\beta$ -pancréatiques, est un concept qui a à peine 40 ans.

Dans les années soixante-dix, la découverte de nouveaux marqueurs comme les anticorps anti-ilots de Langerhans détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ont permis un classement nosographique de cette forme de diabète et son appellation actuelle de diabète de type 1. La maladie pouvait être rattachée à la famille des maladies auto-immunes spécifiques d'organe. (Violettes, 2010)

### 1. Définition

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID), il est dû à l'arrêt de production de l'hormone "insuline" par le pancréas. Il représente 10 % des cas de diabète. Le diabète de type 1 apparaît le plus souvent chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Selon l'Institut national de veille sanitaire (INVS), actuellement en France, la fréquence du diabète de type 1 est de 13,5 pour 100 000 enfants et adolescents de moins de quinze ans. Elle est en augmentation régulière depuis 20 ans (+ 3,7 % par an). (ameli-sante, 2017)

On distingue deux facteurs :

- facteurs génétiques (ex : les sujets possédant les phénotypes HLA DR3 et DR4 ont un risque relatif important de développer un diabète de type 1)
- facteurs environnementaux : une infection virale jouerait un rôle dans l'induction de la maladie. (Anonyme 7, 2013)

## 2. Symptômes du diabète de type 1

Les symptômes du diabète de type 1 sont sensiblement les mêmes que ceux du diabète de type 2, cependant ils sont bien intenses. On constate :

### 2.1 Symptômes Majeurs :

- Polyurie
- Polydipsie
- Polyphagie
- Perte de poids
- Fatigue
- Acidocétose

### 2.2 Symptômes Mineurs :

- Crampes
- Constipation
- Vision floue
- Candidose
- Infections cutanées

### 2.3 Caractéristiques cliniques et biologiques :

- Début bruyant avant 35 ans
- Hyperglycémie sévère
- Cétonurie
- PH < 7,35
- Taux plasmatiques de peptide C faibles ou nuls
- Anticorps anti ilots (ICA)
- Auto anticorps anti insuline IAA
- Anticorps anti GAD
- Anticorps anti IA2
- ZNT8 : anticorps anti transporteur de zinc (**Anonyme 8, 2015**)

## 3. Facteur d'environnement, auto-immunité et diabète de type 1

La concordance imparfaite du diabète de type 1 au sein des paires de jumeaux monozygotes suggère fortement que certains facteurs viennent se surimposer au patrimoine génétique pour déclencher la maladie. Il y'a bien dans notre environnement un ou des facteurs qui favorisent le diabète. Cette poussée de l'environnement est caractérisée par

un âge de survenue plus précoce et un émoussement du lien avec molécule HLA. Cette évolution demeure mystérieuse. On ne peut que rappeler les hypothèses qui ont été proposées et leurs argumentaires.

Les trois hypothèses principales tiennent :

- a. à des changements de la sensibilité à l'insuline liés à l'obésité.
- b. à une amélioration des conditions d'hygiène altérant l'éducation du système immunitaire.
- c. ou enfin à la présence de virus diabéto-gène dans l'environnement.

L'augmentation générale du poids peut augmenter le niveau d'insulinorésistance et favoriser indirectement le diabète. Les tentes de cette hypothèse citée, pourraient favoriser les deux formes de diabète, type 1 et type 2. Les cellules  $\beta$  soumises à une sur demande liée à la résistance des tissus périphériques à l'hormone doivent répondre par une sécrétion accrue. Si ces cellules sont incapables de s'adapter, elles peuvent activer un phénomène de stress endoplasmique qui conduit à une perte cellulaire (diabète de type 2) et à une stimulation du système immunitaire par les auto-antigènes libérés chez des sujets prédisposés (diabète de type 1).

La deuxième hypothèse est portée par la théorie hygiéniste. Les conditions de vie qui sont celles des pays développés ont conduit par l'hygiène, les soins et les vaccinations à une diminution substantielle de l'exposition des individus dans leur jeune âge à de nombreux agents pathogènes, virus microbes et parasites. Cette protection peut altérer l'éducation du système immunitaire qui a besoin de ces multiples challenges pour formater et contrôler ses modes de réponse sur des données expérimentales et épidémiologiques. Chez la souris non diabétique non obèse (NOD), un élevage « sale » à fort risque d'infection fait diminuer de manière drastique la prévalence du diabète alors qu'un élevage « propre » dans les conditions « germ free » restaure le risque de diabète dans la souche. Un autre argument est représenté par l'existence d'un gradient nord-sud en Europe de l'incidence de diabète de type 1 où les pays scandinaves qui ont plus investi dans l'hygiène et la médecine préventive seraient les plus exposés à la maladie. Cependant, l'exception de la Sardaigne, pays méditerranéen à forte prévalence de diabète de type 1, est difficile à concilier avec cette théorie.

Les virus soupçonnés chez l'homme appartiennent essentiellement aux *picorna* virus avec en particulier les entérovirus. Il excite un biais dans l'incidence mensuelle de nouveau cas de diabète de type 1 qui suit d'assez près des infections saisonnières, avec deux pics en fin d'automne et fin de printemps. Des données séro-épidémiologiques ont aussi montré que les diabétiques présentaient au diagnostic une prévalence accrue de sérologies positives dirigées contre les virus *coxsackie* B. En fait, l'existence d'une longue phase infra-clinique marquée par une réponse immunologique suggère que ces constatations traduisent plutôt le rôle précipitant du début clinique de ces infections. Il n'est pas impossible toutefois que des virus persistants soient en cause. En Finlande, il a ainsi été noté une association étroite entre l'infection à entérovirus marquée par la détection d'ARN de *picornavirus* et le développement d'auto-anticorps chez des sujets à risque certaines infections conditionnantes pourraient survenir très précocement comme pendant la période de vie intra-utérine.

D'autres facteurs ont été aussi envisagés et demeurent discutés comme l'introduction précoce du lait de vache, ou de gluten du blé, la consommation de produits riches en dérivés nitrés, une insuffisance d'apport en vitamine D, etc. le rôle de stress semble enfin plus précipitant que causal. (Violettes, 2010)

#### 4. La physiopathologie de diabète type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline. Ce cadre inclut le diabète dit de type 1 lent, dont l'évolution vers l'insulinopénie complète est très étalée dans le temps. (Il existe une forme beaucoup moins fréquente, dont le cadre nosologique est imprécis, appelée diabète de type 1 non auto-immun, touchant particulièrement les sujets noirs originaires de l'Afrique sus-saharienne).

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules  $\beta$  ont été détruites.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposant
- des facteurs déclenchant
- le développement du processus auto-immun

### 4.1 Facteurs génétiques prédisposant

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type I est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes. La région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, dans le CMH qui comprend les gènes HLA. Elle intervient pour 40% de l'ensemble du risque génétique. La région promotrice du gène de l'insuline (IDDM2) contribue pour 10% à ce risque.

En ce qui concerne le système HLA, 90 à 95% des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4. Les sujets hétérozygotes DR3/DR4 ont 50 fois plus de risques de développer un diabète que la population générale.

D'autres allèles comme DR15 semblent au contraire "protecteurs" vis-à-vis du diabète de type I.

Cependant, ces facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immun, seuls 10% des cas de diabète de type 1 sont familiaux, et le taux de concordance entre jumeaux n'est « que » de 50%. Ceci implique que d'autres facteurs doivent se surajouter aux facteurs génétiques.

### 4.2 Facteurs environnementaux initiant le processus auto-immun

Des facteurs environnementaux pourraient être impliqués dans la mise en route du processus auto-immun. Nombreux sont évoqués, aucun n'est absolument prouvé : (Gourdy et al, 2008)

#### 4.2.1 Infection virale (virus de la rubéole, CMV, virus ourlien, *coxsackie*)

Les mécanismes par lesquels de tels virus pourraient participer à la diabétogénèse, sont la libération d'auto-antigène par la lyse de cellule  $\beta$  infectées, un mimétisme moléculaire (analogie structurales connues de GAD avec le virus de la rubéole, avec une séquence P2-C des virus *coxsackie* B ou encore avec une protéine de capsid des rétrovirus), une modification du profil cytokinique vers une réponse Th1 ou une simple stimulation polyclonale. (Anonyme 9, 2017)

## 4.2.2 facteurs diététiques

Introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né.

## 4.2.3 facteurs toxiques

Il ne faut pas les confondre avec les facteurs déclenchant immédiats de l'hyperglycémie révélatrice du diabète : facteurs émotionnels (choc affectif), pathologie intercurrente (grippe), retrouvés dans les semaines précédant la découverte de la maladie. Il s'agit alors d'un facteur de "décompensation", révélateur de la maladie, mais pas d'un facteur déclenchant le processus auto-immun, celui-ci étant probablement en cours depuis plusieurs mois voire plusieurs années.

## **4.3 le processus auto-immun**

Il a pour cible les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.

L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules  $\beta$  des lymphocytes T8 cytotoxiques. Le rôle des auto-Ac dans la destruction des cellules  $\beta$  semble être secondaire.

Le processus auto-immun dans le diabète de type 1 s'accompagne de l'apparition d'auto-Anticorps : au moins un des auto-anticorps témoins circulants est détectable dans 85 % des cas :

### 4.3.1 Auto-anticorps anti-cellules des îlots ICA

Ils sont très spécifiques du diabète de type I et sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients.

### 4.3.2 Auto-anticorps anti-insuline

Ils sont présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4.

#### 4.3.3 Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique

Anti-GAD Présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente.

#### 4.3.4 Auto-anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence de la maladie clinique.

Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète.

D'autres maladies auto-immunes sont fréquemment associées au diabète de type 1, avec présence d'auto-anticorps spécifiques d'organes (15%). (Gourdy et al, 2008)

#### ➤ **Mécanisme de lyse des cellules $\beta$**

La disparition des cellules productrices d'insuline fait intervenir sans doute des phénomènes de nécrose et d'apoptose induits par les immunocytes sans que la place de l'une ou de l'autre soit réellement connue. La lyse des cellules  $\beta$  du pancréas passe probablement mais non exclusivement par l'action cytotoxique des lymphocytes T CD8+ même si l'on décrit des CD4+ cytotoxiques. Les lymphocytes CD8+ sont capables de lyser les cellules cibles par contact directe et relargage de perforine ou de sérine- estérases. Le signal de mort cellulaire peut aussi faire intervenir le ligand de Fas présent sur ces lymphocytes activés et Fas (CD95) exprimés par les cellules  $\beta$  quand elles sont exposées à un orage cytokinique (INF, TNF, IL-1) ou à l'oxyde nitrique NO. Des cytokines comme l'interleukine 1, l'INF ou le TFN seuls ou en association peuvent aussi participer à l'apoptose des cellules productrices d'insuline en activant la NO-synthase inductible. L'expression de Fas et d'INF dans les ilots de patients diabétiques semble confirme ces pistes. (Violettes, 2010)

## **4. Prise en charge thérapeutique**

### **4.1 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie**

4.1.1 L'éducation thérapeutique comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient diabétique : intelligibilité de soi et de sa maladie, maîtrise des gestes techniques d'auto-surveillance et d'auto-traitement, compétence d'autodiagnostic, d'autogestion d'une crise, d'autoadaptation de son cadre et de son mode de vie à la maladie, d'autoadaptation à une modification des conditions de vie, à l'évolution des thérapeutiques, résultats des dépistages des complications,

planification des prochains dépistages. La reconnaissance des signes précoces d'hypoglycémie et d'acidocétose est une partie essentielle du programme d'éducation.

4.1.2 Adaptation du mode de vie La lutte active contre la sédentarité et la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète.

## **4.2 Traitements pharmacologiques**

### **4.2.1 Traitement pharmacologique du contrôle glycémique**

Les patients diabétiques de type 1 sont traités par insuline. L'autosurveillance glycémique est systématique, pluriquotidienne.

### **4.2.2 Autres traitements pharmacologiques**

#### ✓ Contrôle lipidique

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des facteurs de risque présents. Il doit être poursuivi le plus longtemps possible. En cas d'échec, le traitement diététique est complété par la prescription d'une statine. En cas d'intolérance aux statines ou d'hyper-triglycéridémie exclusive, la prescription d'un fibrate apparaît rationnelle.

#### ✓ Contrôle de la pression artérielle

Application de mesures hygiéno-diététiques et association à un antihypertenseur en cas d'échec (cinq classes : bêtabloquant cardioselectif, diurétique thiazidique, IEC, ARA 2, inhibiteur calcique). Après échec de la monothérapie, bithérapie, puis trithérapie.

#### ✓ Contrôle du poids

L'application de mesures hygiéno-diététiques est systématique.

#### ✓ Sevrage tabagique

- La première étape apporte des informations sur les risques liés au tabagisme.
- La deuxième étape évalue la dépendance vis-à-vis de la nicotine (test de Fagerström).
- La troisième étape consiste en l'arrêt du tabac

Il est nécessaire d'anticiper les risques de déséquilibre du diabète secondaires à une polyphagie réactionnelle et une modification transitoire de la sensibilité à l'insuline.

#### **4.2.3 Traitement des infections**

Les infections de tous ordres survenant chez les diabétiques doivent être prises en charge en raison de leur gravité particulière sur ce terrain.

#### **4.2.4 Vaccination**

Vaccinations contre la grippe et le pneumocoque. (**Haute autorité de santé**, 2007)

## **B. Diabète type 2**

Le diabète sucré de type 2 est, comme la plupart des maladies, une affection qui dépende à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces derniers, deux sont au premier plan : l'âge et les états de surcharge pondérale. Le vieillissement des populations et la progression inexorable du surpoids et de l'obésité dans tout les pays du monde ont déjà conduit à une « épidémie » de diabète sucré. (**Monnier et al**, 2014)

### **1. Définition**

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Le diabète de type 2 représente 90% des diabètes rencontrés dans le monde. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité.

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes.

Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais aussi chez l'enfant. (**Organisation mondiale de santé**, 2016)

### **2. Epidémiologie**

L'Algérie connaît une transition épidémiologique caractérisée par le vieillissement de sa population. La première enquête algérienne sur le diabète du sujet âgé, réalisée en 2012, à Sidi Bel-Abbes (Algérie), et ayant concerné 393 sujets âgés de 65 ans et plus, vivant

à domicile. Elle a permis d'estimer la prévalence du diabète à  $26,7 \pm 0,01\%$ , essentiellement des sujets atteints de diabète de type 2. Cette étude a également permis d'identifier les facteurs de risque cardiovasculaire et les syndromes gériatriques qui lui sont associés dans cette population de diabétiques. (Chami et al, 2015)

### **3. Les signes et les symptômes**

À ses débuts, le diabète de type 2 entraîne peu ou pas de symptômes. Il peut donc passer inaperçu durant plusieurs années. Certaines personnes peuvent toutefois présenter des symptômes causés par l'hyperglycémie, tels que :

- 2.1 Une envie fréquente d'uriner, surtout la nuit. Les reins produisent plus d'urine pour tenter d'éliminer le surplus de glucose dans le sang;
- 2.2 Une augmentation de la faim et de la soif, avec une sensation de bouche sèche;
- 2.3 Une somnolence excessive qui se remarque surtout après les repas;
- 2.4 Trouble de la vision
- 2.5 Des infections bactériennes ou à champignon plus fréquentes (infections urinaires, vaginites, etc.) (Anonyme 10, 2014)

### **4. La physiopathologie de diabète type 2**

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont L'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie.

#### **4.1 Le phénomène d'insulinorésistance**

L'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral. Elle se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique. En pratique clinique, la quantification du caractère androïde par des mesures anthropométriques simples (tour de taille, rapport tour de taille / tour de hanches) fournit une évaluation indirecte, mais fiable, du niveau d'insulinorésistance.

## ➤ Insulinorésistance périphérique

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2. L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle, succède à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

- anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.

- anomalie de la transmission post-réceptrice

Défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur.

L'insulinorésistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulino-dépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie post-prandiale. La correction de l'hyperglycémie permet d'améliorer, au moins partiellement cette situation d'insulinorésistance, ce qui signifie que l'hyperglycémie en elle-même accentue l'insulinorésistance.

## ➤ Insulinorésistance hépatique

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogénèse hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun. En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogénèse. Tout ceci concourt à faire augmenter la glycémie.

## **4.2 Anomalies de l'insulinosécrétion**

### ➤ Anomalies cinétiques et quantitatives

Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule bêta pancréatique. La réponse insulinique à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases :

- une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus

- une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie contemporaine. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule bêta est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par-

exemple). D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie.

## ➤ Anomalies qualitatives

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule bêta pancréatique à partir d'une pro-hormone nommée pro-insuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normo-glycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (pro-insuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Il existe chez tous les patients diabétiques de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales :

- a. la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%)
- b. l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%)

Le diabétique de type 2 présente donc de façon constante une insulino-pénie relative qui participe au développement de l'hyperglycémie. (**Gourdy et al, 2008**)

Le rôle du déficit de l'insulinosécrétion, ainsi que l'interface entre insulino-pénie et insulino-résistance jusqu'à là non élucidée, sont actuellement mieux compris. Chez des sujets sans prédisposition génétique à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulino-résistance est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale. En revanche, chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule  $\beta$  à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc. Ce mécanisme d'adaptation est appelé phénomène de compensation de l'insulino-résistance par la cellule  $\beta$ , et c'est sa défaillance qui est à l'origine du diabète de type 2. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité. (**Guillausseau et al, 2013**)

## **5. Facteur de risque**

Les causes du diabète de type 2 sont nombreuses et, dans bien des cas, c'est la combinaison de plusieurs facteurs qui déclenche l'apparition de la maladie. En voici des exemples :

- Le sexe : les hommes sont plus vulnérables que les femmes.
- L'âge : le risque augmente à mesure que l'on vieillit.
- Le surplus de poids.
- Le tour de taille élevé, soit la graisse accumulée autour de l'abdomen.
- Le niveau d'activité physique.
- Les habitudes alimentaires.
- L'hypertension artérielle.
- Des glycémies anormalement élevées dans le passé.
- Pour les femmes, avoir donné naissance à un bébé de plus de 4,1 kg.
- L'hérédité.
- L'origine ethnique : autochtone, africaine, asiatique, latino-américaine, etc.
- Le niveau de scolarité. (**Anonyme 11**, 2014)

## 6. Traitement

Les diabétiques peuvent espérer mener une vie active, autonome et dynamique sans aucune limitation. Il reste important de respecter certains principes de base, en particulier en ce qui concerne :

5.1 Un régime alimentaire approprié.

5.2 L'adoption d'un mode de vie actif.

5.3 La surveillance des glycémies capillaires.

Aucun traitement ne permet de guérir définitivement le diabète. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire. L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement, et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent prescrire un ou plusieurs des médicaments antidiabétiques, qui ont tous pour effet de diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler.

Exemples :

- La metformine

Son action permet de diminuer la résistance à l'insuline, ce qui aide l'organisme à utiliser plus efficacement le glucose, sans risque d'hypoglycémie. Elle favorise aussi la perte de poids.

- Les médicaments augmentant la sécrétion d'insuline

Ils stimulent directement la production d'insuline par le pancréas par différents mécanismes. Ils sont très efficaces pour contrôler la glycémie, mais avec le risque potentiel de causer des hypoglycémies.

- Les thiazolidinédiones

Une classe de médicaments qui améliore la glycémie en diminuant la résistance à l'insuline. (**Anonyme 12**, 2014)

## **II. La maladie d'Alzheimer**

### **1. Les maladies neurodégénératives**

Ces maladies se caractérisent par la destruction progressive d'une population ciblée et délimitée de cellules nerveuses. Cette mort neuronale est plus rapide que celle observée lors du vieillissement normal et intervient dans une région précise du système nerveux central. Il peut s'agir de zones du cortex associées aux fonctions intellectuelles et émotionnelles (maladie d'Alzheimer), ou de structures profondes du cerveau davantage impliquées dans la motricité (maladie de Parkinson, chorée de Huntington), du cervelet avec de l'incoordination et des troubles de l'équilibre (ataxie), mais aussi de la moelle épinière (sclérose latérale amyotrophique) ou des nerfs périphériques (maladie de Charcot-Marie-Tooth). Ces familles de maladies sont déjà fréquentes et risquent de le devenir encore plus compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie. (Anonyme 13, 2017)

### **2. La maladie d'Alzheimer**

On connaît la maladie d'Alzheimer depuis plus de 100 ans. C'est une maladie qui fait peur. En effet, les personnes qui en souffrent ont de plus en plus de problèmes dans leur vie quotidienne. Avec le temps, elles finissent par ne plus pouvoir rien faire par elles-mêmes. Elles meurent souvent sans même reconnaître leurs proches. La maladie d'Alzheimer est un drame qui touche les personnes atteintes ainsi que leur famille. La maladie d'Alzheimer touche surtout les personnes âgées. Aussi, comme les gens vivent plus longtemps qu'avant, ils ont de plus en plus de chances d'être atteints. (Landry et al, 2011)

### **3. Définition de la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une affection dégénérative du système nerveux central entraînant une perte progressive des fonctions cognitives, notamment de la mémoire, et des troubles comportementaux. La maladie a été décrite pour la première fois par le psychiatre et anatomopathologiste allemand, Aloïs Alzheimer en 1906, dans une publication décrivant les altérations anatomiques du cerveau d'une patiente de 51 ans, Auguste D. Depuis, les 26 recherches n'ont cessé de se développer et permettent

aujourd'hui de considérer la maladie d'Alzheimer comme la principale cause de démence chez la personne âgée.

### 3.1 Anatomopathologie

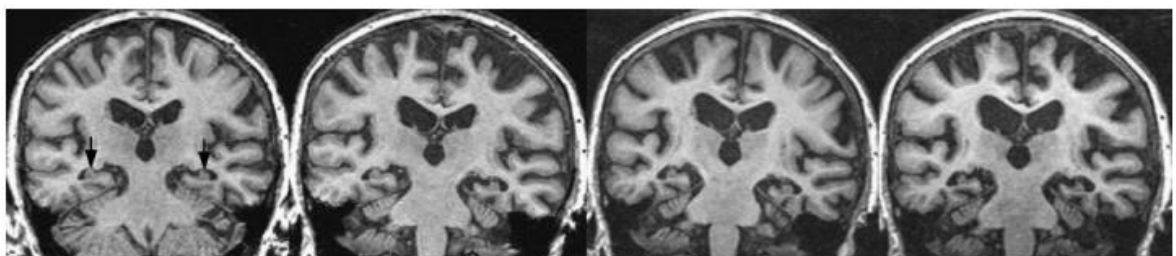
La maladie d'Alzheimer se caractérise sur le plan neuropathologique par la présence de deux types de lésions en quantité importante dans les régions hippocampiques et corticales associatives, à savoir la dégénérescence neurofibrillaire et la présence de plaques séniles. La dégénérescence neurofibrillaire est due aux paires de filaments en hélice, constitués d'amas de protéine tau, anormalement phosphorylées.

La dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex évolue de manière stéréotypée et hiérarchisée : elle débute tout d'abord dans la région hippocampique et s'étend progressivement vers le cortex temporal, puis dans les régions associatives (cortex préfrontal), et enfin dans l'ensemble du cortex.

Les plaques séniles représentent des dépôts au niveau central de substance amyloïde et sont constituées de fragments de dendrites et d'astrocytes dégénérés. Elles se forment dans l'ensemble du cortex cérébral de manière diffuse.

Ces deux types de lésions ont pour conséquence la destruction neuronale et entraînent la perte progressive des fonctions cognitives et de l'intégrité intellectuelle.

La maladie d'Alzheimer se caractérise également par une atrophie cérébrale importante et sur le plan neurobiologique par un déficit en acétylcholine dû à la destruction du noyau de Meynert et à la perte synaptique et neuronale. (LAPRE, 2010)



**Fig. n°3** : Progression de l'atrophie cérébrale au cours du temps chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer. D'après (saint-Aubert, 2012)

De gauche à droite sont présentées les images en séquence T1 d'exams d'imagerie par résonance magnétique, acquises annuellement. On note une atrophie hippocampique

et parahippocampique croissante ainsi qu'un élargissement des ventricules et des sillons corticaux au cours du temps. Les flèches noires pointent les hippocampes. D'après (Saint-Aubert, 2012)

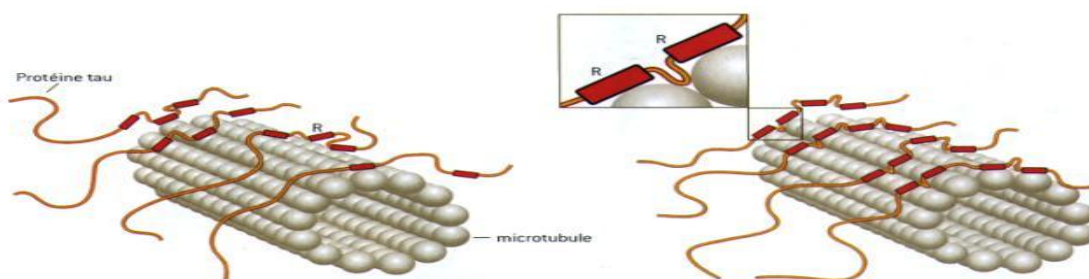
- **Plaques amyloïdes**

Elles correspondent à l'accumulation extracellulaire anormale du peptide amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ ) sous une forme à 42 acides aminés :  $A\beta_{42}$ . Cette protéine résulte d'un clivage anormal par des bêta-sécrétases et gamma-sécrétases d'une glycoprotéine membranaire, l'Amyloïd Precursor Protein (APP)

La forme  $A\beta_{42}$  du peptide est celle qui montre la plus grande propension à s'aggréger, formant ainsi les plaques amyloïdes. A noter qu'il existe une autre forme de peptide amyloïde, l' $A\beta_{40}$ , issu lui aussi du clivage de l'APP, et présent en faible proportion dans les plaques. Cette forme, non pathologique, est prédominante dans la charge amyloïde libre totale retrouvée dans le cerveau (environ 40% d' $A\beta_{40}$  contre 10% d' $A\beta_{42}$ ). L'amyloïde- $\beta$  sous forme diffuse est classiquement retrouvée dans le cerveau de sujets âgés sains ; en revanche, les plaques (« dense-core plaques ») sont, elles, un marqueur typique de la MA (Saint-Aubert, 2012)

- **Les protéines tau**

Les protéines tau sont les constituants majeurs des filaments pathologiques intra-neuronaux observés lors de la dégénérescence neurofibrillaire. Ces protéines tau sont alors agrégées et anormalement phosphorylées. Ils appartiennent à la famille des MAP (microtubule-associated proteins). Elles sont principalement neuronales et jouent un rôle dans la polymérisation des microtubules. (Buée et al, 2002)



**Fig. n°4:** liaison de protéine tau au microtubule, **Source :** <http://tpejujuso.e-monsite.com/medias/images/microtubules.jpg>, 2017

L'agrégation de la protéine tau dans les neurones démarre dans la région hippocampique, zone pivot impliquée dans la gestion de la mémoire. La dégénérescence neurofibrillaire se poursuit ensuite, comme une réaction en chaîne, dans les régions corticales associatives, puis dans l'ensemble du cortex cérébral. Elle se termine par la mort d'un grand nombre de 73 neurones, entraînant ainsi l'apparition des signes cliniques de perte de mémoire, puis de démence.

Toutefois un certain nombre de travaux récents a montré que la protéine tau aurait un rôle en amont de la cascade amyloïde (**Delacourte et al**, 2003). Buée et collaborateurs (2000) ont recensé plus de 20 maladies neurologiques avec démence dues directement ou indirectement à une pathologie de tau. De plus, Delacourte et collaborateurs ont montré, après quantification spatio-temporelle des deux lésions de la maladie d'Alzheimer, qu'une pathologie de tau peut exister en l'absence de dépôts amyloïdes dans le cortex entorhinal et l'hippocampe de patients non encore déments. A l'opposé, tous les cas présentant des dépôts amyloïdes développent au moins une pathologie légère de tau.

Le degré de phosphorylation de la protéine tau semble dépendre de l'équilibre entre plusieurs kinases et phosphatases. L'hyperphosphorylation de la protéine tau semble suffisante pour modifier ses propriétés fonctionnelles : elle diminue non seulement l'affinité de la protéine pour les microtubules mais il a aussi été montré que les isoformes phosphorylées se lient aux protéines tau normales au niveau de leur région de fixation aux microtubules, empêchant secondairement l'assemblage des microtubules. Cette co-agrégation de protéines tau-PHF (paires hélicoïdales de filaments) et de protéines tau normales provoque la formation d'amas fibrillaires. De plus, les protéines tau-PHF (paires hélicoïdales de filaments) s'agrègent aux MAP1 et 2 : la séquestration de ces protéines, comme celle de la protéine tau normale, inhibe leur capacité à promouvoir l'assemblage des microtubules. Cependant, d'autres facteurs pourraient être impliqués dans l'agrégation de ces protéines tau comme l'ubiquitinylation, la glycation et l'oxydation. (**Rametti**, 2006)

#### **4. Anatomie de cerveau**

Le cerveau constitue le centre de contrôle du corps humain, il gère tout ce que nous faisons. Que l'on soit en train de penser, de rêver, de faire du sport, ou même de dormir, le cerveau y prend part d'une façon ou d'une autre. C'est un exemple d'ingénierie organisée en différentes parties connectées entre elles de façon très spécifique. Chaque

partie du cerveau à des tâches particulières à réaliser, ce qui fait de lui un processeur ultime. Travaillant en tandem avec le reste du système nerveux, le cerveau reçoit et envoie des messages, permettant une communication ininterrompue entre le monde extérieur et le soi.

Le cerveau est constituée par :

### 4.1 L'encéphale

L'encéphale représente la partie majeure du cerveau humain et est associé à des fonctions supérieures comme le contrôle des comportements volontaires. Penser, percevoir, planifier, et comprendre un langage, toutes ces fonctions sont sous le contrôle des hémisphères cérébraux. Le télencéphale est divisé en deux hémisphères : l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. Ces derniers communiquent entre eux par un faisceau de fibres nerveuses appelé corps calleux.

### 4.2 Le cortex cérébral

À la surface de l'encéphale se trouve une couche de tissu cérébral appelé *cortex* cérébral. Cette structure est plus communément appelée matière grise en raison de sa couleur grise. L'apparence bosselée du cerveau humain est aussi due aux caractéristiques du cortex cérébral. En effet, plus des deux tiers du cortex est replié dans des circonvolutions, ce qui permet d'en accroître la surface et le nombre de cellules nerveuses.

La fonction du cortex cérébral peut être analysée en divisant le cortex de façon plus ou moins arbitraire en zones.

- Le lobe frontal est impliqué dans l'initiation et la coordination des mouvements, dans les tâches cognitives supérieures comme la résolution de problèmes, la pensée, la planification, bien d'autres aspects de la personnalité et de la formation des émotions.
- Le lobe pariétal intervient dans les processus sensoriels, l'attention et le langage. Une lésion du côté droit du lobe pariétal peut entraîner des troubles de l'orientation spatiale, même dans des lieux familiers. Si le côté gauche est lésé, les capacités à comprendre le langage parlé ou écrit peuvent être altérées.
- Le lobe occipital prend part dans l'information visuelle y compris dans la reconnaissance des formes et des couleurs.

- Le lobe temporal joue un rôle dans l'encodage des informations auditives et dans l'intégration des informations provenant des autres modalités sensorielles. Les neurobiologistes pensent également que le lobe temporal intervient dans la mémoire à court terme grâce à l'hippocampe et dans la mémoire des réponses émotionnelles via l'amygdale.

### 4.3 Le cerveau antérieur

Toutes ces structures forment le cerveau antérieur. Cette structure inclut également des noyaux cérébraux profondément enfouis sous le cortex : les ganglions de la base ; le thalamus et l'hypothalamus. Les noyaux gris centraux aident à la coordination des mouvements et dans les comportements liés à la récompense. Le thalamus joue un rôle de coordinateur des informations sensorielles allant au cortex ; l'hypothalamus, quant à lui, est le centre de contrôle de l'appétit, des comportements de défense et de reproduction, du cycle veille sommeil.

### 4.4 Le mésencéphale

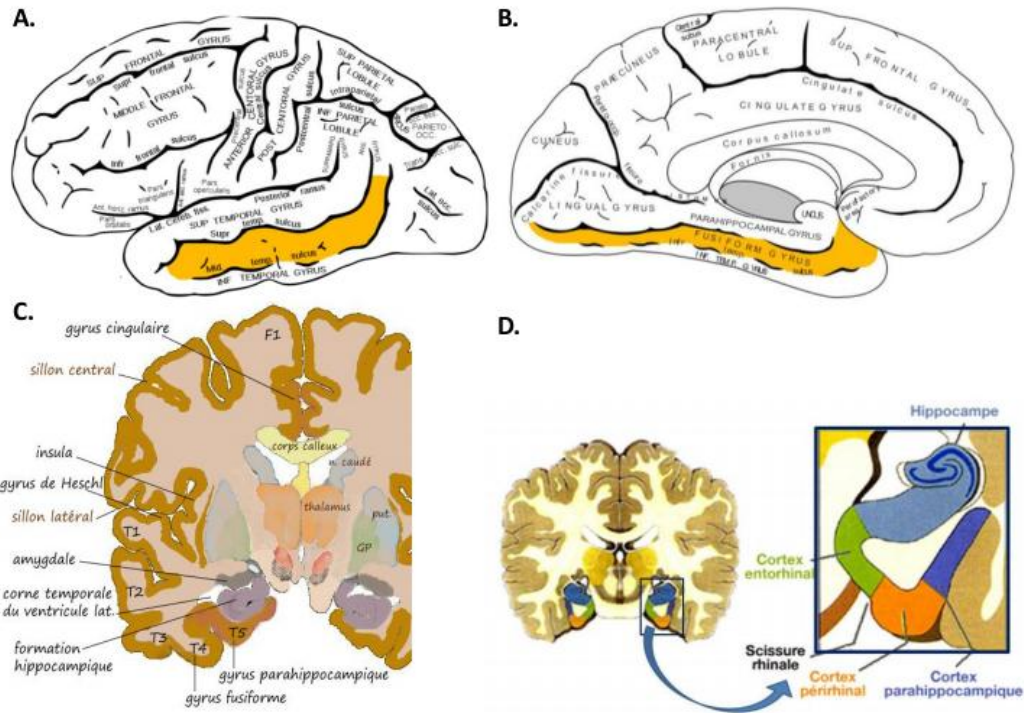
Le mésencéphale est constitué de deux paires de petits renflements appelés colliculus. Ces groupes de neurones jouent un rôle prépondérant dans les réflexes visuels et auditifs et dans le transfert de ces informations vers le thalamus. Le mésencéphale comprend également des îlots de neurones éparpillés dans le système nerveux central jouant un rôle important dans les mécanismes de récompense et dans l'humeur.

### 4.5 Le rhombencéphale

Le rhombencéphale comprend le Pons et le bulbe rachidien. Cette structure permet le contrôle du rythme respiratoire, de l'activité cardiaque et du niveau de glucose dans le sang.

### 4.6 Le cervelet

Une autre partie du rhombencéphale, nommée cervelet, contient également deux hémisphères. Cette structure intervient dans le contrôle des mouvements et dans des processus cognitifs qui nécessitent une coordination. Il joue un rôle important dans les apprentissages pavloviens. (**Anonyme 14**, 2016)



**Fig. n°5 : Anatomie du lobe temporal.**

A. Vue sagittale de la face latérale du lobe temporal. La structure en orange est le gyrus temporal moyen. B. Vue sagittale du lobe temporal médian (face interne du lobe temporal). La structure en orange est le gyrus fusiforme. C. Vue coronale du cerveau présentant les cinq gyri temporaux. T1= gyrus temporal supérieur ; T2= gyrus temporal moyen ; T3= gyrus temporal inférieur ; T4= gyrus fusiforme ; T5= gyrus parahippocampique ; GP = globus pallidus (pallidum) ; put = putamen; n. caudé = noyau caudé. (putamen et noyau caudé forment le striatum) D. Vue coronale des structures temporales internes. **Source d'image :** (Saint-Aubert, 2012)

### 5. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer

En 2015, le nombre total de cas de MA à travers le monde est estimé à 47, 5 millions, avec un nouveau cas diagnostiqué toutes les 4 secondes. D'ici à 2050, ce seront plus de 640 millions de cas qui seront diagnostiqués au total, dont la majorité survenant dans les pays en voie de développement.

Dans les pays développés, on estime que la prévalence de la maladie d'Alzheimer est de 5% après 65 ans. La prévalence et l'incidence de la maladie croissent de façon exponentielle avec l'âge avec une prévalence de plus de 30% après l'âge de 85 ans.

La mortalité des patients atteints de MA est deux fois plus élevée que celle de la population générale.

La prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 70 ans pour la maladie d'Alzheimer, Trois femmes touchées pour deux hommes, Le facteur de risque génétique le plus fréquent pour la maladie d'Alzheimer affecte davantage les femmes que les hommes Chez les femmes porteuses de cette variante génétique, le cerveau montre des changements caractéristiques de la maladie d'Alzheimer visibles avant que tout symptôme ne se manifeste, Les hommes dont les tests génétiques révèlent une seule copie du gène ApoE4 risquent moins de souffrir d'Alzheimer, un syndrome incurable aux causes encore mystérieuses et qui frappe quelque 30 millions de personnes dans le monde. (Dufouil et al, 2015)

## **6. Les critères de diagnostiques de la maladie d'Alzheimer**

Selon l'Institut des troubles neurologiques et communicatifs et des accidents vasculaires cérébraux NINCDS et l'Association de la maladie d'Alzheimer et des troubles connexes ADRDA on distingue:

### **6.1 Critères de maladie d'Alzheimer probable**

- 6.1.1 syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- 6.1.2 déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- 6.1.3 altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- 6.1.4 absence de trouble de conscience
- 6.1.5 survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans, en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- a. la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- b. la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- c. une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement les résultats aux examens standards suivants :

- normalité du liquide céphalo-rachidien.
- EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes.
- présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive.

Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- a. présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- b. crises comitiales aux stades tardifs
- c. scanner cérébral normal pour l'âge

### **6.2 Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable**

6.2.1 début brutal

6.2.2 déficit neurologique focal tel qu'hémiplégie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce

6.2.3 crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

### **6.3 Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible**

6.3.1 peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variance dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie.

6.3.2 peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ; et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable; et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie. (**Haute autorité de santé**, 2011)

## **7. Les signes et les symptômes**

La maladie d'Alzheimer se caractérise par un début insidieux et une évolution progressive. Il existe une variabilité interindividuelle concernant l'ordre d'installation mais aussi l'intensité des différents troubles cognitifs chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. L'emplacement des lésions dans le cerveau explique la nature des symptômes que l'on voit apparaître au cours du temps :

- **La mémoire (l'amnésie)**

Dans la majorité des cas, c'est la mémoire épisodique (souvenirs inscrits dans le temps et dans l'espace) qui est touchée en premier lieu. La personne aura donc du mal à enregistrer de nouvelles informations. Progressivement, elle présentera aussi des difficultés à se remémorer des informations apprises antérieurement. Malgré tout, la mémoire des événements anciens reste longtemps bien conservée.

- **Les capacités de reconnaissance (agnosie)**

Au cours de l'évolution de la maladie, il est possible de voir apparaître des difficultés d'identification des objets ou des visages. Cela s'explique par l'incapacité à mettre en relation ce qui est perçu et ce que nous avons appris alors que les fonctions sensorielles sont préservées.

- **Personnalité et comportement**

Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut devenir plus sensible aux situations de stress. Chez certains patients, il existe une irritabilité augmentée ou des changements d'humeur plus rapide. Il peut également apparaître une plus grande passivité. La personne aura alors besoin de plus d'encouragements pour commencer une nouvelle activité. (Anonyme 15, 2017)

## **8. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer**

Les causes et mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer sont inconnus. Parmi les facteurs de risque, le plus important est l'âge : l'incidence et la prévalence augmentent de façon exponentielle à partir de l'âge de 70 ans.

Le second facteur est l'existence d'antécédents familiaux de la maladie. La présence du génotype 4 de l'apo-lipoprotéine E est un facteur de risque au niveau d'une population mais il ne peut être considéré comme un argument diagnostique individuel. D'autres gènes de susceptibilité ont été mis en évidence par des études sur l'ensemble de génome de sujets inclus dans des études épidémiologiques. Un bas niveau d'éducation est associé à un risque augmenté de maladie d'Alzheimer. Il existe de très rares cas de maladie d'Alzheimer « familiale » en rapport avec l'existence de mutations dans certaines ont été identifiées (gène de la préséniline1, préséniline2, amyloid protein precursor (APP))

- **Les facteurs de risque probables et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer**

- a. Facteurs de risque probables :

- Sexe féminin
- Hypertension artérielle (entre 40 et 60 ans)
- Hypercholestérolémie (entre 40 et 60 ans)
- Diabète
- Syndrome métabolique
- Fibrillation atriale
- Lésion cérébrovasculaires
- Traumatisme crânien

- b. Facteurs protecteurs :

- Activité physique régulière
- Haut niveau d'éducation
- Activité mentale
- Activité sociale
- Consommation modérée d'alcool
- Régime méditerranéen
- Traitement antihypertenseur chez les hypertendus (**collège national des enseignants de gériatrie, 2015**)

## 9. La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

L'histoire naturelle et moléculaire de la maladie d'Alzheimer (MA) montre que la dysfonction de la protéine amyloïde précurseur est un facteur étiologique central et consensuel de la MA. Cela est démontré par des déficits génétiques impliquant le gène de l'APP ou une dysfonction de celle-ci avec formation de plaques amyloïdes néocorticales dans la forme familiale de la MA ; la formation des plaques à la fois dans la forme familiale et la forme sporadique de la MA. Néanmoins, deux explications physiopathologiques peuvent être proposées : un gain de fonction toxique du peptide A $\beta$  (comme dans l'hypothèse d'une cascade amyloïde) ou une perte de fonction de l'APP, une protéine ubiquitaire bien préservée ayant de nombreuses activités neurotrophiques possibles. Par ailleurs, la MA est caractérisée par un processus dégénératif inexorable ; la tauopathie, agrégation intra-neuronale de protéine tau et formation d'enchevêtrements neurofibrillaires. Il est notable que la progression de la tauopathie au sein des zones néocorticales peut expliquer la totalité de la progression des déficits cliniques de la MA depuis la perte de mémoire jusqu'à l'aphasie, l'apraxie et l'agnosie. Il faut aussi se rappeler qu'une tauopathie est retrouvée chez la plupart des patients présentant une démence ou un trouble neurodégénératif entraînant la démence. À partir de là, on peut considérer que l'APP et le peptide tau sont des cibles thérapeutiques de choix. Mais si l'on sait que les dysfonctions de l'APP et du peptide tau interagissent pour favoriser la neurodégénération de la MA, on ne sait toujours pas quels signaux interneuronaux activent ou inhibent le processus de dégénérescence. Il existe autant de théories que d'approches possibles l'inhibition de la toxicité de la plaque, des protofibrilles A $\beta$  ou des oligomères A $\beta$  internes ou externes des neurones par vaccinations ou utilisation de ligands (Alzhemed). D'un autre côté, la modulation des sécrétases qui scindent l'APP par inhibition de la voie amyloïdogénique ou par stimulation de la voie non-amyloïdogénique, est un axe important de recherche. On s'intéresse également à la modulation des kinases ou des phosphatases potentiellement impliquées dans l'agrégation du peptide tau. (Delacourte, 2006)

## **10. Evolution de la maladie**

Il existe une grande variabilité interindividuelle concernant la progression des troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Certaines personnes déclinent plus rapidement que d'autres, ou inversement, certains facteurs favorisent le ralentissement des déclin (e.g, niveau d'étude, activités stimulantes, etc.).

Il est néanmoins possible de dégager un profil général de l'évolution de la maladie d'Alzheimer que l'on peut découper en quatre stades en (**Phaneuf & Bal-Craquin, 2007**) en fonction du MMSE (**Mini Mental State Examination, Folstein, Folstein & McHugh, 1975**).

### ➤ **Le stade préclinique (ou phase asymptomatique)**

Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans durant lesquels les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. Progressivement, quelques symptômes plus ou moins décelables émergent comme des oublis plus fréquents, l'égarment des objets, le manque du mot, les difficultés de pensées abstraites, l'humeur changeante, le manque d'intérêt. Une hypothèse serait que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient durant cette phase pour compenser les pertes.

### ➤ **Le stade léger**

Cette phase peut varier de 2 à 4 ans. Lorsque les lésions cérébrales ont atteint le seuil symptomatique, les manifestations cliniques de la démence apparaissent, traduisant l'insuffisance des mécanismes compensatoires. Ainsi, les troubles de la mémoire à court terme et de la mémoire épisodique revêtent une plus grande importance. La personne exprime des difficultés à retenir des informations nouvelles, à suivre des conversations, à faire de nouveaux apprentissages. Les troubles de l'attention et de la concentration, les troubles de l'orientation et le manque du mot s'aggravent. Des manifestations comportementales apparaissent également : l'anxiété, le stress, la dépression, le désintérêt, qui résultent notamment de la prise de conscience des déclin.

### ➤ **Le stade modéré**

Peut durer de 2 à 6 ans a ce stade, les déclin cognitifs ont un retentissement sur l'autonomie de la personne. L'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave.

Les pertes de la mémoire s'accroissent, la mémoire des faits récents est très altérée et la mémoire des faits anciens commence également à être perturbée. Les troubles de l'orientation temporelle et spatiale s'aggravent. Les changements de la personnalité et du comportement sont marqués. L'autonomie est compromise.

➤ **Le stade sévère**

Peut durer de 2 à 4 ans. Le stade sévère est marqué par une détérioration grave de tous les symptômes décrits précédemment. La mémoire des faits anciens jusqu'alors relativement préservée est altérée. La personne ne reconnaît plus ses proches ni les soignants, elle ne répond plus aux stimulations extérieures. La communication est quasi nulle. La dépendance est totale. (LAPRE, 2010)

### **11. la population la plus touchée**

La maladie d'Alzheimer est une maladie rare avant 65 ans. Moins de 2 % des cas de maladie d'Alzheimer surviennent avant cet âge, essentiellement chez des personnes atteintes de formes familiales héréditaires rares. Après 65 ans, la fréquence de la maladie s'élève à 2 à 4 % de la population générale, augmentant rapidement pour atteindre 15 % à 80 ans.

Les femmes sont plus exposées à cette maladie : sur 25 malades, 10 sont des hommes et 15 des femmes. Mais cette différence pourrait être liée aux écarts d'espérance de vie. (Anonyme 16, 2017), une autre étude montre que la première cause serait due aux changements hormonaux : à la ménopause, les femmes ne produisent plus d'œstrogène. Certaines d'entre elles se font alors prescrire des compléments d'hormones pour se sentir mieux. Ces hormones seraient à l'origine de la perte des facultés intellectuelles.

Plusieurs études ont montré que Les femmes sont plus exposées au risque de diabète, dont le lien avec la maladie d'Alzheimer tend à être prouvé. (Marie Claire, 2017)

D'après une recherche menée à la faculté de médecine de l'Université Stanford (Californie) il existe une distinction entre hommes et femmes plus âgés en bonne santé porteurs de l'ApoE4. Dans ce groupe, les femmes, mais pas les hommes, montrent des caractéristiques d'Alzheimer. Les hommes dont les tests génétiques révèlent une seule copie du gène ApoE4 risquent moins de souffrir d'Alzheimer. (Anonyme 17, 2017)

## 12. Traitement

### 12.1 Traitements pharmacologiques

Les thérapeutiques visant à rétablir une neurotransmission normale concernent essentiellement la maladie d'Alzheimer, le système cholinergique. Leur utilisation est pharmaco-logiquement fondée sur la mise en évidence du déficit en choline-acétyltransférase (ChAT), associé à la dégénérescence des neurones cholinergiques. Leur manipulation est rendue délicate par la nécessité de traverser la barrière hémato-encéphalique, la mauvaise biodisponibilité de certains précurseurs, la fréquence ou la sévérité des effets périphériques. Leur conception a fait appel à trois mécanismes schématiques :

- a. Augmenter la quantité d'ACh pré-synaptique à l'aide de précurseurs (choline, lécithine, déanol...). Plusieurs études ont montré leur faible efficacité.
- b. Augmenter l'efficacité de l'ACh synaptique en retardant sa destruction par l'acétylcholinestérase à l'aide d'inhibiteurs plus ou moins sélectifs. Quatre inhibiteurs ont été mis successivement depuis 5 ans :
  - **La tacrine** (ex : Cognext) : L'utilisation du produit a révélé une efficacité contrastée à l'échelle individuelle, mais un bénéfice cognitif et comportemental statistiquement modeste. La posologie efficace a été estimée à 120-160 mg, les effets secondaires étant dose-dépendants. Les principaux effets secondaires étaient une toxicité hépatique et des troubles digestifs, plus rarement des effets neuropsychiatriques ou cardiovasculaires.
  - **Le donepezil** (ex : Aricept) : est la seconde molécule à avoir été commercialisée. Prescrit à une posologie de 5 à 10 mg/j, sa pharmacocinétique lui donne l'avantage d'une simplicité d'observance (prise unique). Les effets secondaires d'ordre digestif, cardiovasculaire ou comportemental semblent rares et bénins.
  - **La rivastigmine** (ex : Exelont) : imposant des adaptations posologiques de 6 à 12 mg/j en plusieurs prises.
  - **Metrifonate** : Prescrit en prise unique à 30-60 mg/j, leurs propriétés ne devraient pas être significativement différentes de celles des autres inhibiteurs.

D'une façon générale, il apparaît que les inhibiteurs d'acétylcholinestérase sont des produits qui ont une action bénéfique clinique plus comportementale que cognitive

et qu'ils n'ont que peu d'effet sur l'évolutivité de la maladie. Les indications de ces traitements sont les formes « légères, modérées ou modérément sévères » de la maladie d'Alzheimer.

c. Agir directement sur les récepteurs muscariniques :

Des agonistes plus spécifiques, agissant en particulier sur les récepteurs post-synaptiques sont les successeurs logiques des inhibiteurs de cholinestérase. L'utilisation des psychotropes est l'affaire de cas individuels, en fonction du stade évolutif de la démence, fondée sur une bonne analyse des troubles du sommeil, des épisodes d'agitation et d'agressivité, de la composante dépressive ou anxieuse, de l'existence ou non de manifestations délirantes ou hallucinatoires.

- **Les neuroleptiques classiques type halopéridol**

Sont modérément efficaces et souvent mal tolérés justifiant de les réserver aux manifestations productives en recherchant la posologie minimale efficace.

- **Les neuroleptiques atypiques**

Ayant moins d'effets secondaires extrapyramidaux (ex : clozapine, rispéridone) seraient à privilégier. L'emploi des anti-cholinergiques est à proscrire, même en cas de recours aux neuroleptiques. Les antidépresseurs seront choisis pour leur absence d'effet anti-cholinergique dans les drogues non imipraminiques, Les benzodiazépines, susceptibles de majorer les troubles cognitifs, de modifier la vigilance, sont à réserver aux formes avec anxiété majeure prescrivant les drogues à demi-vie courte sur de brèves périodes. Les carbamates ou les antihistaminiques sont préférés. D'autres drogues, normo-thymiques et/ou anti-convulsivantes (lithium, carbamazépine, valpromide) ont des indications ponctuelles. Certaines thérapeutiques, actuellement à l'étude, résultent des connaissances physiopathologiques acquises et des facteurs de risque identifiés (AINS, œstrogènes, antioxydants, agonistes du glutamate, facteurs de croissance et analogues).

## **12.2 Traitements non pharmacologiques :**

La prise en charge des déficits cognitifs doit prendre en compte leur hétérogénéité et les aptitudes préservées, la progression de la maladie, la collaboration des proches. Pour les troubles mnésiques, on peut s'attacher à faciliter l'encodage et la récupération, à coordonner des tâches concurrentes, à apprendre de nouvelles connaissances, à optimiser

des performances dans des domaines d'expertise antérieure. D'autres approches thérapeutiques de la maladie ne doivent pas être négligées, même si elles apparaissent comme secondaires. Elles prennent en compte l'aspect psychiatrique et comportemental de la démence, l'environnement physique, familial et social. Elles visent à restaurer ou maintenir une autonomie suffisante. Il s'agit de psychothérapies individuelles ou de groupes, thérapies souvent « médiatisées », impliquant une participation corporelle.

On peut aussi avoir recours à l'aménagement de l'environnement, à la modification des interactions sociales, aux stratégies interpersonnelles.

D'une façon générale, toutes les actions visant à maintenir l'autonomie et la dignité, qu'il s'agisse des troubles cognitifs, des comportements, des soins personnelles, de la continence, sont à prendre en compte, tant en milieu familial qu'institutionnel. (Anonyme 18, 2017)

### **III. La corrélation entre le diabète et la maladie d'Alzheimer**

Des études épidémiologiques indiquent une association entre la résistance à l'insuline ou le diabète et les déficits cognitifs ou la démence. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cette association. Le diabète est un facteur de risque vasculaire, et un lien entre la vulnérabilité vasculaire et les déficits cognitifs est clairement établi. De plus, un excès de glucose circulant pourrait compromettre l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et, de façon paradoxale, la disponibilité du glucose, source d'énergie principale du système nerveux central. Enfin, l'insuline est dégradée par l'enzyme de dégradation de l'insuline (EDI) tout comme le peptide bêta-amyloïde. Dans des conditions de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie, l'EDI disponible se chargera principalement de l'excédant d'insuline, ce qui pourrait entraîner une accumulation du peptide bêta-amyloïde. Ces hypothèses ouvrent la voie à de nouvelles options thérapeutiques. Ainsi, des études pilotes sur les thiazolidinédiones dans la maladie d'Alzheimer révèlent des résultats prometteurs sur le plan cognitif. Dans le même contexte, une étude pilote portant sur l'insuline intra-nasale montre une amélioration de la mémoire et de l'attention chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. (Massoud, 2009)

#### **1. Diabète de type 03 (diabète de cerveau)**

Les recherches ont démontré que le cerveau des personnes diabétiques de type 2 perd plus de volume que prévu avec l'âge et plus particulièrement la matière grise si vitale à l'intégrité du cerveau. Cette sorte d'atrophie du cerveau est encore un facteur important qui contribue à la démence. (Anonyme 19, 2015) Il y'aurait une corrélation entre la maladie d'Alzheimer, les niveaux d'insuline et le nombre de récepteurs d'insuline dans le cerveau.

L'analyse de la maladie par analogie avec un trouble métabolique est déjà relativement bien connus constatant la similarité remarquable entre la dégénérescence des neurones. Dans la maladie d'Alzheimer, et la dégénérescence des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 elle a permis de mettre en évidence le rôle crucial que joue la résistance à l'insuline dans la destruction des neurones. Elle suggère de prévenir l'apparition de la maladie par des recommandations nutritionnelles adaptées très comparables à celles devant prévenir le diabète acquis, et à traiter les malades à l'aide de substance pouvant se substituer au glucose dans l'alimentation des neurones (principalement des corps cétoniques et acides gras à chaîne

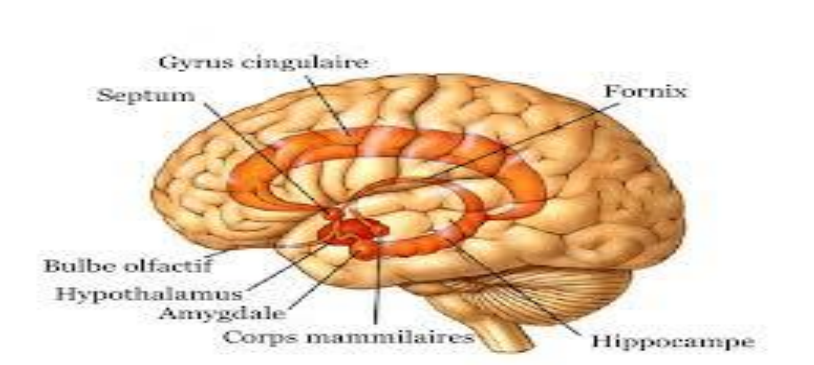
moyenne ou courte). Des recherches ont identifié des liens statistiques forts entre les troubles métaboliques et la maladie d'Alzheimer.

L'approche de l'équivalence Alzheimer / diabète, avec ses avancées théoriques et résultats expérimentaux promoteurs, gagne du terrain au point que beaucoup se mettent à requalifier la maladie d'Alzheimer en « diabète de type 3 » ou « diabète de cerveau ».

En comprenant cette maladie comme une conséquence du développement progressif et autoentretenu d'une résistance à l'insuline au niveau des neurones de cerveau, détruisant petit à petit leur capacité à utiliser le glucose comme source d'énergie (et provoquant par ailleurs l'accumulation de déchet amyloïdes sous forme de plaques), s'ouvre une autre piste thérapeutique pour espérer traiter les malades : l'utilisation d'une source d'énergie alternative pour les neurones. (Sedra, 2014)

## 2. Expression de l'insuline, des IGF et de leurs récepteurs dans le système nerveux

De nombreuses observations se sont accumulées montrant que les RI récepteurs d'insuline s'expriment dans les cellules neuronales et gliales de plusieurs régions du système nerveux central, les bulbes olfactifs, l'hippocampe, l'hypothalamus, la substantia nigra et le cortex. Si les effets métaboliques sur le cerveau sont moins importants, le transport du glucose dépendant également de la distribution régionale des transporteurs GLUT4 et GLUT8, les effets de l'insuline sur la mémoire, l'apprentissage et le comportement alimentaire ont reçu une attention particulière ces dernières années.



**Fig. n°6:** Représentation schématique des régions du système limbique.

Source : [https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRrZvQ\\_-OtxMHoXpVh27Va0wucF62rZfXhTsALKYwf6\\_dksrIns](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRrZvQ_-OtxMHoXpVh27Va0wucF62rZfXhTsALKYwf6_dksrIns)

Les mécanismes impliqués dans ces effets demeurent complexes. Par exemple, au niveau de l'hypothalamus, l'insuline serait capable de réguler la sécrétion des neuropeptides NPY, POMC (pro-opiomélanocortine), AgRP (agoutirelated protein) et CART (cocaineamphetamine-related transcript) en synergie avec les effets de la leptine. Au niveau post-synaptique, elle modulerait l'action des neurotransmetteurs (acétylcholine et noradrénaline) et le recrutement des récepteurs de type GABA<sub>A</sub>. Cependant, le mécanisme le plus intéressant concerne les effets de l'insuline et des IGF (insuline Growth Facteur) sur la différenciation, la survie et la régénération neuronales. En effet, *in vitro*, les IGF (insuline Growth Facteur) stimulent la croissance des neurites de cellules de neuroblastome. Les IGF (insuline Growth Facteur) participent également à la régénération des neurones moteurs ou sensitifs. Lors d'une lésion, la régénération axonale qui en résulte s'accompagne d'une surexpression des IGF (insuline Growth Facteur) dans les cellules de Schwann. Le fait que l'application locale d'IGF-1 ou d'IGF-2 améliore la régénération des nerfs sensitifs suggère le rôle physiologique de ces molécules. Cela concorde avec l'observation que les cellules neuronales ainsi que les axones et les terminaisons nerveuses expriment les récepteurs des IGF (insuline Growth Facteur) et que ces hormones peuvent pénétrer dans l'espace péri-neuronal par les capillaires fenêtrés. Les effets des IGF (insuline Growth Facteur) et de l'insuline s'entrecroisent au niveau cellulaire, grâce notamment à leurs homologues de structure. En effet, les RI et les R-IGF appartiennent à une famille de protéines homologues possédant une activité tyrosine kinase. L'IGF-1 agit via un récepteur spécifique, mais celui-ci peut également être activé par l'IGF-2 ou l'insuline. De plus, les récepteurs d'insuline RI et les R-IGF-1 forment à la surface membranaire des molécules hybrides. Cette intrication peut avoir une importance fonctionnelle, car des taux élevés d'insuline, comme c'est notamment le cas lors des phases précoces du diabète du type 2, pourraient stimuler les récepteurs des IGF. (LAUTIER et al, 2009)

### **3. Relation entre diabète et maladies neurodégénératives**

La relation entre le diabète et les maladies neurodégénératives impose une analyse plus approfondie de la résistance à l'insuline et de sa pathogénie dans les maladies génétiques ou les maladies neurodégénératives les plus fréquentes. Dans les syndrômes génétiques de résistance sévère à l'insuline due à des mutations des gènes de la voie de l'insuline ou de l'IGF-1, l'atteinte du système nerveux (retard mental ou altération du comportement) est bien présente, sans que l'on puisse affirmer une relation directe entre les phénomènes

neurodégénératifs et métaboliques. Cependant, un certain degré de résistance à l'insuline accompagne des maladies génétiques ayant une composante neurodégénérative. (Lautier et al, 2009)

- **Relations entre la maladie d'Alzheimer et insuline**

De nombreuses études montrent l'existence d'une association entre hyperinsulinémie et risque augmenté de MA et ce, même indépendamment d'un DT2.

De façon intéressante, hors contexte pathologique, les taux plasmatiques d'insuline sont positivement corrélés à un moindre score lors de tests cognitifs, et une infusion d'insuline au niveau périphérique, tout en maintenant une glycémie acceptable ceci améliore les scores cognitifs de personnes saines ou atteintes de MA. Chez les patients MA, les taux d'insuline plasmatique ont été rapportés supérieurs alors que ceux du liquide céphalorachidien se sont révélés inférieurs. Une hypothèse soulevée par cette particularité est la présence d'une insulino-résistance de la BHE. En effet, en cas d'hyperinsulinémie périphérique, la concentration d'insuline dans le cerveau commence par être élevée, mais une chronicité engendre une diminution du transport d'insuline dans le cerveau.

Les conséquences de l'incapacité pour l'insuline d'agir au niveau central peuvent être nombreuses. En effet, le récepteur à l'insuline, bien que fortement exprimé à la périphérie l'est également au niveau central. On le retrouve bien sûr localisé dans les régions du cerveau impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, mais pas seulement puisque le cortex, le bulbe olfactif, l'amygdale et l'hippocampe en contiennent également. L'incapacité d'action de l'insuline au niveau périphérique est une des caractéristiques du diabète de type 2.

La relation entre DT2 et risque de MA a été très bien décrite. L'étude de la cohorte de l'université de Rotterdam a mis en évidence le risque augmenté de développer la MA chez les individus atteints de diabète de type 2. De fait, souffrir d'un DT2 augmente un facteur de risque pour développer la MA. Un nombre important d'autres études épidémiologiques ont été menées et une grande majorité d'entre elles indiquent que le DT2 augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer de façon intéressante, dans des coupes de cerveau de patients, la présence conjointe d'un DT2 et d'une MA avait un effet synergétique sur la présence de DNF, renforçant ce lien entre MA et DT2. Outre la présence d'un lien entre désordres du métabolisme de l'insuline périphérique et MA, il faut ajouter qu'au sein de l'hippocampe de patients atteints de MA l'expression d'éléments de signalisation pour

l'insuline est altérée. On peut citer une réduction importante de l'expression, mais également de l'activité du récepteur à l'insuline et du récepteur à l'IGF-1 et de leurs molécules de signalisation, l'IRS-1 et l'IRS-2, respectivement. (Leboucher, 2012)

#### **4. IDE (insulin degrading enzyme) et maladie d'Alzheimer**

La relation entre la résistance à l'insuline et les maladies neurodégénératives les plus fréquentes est bien étudiée. Dans la maladie d'Alzheimer, les études épidémiologiques ont montré l'effet synergique du diabète et du génotype  $\epsilon 4$  de l'APOE (apolipoprotéine E) dans l'augmentation du risque de développer cette affection, ainsi qu'une relation entre la maladie d'Alzheimer et la résistance à l'insuline. Des arguments cliniques ont été apportés par l'équipe de S. Craft à Seattle (États-Unis) montrant l'effet bénéfique de l'administration d'insuline sur la mémoire chez des adultes sains ou affectés par la maladie d'Alzheimer. Ces effets nécessitent des doses d'insuline plus élevées chez les malades Alzheimer que chez les adultes sains. De plus, de nombreuses études *in vitro* ont montré que l'insuline intervenait dans la libération intracellulaire d'amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ), l'accélération du processus de transport vers la membrane cellulaire et l'agrégation des fragments protéiques issus de l'APP ( $\beta$ -amyloid precursor protein). L'accumulation progressive de dépôts de peptide  $\beta$ -amyloïde ( $\beta A$ ) dans le cerveau représente une caractéristique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Le taux d' $A\beta$  est la résultante de la synthèse mais aussi de la dégradation protéolytique du peptide. La relation entre l'insuline et la concentration en  $A\beta$  est complexe, ainsi, l'une des enzymes impliquées dans la dégradation de l' $A\beta$  est IDE (insulin degrading enzyme), une thio-métalloprotéinase qui s'exprime dans le cerveau et participe à la clairance de l' $A\beta$  du tissu cérébral. Si l'enzyme clive l'insuline *in vitro*, son rôle physiologique dans le catabolisme de l'insuline *in vivo* est encore incertain. Une faible activité de cette IDE se traduirait par l'accumulation d'une part de l' $A\beta$  et d'autre part de l'insuline (hyperinsulinisme). Le gène IDE est localisé sur le chromosome 10 au niveau d'un locus également en cause dans le diabète sucré. Ces données suggèrent qu'une des explications de l'association entre diabète de type 2 et maladie d'Alzheimer avec accumulation de peptide  $A\beta$  serait un défaut de l'IDE et, dans ce cas, l'hyper-insulinémie serait l'altération primaire et la résistance à l'insuline une conséquence secondaire. (Lautier et al, 2009)

### **5. Les susceptibilités génétiques entre le diabète et la maladie d'Alzheimer**

L'association entre le diabète et la maladie d'Alzheimer a souvent été évoquée, les études aboutissant à une même conclusion, le lien vient de l'amyloïde. Cette nouvelle recherche, confirme que certains patients atteints de diabète de type 2 peuvent avoir des facteurs de risque génétiques qui les exposent à un risque plus élevé d'Alzheimer. Ces conclusions, permettent de mieux comprendre cette susceptibilité génétique à l'Alzheimer chez les patients diabétiques et va contribuer à concevoir des traitements personnalisés pour ce sous-groupe de patients.

L'une des principales complications à long terme du diabète de type 2 est un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. Une étude récente de l'École de médecine de l'Université de Washington a documenté le lien entre le diabète et la maladie d'Alzheimer en apportant les preuves des effets d'une glycémie élevée sur la capacité cognitive. Les conclusions reviennent, une nouvelle fois, aux niveaux de protéine bêta-amyloïde, une composante clé des plaques cérébrales typiques de la maladie d'Alzheimer. Le processus de formation croisée de l'amyloïde comme lien possible entre la maladie d'Alzheimer et le diabète de type 2, avait déjà été suggéré par des études qui apportait, sur l'animal, des preuves d'effets de l'amyloïde du cerveau sur le pancréas. Ensuite, on peut se rappeler la confirmation du double effet de cet antidiabétique très populaire, la metformine, sur le cerveau dément tout autant que le métabolisme. Cette nouvelle étude remonte aux fondements génétiques et moléculaires de cette association diabète-Alzheimer.

L'identification des facteurs étiologiques génétiques communs entre le diabète et l'Alzheimer permet d'évaluer l'impact potentiel de ces facteurs génétiques sur les mécanismes cellulaires et moléculaires qui peuvent contribuer au développement des 2 maladies.

Les chercheurs identifient plusieurs différences génétiques en termes de « SNP » système nerveux périphérique associées à une plus grande susceptibilité de développer le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer. Un grand nombre de ces SNP sont liés à des gènes déjà connus comme impliqués dans le diabète et la maladie d'Alzheimer. Ces résultats confirment que certains diabétiques avec ces marqueurs génétiques sont à risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer. Alors que plus de 300 millions de personnes souffrent de diabète de type 2 dans le monde, que la prévalence de la maladie d'Alzheimer est poussée par

le vieillissement de la population, il importe de poursuivre l'exploration de la susceptibilité génétique à la maladie d'Alzheimer chez les patients diabétiques de type 2. D'autant que le diabète de type 2 est un facteur modifiable... Ces résultats incitent à poursuivre les recherches sur cette susceptibilité commune pour développer des traitements personnalisés pour ces patients. Car, ces anomalies cellulaires communes aux 2 pathologies sont de nouvelles cibles thérapeutiques communes à suivre dans l'avenir. (**Molecular Aspects of Medicine**, 2015)

**IV. Matériels et méthodes**

Notre étude porte sur les cas de diabète type 1 et 2 chez les adultes dont l'âge est supérieur ou égal à 40 ans suivis en hospitalisation dans le service de Médecine Interne de centre hospitalière universitaire (Benzerdjeb) Oran du 19 mars 2017 au 18 mai 2017.

Sur un total de 82 patients admis au cours de cette période, 49 cas présentaient le diabète de types 1 et 2 soit un pourcentage de 40.18 %.

Nous avons réalisé un questionnaire composé par quatorze questions sur les patients diabétiques pour dépister le risque de ces derniers de développer la maladie d'Alzheimer, Il est nécessaire de répondre aux questions et en procédant à chaque fois à une cotation qui va de 0 à 3 points.

Pour récolter les données concernant le diabète, nous avons, à ce sujet, consulté les différents dossiers des malades hospitalisés dans le service de Médecine Interne utilisant la technique d'analyse documentaire.

Pour l'analyse statistique des données, nous avons utilisé le pourcentage :

$$\% = (n/N) \times 100$$

Avec n : effectif partiel

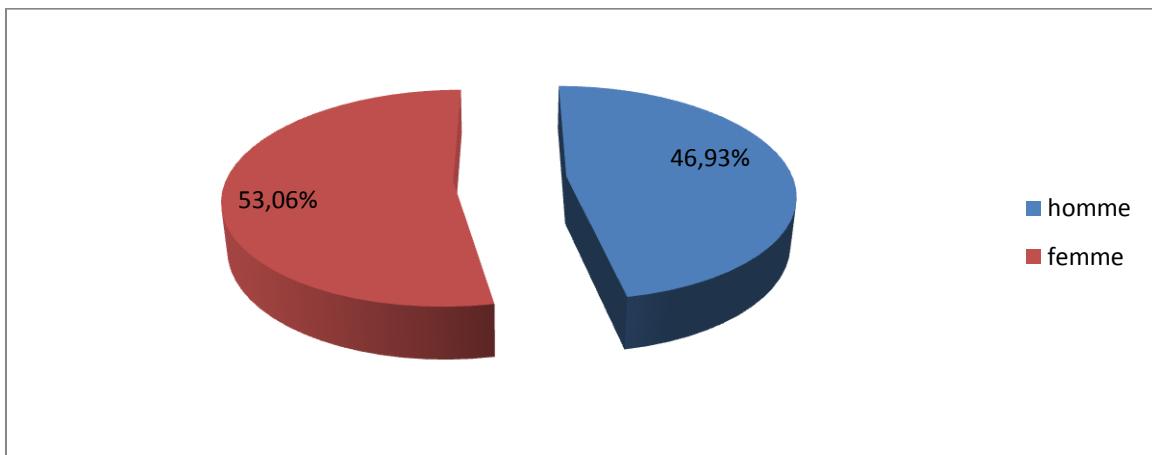
N : effectif total

V. Résultats et Discussion

• Résultats

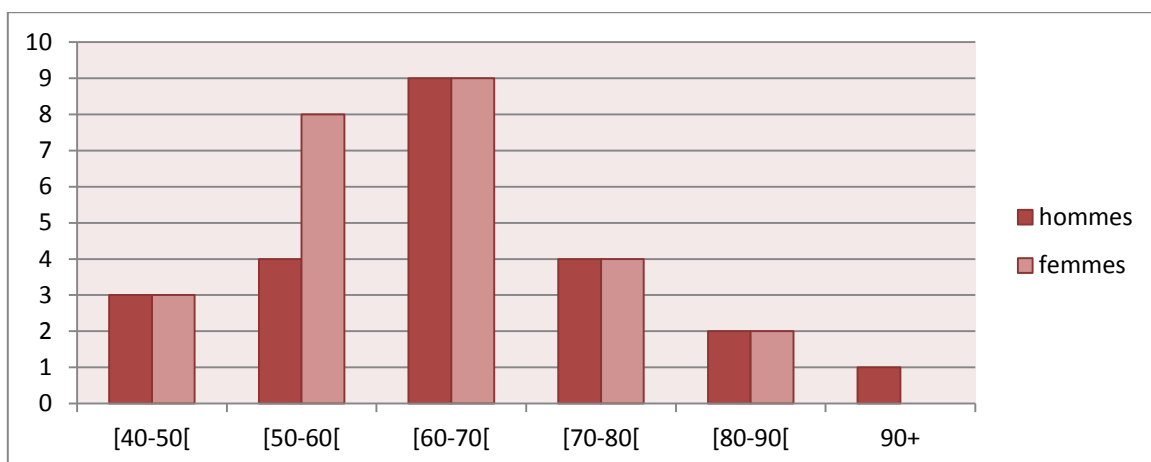
1- Durant la période de notre étude, on a confronté 49 cas de diabète, les patients sont des adultes dont l'âge est supérieur ou égal à 40 ans, hospitalisé au niveau du service de médecine interne CHU d'Oran, les patients sont répartis en sexes différents (23 cas hommes qui représentent les 46,93%) et (26 femmes qui représentent les 53,06%).

Le secteur suivant montre la répartition des diabétiques selon le sexe :



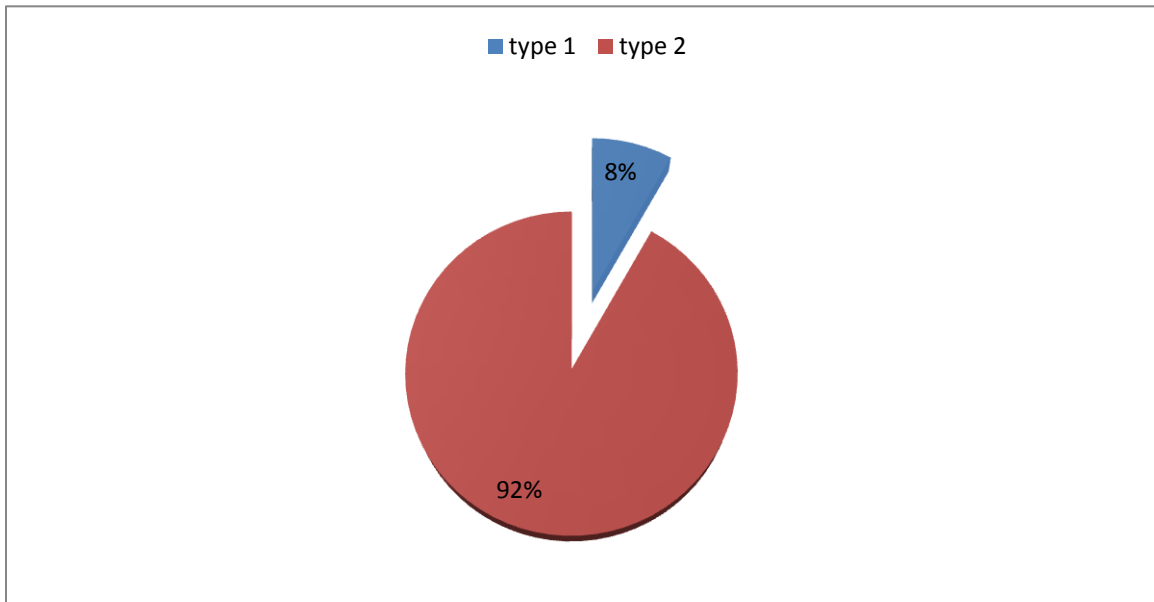
**Fig. n°7 : la répartition des malades diabétiques entre deux sexes**

2- l'âge moyen pour les patients est estimé à 64 ans, la distribution des 49 patients selon le sexe (homme/femme) par rapport à l'âge est définie sous forme des classes d'intervalle de dix, les résultats sont présentés dans l'histogramme suivant :



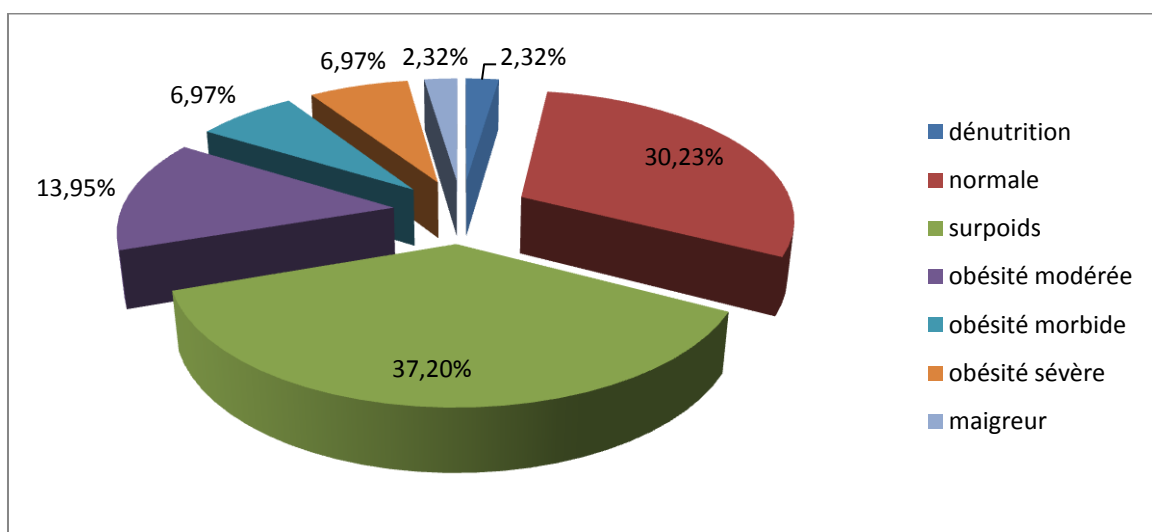
**Fig. n°8 : La répartition des malades selon l'âge**

3- d’après les résultats obtenus et sur un total de 49 cas de diabète, on a trouvé que 8% représentent les diabétiques de type 1 (diabète insulino-dépendant) tandis que les 92% représentent les diabétiques de type 2 (diabète non insulino-dépendant).



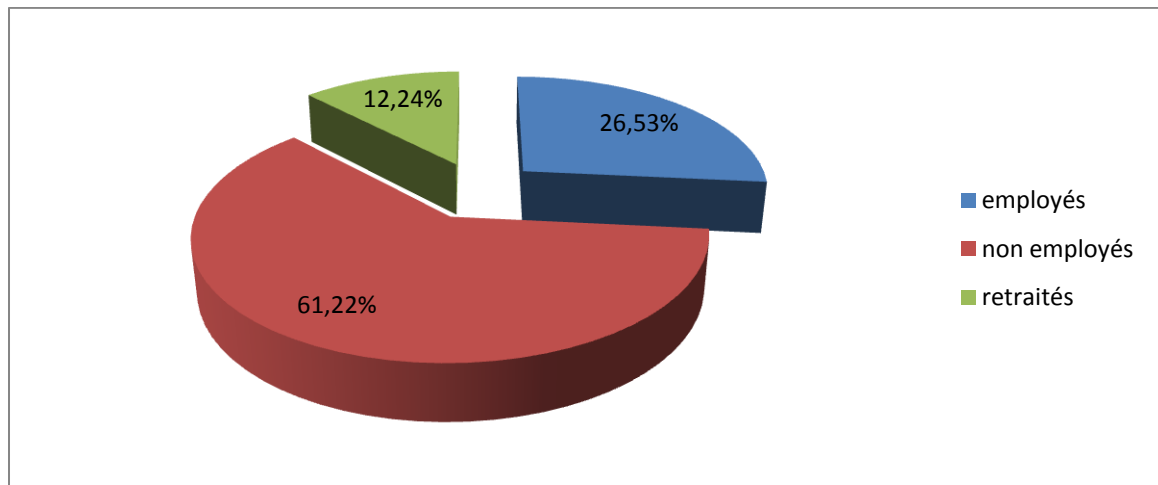
**Fig. n°9: la répartition des malades selon le type de diabète**

4- d’après l’indice de masse corporelle IMC, les résultats sont répartis en six secteurs qui définissent la situation morphologique des patients par rapport au poids et de la taille, cette distribution est montrée dans la figure suivante :



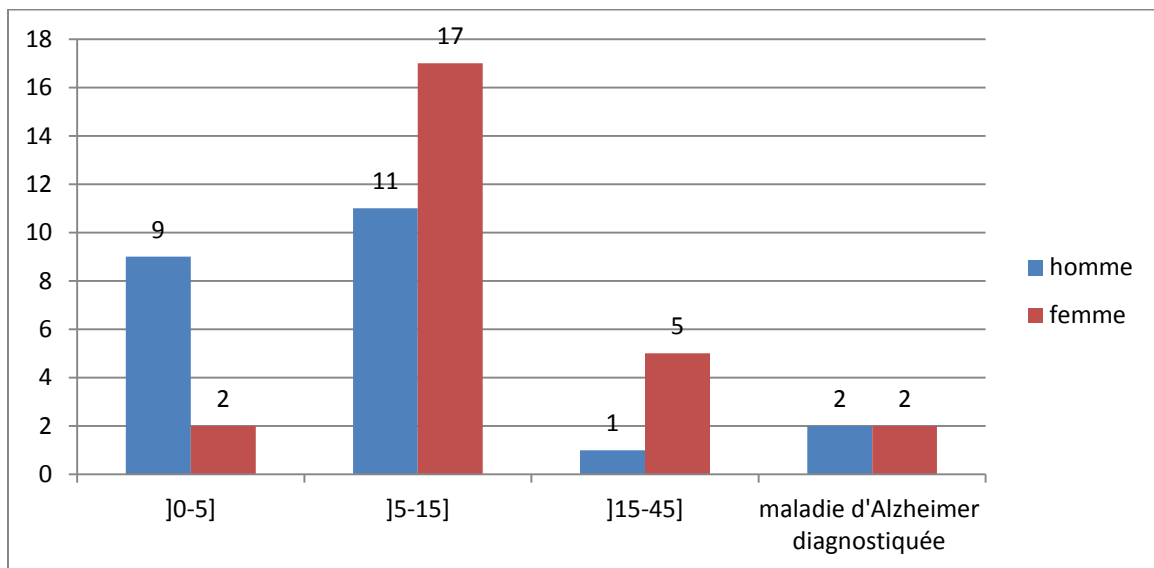
**Fig. n°10: la répartition des malades selon l'Indice de Masse Corporelle IMC**

5- La répartition des diabétiques hospitalisés par rapport à leurs activités professionnelles présente 13 cas de patients employés qui représentent 26,53% et 30 cas de patients non employés qui représentent 61,22%, les retraités ont un pourcentage de 12,24%. Les résultats obtenus sont montrés dans la figure suivante :



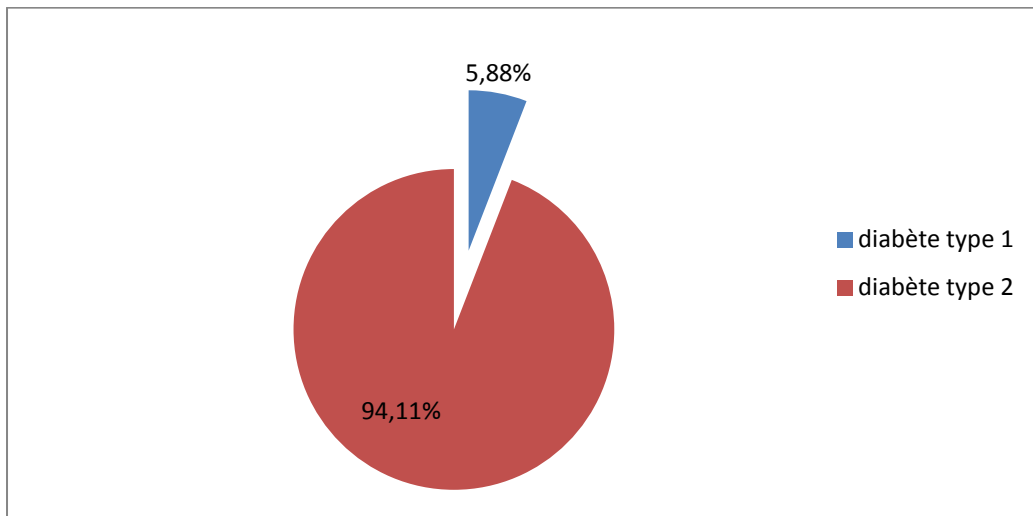
**Fig. n°11 : la répartition des patients selon leurs activités professionnelles**

6- les résultats du questionnaire réalisé sur des diabétiques hospitalisés a permis de distinguer que ces derniers ont un risque de développer la maladie d'Alzheimer selon le sexe, ces résultats sont définis dans l'histogramme suivant :



**Fig. n° 12: score du facteur de risque pour développer la maladie d'Alzheimer**

7- la répartition des patients diabétiques selon leur risque de développer la maladie d'Alzheimer par rapport au type de diabète est présentée dans la figure suivante :



**Fig. n° 13: la répartition des patients diabétiques (type 1 et type 2) selon leur risque de développer la maladie d'Alzheimer**

- **Discussion des résultats**

Selon l'OMS le diabète se définit comme un état d'hyperglycémie chronique avec une glycémie à jeun supérieure ou égale 1.26 g/l à deux reprises et/ou supérieure ou égale à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée. (**Youssef, 2007**)

Les résultats de notre étude obtenus dans l'Oranie indiquent que les femmes sont plus touchées par le diabète avec un pourcentage de 53.06% par rapport aux hommes qui représentent les 46.93%. Cette répartition entre femmes et hommes est dû au nombre des patients hospitalisé au niveau de structure d'accueil.

Notre résultat coïncide et a été est confirmé par l'étude de (**Khelif et al, 2012**) qui indique que la population à une prédominance féminine pour 51%, autre étude confirmative de (**Dali youcef, 2011**) montre que le diabète est statistiquement plus élevé chez les femmes (14.11%) que les hommes (7.92%).

Une étude réalisée par (**Mohammed et al, 2007**) au Maroc et (**Lange, 2004**) désigne une majorité féminine (69,30%) de femmes pour (30,70%) d'hommes.

Cependant dans une autre étude incluant seulement la région du Tlemcen, les hommes (20.4%) étant plus touchés que les femmes (10.7%) (**Zaoui et al, 2007**). Une autre étude menée dans la région algéroise rapporte une prévalence de (10.8% chez les hommes, 10.5% chez les femmes). Aucune différence statiquement significative n'était observée entre les prévalences en fonction du sexe. (**Benzaoucha, 1992**)

La répartition des patients selon le sexe par rapport à l'âge est présentée sous forme de classes d'intervalle de dix dont l'âge moyen est 64 ans, on trouve que la fréquence des patients pour toutes les classes est identique entre hommes et femmes, avec une exception pour la classe] 50-60] où la majorité est féminine (08), on note aussi la présence de la dominance masculin avec un seul patient où la tranche d'âge est supérieur a 90 ans.

D'après les résultats on trouve que la tranche d'âge la plus touchée chez les deux sexes est entre 61-70 où la fréquence est de 18 patients (36.73%).

Selon l'étude de (**Zaoui et al, 2007**) la répartition de la fréquence du diabète (type 1 et type 2), en classes d'âge chez les deux sexes montre globalement que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40-49 ans où on distingue 137 cas hommes, 136 cas femmes,

à partir de cette étude on note aussi que la fréquence des patients hommes est prédominant pour toute les classes.

Une étude faite par l'institut de ville sanitaire en France, 2004 confirme que la prévalence du diabète était respectivement chez les hommes et les femmes, de 6 % et 7 % entre 35 et 59 ans et de 18 % et 15 % entre 60 et 80 ans.

La différence entre nos résultats et les autres pour la fréquence des patients et la dominance sexuelle selon la tranche d'âge la plus touchée est influencée par le nombre et les caractères des patients hospitalisés au niveau des structures d'accueil.

A partir des résultats obtenus on trouve que 8% représentent le diabète de type I (diabète insulino-dépendant) tandis-que 92% représentent le diabète de type II (diabète non insulino-dépendant).

Dr. Béliveau en 2009 montre que le diabète, responsable à lui seul de plus de 80% des cas de diabète.

D'après l'institut de ville sanitaire, 2004 Le diabète de type 2 représente la grande majorité des cas de diabète (estimé à 92 % des cas de diabète en France), ce qui coïncide avec nos résultats obtenu.

Une étude confirmative de (**ABDELKEBIR**, 2014) indique la présence d'un pourcentage plus élevé pour le diabète de type II (61,70%), par rapport au DT1 (38,3%)

Selon la fédération Française des diabétiques, 2015 La majorité des diabétiques sont de type II non insulino-dépendants (76 %), Le diabète de type I représente seulement 24% des cas.

D'autre part et selon l'étude de (**Khelif et al**, 2012) les diabétiques de type I étaient les plus nombreux soit 56% cela est peut être dû à un biais de recrutement : l'échantillon de départ était choisi au hasard en faveur des diabétiques type I.

La situation morphologique des patients hospitalisés a été définie par l'indice de masse corporelle IMC, notre étude indique que 37,20% des patients présentent un surpoids, cependant les 30,23% des cas ont une corpulence normale, 13,95% présentent une obésité modérée, 6,97% des diabétiques dans la situation morphologique ont une obésité morbide, même valeur pour les patients qui ont une obésité sévère, 2,32% présente une dénutrition et les patients en situation de maigre on note 2.32%.

L'IMC reste stable pour la majorité des diabétiques hospitalisés, sauf 3 cas qui ont présenté un amaigrissement non chiffrée.

Concernant l'étude de (**ABDELKEBIR**, 2014), l'IMC moyen dans les 2 groupes (diabétiques type 1 et 2), se situe dans la zone de surpoids, avec un IMC sensiblement plus élevé chez les Diabétiques type 2 comparativement aux diabétiques type 1 (différence statistiquement non significative), ce qui est en accord avec les résultats de (**Arbouche**, 2007) et (**Brunzell et al**, 1999) et (**Carey**, 1998).

D'après l'étude de (**ABDELKEBIR**, 2014) l'IMC est resté stable dans les deux groupes. Donc on peut dire que le diabète type 1 ou 2 n'entraîne pas un gain pondéral important chez les diabétiques s'ils suivent régulièrement leur consultation avec la pesée de leur poids.

L'étude de l'institut de ville sanitaire, 2014 montre que La prévalence du diabète était nettement plus élevée chez les personnes en surpoids (9,4 %) ou obèses (18,1 %) que chez les personnes de corpulence normale (3,3 %).

Cette différence des résultats est due aux habitudes de vie et le régime alimentaire pour chaque pays, on note que le régime alimentaire pour les Algériens est riche en calorie.

La répartition des diabétiques hospitalisés selon leurs activités professionnelles montre la dominance de la catégorie des patients non employés avec un pourcentage de 61,22%, la catégorie des patients employés présente 26,53%, tandis que les retraités ont un pourcentage de 12,24%.

Nos résultats sont semblables à ceux de l'étude réalisé au Maroc en 2008 par l'analyse de la profession au sein de l'échantillon global qu'il a été essentiellement constitué par des personnes non actives sur le plan professionnel avec 74,1% et 6,9% de retraités. Parmi celles qui travaillaient soit 19,1% de l'effectif global, étaient représentés à peu près tous les corps de profession de manière assez hétérogène.

Une étude réalisée par (**ABDELKEBIR**, 2014) indique que La répartition des catégories socioprofessionnelles chez les patients diabétiques a été très hétérogène avec une nette prédominance des chômeurs (non employés) soit 34,3%. Les patients : cadres supérieurs, des employés, des commerçants, des ouvriers, avec professions libres présentent respectivement des pourcentages de : 7,1%, 9,5%, 10,0%, 13,3% et 25,7%.

Par contre dans les travaux de Lange en 2004 en France, la catégorie des ouvriers qui prédomine, en effet 34,30% puis les employés avec 2,70% tandis que les autres catégories : cadres supérieurs, les commerçants, professions libres présentent respectivement : 7,10%, 10%, 9,50 %.

Cette nette différence de répartition des catégories socioprofessionnelles peut être expliquée par la différence du niveau économique et industriel selon le pays de réalisation de l'enquête. L'Algérie et Maroc qui sont des pays en voie de développement où il y a plusieurs chômeurs vis-à-vis de la France qui est un pays développé où il y a plusieurs offres d'emploi pour leurs citoyens.

Plusieurs études épidémiologiques de grande échelle ont décrit des troubles cognitifs chez les sujets âgés diabétiques, conduisant ainsi à penser que le diabète est un facteur de risque de déclin cognitif à long terme. Notre étude a été réalisée au sein du service de médecine interne pour évaluer le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les patients diabétiques hospitalisés.

A fin de dépister le risque de développement de la maladie d'Alzheimer chez les diabétiques hommes et femmes, on a réalisé un questionnaire de 14 questions. Les résultats sont définis sous forme des classes, un résultat supérieur à 15 nécessite une consultation médicale en neuropsychologie, en neurologie, voire en psychiatrie, un résultat compris entre 5 et 15 nécessite une surveillance médicale, au dessous de 5 il n'y a pas une problématique de type Alzheimer.

Selon nos résultats on a marqué une dominance féminine 17 patientes pour la classe qui présente un résultat entre 5 et 15, la fréquence masculine est de 11.

Pour un résultat supérieur à 15 la majorité des cas étaient des femmes 5 patientes, cependant la fréquence masculine était de un seul cas.

Les diabétiques présentant un score moins de 5 sont majoritairement des hommes on a trouvé 9 patients, tandis-que le nombre des femmes était de 2.

La répartition des patients entre hommes et femmes présentant la maladie d'Alzheimer diagnostiquée dont l'âge est supérieur à 70 ans est identique, le nombre total était de 4.

Les résultats obtenus montrent que les femmes sont plus susceptibles d'avoir le risque de développer des troubles cognitifs conduisant à la maladie d'Alzheimer, par contre les hommes sont moins menacés.

Selon (**Helmer et al**, 2006) Les données épidémiologiques montrent que les femmes ont un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer que les hommes après l'âge de 80 ou 85 ans.

Une étude confirmative de CHS : Cardiovascular health study, 2003 réalisé en France montre que les femmes ont une prévalence de 38,4 plus élevée que chez les hommes 23,9 après l'âge de 85 ans.

Autre étude de (**Kusnik-Joinville**, 2007) indique que le taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer associé à la démence (MAAD) dans la population des 60 ans était de 2,7 % (3,4% pour les femmes et 1,8% pour les hommes).

Chouraki en 2014, montre que la proportion de maladie d'Alzheimer est relativement constante chez les femmes, entre 40 et 60% quel que soit l'âge, celle-ci augmente régulièrement chez les hommes, de 20% à 30 ans vers 70% à 95 ans et plus.

Cette dominance féminine pour la maladie d'Alzheimer pour un âge avancé est défini par la diminution post-ménopausique des œstrogènes endogènes pourrait en partie expliquer ce risque. Les œstrogènes exerceraient des effets neuro-protecteurs sur le cerveau âgé, notamment via l'inhibition de la formation de peptides bêta-amyloïde. (**Helmer et al**, 2006)

La répartition des diabétiques selon leur risque de développer la maladie d'Alzheimer par rapport au type de diabète (type 1/ type2) montre que 94,11% des patients présentant le risque sont des diabétiques de type 2, et 5,88% sont des diabétiques de type 1.

Selon l'étude confirmative de (**Biessels et al**, 2006), 80% des patients qui ont la maladie d'Alzheimer présentent un diabète de type 2.

Une étude réalisée par Gérontol en 2009 indique que les sujets âgés porteurs d'un diabète de type 2 sont d'avantages à risque de troubles cognitifs et de déclin cognitif que les sujets âgés dépourvus de diabète.

Selon une étude Scandinave les individus ayant un diabète de type 2 avant l'âge de 65 ans auraient 125% plus de risque d'être affectés par la maladie d'Alzheimer. (**Béliveau**, 2009)

Des études montrent que le processus pathologique qui conduit à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2, peut aussi agir sur le cerveau aboutissant à une perte de volume cérébral – en particulier de matière grise – plus importante que la normale. Ce type d'atrophie du cerveau est un autre facteur contributif à la démence (la maladie d'Alzheimer). (Mercola, 2017)

## Conclusion

Le diabète est un facteur de risque vasculaire connu, qui peut ainsi augmenter le risque de la maladie d'Alzheimer et devenu un problème majeur de santé publique, L'épidémiologie de cette affection est un des éléments essentiels pour la décision en santé publique et pour la connaissance de ces maladies et de leurs déterminants.

Plusieurs travaux épidémiologiques éclairent le lien entre diabète et altération des fonctions cognitives, tant chez les diabétiques. Cette altération est due à des modifications cérébrales et peut être la première étape du processus démentiel (la maladie d'Alzheimer). Dans les grandes études de cohorte, le diabète augmente de 1,5 à 2 fois le risque de maladie d'Alzheimer et double le risque de démence vasculaire. (Sanz, 2009) parmi les complications du diabète, le cerveau pourrait être considéré comme un organe cible avec une atteinte morphologique (lésions dégénératives et vasculaires) et une atteinte fonctionnelle (déficit des fonctions cognitives et démence).

Pour l'estimation de lien entre le diabète et le développement des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer) on a effectué une étude épidémiologique descriptive sur des malades diabétiques hospitalisés, d'après les résultats on a noté que les diabétiques ont un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer avec une dominance féminin, les diabétiques de type 2 sont plus susceptibles d'avoir développé la dégénérescence cérébrale.

Le diabète reste une pathologie fréquente mais accessible à la prise en charge. Il est donc nécessaire d'évaluer régulièrement le fonctionnement cognitif du sujet diabétique au même titre que le suivi des complications sur d'autres organes.

## Références bibliographiques

### A

- Abdelkebir Khadidja, « Les Marqueurs Biologiques des Complications du Diabète Sucré », thèse en vue de l'obtention du diplôme de magistère en physiologie cellulaire et moléculaire sous la direction de [S. Attalah], Constantine, université de Constantine 1, 2014, 97
- Antoine Leboucher, « Métabolisme périphérique, Tau et maladie d'Alzheimer : une relation reciproque ? », thèse en vue de l'obtention du grade de docteur en neurosciences, sous la direction de [David Blum], Lille, université Lille-nord de France, 2015, 163
- Armelle Rametti, « Implication de la protéine tau dans la dégénérescence neuronale in vitro », thèse pour l'obtention de grade de docteur de l'université de Limoges en Biologie Cellulaire et Biologie Moléculaire, sous la direction de [Dr. F. Esclaire et Dr. F. Terro], Université de Limoges, 2006, 242

### B

- Bernard Maunand (2002) Diabète. l'infirmière en diabétologie. LAMARRE. France, 211

### C

- Caroline Hommet, Karl Mondon, Anne Petit, Dominique Chavanne, Pierre Lecomte, Vincent Camus, Thierry Constans « diabète et cognition chez le sujet âgé » *Analyse de gérontologie*, 2, 2, 2009, 99-108
- Caroline Sanz « Diabète et fonctions cognitives : actualités épidémiologiques » *correspondance en métabolisme hormones diabète et nutrition*, 13, 5, 2009, 187-188

- Cap concours (14/02/2017) La régulation de la glycémie et les phénotypes diabétiques. [https://www.cap-concours.fr/sanitaire-et-social/concours-paramedicaux/reviser/la-regulation-de-la-glycemie-et-les-phenotypes-diabetiques-cc bio 16](https://www.cap-concours.fr/sanitaire-et-social/concours-paramedicaux/reviser/la-regulation-de-la-glycemie-et-les-phenotypes-diabetiques-cc-bio-16)
- Catherine Hemler, Florence Pasiquier et Jean-François Dartigues « Epidemiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés » Médecine/Sciences, 22, 3, 2006, 288-296
- Chami M., Zmomour L., Midoun N., Belhadj M. « Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne » Médecine des maladies métaboliques, 9 : 2, 2015, 210-215
- Christine Tranchant « Protéines Tau et maladies neurologiques » Médecin/ santé, 13, 8-9, 1997, 989-997
- Collège national des enseignants de gériatrie(2014) Gériatrie, Elsevier Masson. Paris France, 280

## D

- Dali Yousef née Sahi Majda, « Effets modulateurs de l'hérédité et des facteurs de risques environnementaux sur le diabète de type 2 dans la population de l'extrême ouest Algérien », thèse en vue de l'obtention de diplôme de doctorat en biologie, sous la direction de [Pr. Karam Nour Eddine], Tlemcen, Université ABOU-BEKR BELKAID, 115
- Delacourte André « De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer » revue Neurologique, 162 :10, 2006, 909-912
- Diabète Québec (26/5/2017) le diabète de type 2. <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/le-diabete-de-type-2>

## E

- Emiline Lapre « Maladie d'Alzheimer et thérapie non médicamenteuses : évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif », thèse en vue de l'obtention de grade docteur en psychologie, sous la direction de [Pr. Stéphanie Mathey], Bordeaux 2, 2010, 282

## F

- Fédération pour la recherche sur le cerveau (26/03/2017) Anatomie du cerveau et du système nerveux.  
<http://www.frcneurodon.org/>  
<http://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/anatomie-du-cerveau-et-du-systeme-nerveux/>
- Fadi Massoud « La maladie d'Alzheimer » le Médecin du Québec, 44, 4, 2009, 83-88

## G

- Guillausseau P.J., Laloi-Michelin M. « Physiopathologie du diabète de type 2 » la revue de médecine interne, 24, 11, 2003, 730-737
- Gourdy P., Hanair H., Mathis A., Martini J., Labrousse Lhermine F, Melki V., Lorenzini F., Puechbret N., Bertrand M., Dubet A., Broussaud S., Maizad J.C, Fontaine S., Sanz C. (septembre 2008). Le diabète et ses complications. Repéré à <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie.pdf>

## H

- HAS (27/02/2017) Diabète type 1 de l'adulte. <https://www.has-santé.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8guidemedecindiabètetype1revumpvwcd.pdf>

- Holosys -conseil et formation santé- relation humaines- (15-04-2017)  
Maladie d'Alzheimer. [www.sante-vivante.fr](http://www.sante-vivante.fr)

## I

- International diabetic federation (12/02/2017) signe et symptôme.  
[www.idf.org/fr/signet-symptomes](http://www.idf.org/fr/signet-symptomes)

## L

- Laure Saint-Aubert, « Etude multimodale de la maladie d'Alzheimer : forme sporadique prodromale, forme génétique et altération du traitement visuel », thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse en neurosciences, comportement et cognition sous la direction [Pr. Jérémie Pariente, Dr. Michèle Fabre-thorpe], Toulouse, Université Toulouse 3 Paul Sabatier, 2012, 257
- Lautier G. et Grigorexu F. « Glucose homeostasis diabetes and neurodégénérative disorders » Maladie neurodégénératives et diabète, 25, 4, 2009, 337-340. Repéré a <https://doi.org/10.1051/medsci/2009254337>
- Louise Monnier, Claude Colette (2014) L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. Elsevier Masson. France, 160
- Louise, Monnier « physiopathologie des états diabétiques » In : Diabétologie. 2<sup>ème</sup> édition (France : Elsevier Masson, 2014)
- Luc Buée et André Delacourte « la maladie d'Alzheimer : un tauopathie parmi d'autre » Médecine/Sciences, 18, 6-7, 2002, 727-736. Repéré a <https://doi.org/10.1051/medsci/20021867727>

## M

- Marie claire (29/05/2017) Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer.  
<http://www.marieclaire.fr/maladie-alzheimer,20121,324229.asp>
- Maxisciences (27/02/2017) diabète de type 1 : symptômes, causes, définition –que ce que c'est ? . [http://www.maxisciences.com/diabete/diabete-de-type-1-symptomes-causes-definition-qu-039-est-ce-que-c-039-est\\_art35005.html](http://www.maxisciences.com/diabete/diabete-de-type-1-symptomes-causes-definition-qu-039-est-ce-que-c-039-est_art35005.html)

- Memobio (22/02/2017) diabète de type 1 : physiopathologie.  
<http://www.memobio.fr>
- Michel Rodier, « Définition et classification du diabète » Médecine nucléaire-  
imagerie fonctionnelle et métabolique, 25, 2, 2001, 91-93
- Ministère de la Santé, de la Population, et de la Réforme Hospitalière (2015)  
guide de bonnes pratiques en diabétologie: à l'usage des Praticiens. Repéré à  
[http://www.sante.dz/guide\\_diabete\\_2015.pdf](http://www.sante.dz/guide_diabete_2015.pdf)

## O

- Organisation Mondiale de Santé (11-03-2017) la démence.  
<http://www.who.int/médiacentre/factsheets/Fs362/Fr/>

## P

- passeport de santé (26-03-2017) diabète de type 2.  
[http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=diabete\\_type2\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=diabete_type2_pm)

## R

- Richard Béliveau (2009) le diabète de type 2, allié d'Alzheimer. Manuscrit  
soumis pour publication.

## S

- Santé des femmes (18-03-2017) Alzheimer diabète de cerveau.  
<https://www.santedesfemmes.com/sante-mentale/1637-le-diabete-du-cerveau>

## V

- Vincent Chouraki « Etude d'Association Pangénomiques Appliquées  
A la recherche de nouveaux facteurs de risque génétique de la maladie  
d'Alzheimer » thèse scientifique pour l'obtention du grade de docteur de  
Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention, sous la direction de [Pr.  
Philippe Amoyl], Lille, Université Lille Nord de France, 2013, 127

- Vulgaris médical (26-01-2017) Test pratiqué sur soi même.  
<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/alzeimer-test-pratiquer-sur-soi-meme%20le%20dictionnaire%20TV5MONDE>

## **Z**

- Zina Barrou, Aurélie Lemaire, Jacques Boddart, Marc Verny « Diabète et cognition : existe-t-il un lien ? » Psychol Neuropsychiatr vieil, 6, 3, 2008, 189-198

# Questionnaire

- Le questionnaire réalisé sur les patients diabétiques a fin de dépister le risque de ces derniers de développer la maladie d'Alzheimer est composé par 14 questions qui sont les suivants :

1. Vous est-il difficile de vous rappeler certains évènements de l'actualité récente ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

2. Vous est-il arrivé de pénétrer dans une pièce puis ensuite de ne plus savoir ce que vous venez d'y chercher ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

3. Vous arrive-t-il parfois d'oublier d'effectuer des choses ayant de l'importance ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

4. Vous souvenez-vous facilement des numéros de téléphone que vous utilisez habituellement ou bien avez-vous quelques difficultés à vous en souvenir ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

5. Avez-vous tendance à oublier le nom ou le prénom des personnes qui vous sont familières ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

6. Quand vous vous rendez dans des endroits que vous connaissez bien, vous arrive-t-il de vous perdre ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

7. Vous arrive-t-il de ne plus retrouver des objets que vous utilisez régulièrement et que vous avez rangés?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

8. En partant de chez vous, vous arrive-t-il d'oublier d'éteindre la lumière, de fermer la porte de la maison...?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

9. Au cours d'une conversation vous arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

10. Vous est-il difficile de retrouver les noms propres des personnes ou des lieux que vous connaissez bien?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

11. Quand vous désirez apprendre quelque chose de nouveau ceci vous pose-t-il un problème particulier?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

12. Vous est-il nécessaire de tous noter?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

13. Vous arrive-t-il de perdre des objets ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois
- Généralement

14. Vous est-il arrivé d'oublier ou bien oubliez-vous assez fréquemment, immédiatement, ce que certaines personnes viennent de vous dire ?

- Jamais
- Rarement
- Quelquefois.
- Généralement

Il est nécessaire de répondre aux 14 questions précédentes et en procédant à chaque fois à une cotation qui va de 0 à 3 points.

0 : ne signifie jamais.

1 : veut dire rarement.

2 : traduit quelquefois.

3 : pour généralement

## Questionnaire 2

- Pour récolté les données concernant les diabétiques, nous avons considéré les éléments suivants :

1. Age
2. Sexe
3. taille
4. poids
5. la profession
6. les antécédents

7. Diabète de type
8. La date d'apparition de la maladie
9. Habitude de vie
10. Dose d'insuline recommandée par jours
11. Taux de HBA1c
12. Mesure de la glycémie par jour
13. Contrôle des paramètres vitaux chaque jour
14. Contrôle des bilans biologiques régulièrement
15. Activité physique
16. IMC
17. La diurèse
18. Dosages biochimiques urée créa
19. Le survenu des infections urinaires

- Tableau n°1 : représente la répartition des malades diabétiques entre deux sexes homme et femme :

| Sexe  | Nombre des patients | Pourcentage |
|-------|---------------------|-------------|
| Femme | 26                  | 53,06%      |
| Homme | 23                  | 46,93%      |

- Tableau n° 2 représente la répartition des patients (hommes/femmes) selon les différentes tranches d'âge :

| L'âge  | ] 40-50] | ] 50-60] | ] 60-70] | ] 70-80] | ] 80-90] | +90 |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| Hommes | 3        | 4        | 9        | 4        | 2        | 1   |
| Femmes | 3        | 8        | 9        | 4        | 2        | /   |

- Tableau n°3 représente la répartition des maladies selon le type de diabète (diabète type 1 et diabète type 2):

| Type de diabète | Nombre des patients | Pourcentage |
|-----------------|---------------------|-------------|
| Diabète type 1  | 10                  | 8%          |
| Diabète type 2  | 39                  | 92%         |

- Tableau n°4 définit la situation morphologique des patients par rapport à leurs poids et leurs tailles :

| I.M.C           | Nombre des patients | Pourcentage |
|-----------------|---------------------|-------------|
| Dénutrition     | 1                   | 2,32%       |
| Maigreur        | 1                   | 2,32%       |
| Normale         | 13                  | 30,23%      |
| Surpoids        | 16                  | 37,20%      |
| Obésité modérée | 6                   | 13,95%      |
| Obésité morbide | 3                   | 6,97%       |
| Obésité sévère  | 3                   | 6,97%       |

- Tableau n°5 représente la répartition des diabétiques hospitalisés par rapport à leurs activités professionnelles :

| L'activité professionnelle | Nombre des patients | Pourcentage |
|----------------------------|---------------------|-------------|
| Non employés               | 30                  | 61,22%      |
| Employés                   | 13                  | 26,53%      |
| Retraités                  | 6                   | 12,24%      |

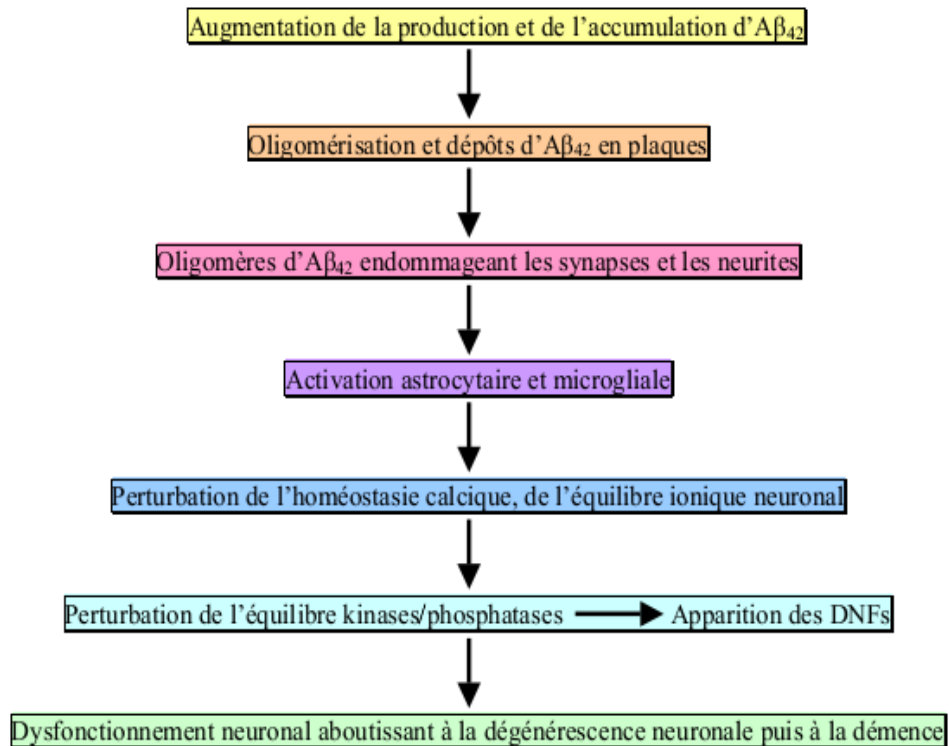
- Tableau n°6 représente le nombre des patients hommes et femmes ayant le risque de développer la maladie d'Alzheimer les résultats sont définis par rapport au score de questionnaire réalisé :

| sexe   | Score  |         |          | MA diagnostiquée |
|--------|--------|---------|----------|------------------|
|        | ] 0-5] | ] 5-15] | ] 15-42] |                  |
| hommes | 9      | 11      | 1        | 2                |
| femmes | 2      | 17      | 5        | 2                |

- Tableau n°7 représente la répartition des patients diabétiques selon leur risque de développer la maladie d'Alzheimer par rapport au type de diabète :

| Le type de diabète    | Nombre des patients | Pourcentage |
|-----------------------|---------------------|-------------|
| <b>Diabète type 1</b> | 2                   | 5,88%       |
| <b>Diabète type 2</b> | 34                  | 94,11%      |

- La cascade de l'amyloïde



**Fig. n°14:** hypothèse de cascade de l'amyloïde (**Rametti**, 2006)