

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Blida-1



Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie et physiologie cellulaire
Laboratoire de recherche : biotechnologies, environnement et santé
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master
Option : Biochimie.

Thème :

Exploration du statut hormonal et cardio-métabolique chez le diabétique de type 1 avec et sans complications.

Soutenu le : 03 /07 /2018

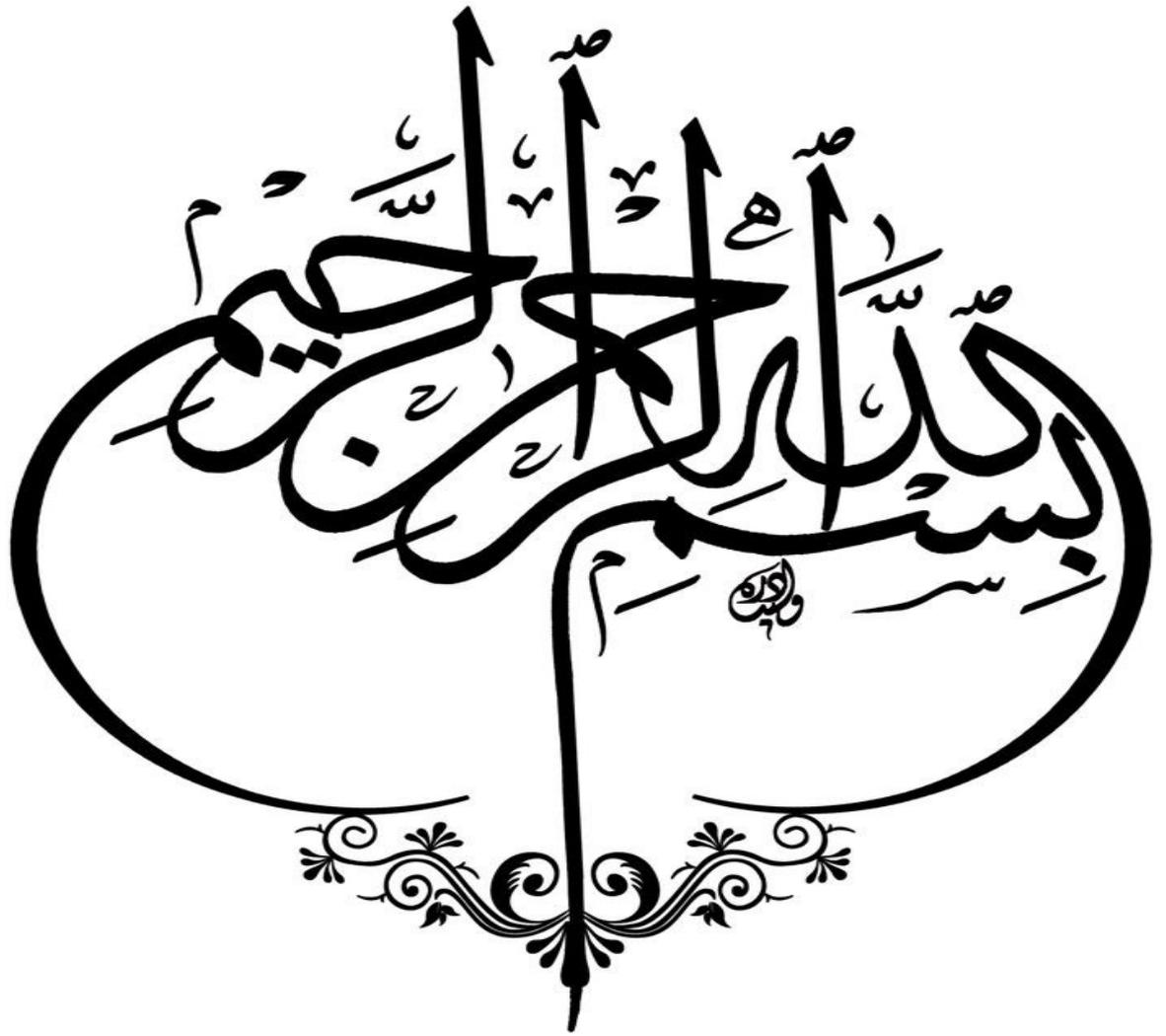
Présenté par :

✓ Mlle BAGDAD Nesrine.

Devant le jury :

* Mme TOUBAL S.	MAA	USDB1	Présidente
* Mme BENCHABANE S.	MCB	USDB1	Examinatrice
* Mme EDDAIKRA A.	MAA	USDB1	Promotrice
* Mme ABDI S.	Professeur	USDB1	Co-promotrice
* Mr HIMEUR M.A.	Maitre-assistant	université d'Alger	Invité

~Promotion : 2017-2018~





Remerciement

Le seul moyen de se délivrer d'une tentation, c'est d'y céder paraît-il ! Alors j'y cède en disant en grand Merci aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de ce mémoire.

Avant toute chose, je tiens à dire AL HAMDOULILLAH de m'avoir donné le courage, la patience et la santé pour la réalisation de ce mémoire.

J'adresse toute ma gratitude et mon chaleureux remerciement à ma promotrice **Mme EDDAIKRA**, qui était toujours attentive et disponible malgré ses nombreuses charges. Ce mémoire n'aurait pas été possible sans son intervention. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect à ma Co-promotrice **Pr. ADBI**, pour son aide très précieuse dans la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à **Dr. HIMEUR** pour son accueil, la confiance qu'il m'a accordée, ses conseils et sa patience. Je suis très reconnaissante pour le temps qu'il m'a consacré tout au long de la réalisation de ce travail.

Je remercie **Mme TOUBAL** d'avoir accepté de présider le jury de ma soutenance.

Je remercie également **Mme BENCHAAABANE** d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Je présente mon profond respect et ma reconnaissance à **Mme SAADI** notre chef département BPC.

Mes sincères remerciements à **Pr. SAIDI** notre chef d'option de Biochimie.

Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel de la maison du diabète de l'établissement de santé public de proximité « **BOUNAAMA DJILALI** » d'Ouled Yaïch- BLIDA : le chef de laboratoire d'analyse **Mr CHAABANE**, **Mlle ryma**, le médecin interne **Dr. BENSOUNA** et **Dr. OUKID** pour l'aide apportée pendant le stage.

Je remercie aussi toute l'équipe de laboratoire de biochimie CHU « **FRANTZ FANON** » - Blida.

Je remercie également le personnel du laboratoire d'hormonologie au CPMC-Alger, spécialement **Mlle Kahina**.

J'exprime toute ma reconnaissance et gratitude à l'ensemble du corps enseignant du département de biologie pour leurs efforts à nous garantir la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master.

Mes plus sincères remerciements à tous les patients, à qui je souhaite la guérison qui ont si gentiment accepté de participer à la présente étude, et sans qui la réalisation de ce mémoire n'aurait pas été possible.





Dédicace

Je dédie ce modeste travail à toute personne qui m'est chère et particulièrement :

A mes parents,

*A Mon très cher papa **Mohamed** : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

*A Ma tendre maman **ACHOUR Hafida** : aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont tu ne cesses de me combler. Tu as toujours été l'exemple du courage et de la force pour moi. Que dieu te procure bonne santé et longue vie.*

*A mes chers frères : **Rabah, Riad, Mounir et Sofiane** pour le soutien moral et financier.*

Je vous remercie du fond du cœur.

*A mes neveux : **Kamel Eddine, Mahdi et Adem.***

*A mes nièces : **Ritadje & Riham.***

*A mes meilleures amies : **Leila & Faiza.***

*A tous mes camarades de la promotion biochimie 2018, spécialement : **Rabaa, Fella, Imen et Houda.** Je n'oublierai jamais votre soutien, vous m'avez prouvé le vrai sens de l'amitié.*

A mes profs du primaire, moyen et lycée.

A tous mes amis.

~ Nesrine ~



Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AGL : Acide Gras Libre
ALAT (GPT): Alanine Amino Transférase
ASAT (GOT): Aspartate Amino Transférase
ATP : Adénosine Triphosphate
CE : Cholestérol Estérase
CHOD : Cholestérol Oxydase
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRP : Protéine C réactive
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CT : Cholestérol Totale
DAG : DiAcyl Glycérol
DT1 : Diabète type 1
DID : Diabète insulino-dépendant
EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FID : Fédération internationale du diabète
FNS : Formule et numération sanguine
GAD : Glutamate Acide Décarboxylase
GADA : Autoanticorps anti Décarboxylase d'Acide Glutamique
GH : Growth hormone
GK : Glycérol kinase
GOD : Glucose Oxydase
GPO : Glycérol-Phosphate-Oxydase
HbA1c : Hémoglobine glyquée ou glycosylé
HDLc : High density lipoprotein cholesterol
HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HLA : Human Leukocyte Antigen
HPA : Hypophyso-Pituitary-Adrenal axis

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrealien

HTA : Hypertension Artérielle

IAA : Autoanticorps antiinsuline et proinsuline

IA2A : Autoanticorps antityrosine phosphatase

ICA : Islet Cell Antibody (Autoanticorps anti-cellules des ilots de langerhans)

IFN : Interféron

IL : interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSA : Institut National des Sciences Appliquées

INSP : Institut National de Santé Publique

IRS : Insulin Receptor Substrat

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDH : lactate déshydrogénase

LDL : Low Density Lipoprotein

LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol

LPL : Lipoprotéine-lipase

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MODY : maturity onset diabetes of the young

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NAD: Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONS : Office National des Statistiques

PM : Poids Moléculaire

PAD : Pression Artériel Diastolique

PAL : phosphatase alcaline

PAS : Pression Artériel Systolique

PEPCK : phosphoénolpyruvate carboxykinase

PI3-K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase

PKA : protéine kinase A

PKB : Protéine kinase B

RTK : Récepteurs à Tyrosine Kinase

ZnT8 : Transporteurs de zinc 8

Résumé

Le diabète de type 1 (DT1) touche 19 millions de personnes dans le monde et se caractérise par un défaut de production d'insuline par le pancréas. De plus, les patients atteints présentent un risque majeur de maladies cardiovasculaires. Le risque cardio-métabolique est relation étroite avec les troubles métaboliques liés aux variables cliniques, biochimiques, hormonale ainsi que la persistance de l'hyperglycémie chronique.

L'objectif de notre travail est de faire une corrélation entre les différents statuts hormonaux et cardio-métaboliques chez un patient DT1.

Notre étude a été menée sur 49 sujets atteints de diabète de type 1 (67% femmes et 33% hommes). Nos résultats indiquent que l'âge moyen de notre population des DT1 est estimé à $(45,20 \pm 1,94)$ ans, avec un léger surpoids $(25,85 \pm 0,52)$ kg/m². Les DT1 de notre population présentent une hyperglycémie $(1,56 \pm 0,10)$ g/l. La répartition des paramètres cliniques et métaboliques selon la glycémie à jeun $< 1,26$ à l'équilibre et ceux avec une hyperglycémie à jeun $(> 1,26)$, montre une augmentation significative des taux de peptide-C $(1,812 \pm 0,27)$ ng/ml chez les DT1 avec une hyperglycémie. Alors que le statut clinique, lipidique et inflammatoire n'a marqué aucune augmentation significative selon la glycémie.

L'analyse de régression du cortisol montre une corrélation fortement négative versus durée ($r = -0,2296$, $p = 0,473$), et l'âge du début du diabète ($r = -0,1234$, $p = 0,702$). Cependant des corrélations faiblement positives sont remarquées entre les taux de cortisol et la glycémie, TG, CT et PAL.

On peut suggérer qu'une hyperglycémie chronique est en faveur d'un déséquilibre hormonal directement lié aux troubles cardio-métaboliques chez les DT1.

Mots clés : Diabète type 1, cortisol, peptide C, cardio-métabolisme, hyperglycémie.

Abstract

The type 1 diabetes mellitus touches 19 million people in the world and is characterized by a defect of production of insulin by the pancreas. The patients reached present a main risk of cardiovascular diseases. Cardiometabolic risk is closely related to metabolic disorders linked to clinical, biochemical and hormonal variables as well as the persistence of chronic hyperglycemia.

The aim of our work is to correlate the different hormonal and cardio-metabolic statuses in a DT1 patient.

Our study was conducted on 49 subjects reached of type 1 diabetes 1 (33% men, 67% women), recruited at the laboratory of the public health institution of proximity of Blida.

Our results indicate that the median age of our population of the DT1 is estimated (45,20±1,94) years, with an overweight (25,85±0,52) kg/m², (n= 36). the patients of our cohort present an hyperglycemia (1,56±0,10) g/l. The distribution of the clinical and metabolic parameters according to the glycemia with jeun <1,26 or >1,26, shows a significant increase of the peptide-C rates at the DT1 having a glycemia >1,26 with values (1,812±0,27) ng/ml. Whereas the clinical, lipidic and inflammatory statute did not mark any significant increase according to the glycemia.

The regression analysis of cortisol shows a strongly negative correlation versus duration (r = -0.2296, p = 0.473), and the age of onset of diabetes (r = -0.1234, p = 0.702). However, weakly positive correlations are noted between cortisol levels and blood glucose, TG, CT and PAL.

It may be suggested that chronic hyperglycemia favors hormone imbalance directly related to cardio-metabolic disorders in T1D.

Keywords : type 1 diabetes mellitus, cortisol, peptide C, cardio-metabolism, hyperglycemia

ملخص

يصيب السكري من النوع الاول 19 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، ويتسم بنقص إنتاج الأنسولين من البنكرياس. بالإضافة إلى ذلك، فإن المرضى المتضررين معرضين لخطر كبير من أمراض القلب والأوعية الدموية.

يرتبط خطر الأيض القلبي ارتباطاً وثيقاً بالاضطرابات الأيضية المرتبطة بالتغيرات السريرية، النيو كيميائية والهرمونية بالإضافة إلى استمرار ارتفاع السكر المزمن في الدم.

الهدف من هذه الدراسة هو إجراء ارتباط بين مختلف المقاييس الهرمونية والأيضية المختلفة عند مرضى السكري من النوع الأول.

أجريت هذه الدراسة على 49 شخص مصاب بداء السكري من النوع الأول (33% رجال، 67 % نساء) الذين تم استقبالهم لإجراء الفحص على مستوى المؤسسة العمومية للصحة الجوارية البلدية.

تشير النتائج المتحصل عليها ان متوسط السن لهذه الفئة من المرضى يقدر (1,94±45.2) سنة، مع زيادة ضئيلة في الوزن (0,52±25,85) كغ/م². وارتفاع نسبة الدم عند كلا الجنسين من هذه الفئة (0,1± 1,56) غ/ل. توزيع المقاييس الأيضية وفقاً لنسبة الجلوكوز في الدم <1,26 او >1,26 عند الصيام، تشير الى زيادة كبيرة في معدلات البيبتيد-C عند المرضى الذين لديهم نسبة الجلوكوز في الدم <1,26 بمعدل (0,27 ±1,812) نغ/مل. في حين ان المقاييس الدهنية والالتهابية لم تسجل أي ارتفاع حسب نسبة الجلوكوز في الدم.

وأظهر تحليل الانحدار للكورتيزول والمدة وسن بداية المرض وجود ارتباط سلبي قوي (r=-0,2296;p=0,473) وعلى التوالي. وعلاقة إيجابية ضعيفة مسجلة بين نسب الكورتيزول ونسبة الجلوكوز في الدم، الكولسترول، الدهون الثلاثية والفوسفاتاس ألكالين.

يمكن ان نقترح أن ارتفاع السكر المزمن في الدم ينتج عن اختلال التوازن الهرموني المرتبط مباشرة باضطرابات الايضية القلبية في مرض السكري من النوع الأول.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع الاول، الكورتيزول، البيبتيد-C، استقلاب ابيض، ارتفاع السكر في الدم.

Sommaire

Introduction	1
Chapitres I. Rappels bibliographiques	2
I Diabète :	2
I.1 épidémiologie:	2
I.2 diabète sucré :	3
I.3 Diabète type 1 :	4
I.3.1 auto-immun :	4
I.3.2 idiopathique:	4
I.4. insuline:	5
I.5. réaction auto-immune:	8
I.6. complications :	9
I.7. facteurs de risque:	11
I.8. régulation de la glycémie:	12
I.9. régulation hormonale du métabolisme énergétique.	13
I.9.1. glucagon :	13
I.9.2. cortisol :	14
Chapitre II : Matériel et méthodes:	20
II. Matériel :	18
II.1 Méthodes d'étude :	18
II.2. Paramètres biochimiques et hormonaux	20
II.2.1. paramètres hormonaux	20
II.2.2. paramètres biochimiques	21
II.3 Analyse statistique	27
Chapitre III : résultats et discussion:	29
III.1. étude descriptive de la population	29
III.2. Statut glycorégulation	31
III. 3. Statut hormonal:	37
III4. Statut inflammatoire:	44
Conclusion:	45
Références	
Annexes	

Liste des tableaux

Tableau I: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique.....	11
Tableau III: le nombre de patients recrutés.	18
Tableau IV: caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients diabétiques.	29
Tableau V: répartition des taux de glycémie des sujets diabétiques selon le sexe.....	31
Tableau VI: répartition des paramètres cliniques et métaboliques selon la glycémie <1,26 ou <1,26.....	32
Tableau VII: les taux des hormones chez les DT1 vs normes.	37
Tableau VIII: évaluation des taux de PAL et LDH chez les DT1 vs les normes.	44

Liste des figures

Figure 1: nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial et par régions en 2017 en 2045 modifiée.	2
Figure 2: la structure primaire de l'insuline humaine.	5
Figure 3: synthèse de l'insuline et transport cellulaire. modifiée.....	6
Figure 4: caractéristiques générales des voies de transduction du signal de l'insuline.	8
Figure 5: illustration schématique de l'aspect immunologique du DT1.....	9
Figure 6: réponses endocriniennes et métaboliques de l'HPA.....	13
Figure 7: synthèse du cortisol.....	15
Figure 8: structure chimique de l'adrénaline.....	16
Figure 9: schéma récapitulatif de l'effet métabolique des hormones chez DT1 modifiée.....	17
Figure 10: répartition des taux de glycémie des DT1 selon le sexe.	31
Figure 11: Estimation de l'age chez les DT1 en fonction de la glycémie.....	33
Figure 12: Estimation de l'IMC chez les DT1 en fonction de la glycémie.....	33
Figure 13: Estimation de l'age du début du diabète chez les DT1 en fonction de la glycémie.	33
Figure 14: Estimation de la durée du diabète chez les DT1 en fonction de la glycémie.....	33
Figure 15: Evaluation des taux du peptide C chez les DT1 en fonction de la glycémie.	35
Figure 16: Evaluation des taux du cortisol chez les DT1 en fonction de la glycémie.....	35
Figure 17: Evaluation des taux de TG chez les DT1 en fonction de la glycémie.....	35
Figure 18: Evaluation des taux de CT chez les DT1 en fonction de la glycémie.	35
Figure 19: Evaluation des taux de HDLc chez les DT1 en fonction de la glycémie.....	36
Figure 20: Evaluation des taux de LDLc chez les DT1 en fonction de la glycémie.	36
Figure 21: corrélation de la durée chez les DT1 en fonction des taux du cortisol.	39
Figure 22: corrélation de l'age chez DT1 en fonction des taux du cortisol.....	39
Figure 23: corrélation de la glycémie chez les DT1 en fonction des taux du cortisol.....	40
Figure 24: corrélation de PAL en fonction des taux de cortisol.....	41
Figure 25: corrélation des TG en fonction des taux du cortisol.	42
Figure 26: corrélation du CT en fonction des taux du cortisol.....	43

En raison de la destruction auto-immune des cellules β du pancréas et de l'absence de production d'insuline qui en résulte, l'insulinothérapie intensive est la pierre angulaire du traitement du diabète de type 1 (DT1) (**FORTIN et al., 2017**). Cela peut être responsable de multiples complications dégénératives ou chroniques qui sont liées à l'hyperglycémie. (**RAISONNER, 2003**). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants. (**LANGLOIS, 2008**)

Le contrôle de l'homéostasie énergétique fait appel à des corrélations hormonales complexes dans lesquelles l'insuline occupe une place prépondérante et unique (**KARACA & MAGNAN, 2013**). L'homéostasie énergétique est contrôlée à la fois par les organes périphériques (foie, pancréas, muscle, tissu adipeux...) et le système nerveux central (SNC). (**CARNEIRO, 2011**)

Toutes les hormones qui agissent sur le métabolisme glucidique sont hyperglycémiantes, sauf l'insuline. Ces hormones hyperglycémiantes comprennent le glucagon, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les glucocorticoïdes (principalement le cortisol...). A l'opposé, une seule hormone (insuline) joue un rôle clé dans l'hémostase glucidique et dans la captation du glucose par les tissus (**POCOCK, 2004**).

Des études récentes ont démontré l'existence d'interrelations entre deux systèmes : système neuroendocrinien, système immunitaire (SNE, SI) et le métabolisme (**OUALI et al., 2004**). Grâce à un système complexe de molécules et de récepteurs communs, les systèmes neuroendocrinien et immunitaire communiquent et surveillent de manière bidirectionnelle les activités de chacun. (**DECKX et al., 2013**)

Dans ce contexte, nous avons réalisé notre travail de mémoire de fin d'étude qui avait pour objectif de faire une corrélation entre les différents statuts hormonaux et métaboliques chez un patient DT1.

Après une étude descriptive de la population, nous allons dans un premier temps analyser le statut de glycorégulation des sujets DT1. Dans un deuxième temps nous allons analyser leurs statuts hormonaux et corrélés ces derniers aux troubles métaboliques.

I. Diabète

I.1. Epidémiologie du diabète

Le diabète est une maladie chronique qui constitue une préoccupation majeure pour les professionnels de la santé publique. Sa gravité relève de ses complications aiguës et chroniques. (BENHARRAT et HABI, 2017)

Le diabète est un problème de santé répandu dans le monde entier, dont la prévalence est importante et en augmentation. L'OMS, (2011) estimait de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2030.

Même si le diabète de type 1 est bien plus rare que le diabète de type 2, il est lui aussi de plus en plus fréquent. Dans le monde entier, le nombre de personnes concernées augmente en moyenne de 3 % par an. Ce sont surtout les enfants qui sont touchés ; dans le monde, quelque 86 000 enfants développent un diabète chaque année. (FID,2017)

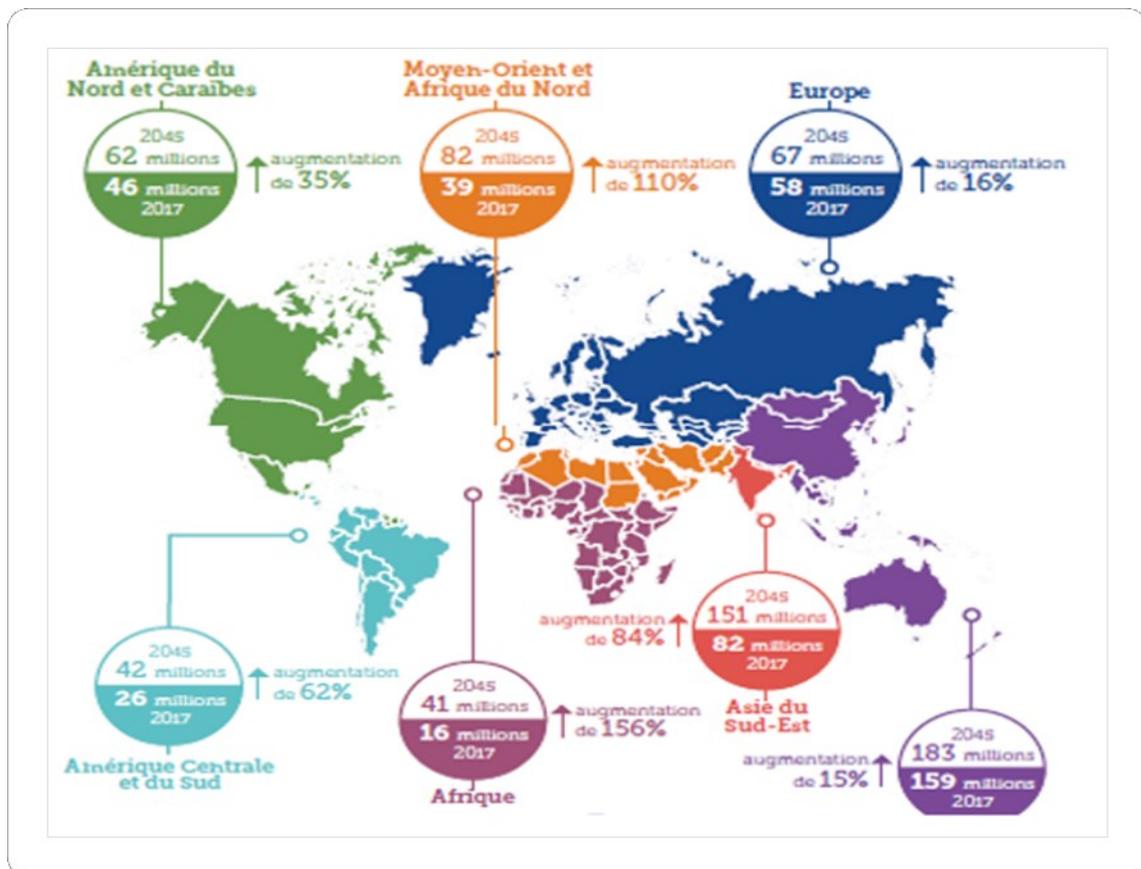


Figure 1: incidence du diabète au niveau mondial et par régions en 2017 en 2045 (FID,2017) modifiée.

I.2. Diabète sucré

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou des deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications micro-vasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. (GOLDENBERG et PUNTHAKEE, 2013)

Les Critères biologiques de diagnostic sont établis et revus par le comité international d'experts de l'American Diabetes Association (**ADA**). Le diagnostic de la maladie peut être établi de 4 façons :

- Des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids) avec glycémie ponctuelle $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)
- Soit une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7,0mmol/l).
- Soit une glycémie ≥ 2 g/l (11,1mmol/l) 2heures après prise orale de 75g de glucose.
- Soit une HbA1c $\geq 6,5$ %. (**GALTIER, 2010**)

On distingue :

- ✓ **Le diabète de type 1** qui résulte de la destruction des cellules bêta du pancréas et prédispose à l'acidocétose. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables, à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction des cellules bêta est inconnue. (**GOLDENBERG et PUNTHAKEE, 2013**)
- ✓ **Le diabète de type 2** qui est souvent causé par une sécrétion insuffisante d'insuline dans le contexte de la résistance des tissus périphériques à l'action de l'hormone (**RAHIER et al., 2008**), Ses mécanismes connus, insulino-résistance et insulino-déficience, qui entraînent une production excessive et un défaut d'utilisation du glucose circulant et donc l'hyperglycémie. (**RIGALLEAU et al., 2007**)
- ✓ **Le diabète gestationnel**. C'est un trouble métabolique qui apparaît en fin de grossesse, qui est en relation avec une augmentation de la résistance à l'insuline et/ou un déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît à la naissance de l'enfant. (**SERGE et al., 2017**)
- ✓ **Les autres types de diabète**, ne relevant pas d'une origine auto-immune, sont plus rares chez l'enfant : le diabète néonatal, le diabète de type MODY, le diabète mitochondrial et le syndrome de Wolfram. (**BOUHOURS-NOUET & COUTANT, 2005**)

I.3. Diabète type 1

Le diabète de type 1 (DT1) était appelé diabète insulino-dépendant. (BOUHOURS-NOUET et COUTANT, 2005) Il peut se manifester à tout âge, mais apparaît le plus souvent durant l'enfance ou au début de l'âge adulte, d'où son appellation ancienne de « diabète juvénile ». Dans ce type de diabète, il est absolument nécessaire de prendre régulièrement de l'insuline, d'où le nom qu'on lui attribuait souvent de « diabète Insulinodépendant (DID) ». (EKOE *et al.*, 2013)

I.3.1. Diabète de type 1 auto-immun

Cette forme de diabète est la conséquence d'une destruction progressive des cellules β pancréatiques par un processus auto immun à médiation cellulaire. Ce processus survient sur un terrain génétique de susceptibilité et associé à la présence d'auto anticorps dirigés contre le pancréas, marqueurs du processus auto-immun sans être en eux-mêmes pathogènes. (TOURNANT *et al.*, 1998)

I.3.2. Diabète de type 1 idiopathique

Il a été décrit une forme particulière, le type 1 idiopathique (1B), aussi appelé « flatbush diabetes » ou « ketosis-prone diabetes » ou « diabète cétosique africain ». Celui-ci se présente sur un mode aigu avec des épisodes de décompensation cétosique suivis de rémission(s), mais sans marqueur d'atteinte auto-immune. (NTYONGA *et al.*, 2018)

I.4. Insuline

L'insuline est une petite hormone peptidique produite dans les cellules bêta pancréatiques, impliqués dans des processus tels que la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire, le transfert membranaire des nutriments et le métabolisme. (CORREIA *et al.*, 2012) Elle assure le transport du glucose depuis la circulation sanguine vers les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie. (FID, 2017)

I.4.1. Structure d'insuline

Dans presque toutes les espèces, y compris l'homme, il a 51 acides aminés et un poids moléculaire d'environ 6 000 Da. La molécule d'insuline humaine est constituée de deux chaînes polypeptidiques, une chaîne A et une chaîne B, contenant respectivement 21 et 30 résidus d'acides aminés. Les deux chaînes sont liées ensemble par inter-chaînes S-S (CysA7 CysB7 et CysA20 CysB19) et un S-S supplémentaire relie CysA6 et CysA11 dans la chaîne A. (CORREIA *et al.*, 2012)

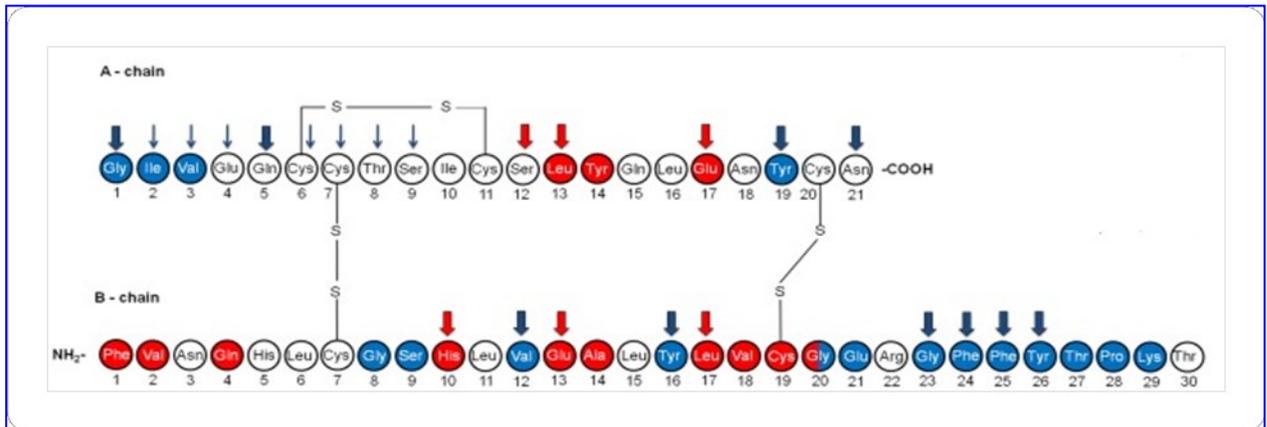


Figure 2: la structure primaire de l'insuline humaine. (CORREIA et al., 2012)

I.4.2. Synthèse et sécrétion d'insuline

La traduction de l'ARNm aboutit à la formation de la pré-pro-insuline, polypeptide de 11,5 kDa. La partie N-terminale comporte une séquence de 25 acides aminés, majoritairement hydrophobes, le peptide-signal, qui favorise le passage du peptide en formation dans la lumière du réticulum endoplasmique (RER),(MAGNAN et KTORZA, 2005) où le peptide signal de la préproinsuline est clivé par une peptidase signal pour produire de la proinsuline. La proinsuline (peptide de 9 kDa contenant les chaînes A et B de l'insuline connectées entre elles par le peptide C) subit ensuite le repliement et la formation de trois liaisons disulfures. et la pro-insuline est clivée en insuline et peptide C (MAGNAN ET KTORZA, 2005 ; ZHUO et al., 2008)

Simultanément, l'insuline qui a une faible solubilité, Co précipite avec des ions zinc pour former des microcristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. L'insuline et le peptide C contenus dans les mêmes vésicules sont sécrétés de façon équimolaire. (KARACA et MAGNAN, 2013)

La biosynthèse de l'insuline est contrôlée par multiples facteurs, le métabolisme du glucose est l'événement physiologique le plus important qui stimule la transcription du gène de l'insuline et la traduction de l'ARNm. En outre, le glucose est un facteur important pour le maintien de la stabilité de l'ARNm de l'insuline. (ZHUO et al., 2008)

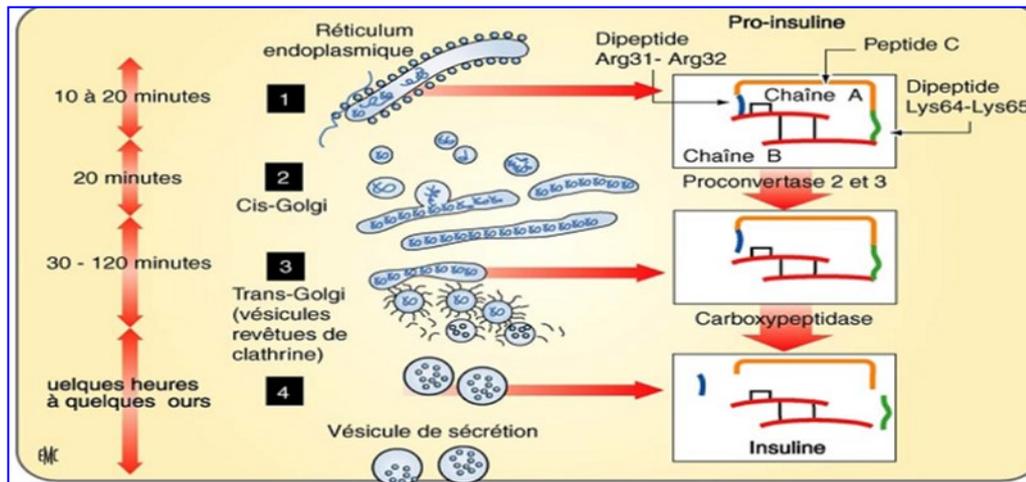


Figure 3: synthèse de l'insuline et transport cellulaire. (GRIMALDI,1993) modifiée

I.4.3. Action de l'insuline

L'insuline interagit avec les récepteurs de l'insuline de nature tyrosine kinase dans les cellules musculaires, le foie et le tissu adipeux. Elle stimule :

L'absorption du glucose l'oxydation du glucose, la glycolyse, la glycogénèse, la lipogenèse, la synthèse protéique. Et inhibe : la gluconéogenèse, la lipolyse, l'oxydation des acides gras et la dégradation des protéines. (CORREIA, 2012)

I.4.4. Mécanisme d'action de l'insuline

Pour agir, l'insuline se lie à des récepteurs spécifiques qui sont exprimés à la surface des cellules. Le récepteur de l'insuline est exprimé dans la plupart des cellules, mais il est présent en plus grande quantité dans les tissus cibles des effets métaboliques de l'hormone qui sont : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. (GRIMALDI, 1993)

I.4.5. Récepteur de l'insuline :

Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine tétramérique, formée de deux sous-unités α extra-cellulaire et de deux sous unités β transmembranaires contenant un domaine tyrosine kinase, ainsi dénommée parce que la partie intracellulaire du récepteur comporte un module enzymatique qui phosphoryle les chaînes latérales tyrosines de divers substrats intracellulaires, déclenchant les cascades de signalisation. (DE MEYTS, 2005)

L'insuline se lie à un récepteur transmembranaire comportant deux types de sous-unités : la sous-unité α , qui lie l'insuline, la sous-unité β qui transduit le signal insulinique dans la

cellule. Après liaison de l'insuline sur la sous-unité α , la sous-unité β s'autophosphoryle sur des résidus tyrosine. Cette autophosphorylation du récepteur est l'étape clef du signal insulinaire. (ANDREELLI *et al.*, 2006)

I.4.6. Voies de signalisation de l'insuline

La stimulation du récepteur de l'insuline est à l'origine de l'activation de deux grandes voies de signalisation, la voie des MAP kinases et de la PI-3 kinase qui conduisent respectivement aux effets mitogéniques et métaboliques de l'hormone. (GRIMALDI, 1993)

- ✓ La branche PI 3-kinase de la signalisation de l'insuline régule la translocation de GLUT4 et l'absorption du glucose dans le muscle squelettique et la production de NO et la vasodilatation de l'endothélium vasculaire.
- ✓ La branche MAP-kinase de la signalisation de l'insuline régule généralement la croissance et la mitogénèse et contrôle la sécrétion de l'endothéline -1 dans l'endothélium vasculaire. (MUNIYAPPA *et al.*, 2008)

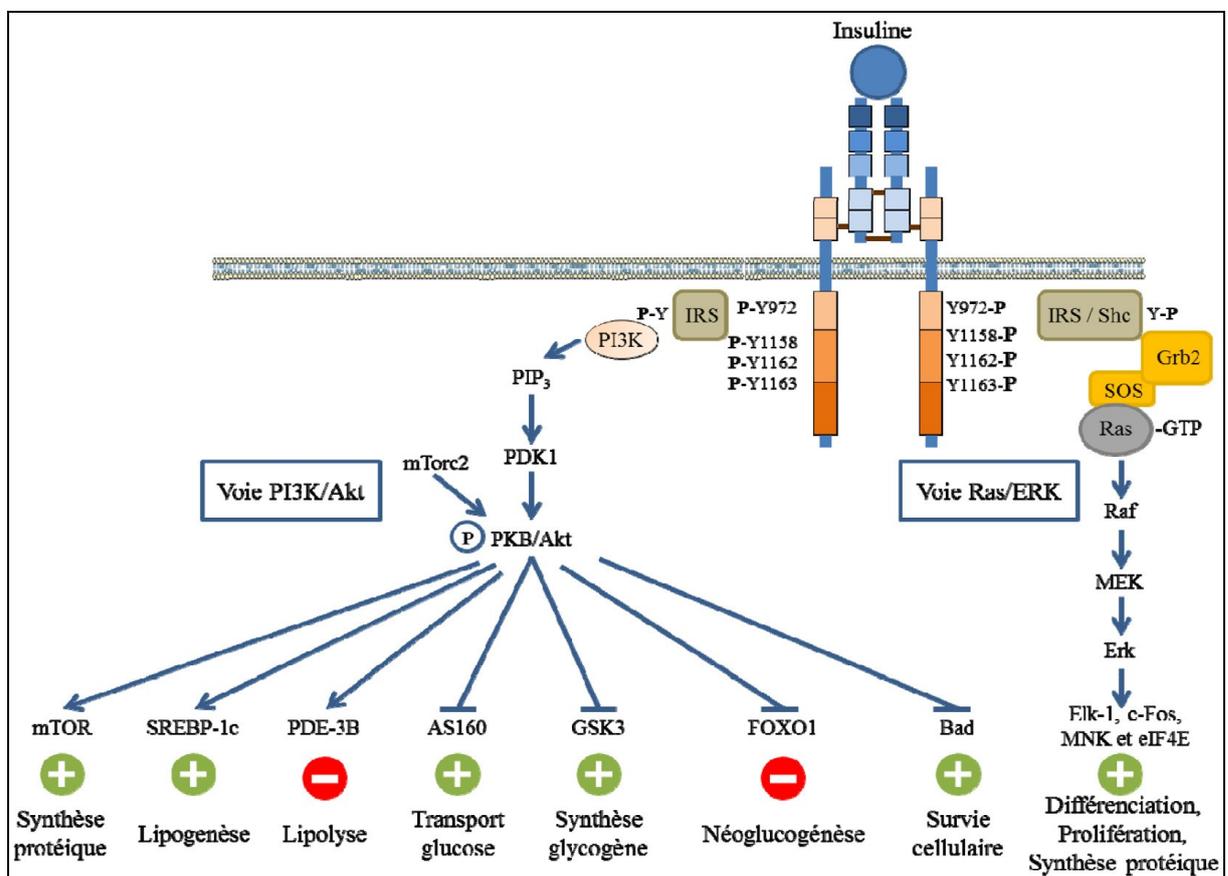


Figure 4: caractéristiques générales des voies de transduction du signal de l'insuline. (GONDOIN *et al.*, 2014)

I.4.7 Physiopathologie

Les β -cellules sécrétant l'insuline sont le principal constituant des îlots humains, représentant 60-87% du volume total des îlots. La destruction auto-immune des cellules β entraîne le développement du diabète de type 1 (DT1). (ZHANG *et al.*, 2017) cette destruction attribuable à un processus à médiation immunitaire qui est probablement déclenché par des facteurs environnementaux chez les personnes génétiquement prédisposées. (EKOE *et al.*, 2013) Un des marqueurs de cette réaction auto-immune est la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans, amas de cellules β . (AXEL KAHN, 2002)

I.5. Déroulement de la réaction auto-immune

La destruction de la cellule β des îlots dans le DT1 est le résultat d'une interaction complexe entre plusieurs acteurs du système immunitaire inné et adaptatif. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017) Les voies moléculaires de l'immunité innée liées au développement du DT1 restent à élucider. L'immunité adaptative est connue pour jouer un rôle critique dans la destruction des cellules bêta dans le développement du DT1. (ZHUO *et al.*, 2008)

Deux sous-ensembles de lymphocytes T, CD4 + et CD8 +, sont tous deux impliqués dans le développement du DT1 (KNIP *et SILJANDER*, 2008). Après avoir rencontré des antigènes, il se différencie en sous-ensembles fonctionnels à savoir Th1 sécrétant IL-2, INF- γ , et IFL- α et Th2 sécrétant IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13.

Les cellules Th1 peuvent directement provoquer la destruction des cellules β ou en sécrétant des cytokines (INF- γ) pour recruter et activer les macrophages et les lymphocytes T CD8 + qui exercent des fonctions toxiques. En revanche, Th2, par la sécrétion de la cytokine IL-4, est généralement considéré comme protecteur. Bien qu'il existe des preuves que Th2 joue un rôle dans l'endommagement des cellules β , c'est par IL-10 au lieu d'IL-4. (ZHUO *et al.*, 2008)

Le rôle majeur des Treg est de stopper les processus immunitaires mis en place par les cellules T à la fin d'une réaction immunitaire et de supprimer les cellules T auto-réactives qui échappent au processus de sélection négative dans le thymus. (LEBAILLY, 2015)

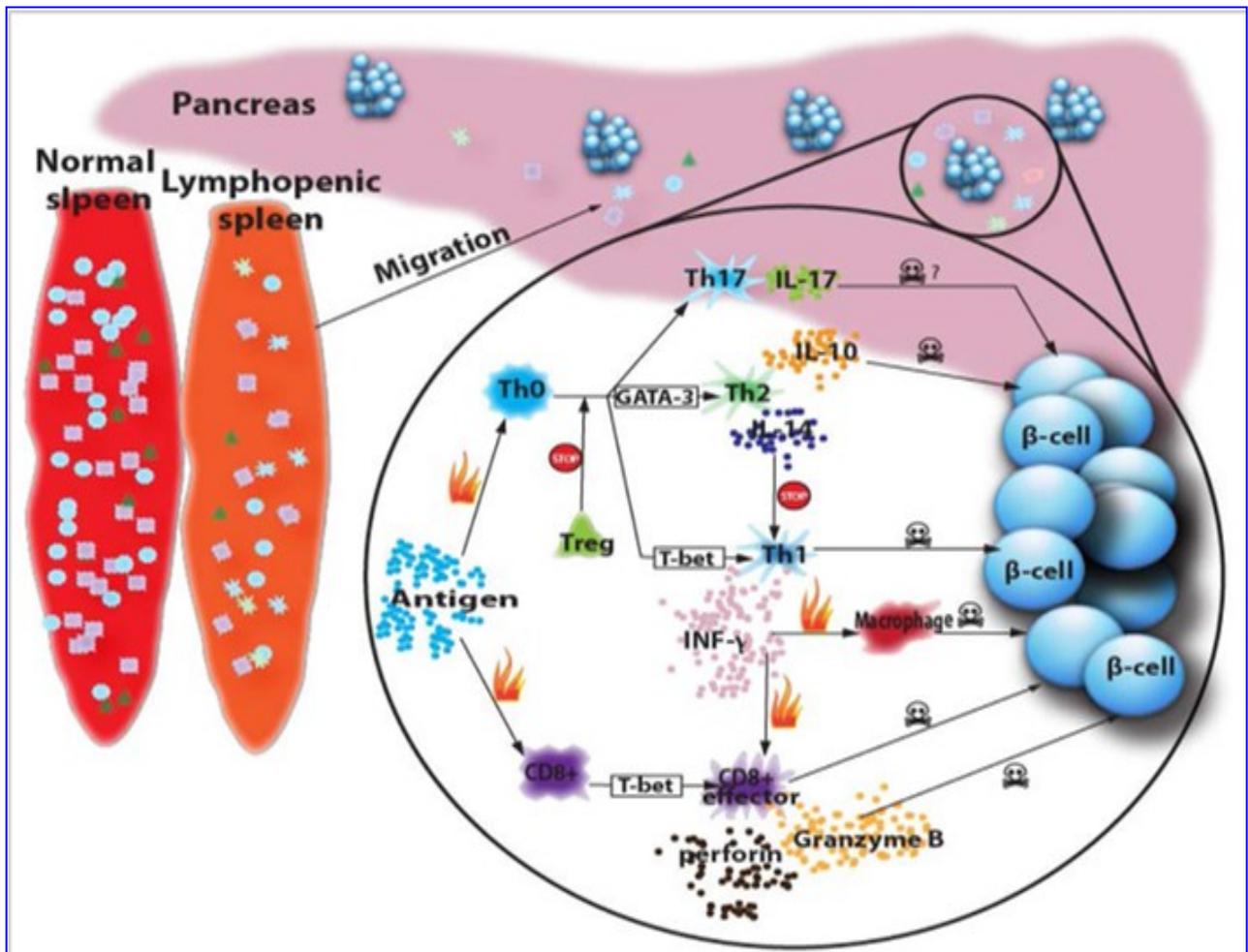


Figure 5: illustration schématique de l'aspect immunologique du DT1. (GILMORE, 2008)

I.6.Complications

Le diabète type 1 (DT1) lorsqu'il n'est pas correctement géré peut conduire à des complications en différents endroits de l'organisme, avec pour conséquence des hospitalisations fréquentes et une mort précoce. (FID, 2017)

Des taux de glycémie en permanence élevés provoquent des lésions vasculaires généralisées touchant le cœur, les yeux, les reins et le système nerveux.

On distingue deux types de complications du diabète : aiguës et chroniques.

❖ Aiguës

-L'acidocétose diabétique (ACD) : c'est une décompensation métabolique sévère du diabète sucré, caractérisée par une hyperglycémie pouvant varier de 11 mmol/l à des valeurs extrêmes, un pH artériel inférieur à 7,3, un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à 15 mmol/l et une cétonémie ou cétonurie. L'acidocétose est caractérisée par une acidose métabolique à trou anionique augmenté. **(KAKOMA et al., 2014)**

-Le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (SHH) : État d'hyperosmolarité (osmolarité supérieure à 350 mmol/l) provoquée par une Hyperglycémie majeure. Il représente 5 à 10 % des comas diabétiques **(FUZIER, 2015)**.

❖ Chroniques microvasculaires

-La Néphropathie diabétique : est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale (IRT). Elle est caractérisée par un épaissement de la membrane basale glomérulaire, une expansion de la matrice mésangiale et la hyalinisation des artérioles afférentes et efférentes. **(GUEUTIN, et al., 2014)**

-La neuropathie diabétique : est une complication microangiopathique courante du diabète sucré, et sa forme douloureuse est la cause la plus fréquente de douleur neuropathique chronique. **(AOUICHE et al., 2014)**

- La rétinopathie : est une manifestation de la microangiopathie diabétique due à deux processus. Une hyperméabilisation de la paroi des capillaires rétinien qui entraîne un œdème rétinien et/ou une occlusion des capillaires rétinien, créant une ischémie rétinienne. **(TOROSSIAN, 2016)**

❖ Chronique macrovasculaires

Les coronaropathies (CP) conduisant à une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde.

Les artériopathies périphériques (APP) contribuant aux accidents vasculaires cérébraux.

L'encéphalopathie diabétique et le pied diabétique : le diabète est responsable de l'amputation d'un membre inférieur, en tout ou en partie, toutes les 30 secondes à travers le monde. **(FID, 2017)**

I.7. Facteurs de risque

L'étiopathogénie de cette maladie est complexe et multifactorielle. Très probablement, la présence de nombreux facteurs initiant ou modulant la réponse immunitaire conduit au développement de la maladie (**KRZEWSKA et BEN-SKOWRONEK, 2016**).

I.7.1. Facteurs génétiques

Comme rapporté par la littérature, les facteurs génétiques ont un effet crucial sur le développement du DT1. Le diabète type 1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Des associations de gènes différents et interagissant entre eux (épistasie) contribuent à la prédisposition chez des individus différents (**BOUHOURS-NOUET et COUTANT, 2005**).

Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) du DT1 les plus connus sont ceux localisés dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, (HLA-DR3 et HLA-DR4). Le risque peut être potentialisé par la présence d'autres SNP, plus de 50 SNP sur plus de 50 gènes. Certains gènes tels que PTPN22 et STAT3 codent des protéines impliquées dans la réponse immunitaire. D'autres, comme HIP14, GLIS3 et TNFAIP3, jouent un rôle dans le contrôle de la survie de la cellule bêta pancréatique. (**TENENBAUM et al., 2018**)

Tableau I: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique. (**BOUHOURS-NOUET et COUTANT, 2005**)

Patient diabétique	Risque
Père	6 % (pour son enfant)
Mère	2 % (pour son enfant)
Père et mère	30 % (pour leur enfant)
Frère ou sœur	5 % (pour le frère ou la sœur)
Jumeau monozygote	33 % (pour son jumeau)
Deux personnes atteintes	30 %
Population générale	0,3 %

I.7.2. Facteurs environnementaux

- ❖ **Les infections :** Les agents infectieux, en particulier de nombreux virus, (cytomégalovirus, virus de la rubéole, virus Cocksackie) ont depuis longtemps été incriminés dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au DT1. L'absence d'immunisation précoce vis à- vis d'agents infectieux auparavant répandus pourrait induire une plus forte susceptibilité à leur effet pathogène, et notamment diabétogène. **(ARIF et al., 2015)**
- ❖ **L'alimentation :** Selon DUBOIS-LAFORGE et TIMIS (2000), la consommation d'aliments riches en nitrosamines (composés toxiques pour les cellules β), en nitrites ou de nitrates contenus dans l'eau de boisson, constitue un facteur nutritionnel majeur sur l'incidence du DT1. Des études rétrospectives ont montré une augmentation modeste du risque de DT1 chez les enfants non allaités par leur mère ou de façon brève, particulièrement chez les sujets porteurs des haplotypes HLA de susceptibilité au DT1.

I.8. Régulation de la glycémie

La glycémie doit être maintenue dans des limites strictes afin de ne pas mettre l'intégrité de l'organisme en péril. Pour cela, il existe tout un ensemble de mécanismes capables de contribuer à cet équilibre. Cet ensemble porte le nom d'homéostasie glucidique. **(DUPARC, 2012)**

Les principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose sont le cerveau, le pancréas, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le foie et les récepteurs sensibles au glucose dans l'espace hépato portal. **(PICOCHÉ, 2010)**

Afin de maintenir l'homéostasie du glucose, le glucose qui quitte la circulation doit être équilibré par l'ajout de glucose dans le système. Pendant le repas, l'absorption intestinale est un contributeur majeur mais pendant le jeûne et l'exercice, le glucose provient principalement de deux autres voies : la gluconéogenèse et la glycogénolyse. **(STARK et KIBBEY, 2014)**

Seuls le foie et les reins peuvent libérer du glucose dans le sang parce qu'ils possèdent l'enzyme glucose-6-phosphatase ; la gluconéogenèse est un processus continu qui soutient à la fois la synthèse du glycogène et la production de glucose endogène. Il est particulièrement important de noter qu'un flux gluconéogénique élevé de manière inappropriée est associé au diabète sucré et pourrait en être la cause. **(STARK et KIBBEY, 2014)**

La régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline et les hormones de contre régulation qui sont le glucagon, l'adrénaline, l'hormone de croissance (GH) le cortisol. **(PICOCHÉ, 2010)**

Toute situation mettant en péril l'homéostasie de l'organisme, comme une diminution de la pression artérielle ou du débit cardiaque, de la glycémie, un traumatisme sévère, ou encore une infection, entraîne une série de réponses neuroendocriniennes et métaboliques relativement stéréotypées **(TAPPY, 2006)**.

Deux axes principaux sont empruntés : l'axe catecholaminergique et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien HHS (HPA pour l'anglais Hypophyso-Pituitary-Adrenal axis).

*L'axe catecholaminergique est déclenché par le système nerveux sympathique, ainsi que par l'hypothalamus, qui permet la libération de l'acétylcholine qui va activer l'aire médullaire des glandes surrénales. Les hormones produites par celles-ci sont des catécholamines, telles que la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. L'axe catecholaminergique, empruntant des chemins nerveux, est le premier recruté par le stress.

*L'axe corticotrope : est déclenché plus tardivement par l'hypothalamus, qui secrète de la CRH qui active l'hypophyse qui déclenche la libération de l'ACTH pour enfin activer l'aire corticale des glandes surrénales. Les hormones produites par celle-ci sont des glucocorticoïdes, telles que le cortisol. **(RODOLPHE, 2013)**

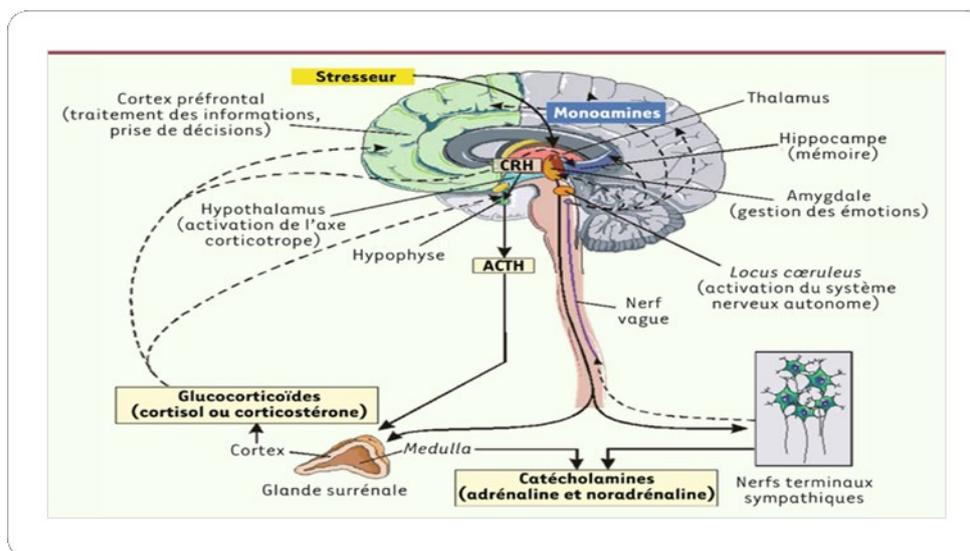


Figure 6: réponses endocriniennes et métaboliques de l'HPA. **(MOISAN et LE MOAL, 2012)**

I.9. Régulation hormonale du métabolisme énergétique

I.9.1. Glucagon

I.9.1.1. Structure et biosynthèse

C'est une hormone sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans. C'est un polypeptide composé de 29 acides aminés. (NICOLAI, 2018)

D'après IDELMAN (1994), il est élaboré sous forme d'un précurseur, un pré-pro-glucagon de 180 acides aminés, puis un pro-glucagon de 37 acides aminés. Le pro-glucagon est transformé en glucagon par élimination d'un octopeptide à l'extrémité C-terminale. La structure du glucagon ne semble pas avoir beaucoup varié au cours de l'évolution.

Comme l'insuline, le glucagon circule sous forme libre, non lié à une protéine. La dégradation est essentiellement hépatique.

I.9.1.2. Mode d'action

Le glucagon stimule l'adenylate cyclase qui provoque une élévation de l'AMPc. Cette action est régulée par la protéine G (IDELMAN, 1994).

I.9.1.3. Effets du glucagon sur les tissus périphériques

D'après MCKinley et al. (2014), les effets métaboliques du glucagon sont :

- La glycogénolyse et la néoglucogenèse sont stimulées dans les hépatocytes, alors que la glycogenèse est inhibée. Le glucagon est libéré par le foie dans le sang, entraînant une hausse de concentration de glucose sanguin.
- La lipolyse est stimulée dans les cellules des tissus conjonctifs adipeux et la lipogenèse est inhibée. Les acides gras et le glycérol sont libérés à partir des réserves de gras, et leur concentration est augmentée dans le sang.
- Le glucagon ne produit aucun effet sur les composants protéiques fonctionnels et structuraux du corps ; son action catabolique n'agit que pour la libération d'énergie.

I.9.2. Cortisol

I.9.2. 1. Structure et biosynthèse

Les glucocorticoïdes (le cortisol chez l'Homme) sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol et synthétisées par les corticosurrénales. La biosynthèse des glucocorticoïdes a lieu dans les cellules de la zone fasciculée des corticosurrénales (DIANE, 2006)

Une succession de réactions enzymatiques permet de transformer le cholestérol en cortisol/corticostérone (figure 7). Cette voie de biosynthèse des glucocorticoïdes est activée par l'ACTH en se fixant sur des récepteurs spécifiques surrénaux. L'hormone active

(cortisol ou corticostérone) est en équilibre avec son métabolite inactif (cortisone ou 11-déhydrocorticostérone, respectivement). Le cortisol ou la corticostérone sont inactifs au sein des tissus. (RODOLPHE, 2013)

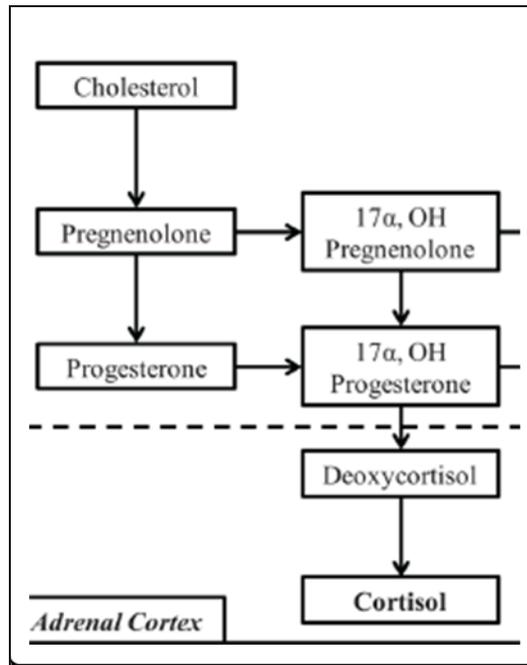


Figure 7: synthèse du cortisol.(KRISTINE et *al.*, 2015)

I.9.2. 2. Mode d'action du cortisol

En l'absence de ligand (cortisol), les récepteurs présents dans le cytoplasme de la cellule sont complexés à des protéines de choc thermique (Heat shock protein) à savoir deux protéines Hsp 90, une protéine Hsp 70 et une protéine Hsp 50. Ces protéines, dites chaperonnes, se fixent au niveau du domaine de liaison de l'hormone ; le récepteur est ainsi maintenu dans une conformation de haute affinité pour le cortisol.

La liaison du cortisol à son récepteur induit un changement conformationnel et une phosphorylation du récepteur provoquant la dissociation du complexe récepteur-protéines chaperonnes. Ceci entraîne la translocation nucléaire des récepteurs. Le ligand module alors la transcription de gènes cibles. (RODOLPHE, 2013)

I.9.2.3. Effet du cortisol sur le métabolisme

Les corticostéroïdes sont des substances indispensables à la vie : ils interviennent dans beaucoup de fonctions physiologiques via un système de doubles récepteurs en modifiant l'expression de gènes. Ils ont un rôle important dans la régulation des grandes fonctions de l'organisme (fonction immunitaire, cardiovasculaire et surtout les fonctions de nutrition). (DIANE,2006) C'est une hormone énergétique, car elle accélère le catabolisme, l'élimination

des déchets ou des excès de tissus, et consomme de l'énergie. Il agit en réduisant l'inflammation. **(HERTOGHE, 2014)**

- Les glucocorticostéroïdes (cortisol) exercent un effet permissif sur le rapport insuline/glucagon. Le cortisol stimule la gluconéogenèse en augmentant les taux d'ARN messager de la PEPCK. **(EI HADJ AHMED, 2003)**
- Le cortisol stimule les cellules des tissus adipeux en vue d'accroître la lipolyse et de réduire la lipogenèse, provoquant la libération de glycérol et d'acides gras dans le sang. Ce processus fournit d'autres nutriments destinés à la néoglucogénèse. **(MCKINLEY et al., 2014)**
- En réponse au cortisol, la dégradation des protéines dans toutes les cellules est augmentée, notamment les cellules musculaires, lymphatiques, osseuses et dermiques. Les hépatocytes constituent cependant une exception. **(MCKINLEY et al., 2014)**
- Le cortisol stimule la plupart des cellules afin qu'elles réduisent leur apport en glucose. **(MCKINLEY et al., 2014)**
- Métabolisme hydrosodé : il n'y a aucun effet à dose physiologique, mais un excès de cortisol peut induire un effet minéralocorticoïde par interaction avec le récepteur de l'aldostérone (Na augmenté, K diminué, rétention hydrosodée et hypertension artérielle), et un déficit en cortisol peut objectiver une hypotension artérielle. Système immunitaire : effet immunosuppresseur et anti inflammatoire. **(FULLA et al., 2009)**
- **La somatropine** est une hormone métabolique jouant un rôle dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines.
 - ❖ Métabolisme lipidique : la somatropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut également être observée.
 - ❖ Métabolisme glucidique : la somatropine augmente le taux d'insuline, mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. **(VINCENT et BUXERAU, 2018)** c'est une hormone hyperglycémiante, diabétogène (elle active la sécrétion du glucagon). **(IDELMAN, 1994)**

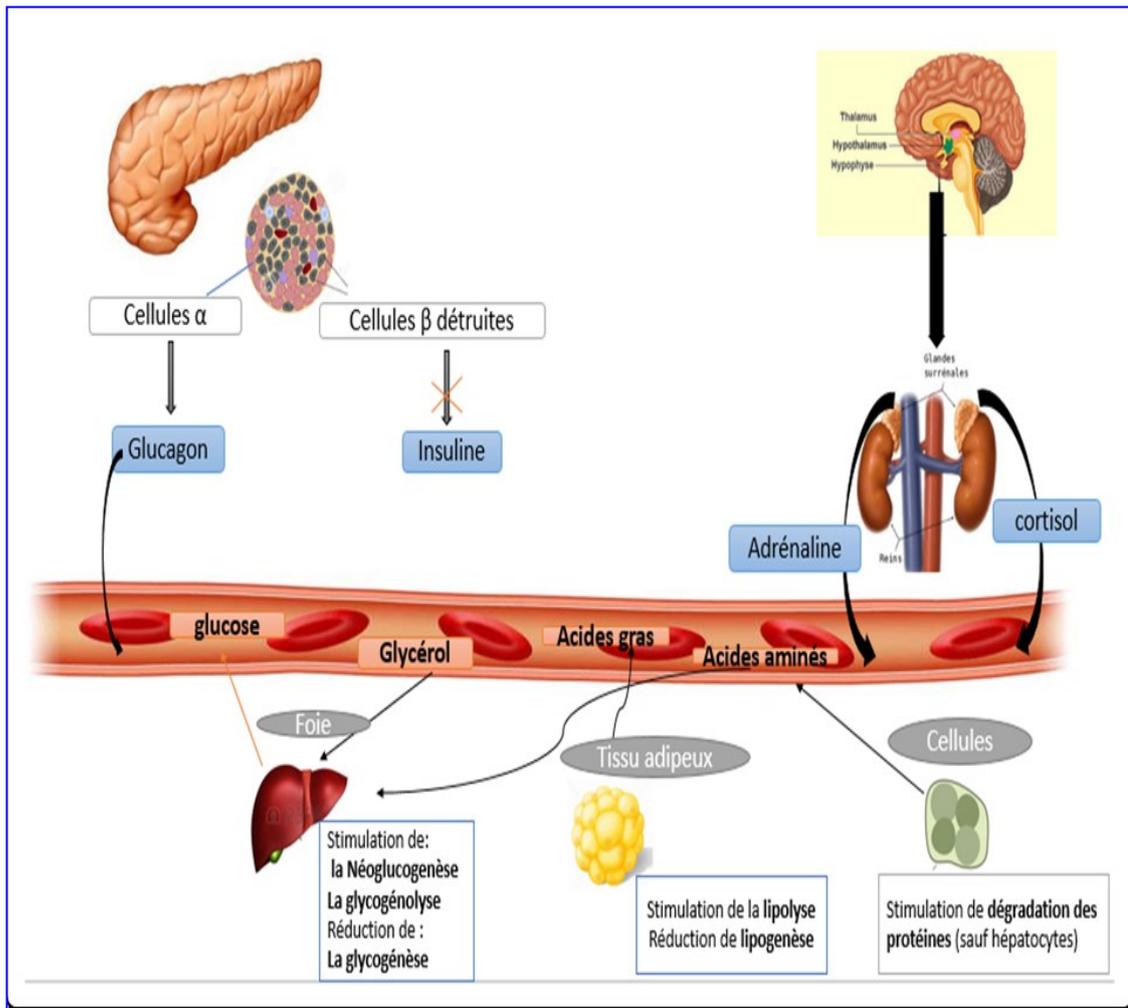


Figure 9: schéma récapitulatif de l'effet métabolique des hormones chez DT1. (MARIEB, 1993) modifiée

Notre étude a été réalisée dans le but de contribuer à explorer le statut hormonal et cardio-métabolique chez le diabétique de type 1 avec et sans complications durant une période de 3 mois (du 13 Février 2018 à 13 mai 2018). Pour ce faire, nous avons sollicité trois lieux de stage :

*EPSP « **BOUNAAMA Djilali** », maison du diabète-Blida pour le recrutement des patients diabétiques type 1 et dosage des paramètres biochimiques.

*CHU « **FRANTZ FANON** » laboratoire central de biologie- BLIDA, pour le dosage de lactate déshydrogénase (LDH) et phosphatase alcaline (PAL).

*EHS « **PIERRE ET MARIE CURIE** » laboratoire d’hormonologie- ALGER, pour le dosage des hormones : cortisol, peptide C, TSH et ac anti-TPO.

II. Matériel

Le matériel biologique est constitué par le sang prélevé chez :

- ✓ Un groupe de patients diabétiques type 1.
- ✓ Matériel utilisé (**annexe I**).
- ✓ Réactifs (**annexe III**).

II.1. Méthodes d’étude

❖ **Critères d’inclusion**

Les critères d’inclusion pour l’échantillon de la population des diabétiques sont :

- ✓ Etre volontaire
- ✓ Homme ou femme
- ✓ Agés entre 19-59ans.

❖ **Recrutement**

Les sujets diabétiques de type1, ont été recrutés en consultations à la maison du diabète « BOUNAAMA Djilali » -BLIDA. Le nombre des patients recruté est répertorié dans tableau III.

Tableau III: le nombre de patients recrutés.

	Total	Hommes	Femmes
Diabétiques type 1	49	16	33

- **Questionnaire (annexe II)**

Une fiche de renseignement et questionnaire a été utilisée pour répertorier les renseignements concernant :

- Age et sexe
- Les paramètres cliniques et anthropométriques (antécédents familiaux, le poids corporel, taille)
- Paramètres hémodynamiques (pression artérielle systolique et diastolique)
- Les paramètres biologiques.

- ❖ **Prélèvement**

Tous les sujets ont été prélevés sous les mêmes conditions, au niveau de la maison du diabète, BLIDA, après 12 heures de jeûne à 8 heures du matin.

Le garrot est placé, la surface cutanée est désinfectée par l'alcool chirurgical ensuite le sang est prélevé par une ponction veineuse franche au pli du coude avec une épicrotine.

Le sang est ensuite recueilli dans des tubes EDTA, héparines et sec qui sont étiquetés et numérotés. Dans le laboratoire, le sang total dans des tubes EDTA est directement analysé pour le dosage de la numération et formule sanguine (FNS). Les tubes héparines et sec sont mis dans une centrifugation 2000tr/min pendant 10 minutes, afin de récupérer :

- ❖ Le plasma sur tubes d'héparine de lithium pour le dosage de quelques paramètres biochimiques : glycémie, cholestérol total, triglycéride, HDL-C, l'urée, créatinine, ASAT(GOT), ALAT (GPT), LDH, (PAL) et le dosage de paramètre du stress hormonal (Cortisol), peptide C.
- ❖ Le sérum sur tube sec pour le dosage des paramètres du statut inflammatoire : protéine C réactive (CRP).

- ❖ **Paramètres hémodynamiques**

La pression artérielle a été mesurée à l'aide d'un tensiomètre électronique (**BEURER**) juste après le prélèvement, placé sur le bras gauche du patient en position assise après un repos de 10 minutes. Les valeurs de la pression artérielle sont exprimées en millimètre de mercure (mm Hg).

❖ Paramètres anthropométriques

Le poids a été mesuré avec une balance électronique et la taille a été mesurée à l'aide d'une toise fixé. Ces mesures ont été prises sans chaussures. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule de Quételet :

$$\text{IMC} = \text{poids(kg)}/\text{taille (m}^2\text{)}$$

II.2.1. Dosage des paramètres biochimiques et hormonaux**II.2.1.1. Dosage des paramètres hormonaux****❖ Dosage du cortisol**

Principe : Le dosage du cortisol est réalisé par la technique de chimiluminescence sur un automate **IMMULITE 2000**. L'instrument utilise un anticorps spécifique du test ou des billes de polystyrène revêtues d'antigène comme phase solide.

Composition des réactifs : (annexe III)**Mode opératoire :**

*1ère incubation : 10 µL d'échantillon sont incubés avec un anticorps biotinylé spécifique du cortisol et un dérivé de cortisol marqué au complexe de ruthénium. Selon la concentration de l'analyte dans l'échantillon et la formation du complexe immunitaire respectif, le site de liaison de l'anticorps marqué est occupé en partie avec l'analyte de l'échantillon et en partie avec l'haptène ruthénylé.

*2ème incubation : Après addition de microparticules enrobées de streptavidine, le complexe se lie à la phase solide par interaction de la biotine et de la streptavidine.

*Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont capturées magnétiquement sur la surface de l'électrode. Les substances non liées sont ensuite éliminées avec ProCell / ProCell M. L'application d'une tension à l'électrode induit alors une émission chimiluminescente qui est mesurée par un photomultiplicateur.

*Les résultats sont déterminés via une courbe d'étalonnage qui est spécifiquement générée par l'étalonnage en 2 points et une courbe principale fournie via le code à barres du réactif ou le code à barres électronique.

❖ **Dosage du peptide C**

Principe : Le dosage du peptide C dans IMMULITE 2000, est un dosage immunométrique chimiluminescent en une étape, phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-C peptide. la phase liquide consiste de la phosphatase alcaline (intestin de veau) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti C-peptide dans un tampon.

L'échantillon de patient et le réactif sont incubés ensemble avec la bille coatée pendant 30minutes. Durant cette période, le peptide C dans l'échantillon forme un complexe anticorps de type sandwich avec l'anticorps monoclonal murin anti-C peptide dans le réactif. l'échantillon non lié et le conjugué enzymatique sont alors éliminés par lavage par centrifugation. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au tube réactionnel contenant la bille, le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

Le dosage du peptide C se fait automatiquement sur un automate **IMMULITE 2000**, le volume nécessaire est 25µL de plasma dans des tubes héparines.

II.2.1.2. Dosage des paramètres biochimiques❖ **Dosage du glucose**

Principe : La glycémie est dosée par la méthode enzymatique colorimétrique selon **TRINDER, (1969)**. Le dosage de la réaction est basé sur l'action de glucose oxydase (GOD) sur le glucose, le transformant en acide gluconique en donnant du peroxyde d'Hydrogène (H₂O₂). Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ainsi formé, en présence du phénol et de l' amino-4-antipyrine et sous l'action de la peroxydase (POD) se transforme en quinonéimine, de coloration rougeâtre. Cette coloration est d'autant plus intense que la quantité de glucose présente dans l'échantillon est élevée. Le schéma réactionnel du dosage du glucose se résume comme suit et dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.



Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

	Blanc	Essai	Etalon
Etalon	-	-	0.01ml
Echantillon	-	0.01ml	-
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

On mélange bien les tubes puis les incubent 5 à 10 minutes à 37°C dans un bain marie. La stabilité de la coloration est à 1 heure minimum à l'abri de la lumière solaire directe.

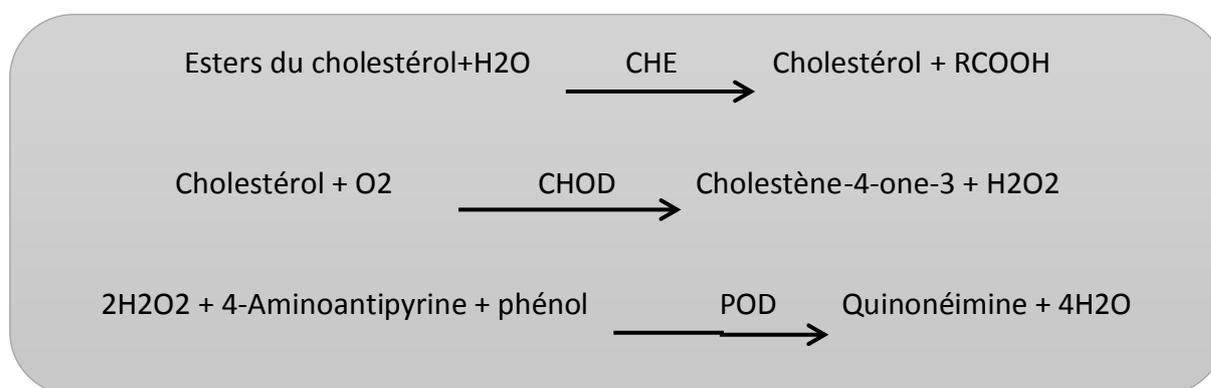
Après avoir ajuster le zéro de la spectrophotométrie sur le blanc, on lit directement la concentration à 505 nm.

Le calcul de la concentration du glucose dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{Glucose}] \text{ g/l} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO Etalon}} \times n \quad (n = \text{concentration de l'étalon, } n = 1 \text{ g/l})$$

❖ Dosage du cholestérol

Principe : Le dosage du cholestérol total est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Le cholestérol oxydase (CHOD) catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4-one-3 et en peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et de 4-amino-antipyrine (4-AAP) pour former un colorant quinonéimine rouge. L'intensité de la couleur de ce dernier est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol. Les réactions sont les suivantes :



Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

Dans une cuvette, on va pipeter :

	Blanc	Étalon	Echantillon
Réactif (ml)	1	1	1
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

On mélange bien les tubes puis les incubent pendant exactement 5 minutes à 37°C dans un bain marie. La couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.

Après avoir ajuster le zéro de la spectrophotométrie sur le blanc, on lit directement la concentration à 505 nm.

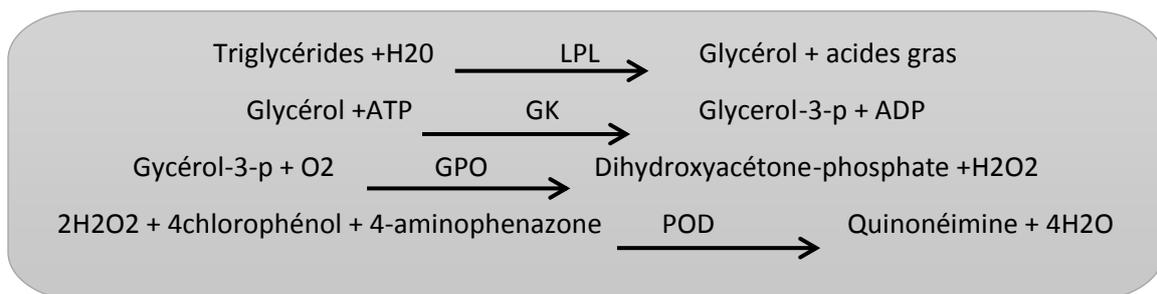
Le calcul de la concentration du cholestérol dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{Cholestérol}] \text{ g/l} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO Etalon}} \times n \quad (n = \text{concentration de l'étalon, } n = 2 \text{ g/l})$$

Facteur de conversion : mg/dl x 0.0258=mmol/L.

❖ **Dosage des triglycérides**

Principe : Le dosage des triglycérides se fait par une méthode enzymatique colorimétrique selon la méthode de **Young et Pestanter, 1975**. Les triglycérides sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL) en glycérol et en acides gras. Le glycérol est ensuite phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par le glycérol kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de 4-aminophénazone pour former un colorant la quinonéimine, selon la réaction de **Trinder, 1969**, qui est mesuré à 512 nm. Le schéma réactionnel du dosage triglycérides se résume comme suit :



Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

Dans une cuvette on va pipetter :

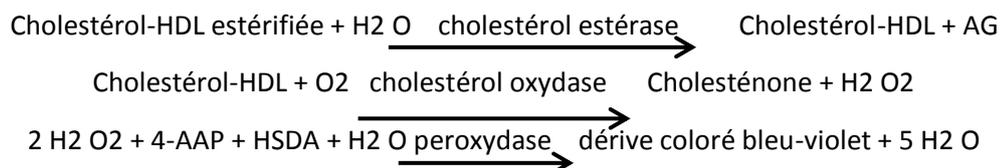
	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1	1	1
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

La densité optique (DO) des essais et des standards est lue contre un blanc à 505 nm. La lecture de l'étalon et l'échantillon, est faite par un spectrophotomètre. La coloration est stable 30 min. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le sérum. Le calcul de la concentration des triglycérides dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{Triglycérides}] \text{ g/l} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO Etalon}} \times n \quad (\text{n} = \text{concentration de l'étalon, n} = 2 \text{ g/l})$$

❖ Dosage du cholestérol HDL :

Principe : Le dosage du HDLc se fait par une méthode enzymatique colorimétrique. Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique. Le schéma réactionnel du dosage du HDL cholestérol se résume comme suit :



HSDA= Sodium N-(hydroxy-2 Sulfo-3propyl) diméthyl- 3, 5 aniline

AAP : amino anti pyrine.

Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

Dans un tube à essai on va pipetter :

Réactif (ml)	0.5
Echantillon (µl)	500

On ajoute 500 µl de sérum à 50 µl du réactif précipitant. L'ensemble est bien mélangé pendant 5 minutes à 37°C, ensuite centrifugé à 4000 tours/ minute pendant 20 minutes.

La concentration en cholestérol-HDL est mesuré dans le surnageant résultant de la centrifugation du précipité par la même technique enzymatique que le cholestérol total.

La longueur d'onde 505 nm est utilisé pour la lecture des différentes concentrations des échantillons.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1	1	1
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

❖ Calcul de LDL-C :

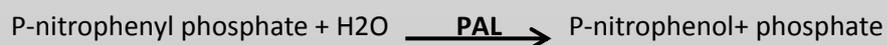
La concentration en cholestérol LDL est calculée dans l'échantillon par la formule de « **FRIEDWALD** », à condition que la concentration en TG soit inférieure à 4 g/l :

$$\text{LDL-C (g/l)} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C} + (\text{TG}/5)$$

❖ Dosage de phosphatase alcaline

Principe : Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes ubiquitaires : les principales PAL sont d'origine intestinale, hépatique et osseuse. la grossesse s'accompagne de la libération d'une PAL placentaire.

Nous avons utilisé pour le dosage de PAL une méthode cinétique pour la détermination de son activité. Le principe de la réaction est basé sur PAL catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate au pH 10.4 pour libérer p-nitrophénol et le phosphate, suivant la réaction suivante :



Le taux de formation de p-nitrophénol mesuré dans la méthode de détermination par photométrie est proportionnelle à la concentration de PAL présente dans l'échantillon.

Composition des réactifs : (annexe III)**Mode opératoire :**

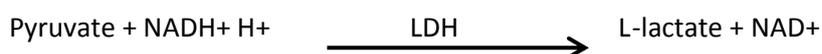
L'automate **ELI Tech (SELECTRA ProM)** réalise automatiquement le prélèvement dont la réaction est chimique directe, selon le protocole suivant :

Réactif	350 μ l
Echantillon	6 μ l

Après incubation 79 secondes, la lecture des résultats se fait à une longueur d'onde de 405nm. On lit les résultats dans un écran attaché à l'automate **ELI Tech**.

❖ Dosage de la lactate déshydrogénase (LDH)

Principe : Pour le dosage de LDH une méthode cinétique a été utilisée. La lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate au moyen de la NADH, selon la réaction suivante :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH dans la méthode de détermination par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique dans l'échantillon testé.

Composition des réactifs : (annexe III)**Mode opératoire :**

Réactif	250 μ l
Echantillon	5 μ l

Après incubation 159 secondes, la lecture des résultats se fait à une longueur d'onde de 340nm. On lit les résultats dans un écran attaché à l'automate ELI Tech.

❖ Dosage de CRP

Principe : la technique CRP-Latex est une technique d'agglutination en porte qui permet de détecter la qualité et la semi – quantité de CRP dans le sérum humaine .les particules de latex recouvertes d'anticorps anti- CRP humaine sont agglutinées par les molécules de CRP présentes dans l'échantillon prélevé sur le patient.

Mode opératoire

50 µl de l'échantillon ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle positif et négatif, sont déposés sur des cercles différents. Ensuite, on mélange le réactif CRP-Latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Une goutte de 50 µl est déposée à côté de chaque goutte précédente. On mélange alors les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la surface inférieure du cercle. Des baguettes différentes sont utilisées pour chaque échantillon. On agite ensuite à 80_100 durant 2min.

Méthode semi-quantitative

On réalise des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L, Pour chaque dilution, on procède comme pour la méthode qualitative. La concentration moyenne de CRP dans l'échantillon du patient s'obtient en appliquant la formule suivante :

$[CRP] \text{ mg /L} = 6 \times \text{intitulé de CRP}$ (intitulé est défini comme la dilution principale qui donne un résultat positif.

II.3.Analyse statistique

A la fin de notre stage pratique, nous avons enregistré et groupé les données des résultats sur une base de données Excel puis nous les avons traités par le logiciel *STATISTICA version 8.0.* et GraphPad prism5. L'analyse statistique des variables quantitatives a été réalisée avec un test non paramétrique : le test de Mann-Whitney pour la comparaison des moyennes. Nos résultats sont exprimés par la moyenne \bar{X} , affectée de l'erreur standard à la moyenne (SEM), dont les formules sont les suivantes :

La moyenne arithmétique (\bar{X}) des valeurs individuelles :

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

$\left\{ \begin{array}{l} X_i = \text{somme des valeurs individuelles} \\ N = \text{nombre de valeurs} \end{array} \right.$

Erreur standard de la moyenne (ESM) :

$$ESM = \frac{\delta}{\sqrt{n}}$$

$$\delta(\text{écart type}) = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Le degré de signification « p » lu sur la table de Student permet de fixer le degré de signification.

La différence entre deux moyennes \bar{X}_a et \bar{X}_b est significative si :

0,01 < P < 0,001 *** hautement significatif

0,05 < P < 0,01 ** très significatif

P < 0,05 * significatif

P > 0,05 Non significatif

III.1. Etude descriptive de la population

Il s'agit d'une étude prospective constituée de 49 patients diabétiques de type 1.

L'objectif de ce mémoire vise à faire une corrélation et une analyse multidimensionnelle entre les différents statuts métaboliques et comprendre la physiopathologie du diabète de type 1.

Pour ce faire, nous allons explorer nos résultats sur :

- ✓ Etude descriptive de la population.
- ✓ Etude du statut de glycorégulation.
- ✓ Statut hormonal.
- ✓ Statut inflammatoire.

L'évaluation clinique et épidémiologique des sujets de l'étude est regroupée dans le **tableau IV**

Tableau IV: caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients diabétiques.

	DT1	N
Sexe ratio	16/33 (0.48)	49
Age (ans)	45,20±1,94	49
Age du début de diabète (ans)	30,89±1,97	47 (96%)
Durée du diabète (ans)	13,82±1,25	47 (96%)
IMC (kg/m²)	25,85±0,52	36 (73%)
Antécédents familiaux de diabète	15 (30%)	
Antécédents familiaux d'HTA	20 (41%)	
Avec complications	10 (20%)	
Sans complications	39 (80%)	

L'étude des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de notre population Tableau IV, nous a permis de constater une prédominance féminine avec 33 femmes (67%) vs 16 hommes (33%) avec un sexe ratio 0,48.

Nos résultats sont inférieurs à ceux de **BEN SALAH (2015)**, avec un sexe ratio 1,3.

Par ailleurs, **DUBOIS –LAFORGUE (2007)**, montre que chez l'adulte le risque semble être deux fois plus grand chez l'homme que chez la femme.

On constate que la moyenne d'âge de nos patients est de **(45,20±1,94) ans** et que l'âge du début de diabète est **(30,89±1,97) ans** et la durée de diabète étant de **(13,82±1,25) ans** pour 47 patients. Ce qui confirme que la maladie est survenue à un jeune âge chez nos patients.

BEN SALAH (2015), a montré par une étude rétrospective ayant concerné 217 patients diabétiques de type 1 que l'âge moyen était de $27,2 \pm 11,4$ ans. Ce qui confirme effectivement la jeunesse de la population diabétique.

D'après **MALARDE (2012)**, le diabète type 1 se déclare essentiellement chez l'enfant et le jeune adulte.

Les résultats de la recherche internationale (DIAMOND et EURODIAB) révèlent une tendance à la hausse de la prévalence du diabète dans la plupart des régions du monde, avec la plus forte dynamique de croissance dans le groupe d'âge le plus jeune. (**KRZEWSKA et BEN-SKOWRONEK, 2016**)

Par ailleurs, la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques des îlots pancréatiques chez des patients ayant un phénotype différent a contribué à l'élargissement du spectre clinique de la maladie. C'est ainsi qu'ont pu être individualisées des formes à début tardif (un tiers des DT1 apparaît après l'âge de 30 ans). (**DUBOIS-LAFORGUE, 2015 ; SEFINA, 2017**)

En ce qui concerne les paramètres anthropométriques, le calcul de l'IMC par la formule de Quételet chez nos patients a été estimé (**$25,85 \pm 0,52$**) kg/m² chez 36 patients. On constate un léger surpoids chez nos diabétiques et cela est dû au mode de vie et le régime alimentaire de ces derniers.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **BEN SALAH (2015)**, avec un IMC = 20.6 ± 3.2 kg/m².

En revanche, **ALDDAFARI, (2011)** constate par son étude qu'il n'y a pas de relation significative entre l'indice de masse corporelle et le DT1.

La population des DT1 est plus jeune, moins en surpoids, et moins affectée par des problèmes cardiovasculaires associés que celle des DT2. (**CONSOLI et al., 2017**)

D'une autre part, le taux des antécédents familiaux du diabète chez nos patients est de 30% alors que les antécédents familiaux d'HTA est de 41%. On conclue que l'association entre le diabète de type 1 et l'hypertension est fréquente.

Cette étude nous a permis également de constater une prévalence des diabétiques sans complications 80% vs 20% avec complications. Cela peut être dû à un bon équilibre glycémique et la durée du diabète chez nos patients.

III.2. Statut glycorégulation

Nous avons estimé les troubles du métabolisme glucidique chez les diabétiques de type 1, par le dosage des taux de glycémie. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux taux de glycémie des patients diabétiques de type 1 et leurs répartitions selon le sexe.

Dans un second temps, et sachant que les troubles du métabolisme glycémique sont une cause majeure dans les troubles métabolique et endocriniens, nous nous sommes intéressés à la répartition des paramètres cliniques et métabolique selon la glycémie à jeun $<1,26$ ou $>1,26$.

Les résultats concernant ce statut sont répertoriés dans le tableau V et VI.

Tableau V : répartition des taux de glycémie des sujets diabétiques selon le sexe.

	DT1 (n=49)	Hommes (n=16)	Femmes (n=33)	Norme
Glycémie à jeun (g/l)	1,56±0,10	1,62 ± 0,20	1,54 ± 0,12	<1,26

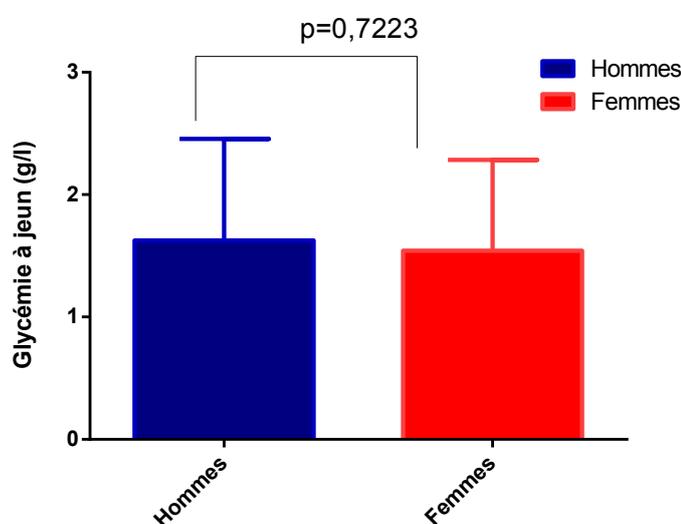


Figure 10: répartition des taux de glycémie des DT1 selon le sexe.

La figure 10 et le tableau V représentent les taux de glycémie chez les DT1 selon le sexe. Ainsi, on remarque que la moyenne de la valeur de glycémie à jeun chez notre population est de $(1,56 \pm 0,10)$ g/l. On constate que les valeurs de glycémie à jeun est élevée chez les hommes $(n=16)$ par rapport aux femmes $(n=33)$ avec des valeurs respectives de $(1,62 \pm 0,20)$ vs $(1,54 \pm 0,12)$ g/l. On remarque qu'il n'y a pas une différence significative ($p > 0,05$).

Ces résultats sont confirmés par une étude transversale réalisée sur des jeunes diabétiques de type 1 au Congo par **MABIALA BABELA et al., (2018)** qui a montré que les valeurs moyennes de la glycémie étaient statistiquement identiques entre les hommes et les femmes atteints de DT1 : 1,51 g/L vs 1,41 g/L.

D’après nos résultats, les taux de glycémie chez les DT1 sont supérieurs en comparaison avec les normes avec des valeurs respectives de (1,56±0,10) g/l, (n=49) vs g<1.26 g/l. cela peut être expliqué par la présence d’une hyperglycémie chez nos diabétiques.

Une faible quantité de glucose continue à entrer dans les cellules par un phénomène de diffusion passive, selon un gradient de concentration renforcé par l’hyperglycémie. (MALARDE,2012)

L’hyperglycémie provoque une déshydratation intracellulaire, via une fuite d'eau et de potassium depuis les cellules vers le compartiment sanguin. L'ensemble de ces déséquilibres aboutit, à un coma puis à la mort en quelques heures. (MALARDE,2012)

Tableau VI : répartition des paramètres cliniques et métaboliques selon la glycémie <1,26 ou <1,26.

Glycémie à jeun	DT1 Gly>1,26 g/l	DT1 Gly<1,26 (g/l)	Significativité Pvaleur	Normes
Statut clinique				
Age (ans)	43,10±2,69 (n=28)	45,00±3,44 (n=15)	0.6735	/
IMC (kg/m ²)	26,40±0,76 (n=18)	24,79±0,90 (n=12)	0.1867	/
Age du début de diabète (ans)	30,00±2,70 (n=28)	30,23±4,02 (n=13)	0.9621	/
Durée du diabète (ans)	13,03±1,76 (n=28)	13,23±2,01 (n=13)	0.9473	/
Glycémie (g/l)	2,02±0,13 (n=28)	0,98±0,05 (n=15)	/	0.70-1.10 g/L
Statut hormonal				
Cortisol (nmol/ml)	445,65±28,66 (n=21)	412,66±58,38 (n=12)	0.5733	171- 536 nmol/L
Peptide C (ng/ml)	1,812±0,27 (n=20)	0,58±0,20 (n=15)	0.0154	0,9-7,1 ng/ml
Ac anti-TPO (UI/l)	9,66±3,41 (n=8)	9,91±1,69 (n=6)	/	<34 UI/l
TSH _{us} (mUI/l)	1,60±0,56 (n=8)	1,22±0,24 (n=6)	/	0.4 – 4 mUI/l
Statut inflammatoire				
Phosphatase alcaline (PAL) (UI/l)	401,08±40,35 (n=25)	310,15±24,39 (n=13)	/	39-300 UI/L
LDH (UI/l)	313,16±10,06 (n=25)	346,30±31,41 (n=13)	/	<470 UI/L
Statut lipidique				
TG (g/l)	1,11±0,11 (n=28)	1,01±0,12 (n=15)	0.5948	H : 0.68-1.88g/L F : 0.45-1.60 g/L
CT (g/l)	1,71±0,09 (n=28)	1,77±0,20 (n=15)	0.7660	1.50-2.50 g/L
HDLc (g/l)	0,44±0,02 (n=27)	0,37±0,03 (n=13)	0.1224	≥0.35 mg/L
LDLc (g/l)	1,01±0,07 (n=27)	0,99±0,10 (n=13)	0.8629	<1.50 mg/L

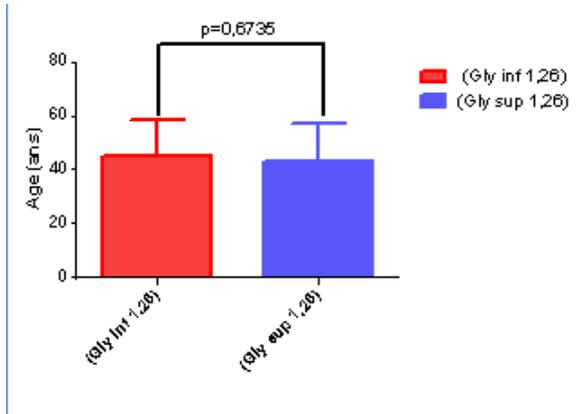


Fig 11 : Estimation de l'âge chez les DT1 en fonction de la glycémie

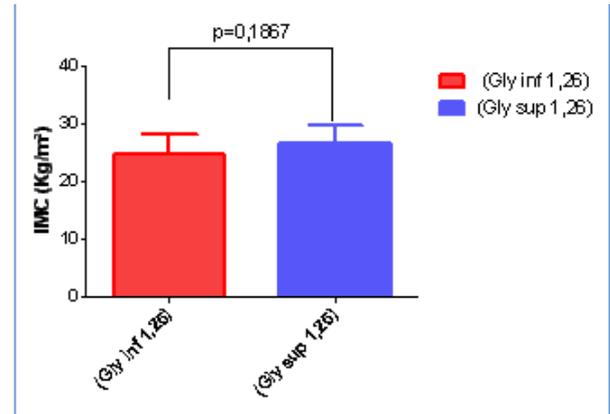


Fig 12 : estimation de l'IMC chez les DT1 en fonction de la glycémie

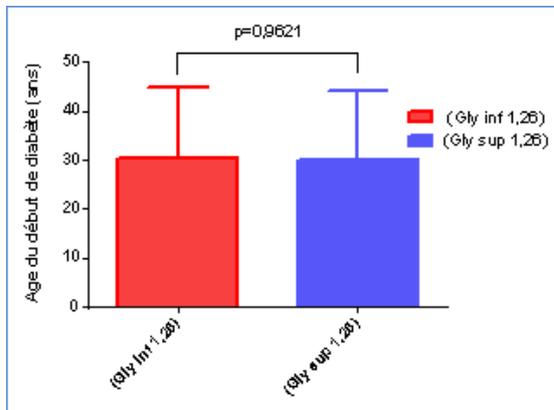


Fig 13 : Estimation de l'âge du début de diabète chez les DT1 en fonction de la glycémie

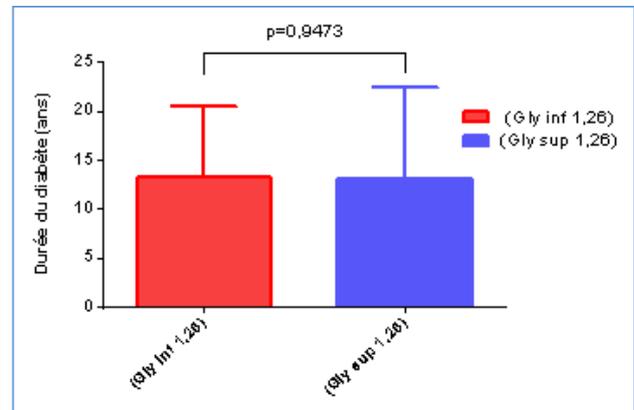


Fig 14 : Estimation de la durée du diabète chez les DT1 en fonction de la glycémie

*** Paramètres métaboliques et cliniques**

Le tableau VI représente la répartition des paramètres cliniques et métaboliques selon la glycémie à jeun (<1,26) dans la norme et hyperglycémie a jeun (>1,26).

La figure 11 et le tableau VI représentent l'estimation de l'âge chez les DT1 en fonction de la glycémie à jeun <1,26 ou >1,26. On constate qu'il n'existe pas une différence significative ($p=0.6735$) entre les DT1 avec glycémie <1,26 et ceux avec une glycémie >1,26.

La figure 12 et le tableau VI montrent que la valeur moyenne de l'IMC chez DT1 avec glycémie >1,26 est supérieurs à ceux qui ont une glycémie <1,26 avec des valeurs respectives ($26,40\pm 0,76$) (kg/m²) vs $24,79 \pm 0,90$ (kg/m²). On constate une différence non significative entre les deux groupes ($p=0.1867$).

La comparaison des valeurs de la moyenne de l'âge du début de diabète chez les deux groupes de diabétique avec une glycémie à jeun équilibré et ceux avec une glycémie non équilibre ne montre pas de différence significative ($p=0.9621$). De même, pour la durée du diabète ($p=0.9473$).

***Statut hormonal**

Nos résultats montrent qu'il existe une différence significative entre les taux moyens du peptide-C chez les deux le groupes de DT1 avec une hyperglycémie à jeun et ceux avec une glycémie dans les normes ($p=0.0154$).

En effet, le dosage du peptide C peut être un meilleur témoin de l'insulinosécrétion que l'insuline elle-même. **(RAACHE et al.,2015)** les dosages d'insuline et de peptide C peuvent être une aide au diagnostic mais l'interprétation des résultats ne peut se faire qu'en fonction de la glycémie concomitante. **(BORDAS et DIDIER, 1999)**

Des études in vitro sur le muscle squelettique isolé des patients atteints de diabète de type 1 indiquent que le peptide C exerce un effet stimulateur direct sur le transport du glucose dans le muscle. **(BO LENNART et al., 1993)**

Nos résultats montrent aussi que le taux du cortisol chez les DT1 avec une hyperglycémie est légèrement supérieur ($445,65\pm 28,66$) ng/ml à ceux ayant une glycémie normal ($412,66\pm 58,38$) ng/ml. La comparaison entre les deux moyennes n'a pas montré de différence significative ($p=0,5733$).

Nos résultats montrent que les taux de TSH et anti-TPO sont équilibrés chez les DT1 en fonction de leur glycémie et en comparaison avec les normes. Cela suggère que nos sujets diabétiques ne présentent pas une maladie auto-immune thyroïdienne associée au DT1. (Tableau VI, fig15 et 16)

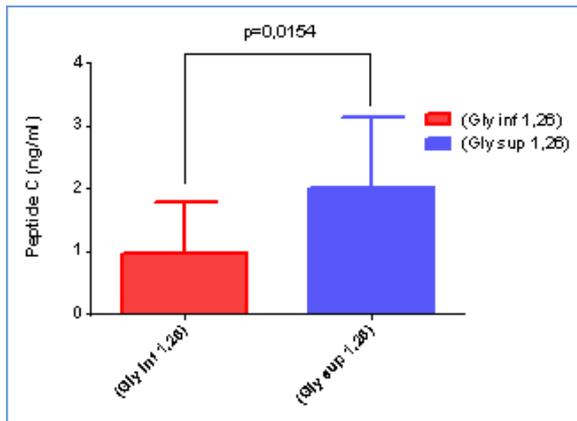


Fig 15 : Evaluation des taux du peptide C chez les DT1 en fonction de la glycémie

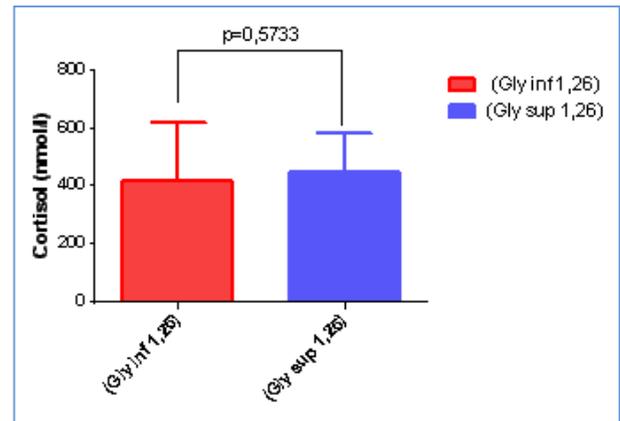


Fig 16 : Evaluation des taux du cortisol chez les DT1 en fonction de la glycémie

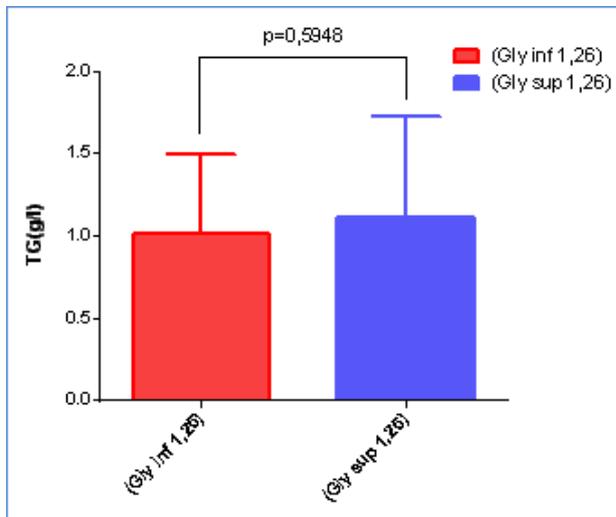


Fig 17 : Evaluation des taux de TG chez les DT1 en fonction de la glycémie

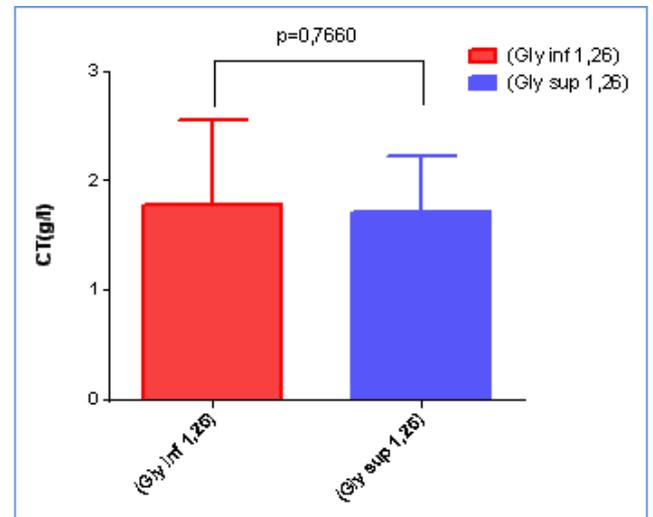


Fig 18 : Evaluation des taux de CT chez les DT1 en fonction de la glycémie

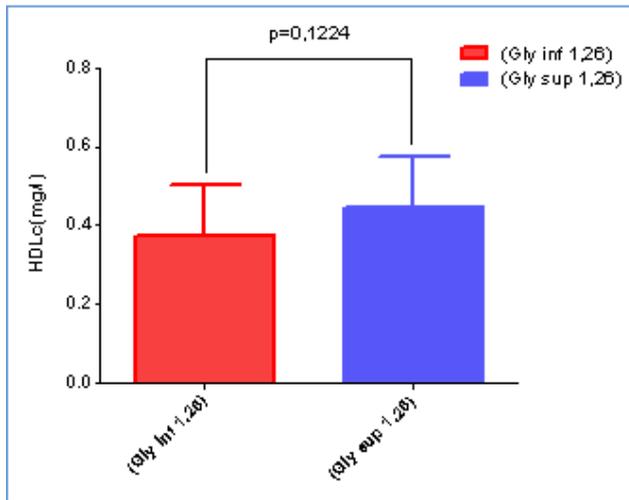


Fig 19 : Evaluation des taux de HDLc chez les DT1 en fonction de la glycémie

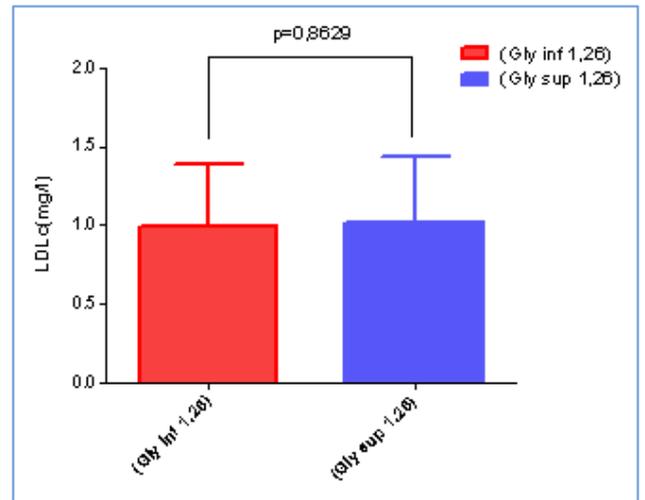


Fig 20 : Evaluation des taux de LDLc chez les DT1 en fonction de la glycémie

La comparaison des taux de TG chez les DT1 avec une hyperglycémie et ceux avec une glycémie à jeun dans la norme ne montre pas de différence significative ($p=0.5948$) (figure 17 et le tableau VI). De même pour les taux de cholestérols ($p=0.7660$) (figure 18 et le tableau VI).

Nous constatons aussi, qu'il n'existe pas de différence significative entre les taux moyens de HDLc des groupes de DT1 avec une hyperglycémie et une glycémie normale à jeun ($p=0.1224$) (figure 19, tableau VI). De même, pour les taux du LDLc ($p=0,8629$).

Selon ALBERS et al., 2008, les jeunes qui sont atteints de diabète de type 1, ont rarement une apoB élevé et un LDL dense.

Les jeunes atteints de diabète de type 1 présentent des taux de lipides anormaux et des changements athérogènes dans la composition des lipoprotéines, même après une durée relativement courte de la maladie. Le contrôle glycémique semble être un médiateur important de ces anomalies. **(GUY et al., 2009)**

En cas d'un mauvais contrôle glycémique ($>1,26$), on observe une augmentation du taux de triglycérides en raison d'une augmentation de production des VLDL et aussi une freination imparfaite par insuline de la lipase hormono-sensible (LHS). On observe également un taux élevé de LDL il est constaté par une augmentation de production des VLDL, sans réduction notable de leur catabolisme. **(VERGES, 2013)**

En cas d'un bon contrôle glycémique (<1,26), on observe un taux de LDL-c et triglycérides normal et ceci est dû à l'activité de l'enzyme Lipoprotéine lipase (LPL) activée par l'insulinémie liée à la voie d'administration sous-cutanée. On observe également un taux normal ou légèrement élevé de HDL-c au cours du DT1 et qui pourrait être la conséquence d'une augmentation du rapport LPL/lipase hépatique (LH), secondaire à l'hyperinsulinémie liée à la voie d'administration sous-cutanée. (VERGES, 2013)

*** Paramètres inflammatoires**

Nos résultats montrent que les taux de PAL sont moyennement élevés chez les sujets avec un hyperglycémie à jeun que ceux ayant une glycémie normale à jeun. En revanche, nous constatons que les taux de la PAL chez les DT1 avec une hyperglycémie à jeun dépassent la norme (39-300 UI/L)

Il est utile de signaler que la PAL participe directement à la résolution tissulaire de l'inflammation. Elle contribue indirectement à améliorer la fonction de barrière et à façonner le microbiote. (LALLES, 2014)

III.3. Statut hormonal

L'évaluation du statut hormonal avait pour objet de rechercher variations hormonales chez le patients DT1. Le cortisol est l'hormone d'intérêt dans notre étude puisqu'elle joue un rôle important dans la régulation de la glycémie.

Tableau VII: les taux des hormones chez les DT1 vs normes.

Hormones	DT1	Normes
Cortisol (nmol/l)	433,94±23,66 (n=49)	171-536
Ac anti-TPO (UI/l)	1,56±0,10 (n=49)	<0,34
TSH_{us} (UI/l)	1,29±0,19 (n=37)	0,4-4
Peptide C (ng/ml) (UI/l)	1,29±0,19 (n=37)	0,9-7,1

Le tableau VII représente les taux des hormones chez les DT1 et les normes usuelles correspondantes. Nos résultats montrent une légère augmentation des taux du cortisol chez le DT1 (433,94±23,66) nmol/l vs normes (171-536) nmol/l.

Pour les taux des Ac anti-TPO, on constate une augmentation remarquable en comparaison avec les normes avec des valeurs respectives (1,56±0,10) UI/l vs < normes 0,34 UI/l.

Alors que le taux de TSH est équilibré avec des valeurs (1,29±0,19) UI/l vs normes 0,4-4 UI/l.

Le dosage des anticorps anti-TPO et TSH permet d'identifier les sujets à risque de développer une maladie auto-immune thyroïdienne. **(MAUGENDRE et al., 2018)**

Selon **KABBAJ et al., 2013** et **ENNAZK et al., 2014**, l'association d'une ou plusieurs maladies auto-immunes (MAI), chez le diabétique de type 1 (DT1) est plus fréquente que dans l'ensemble de la population.

En ce qui concerne le peptide-C, ses valeurs ($1,29 \pm 0,19$) (ng/ml) (UI/I) semblent être dans la limite des normes : 0,9-7,1 (ng/ml) (UI/I), et cela reviendrait peut être à une insulino-pénie des DT1.

L'administration du peptide C diminue l'hyperfiltration glomérulaire et réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez l'homme ou des modèles expérimentaux de diabète de type 1, peut aussi améliorer la fonction rénale et améliorer le dysfonctionnement nerveux autonome et sensoriel chez les patients atteints de diabète sucré de type 1. **(BO LENNART et al., 1993 ; BO LENNART et al., 2000)**

Des études sur le diabète de type 1, confirment que l'administration du peptide C a la capacité d'améliorer la fonction nerveuse périphérique et d'empêcher ou d'inverser le développement d'anomalies structurelles nerveuses **(EKBERG et BO-LENNART, 2008)** d'une stimulation de l'utilisation du glucose tissulaire et d'une augmentation du flux sanguin. Les mécanismes cellulaires sous-jacents à ces effets peuvent être liés à la capacité du peptide C à stimuler à la fois la Na⁺, K⁺ -ATPase et l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS). **(KUNT et al., 1999)**

Il est probable que le peptide C a des effets préventifs contre les complications microangiopathiques (neuropathies et néphropathies) chez les diabétiques de type 1.

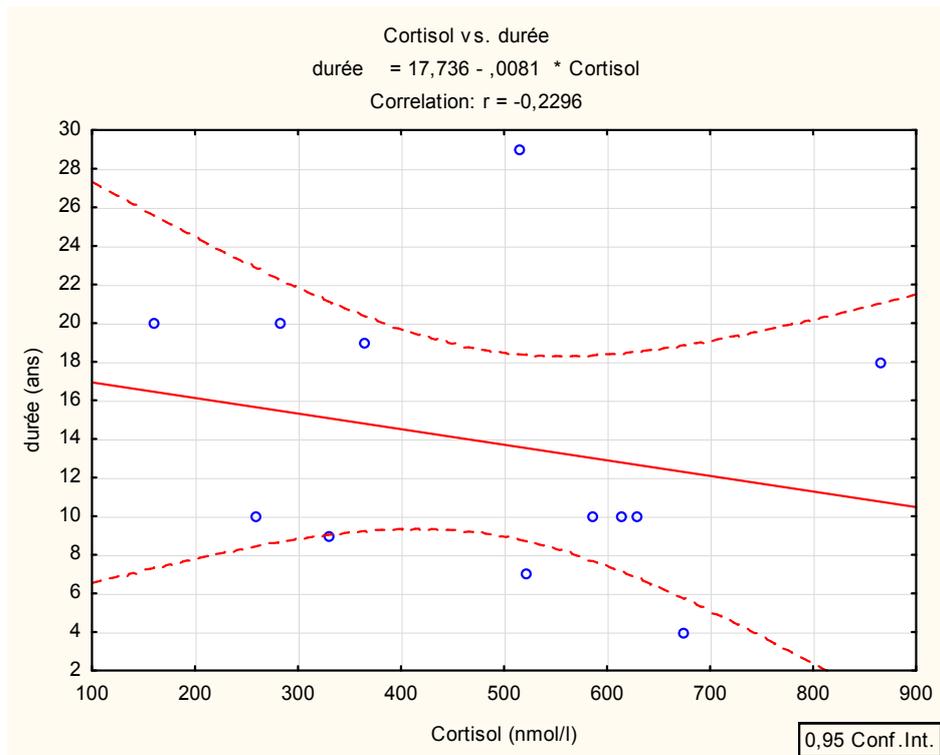


Fig 21 : Corrélation de la durée chez DT1 en fonction des taux du cortisol

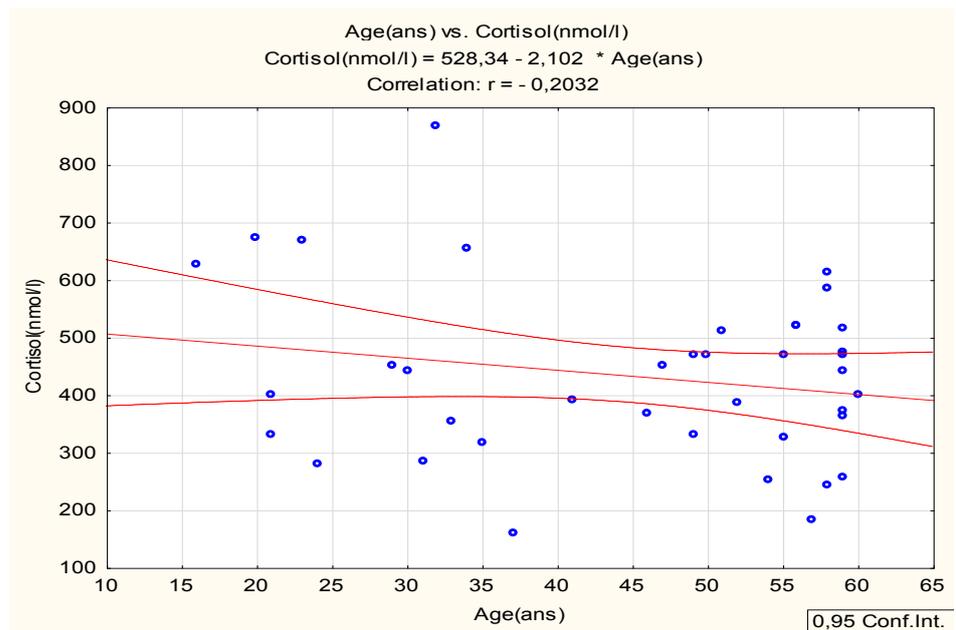
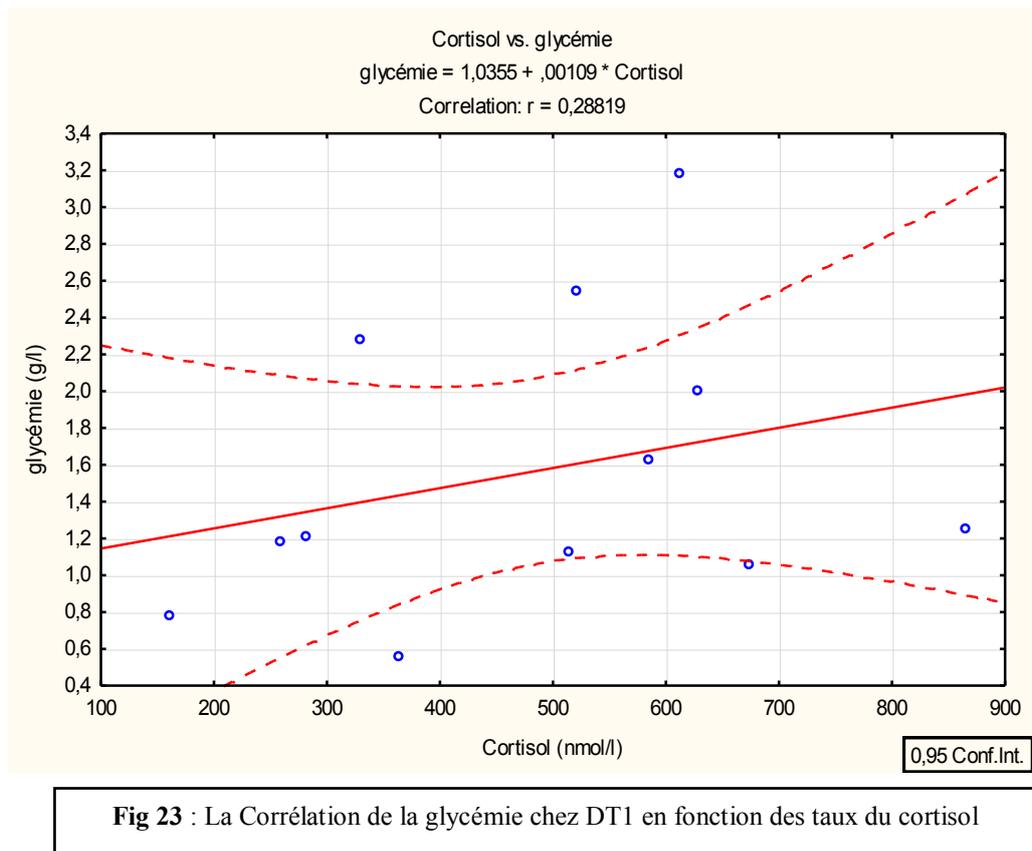


Fig 22 : Corrélation de l'âge chez DT1 en fonction des taux du cortisol

L'analyse de régression du cortisol vs la durée de diabète et le cortisol vs l'âge du début du DT1 dans les figures 21 et 22, a montré une corrélation fortement négative ($r = -0,2296$ $p = 0,473$), ($r = -0,1234$, $p = 0,702$) respectivement.



Dans la figure 23, La Corrélation de la glycémie chez DT1 en fonction des taux du cortisol est faiblement positive ($r= 0,2882$, $p=0,364$).

Selon ANIMESH *et al.*, 2013, rapportent que le DT1 modifie significativement la régulation de l'axe HPA et que le degré de perturbation HPA est proportionnelle à la déplétion endogène du peptide C et / ou le dérèglement du glucose.

La production excessive de CRH, d'ACTH et de cortisol à partir d'un axe HPA excitable aggrave le contrôle glycémique par plusieurs voies. (SHARMA *et al.*, 2014)

L'expression élevée de la CRH stimule la voie sympatho-surrénalienne, qui favorise la libération d'épinéphrine et de norépinéphrine, ainsi que de glucagon. Les trois signaux favorisent la glycogénolyse. De plus, des concentrations élevées de cortisol amplifient l'hyperglycémie en stimulant la gluconéogenèse via des enzymes : la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose-6- phosphatase (G6Pase), et en inhibant l'utilisation du glucose par les muscles. (ANIMESH *et al.*, 2013)

Dans ce cadre, les expériences établies par BAVEREL *et al.*, (2010) suggèrent que la gluconéogenèse intestinale chez le rat ou d'autres espèces (homme) diabétiques de type 1 reste à démontrer.

Le traitement par l'insuline exogène peut entraîner des niveaux d'insuline qui sont plus élevés que la normale, des niveaux d'insuline trop élevés et chroniquement inappropriés peuvent induire, par liaison de l'insuline à son propre récepteur surrénalien, une augmentation des activités enzymatiques spécifiques conduisant à des altérations de la biosynthèse du cortisol. (GHIZZONI *et al.*, 1993 ; GAETE *et al.*, 2013)

En fait, le diabète peut être considéré comme une situation de stress chronique dans laquelle un contrôle métabolique stable est extrêmement difficile à réaliser. D'autre part, un contrôle glycémique déficient soumet l'organisme à un stress considérable et peut provoquer des changements physiologiques liés au stress, conduisant à la production préférentielle de cortisol. (GHIZZONI *et al.*, 1993)

Le stress chronique est classiquement associé à une sécrétion excessive de cortisol. La sécrétion prolongée ou répétée de cette hormone endommage en particulier les neurones hippocampiques (riches en récepteurs de cette hormone) et conduit à une levée de l'inhibition tonique qu'exerce l'hippocampe sur l'activation de l'axe corticotrope. La surproduction de glucocorticoïdes se pérennise via un cercle vicieux qui conduit à divers processus pathologiques comme le diabète de type 1. (MOISAN *et LE MOAL*, 2012)

Un taux élevé de cortisol peut induire un effet minéralocorticoïde par interaction avec le récepteur de l'aldostérone (Na augmenté, K diminué, rétention hydrosodée et hypertension artérielle), et un déficit en cortisol peut objectiver une hypotension artérielle. (FULLA *et al.*, 2009)

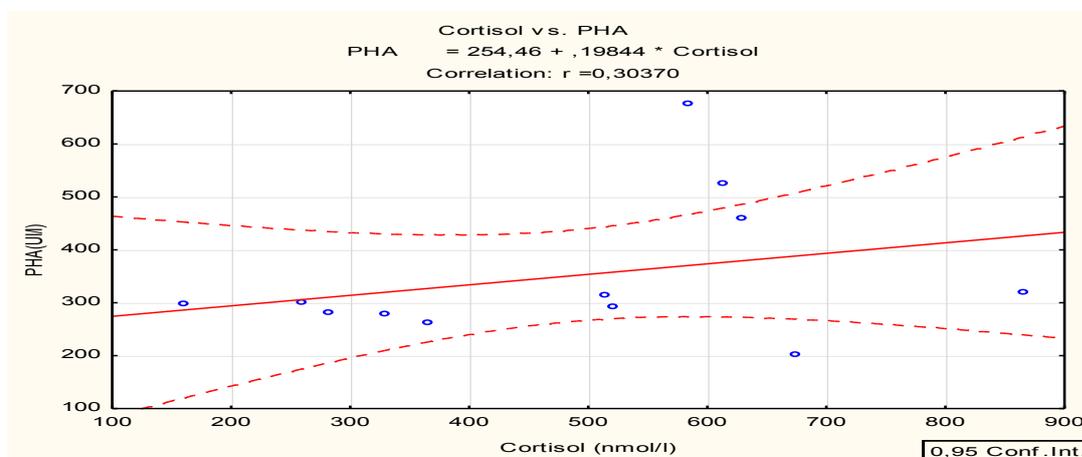


Fig 24 : La Corrélation de PAL chez DT1 en fonction des taux du cortisol

Dans la figure 24, La Corrélation de PAL chez DT1 en fonction des taux du cortisol est faiblement positive ($r= 0,30370$, $p=0,337$).

Les glucocorticoïdes induisent leur action anti-inflammatoire en supprimant la production de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (cytokines) tels que l'IL-1, l'IL-2, l'IL-3, l'IL-6 et l'IFN- γ (interféron- γ) qui sont dangereux en excès. (MAVROUDIS *et al.*, 2016)

Malgré les effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs du cortisol qui sont supposés être bénéfiques lors du remodelage athéromateux, un excès chronique endogène ou exogène, même très modéré, en cortisol est associé à une augmentation de la fréquence des marqueurs de risque cardiovasculaire et au développement accéléré des plaques d'athérome. (AYARI, 2013)

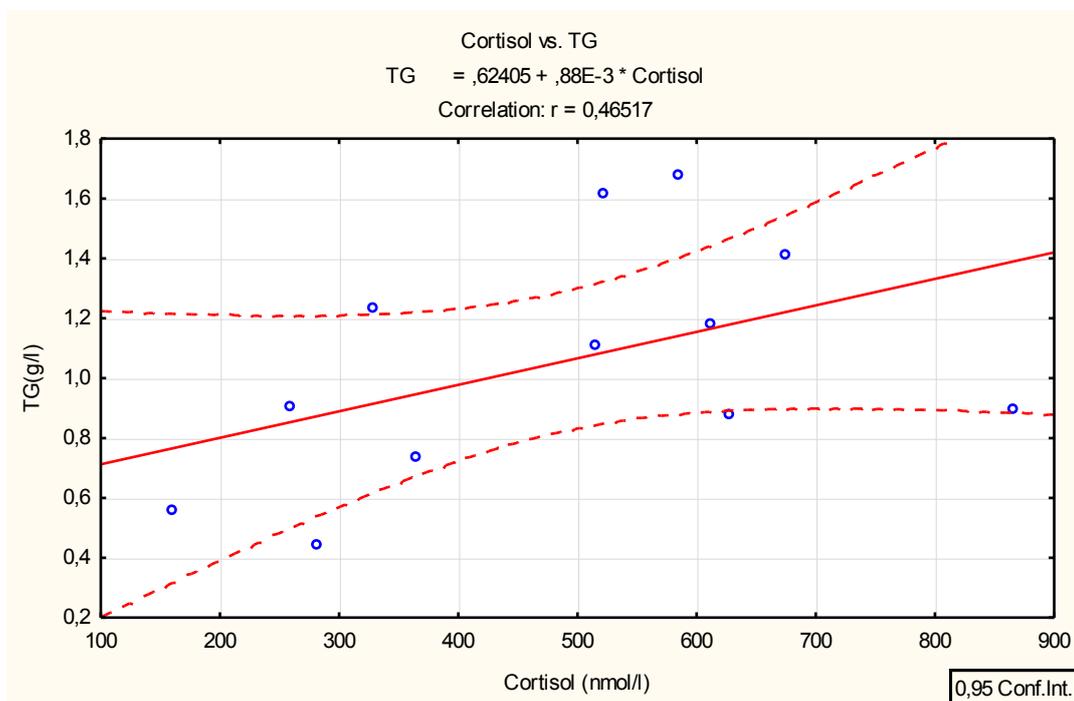


Fig 25 : corrélation des taux des TG en fonction du cortisol

Le TG est corrélé positivement avec le cortisol chez les DT1 ($r=0.46517$, $p= 0,128$).

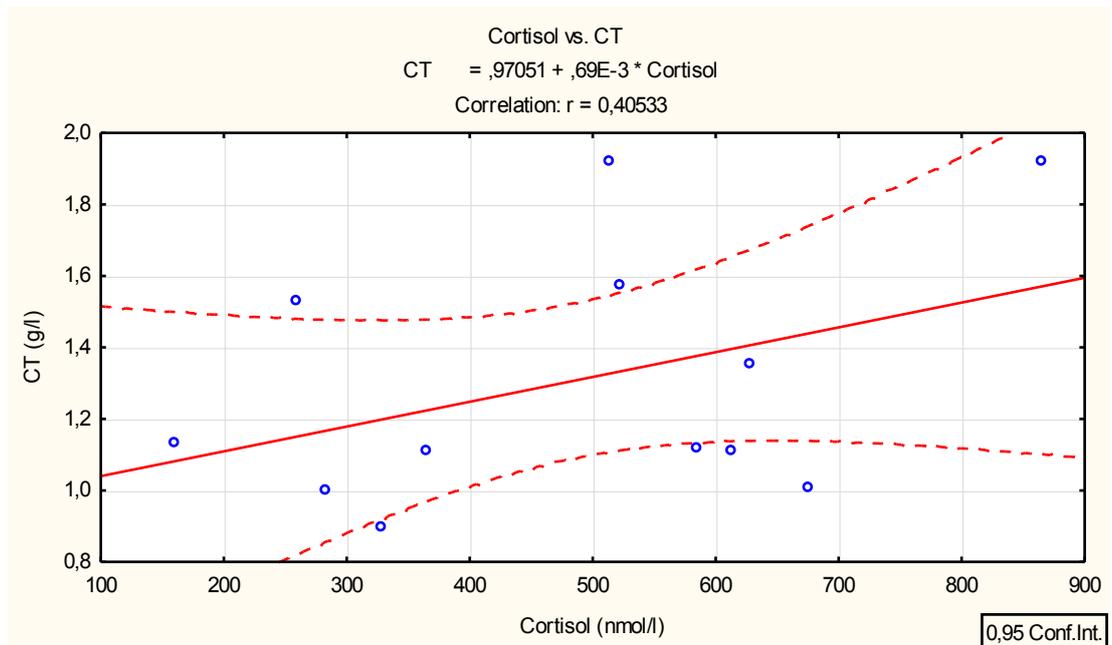


Fig 26 : corrélation des taux de CT en fonction du cortisol

En revanche, le CT est corrélé positivement avec le cortisol chez les diabétiques ($r = 0.40533$, $p = 0.191$)

Un excès endogène en glucocorticoïdes entraîne des anomalies similaires à celles du syndrome métabolique : résistance à l'insuline, hypertension artérielle, dyslipidémie.

(AYARI,2009)

Selon **ROSMOND (2005)**, Le cortisol a également un effet chronique sur le métabolisme des lipides : un excès de cortisol active la lipoprotéine lipase, enzyme qui permet l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques, aboutissant à une accumulation de triglycérides dans les adipocytes. Une augmentation chronique de sécrétion de catécholamines et de cortisol aboutit à des niveaux élevés de triglycérides et des niveaux faibles de HDL-cholestérol associés à une hypertension.

III.4. Statut inflammatoire

Sachant que l'hyperglycémie génère un état inflammatoire, nous nous sommes intéressés à évaluer ce dernier par deux paramètres (PAL, LDH) qui sont deux marqueurs de choix dans l'évaluation de l'inflammation.

Tableau VIII: évaluation des taux de PAL et LDH chez les DT1 vs les normes.

	DT1	Normes
PAL (UI/l)	351,31±25,91 (n=44)	39-300
LDH (UI/l)	334,63±12,28 (n=44)	<470

Le tableau VIII présente l'évaluation des taux de PAL chez le DT1 et les normes correspondantes. On constate que les taux de PAL sont moyennement élevés chez le DT1 (351.31±25.91) UI/l en comparaison avec les normes (39-300) UI/L.

Nos résultats montrent que le taux du LDH est équilibré chez les DT1 avec des valeurs moyennes de (334,63±12,28) UI/L en comparaison aux normes <470 UI/L.

Dans une étude réalisée par **BARBARA et al., (2016)** Chez les patients atteints de diabète de type 1, des activités significativement plus élevées de LDH. ($P < 0,05$). Il a expliqué cette augmentation par le fait que le LDH est situé dans le cytoplasme des cellules, et est largement distribué dans les tissus. Le niveau d'activité accru dans le sérum est causé par leur fuite des tissus endommagés.

En conclusion, la destruction progressive des cellules β du pancréas, causant une déficience en insuline et une hyperglycémie chronique, est associée à une sécrétion des hormones de contre-régulation hyperglycémiantes. Le cortisol est l'hormone d'intérêt dans notre étude vu qu'elle joue un rôle prépondérant dans la régulation de la glycémie.

Notre objectif visait à faire une corrélation et une analyse multidimensionnelle entre les différents statuts hormonaux et métaboliques chez un patient diabétique de type 1.

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que :

- ✓ L'âge moyen de notre population diabétique est de $(45,20 \pm 1,94)$ ans avec prédominance féminine et une présence d'un léger surpoids.
- ✓ Présence d'une hyperglycémie chez les deux sexes, ce qui confirme la caractéristique fondamentale de la maladie du DT1 ; tandis que le statut lipidique de nos patients semble être dans les normes.
- ✓ Les taux de peptide-C de nos patients est significativement élevé chez les DT1 ayant une glycémie $> 1,26$. cela reviendrait à dire que ce paramètre est considéré comme un témoin de l'insulinosécrétion chez les DT1.
- ✓ Le statut inflammatoire est décrit par des taux de PAL moyennement élevés et des taux de LDH équilibrés, en comparaison avec les normes.
- ✓ Des corrélations faiblement positives sont remarquées entre les taux de cortisol et la glycémie, TG, CT et PAL. Alors qu'il existe des corrélations fortement négatives entre le cortisol et l'âge du début de diabète et sa durée.

Cette étude est préliminaire, et nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, on peut proposer comme perspectives :

- D'élargir l'échantillonnage de la population et la durée d'études.
- Faire le dosage des autres hormones comme l'ACTH pour pouvoir comprendre la régulation de l'axe ACTH-cortisol dans le diabète de type 1.
- Exploration des autres paramètres biochimiques visant à étudier les complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques chez un DT1.
- Faire également un dosage des auto-anticorps anti-GAD, anti-ICA, anti-IAA et anti-Znt8, afin de mieux dépister la maladie du diabète.

Conclusion

La destruction progressive des cellules β du pancréas, causant une déficience en insuline et une hyperglycémie chronique, est associée à une sécrétion des hormones de contre-régulation hyperglycémiantes. Le cortisol est l'hormone d'intérêt dans notre étude vu qu'elle joue un rôle prépondérant dans la régulation de la glycémie.

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que :

- ✓ L'âge moyen de notre population diabétique est de $(45,20 \pm 1,94)$ ans avec prédominance féminine et une présence d'un léger surpoids.
- ✓ La présence d'une hyperglycémie est confirmée chez les deux sexes tandis que le statut lipidique de ces sujets semble être dans les normes.
- ✓ Les taux du peptide-C de nos patients sont significativement élevés chez les DT1 ayant une glycémie $> 1,26$. Cela témoigne d'une insulinosécrétion fonctionnelle chez les DT1.
- ✓ Le statut inflammatoire est décrit par des taux de PAL moyennement élevés et des taux de LDH équilibrés, en comparaison avec les normes.
- ✓ Des corrélations faiblement positives sont remarquées entre les taux de cortisol et la glycémie, TG, CT et PAL. Alors qu'il existe des corrélations fortement négatives entre le cortisol et l'âge du début de diabète et sa durée.

Cette étude est préliminaire, et nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, on peut proposer comme perspectives :

- D'élargir l'échantillonnage de la population et la durée d'études.
- Faire le dosage des autres hormones comme l'ACTH pour pouvoir comprendre la régulation de l'axe ACTH-cortisol dans le diabète de type 1.
- Exploration des autres paramètres biochimiques visant à étudier les complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques chez un DT1.
- Faire également un dosage des auto-anticorps anti-GAD, anti-ICA, anti-IAA et anti-Znt8, afin de mieux dépister la maladie du diabète.

*A

- **ALBERS J., MARCOVINA S., IMPERATORE G., SNIVELY B., STAFFORD J., FUJIMOTO W., ... DABELEA D.**,2008- Prevalence and determinants of elevated apolipoprotein B and dense low-density lipoprotein in youths with type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(3), 735–742
- **ALDDAFARI MOUDJAHID S.**, 2011- Etude du Polymorphismes Génétique du Diabète de Type 1 dans la Population de l'Ouest Algérien (INS-VNTR & CTLA-4).Mémoire Magister En GENETIQUE MOLECULAIRE HUMAIN ET SANTE UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD-TLEMCEM ., PP : 1-66.
- American diabetes association. 2017- Type 1 Diabetes. *Diabetes.Org*, 201, 501. Retrieved from :<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-1/?loc=db-slabnav>
- **ANDREELLI F. JACQUIER D., KEUFER F.**, 2006- Propriétés antiinflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation : Anti-inflammatory effect of insulin in critically ill patients. Société de réanimation de langue française.Elsevier Masson SAS., 15 : 467–473.
- **ANIMESH N., SHARMA M., JEAN WIGHAM R.N., JOHANNES D. & VELDHUIS M. D.**, 2013- Corticotropic Axis Drive of Overnight Cortisol Secretion is Suppressed in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus, *31(9)*, 1713–1723.
- **AOUCHE S., OUERDANE K., FRIOUI M., AIT BOUDAUD A., RAGGUEM A., & BOUDIBA A.**, 2014- Neuropathie diabétique douloureuse : Fréquence, facteurs de risque et gravité dans une cohorte de 400 sujets diabétiques en Algérie. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 8(2), 211–215.
- **Arif S, et al.**, 2014-Blood and islet phenotypes indicate immunological heterogeneity in type 1 diabetes.*Diabetes* ;63:3835-45.
- **AXEL K.**, généticien, interviewé par Futura Sciences, 2002.
- **AYARI H.**, 2013- Rôles respectifs du cortisol, de l'aldostérone et de l'angiotensine II dans la physiopathologie de l'athérosclérose. *Annales de Biologie Clinique*, 71(4), 381–388.

*B

- **BAVEREL G., MARTIN G., & FERRIER B.**,2010 -Absence de gluconéogenèse intestinale chez des rats daibétiques de type 1 : Étude in vitro et in vivo par RMN du carbone 13 et par différences artério-veineuses. Elsevier Masson, 14, 11.
- **BEN SALAH D.**, 2015-facteurs associés à la prise pondérale au cours du diabète de type 1. Annales d'Endocrinologie, 76(4), 550–551.
- **BO LENNART J., KERNELL A., SJOBERG S., & WAHREN J.**,1993- Influence of Combined C-Peptide and Insulin Administration on Renal Function and Metabolic in Diabetes Type 1 *. Clinical Endocrinology and Métabolism, 77(April), 976–981.
- **BO LENNART J., WAHREN J., KERNELL A., & ODERGRENT T.**,2000- Benefecial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. Diabetic Medecine, 17, 181–189.
- **BORDAS M., & DIDIER C.**,1999- interet des dosages d'insuline, peptide c et hémoglobine glyquée dans le suivi des patients diabétiques. In colloque national des biologistes des hopitaux.
- **BROOKS A. J., & WATERS M. J.**, 2010- The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications. Nature Reviews Endocrinology, 6(9), 515–525.

*C

- **CARNEIRO L.**,2011- Détection hypothalamique de l ' hyperglycémie : rôle de la dynamique mitochondriale dans la signalisation par les espèces actives de l ' oxygène
To cite this version : HAL Id : tel-00689166 par Lionel Carneiro D étection hypothalamique de l ' hyperglycémie.
- **CHEIKHROUHOU N., BARKA I., YOSRA H., MAARROUFI A., CHAIEB M., & ACH K.**,2016- Dépistage de l ' anxiété chez les diabétiques hospitalisés : étude prospective de 144 patients Le dépistage du diabète du sujet âgé : des résultats inquiétants. Annales d'Endocrinologie, 77(4), 528.
- **CHERIFI M.H.**, 2013- *L'apport de la biochimie au diagnostic clinique* (Galaxie). Alger -Algérie.

- **COLAS R.**, 2010- Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme . Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines . université de lyon
- **CONSOLI S., PAPE G., DUGARDIN N., KHERBACHI Y., FRAYSSE M., & GRIMALDI A.**, 2017-Qualité de vie et vécu du diabète dans le diabète de type 1, *11*, 552–563.
- **CORREIA M., NEVES-PETERSEN M.T., JEPPESEN P.B., GREGERSEN S., PETERSEN S.B.**, 2012- UV-Light Exposure of Insulin: Pharmaceutical Implications upon Covalent Insulin Dityrosine Dimerization and Disulphide Bond Photolysis. *PLoS One*.7(12).

*D

- **DAVIDSON M. B.**,1987- Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocrine Reviews*, 8(2), 115–131.
- **DE MEYTS P.**, 2005- Le récepteur de l'insuline : structure et fonction. *Rev Med Liege.*, 60(6): 286-290.
- **DECKX N., LEE W., BERNEMAN Z., & COOLS N.**, 2013- Neuroendocrine immunoregulation in multiple sclerosis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 23.
- **DIANE A.**, 2006-Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques. *Life Sciences*. INAPG (AgroParisTech) English. <NNT : 2006INAP0033>. <pastel-00003109>
- **DUBOIS-LAFORGE A. et TIMIS J.**, 2000-Diabète de type 1 et environnement. *Médecine/sciences.*, 16(10) : 1045-50
- **DUBOIS-LAFORGUE D.**, 2007- Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1, *EMC - Endocrinologie-Nutrition.*, 10 :366-C-10.
- **DUPARC T.**, 2012- Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique : Mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apeline dans l'hypothalamus. Université Toulouse 3 PAUL SABATIER, France.
- **DUSSOL B.**, 2011- Différents stades de l'insuffisance rénale chronique: recommandations. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée*, 26(2), 55–59.

*E

- **EKBERG K., & BO-LENNART J.**, 2008- Effect of C-Peptide on Diabetic Neuropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Experimental Diabetes Research*, 2008.
- **EKOE J. M., PUNTHAKEE Z., RANSOM T., PREBTANI A. & GOLDENBERG R.**, 2013- Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, 373–376.
- **EL HADJ AHMED K.** 2003- Etude du métabolisme glucidique et lipidique de l'hépatocyte isolé de rat des sables (*psammomys obesus*) au cours du développement du syndrome diabétique. Université des sciences et de la technologie houari boumedienne – Algérie.

*F

- **Fédération internationale du diabète.** 8^{ème} édition, 2017.
- **FORTIN A., BOUDREAU V., RABASA-LHORET R., & GINGRAS V.**, 2017- Diabète de type 1 et surplus de poids : au-delà des glucides. *Medecine Des Maladie Metaboliques*, 11(2), 131–135.
- **FULLA Y., GUIGNAT L., DUGUE M. A., ASSIE G., & BERTAGNA X.**, 2009- Exploration biologique de la fonction corticotrope. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (416), 35–48.
- **FUZIER V.**, 2010- Coma hyperosmolaire hyperglycémique hyperosmolaire syndrome, 1–2.

*G

- **GAETE X., INIGUEZ G., LINARES J., AVILA A., & MERICQ V.**, 2013- Cortisol hyporesponsiveness to the low dose ACTH test is a frequent finding in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 14(4), 429–434.
- **GALTIER F.**, 2010- Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de La Reproduction*, 39(8 SUPPL. 2), 144–170.
- **GARIANI K., SEIGNEUX S., PECHER A., PHILIPPE J., & MARTIN P.**, 2012- Néphropathie diabétique. *Revue Médicale*, 473–479.

- **GEENEN V., BRILOT F., LOUIS C., HANSENNE I.H., RENARD C. & MARTENS H.,** 2005- NOUVELLES DONNÉES SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE DE TYPE 1, (1), 291–296.
- **GHIZZONI L., VANELLI M., VIRDIS R., ALBERINI A., VOLTA C., & BERNASCONI S.,**1993- levels,16 and 3βhydroxysteroid. *Metabolism*, 42, 1141–1145.
- **GILLIES M, BELLOMO R, DOOLAN L, ET AL.,**2005- Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Crit Care* 9(3) :266-279.
- **GOLDENBERG R. & Punthakee Z.,** 2013- Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian Journal of Diabetes*, 37(SUPPL5), 369–372.
- **GONDOIN A., MORZYGLOD L., DESBUQUOIS B., & BURNOL A.,**2014- Contrôle de la signalisation et de l'action de l'insuline par la protéine Grb14. *Biologie Aujourd'hui*, 208(2), 119–136.
- **GRIMALDI A.,** 1993- *Traité de diabétologie (médecine s)*. Paris.
- **GUEUTIN V., GAUTHIER M., CAZENAVEM., & IZZEDINE H.,** 2014- Diabetic nephropathy: Emerging treatments. *Néphrologie et Thérapeutique*, 10(4), 210–215.
- **GUY J., OGDEN L., WADWA R., HAMMAN R., MAYER-DAVIS E., LIESE A., ... DABELEA D.,** 2009- Lipid and Lipoprotein Profiles in Youth With and Without Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(3), 416–420.

*H

- **HENNEN G.,** 1996- déséquilibré endocrinien et métabolique du diabète. In *biochimie humaine* (1st ed., p. 140).
- **HERTOGHE T.,** 2014- Le Cortisol, L'Hormone indispensable , 15 : 1-25
- **HORN F., GERD L., CHRISTIAN S., MOC I., BERGHOLD S., SHNEIDER N., & BIRGIT M.,** 2005- *biochimie humaine (flammarion)*. paris-France.

*I

- **IDELMAN S.**,1994- Endocrinologie, fondements physiologiques (Grenoble s). Grenoble 1.

*J

- **JENHANI N., BEN HAMMOUDA A., KHELIFI N., BRAHIM H., BERRICHE O., JAMOSSI S., & BLOUZA S.**,2012- etude des anomalies chez des patients diabétiques de type 1. *Diabetes Metab*, 38, 2012.
- **JOUVET N., & ESTALL J.**, 2017- The pancreas: Bandmaster of glucose homeostasis. *Experimental Cell Research*, 360(1), 19–23.

*K

- **KAKOMA P .K., KADIEBWE D.M., KAYEMBE A.M., KASHINDI P.M., BUGEME M., MUKUKU O.**, 2014-Acidocétose diabétique chez l’adulte à l’Hôpital Sendwe de Lubumbashi : à propos de 51 cas. *Pan Afr Med J.* ;17:1-5.
- **KARACA M., & MAGNAN, C.**, 2013- Production et sécrétion de l’insuline par la cellule b pancréatique. *Structure*, 10(13), 1–17.
- **KRISTINE M., PAULA L. R., ELIZABETH A. S., MARILYN J. E., AND ELIZABETH J. S.**, 2010- Developmental and Contextual Considerations for Adrenal and Gonadal Hormone Functioning During Adolescence : Implications for Adolescent Mental Health. *American Journal of Dentistry*, 28(6), 357–361.
- **KRZEWSKA A., & BEN-SKOWRONEK I.**, 2016- Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *BioMed Research International*, 2016(2016), 12.
- **KUNT T., FORST T., WAHREN J., BEYER J., & PFUTZNER A.**,1999- The physiological impact of proinsulin C-peptide. *Pathophysiology*, 5, 257–262.

*L

- **LANGLOIS A.**, 2008-. Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique ? pasteur louis strasbourg I.

- **LALLES J.**, 2014- Phosphatase alcaline intestinale: une enzyme très protectrice par ses propriétés anti-inflammatoires puissantes. Cahiers de Nutrition et de Dietetique, 49(2), 81–87.
 - **LEBAILLY B.**, 2016- implication du gène Arntl2 lié au rythme circadien dans le diabète de type 1. Université Pierre et Marie curie.
- *M**
- **MAGNAN C., & KTORZA A.** 2005- Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC - Endocrinologie, 2(4), 241–264.
 - **MABIALA BABELA J., MISSAMBOU MANDILOU S., BOUENIZABILA E., OLLANDZOBO IKOBO L., NIKA R., MASSAMBA A., & SENGA P.**, 2018- The effects of physical exercise on blood glucose kinetics concentrations in teenagers with type 1 diabetes mellitus in Brazzaville (Congo). Science and Sports, 33(2), 98–105.
 - **MALARDE L.**, 2012- Activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1, Thèse de doctorat.Ecole doctorale Sciences Humaines, Bretagne., PP 1- 211.
 - **MARIEB E.**, 1993- Métabolisme et endocrinologie. In biologie et physiologie humaine (2nd ed., pp. 835–849).
 - **MAVROUDIS D., SIOBHAN A., STEVEN E., & IOANNIS P.**,2016- inflammatory response. Math Biosci, (732), 54–64.
 - **MCKINLEY M., VALERIE D., & STOUTER T.**, 2014- Anatomie et physiologie. (maloine.Paris, Ed.).
 - **MILLS-JONCOUR G., & THIVOLET C.**, 2012- Dépistage et prévention du diabète de type 1. Medecine Des Maladies Metaboliques, 6(5), 383–388.
 - **MOISAN M.P., & LE MOAL M.**, 2012- Le stress dans tous ses états. MS Médecine Sciences, 28(6–7), 612–617.
 - **MORO C.**,2010- place de la bandelette urinaire en medecine generale dans le cadre du depistage de la proteinurie chez le sujet a risque. Université Henri Poicare, Nancy I.
 - **MUNIYAPPA R., IANTORNO M., & QUON M. J.**, 2008- An Integrated View of Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 37(3), 685–711.

*N

- **NICOLAI J.**, 2018- Glucagon receptor signaling in metabolic diseases. *Peptides*, 100(September 2017), 42–47.
- **NTYONGA P., NSAME D., & BAYE E.**, 2018- Le diabète cétosique africain de type A- β + chez l' enfant. À propos d' un cas, 12, 69–70.

*O

- **ORBAN J. C., & ICHAI C.**, 2008 -Complications métaboliques aiguës du diabète. *Reanimation*, 17(8), 761–767.
- Organisation Mondiale de la Santé.
- **OUALI K., BAIRI A., FRIH H., TAHRAOUI A., & GUELLATI M.**, 2004- Reponses Metaboliques Et Endocriniennes (Insulinemie Et Prolactinemie) a Un Stress Chronique a L'Ether Chez Le Rat Male Normal Et Diabetique. *Sciences & Technologies C*, 21, 79–84.

*P

- **PAUWELS A.**, 2009 -Diabète et foie. *Diabetes et Nutrition*, XII, 70–73.
- **PICOCHÉ A.**, 2010- Profils glycémiques périopératoires des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'aorte abdominale. Université Henri Poincaré, Nancy I.
- **POCOCK G., RICHARDS CD.**, 2004- *Physiologie Humaine*, Masson, paris. P :566(638).

*R

- **R. STARK, R.G. KIBBEY**, The mitochondrial isoform of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) and glucose homeostasis: Has it been overlooked?, *Biochim. Biophys. Acta* (2013).
- **RAACHE, R., AZZOUC, M., BELANTEUR, K., AISSOU, A., BOUDIBA, A., ABBADI, M. C., ... ATTAL, N.**, 2015- L'intérêt du dosage du peptide C et l'insuline chez les sujets diabétiques. *Annales d'Endocrinologie*, 76(4), 530–531.
- **RAHIER J., GUIOT Y., GOEBBELS R. M., SEMPOUX C., & HENQUIN J. C.**, 2008- Pancreatic β -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10, 32–42.

- **RIGALLEAU V., LANG J., & GIN H.**, 2007- Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. Encyclopédie Médico-chirurgicale.(EMC), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-NaN-1, 12.
- **RODOLPHE D.**, 2013- Implication des corticoïdes et de leurs récepteurs hippocampiques dans les effets rapides et différés du stress sur le rappel mnésique. Thèse. Médecine humaine et pathologie. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, Français.
- **ROSMOND R.**, 2005-. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* , 30 : 1-10

*S

- **SEFINA A.**, 2017-Type 1 Diabetes. *Diabetes.Org*, 201, 501. Retrieved from <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-1/?loc=db-slabnav>
- **SERGE I., PETE Y., N'GUESSAN K., OGONDON B., & YAPO B.**, 2017- Diabète gestationnel révélé par une acidocétose diabétique inaugural: À propos de un cas. *Pan African Medical Journal*, 27, 1–5.

*T

- **TAPPY L.**, 2006- Réponses neuroendocriniennes au stress et maladies métaboliques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(2), 95–98.
- **TENENBAUM M., BONNEFOND A., FROGUEL P., & ABDERRAHMANI A.** 2018- Physiopathologie du diabète. *Biology of Reproduction*, 31(196359), 30–38.
- **TOROSSIAN M.**, 2016- Dépistage de la rétinopathie diabétique : matériel. *Revue Francophone d'Orthoptie*, 9(4), 238–240.
- **TOURNANT F., HEURTIER A., BOSQUET F., & GRIMALDI A.**, 1998- Classification du diabète sucré Critères diagnostiques et dépistage. *Encycl Méd ChiR (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, (10-366-NaN-10), 13 p.
- **TRINDER P.N.**, 1969- *Annale clinique biochimique.*, 6, 24.

*V

- **VERGES B.**,2013- Dossier thématique Lipides et diabète de type 1 Lipids in type 1 diabetes. *Elssevier Masson*, 7, 437–442.

Références bibliographiques

- **VILLAR E., & ZAOUÏ P.**,2010- Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. *Néphrologie et Therapeutique*, 6(7), 585–590.
- **VINCENT R., BUXERAU J.**, 2018- Hormones de croissance, agonistes, antagonistes et inhibiteurs, 7–12.

*W

- **WEEKERS L., & KRZESINSKI J.**,2005- La néphropathie diabétique. *Revue Medecine Liege*, 60(1), 479–486.
- **WONG D.**, 2006- Epinephrine Biosynthesis: Hormonal and Neural Control During Stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26(4–6), 889–898.

*Z

- **ZHANG L., LANZONI G., BATTARRA M., INVERARDI L., & ZHANG Q.**, 2017- Proteomic profiling of human islets collected from frozen pancreata using laser capture microdissection. *Journal of Proteomics*, 150, 149–159.
- **ZHUO F., ELIZABETH R., GILBERT & DOGMIN. L.**, 2008- Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *North*, 29(10), 1883–1889.

Matériel :

- Micropipettes 1000 µl, 500 µl, 100 µl, 50 µl, 10 µl
- Congélateur à – 20C°
- Centrifugeuse de paillasse
- Spectrophotométrie
- Automate de biochimie (**ELI Tech**)
- Automate de FNS (**Genius KT-6400**)
- Bain marie
- Tubes héparines, EDTA et secs
- Portoir en plastique
- Agitateur
- Epicrâniennes
- Seringues 10 ml, 5 ml
- Pochette en glace
- Tensiomètre électronique (beurrer)

Réactifs

- Kit pour glycémie
- Kit cholestérol
- Kit triglycérides
- Kit HDL
- Kit pour l'urée
- Kit pour la créatinine
- Kit pour Aspartate Amino-transférase ASAT (GOT)
- Kit pour Alanine Amino-transférase phosphate de pyridoxal ALAT (GPT)
- Kit CRP
- Kit pour phosphatase alcaline (PAL)
- Kit pour lactate déshydrogénase (LDH)
- Kit pour cortisol
- Kit pour peptide C

FICHE DE RENSEIGNEMENT du Diabète type1**INFORMATIONS PERSONNELLES**

Nom Prénom :
 Sexe : H ou F
 Age : Résidence : Origine :
 Profession :

Médecin traitant :
 Externe : | | ou Hospitalisé : | |
 Hôpital :

Numéro D18/.....

INFORMATIONS CLINIQUES :

- Age de début du diabète:.....
- Durée du diabète :.....
- IMC (Kg/m²) : Poids=..... taille=.....
- Tension artérielle : PAS=..... PAD=..... FC=.....
- Equilibre glycémique : Bon : Moyen : Mauvais : .
- HbA1c glycémie ; HTA : oui non Troubles cardiaques

Evolution des valeurs de la glycémie : (3 contrôles) matin midi le soir càd « la journée » autocontrol
 1^{ère} mesure : 2^{ème} mesure : 3^{ème} mesure :

Antécédents familiaux : Type DT1 ou DT2

Consanguinité entre : Parents oui non
 Grand parents maternels oui non Grand parents paternels oui non

Parents diabétiques ? : Père : oui non ; type..... Mère : oui non ; type.....

Combien de frères : ? Combien sont Diabétique : quel type.....

Combien de sœurs : ? Combien sont Diabétique : quel type.....

Côté maternel :

Grand père diabétiques ? : Oui non . Si oui quel type

Grand-mère diabétiques ? : Oui non . Si oui quel type

Combien d'oncles : ? Combien sont Diabétique : Si oui quel type

Combien de Tantes : ? Combien sont Diabétique : Si oui quel type

Côté paternel :

Grand père diabétiques ? : Oui non . Si oui quel type

Grand-mère diabétiques ? : Oui non . Si oui quel type

Combien d'oncles : ? Combien sont Diabétique : Si oui quel type

Combien de Tantes : ? Combien sont Diabétique : Si oui quel type

- Parents hypertendus : père mère autre
- Parents obèses : père mère autre

Origine de la maman :

Origine du papa :

Hygiène de vie :Prenez-vous actuellement un remède traditionnel ou à base d'herbes pour votre diabète ? *oui* , *non* Suivez-vous un régime spécial prescrit pour votre diabète : *oui* , *non* Activité physique : Marche : *oui* , *non* , Sport : *oui* *non* Tabac : *oui* *non* *arrêté* Café : *oui* *non* *arrêté* Insomnie: *oui* ; *non* ; combien d'heure /j :**Consultation dossier :****Traitement actuel** : ...Dose : comprimés ?insuline ?.....**Pathologie auto-immune associées** : thyroïde *coeliaque* **Traitement hormonale chez les femmes** : *oui* *non* *arrêté* **COMPLICATIONS :**

- Néphropathie Neuropathie Rétinopathie Microangiopathie Macroangiopathie

Bilan :**Statut glycémique :**

Glycémie à jeun = , HbA1c =

Statut lipidique :

TG = ; CT = ; HDLc = ; LDLc =

Statut rénal :

Créatinine = ; Urée = Albumine =

Statut hépatique :

ASAT = ALAT =

Statut inflammatoire :

CRP = LDH = Phosphatase Alcaline

Autres Fer Mg Ca²⁺ = P =**Protéines totaux** :

G6PDHase =

FNS :

GB = Neutrophile Basophile Éosinophile

GR =

Plaquettes =

Questionnaire de fréquence alimentaire
Food Frequency Questionnaire FFQ

N° M18 /.....

Faites-vous des autocontrôles continus pour votre glycémie ? Jamais Souvent Toujours
Faites-vous des hypoglycémies pendant la nuit ? (g/l), pendant le jours ? (g/l)
Faites-vous des hyperglycémies pendant la nuit ? (g/l), pendant le jours ? (g/l)
Suivez-vous un régime pour votre diabète ?.....
Quel est la quantité d'eau que vous buvez /j :

Q1-Consommez –vous du fromage ? Jamais Souvent Toujours si oui quel type de fromage ?
Blanc , gruyère , rouge , camembert
Combien de fois par semaines ?

Q2-Consommez –vous du lait ? Jamais Souvent Toujours
Sacher poudre Candia
Et autres « Yaourt, Raib » ?
Pour le Yaourt : nature , light , confondu
Et Combien de fois par semaine ?

Q3-Consommez –vous la viande ? Jamais Souvent Toujours , Si oui quel type de viande ? :
Mouton nb/s.... bœufs nb/s.... abats nb/s.... Poulet nb/s.... dinde nb/s.... Poisson nb/s....
Combien de fois par semaine ?

Q4-Consommez –vous du : surgelé (Thon , poisson, tomate.....), frais

Q5-Consommez –vous les charcuteries ? Jamais , Souvent , Toujours
Si oui quel type ? : Cachir Pâté de volaille Merguez
Combien de fois par semaine ?

Q6-Consommez –vous pain (autres que le pain)? Jamais Souvent Toujours
Si oui quel type ? : Farine , Semoule , Orge , maïs
Combien de fois par semaine ?

Q7-Consommez- vous les pattes ? Jamais , Souvent , Toujours
Si oui quel type ? : Spaghetti Macaronis lasagnes couscous
Combien de fois par semaine ?

Q8-Consommez- vous les produits céréaliers ? : Jamais souvent toujours
Riz Orge Maïs
Combien de fois par semaine ?

Q9-Consommez –vous les légumineuses et légumes sec ? Jamais Souvent Toujours Si oui quel type :
Haricot sec nbre de fois/s.....
Lentille nbre de fois/s
Pois cassé nbre de fois/s..... Fève sèche nbre de fois/s.....

Q10-Consommez –vous les fritures ? Jamais Souvent Toujours
Combien de fois par semaine ?

Q11-Quelle type l'huile utiliser vous pour cuisiner : huile d'olive huile tourne sol beurre Margarine

Q12-Consommez –vous des œufs ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Q13-Consommez –vous des crudités? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Salade oui non Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Carotte Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Betterave Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Ail Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Oignon Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Q14- Consommez-vous les haricots verts ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Q15- Consommez-vous le Chou chou-fleur ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...
brocoli ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Q16- Consommez-vous des fruits ? : Jamais , Souvent , Toujours

Si oui

Orange Pomme banane dattes

Combien de fois par semaine ?

Q17- Consommez –vous de jus de fruits ? Frais sans sucre avec sucre

Jus ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Boisson gazeuse ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Q18- Consommez –vous des fruits secs ? Jamais Souvent Toujours

Amandes cacahuète pistaches noisettes figues abricots dattes noix de cajou , raisins ,
Est-ce que Salé : oui nbre de fois/s.....

Q19- Consommez –vous des gâteaux ou viennoiseries ou pâtisseries ? Jamais Souvent Toujours

Q20- Consommez –vous du café ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Q21- Consommez –vous du Thé ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Q22- Consommez –vous du Chocolat ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s.....

Q23- Consommez-vous les sucres (bonbons) ? : Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Aspartame Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Miel : Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Q24- Consommez-vous de l'huile d'Olive ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Huile ordinaire ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Margarine ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...

Beurre ? Jamais Souvent Toujours nbre de fois/s...



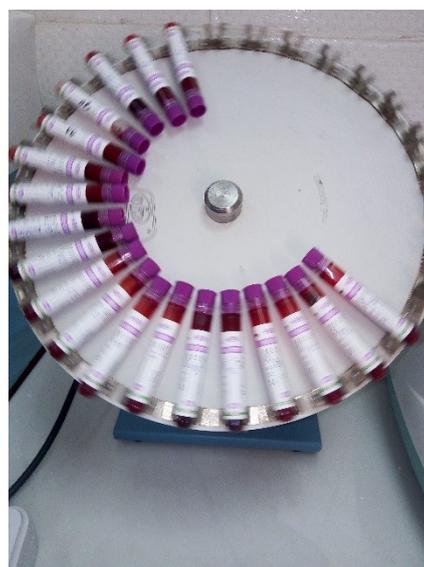
Automate de FNS (Genius KT-6400)
(Originale, 2018)



centrifugeuse de paillasse
(HETTICH EBA-20) (originale,2018)



Spectrophotomètre (MINDRAY BA-88)
(originale,2018)



Agitateur (SELECTRA)
(originale,2018)



Bain marie (originale,2018)



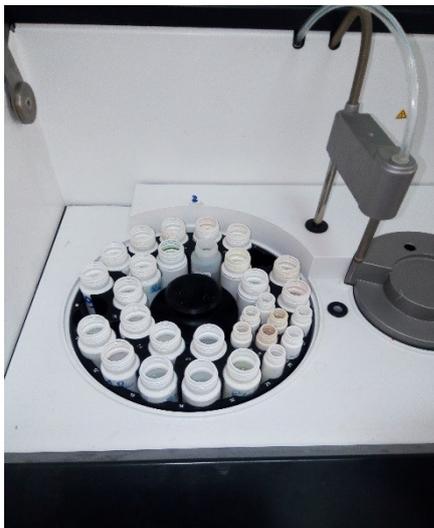
Micropipettes (originale ;2018)



réactifs(originale,2018)



Automate de biochimie (ELI Tech proM) (originale,2018)



L'emplacement des réactifs

(originale,2018)



l'emplacement des échantillons

(originale,2018)



Système informatique (originale,2018)

Composition des réactifs :

❖ **Glucose**

Réactif	Composition	Concentration
Réactifs de travail (Enzymes)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tampon phosphate pH 6.8 ▪ Ac. P-hydroxybenzoïque ▪ 4-aminoantupyrine ▪ Phénol ▪ Glucose oxydase (GOD) ▪ Peroxydase (POD) 	100mM 39.5 mM 0.8mM 4.5mM < 18Ku/I <1.1 Ku/I
Standard	Étalon glucose	100mg de glucose /dl ou 5.55mmol/l

❖ **Cholestérol**

Réactif	Composition	Concentration
R1 tampon	PIPES pH 6.9 Phénol	90 mmol/l 26mmol/l
R2 enzymes	Cholestérol estérase (CHE) Cholestérol oxydase (CHOD) Peroxydase (POD) 4-aminophénazone (4-AF)	300 U/L 300 U/L 1250 U/L 0.4mmol/l
Cholestérol CAL	Patron primaire de détection de cholestérol	200mg /dl

❖ **Triglycérides**

Réactif	Composition	Concentration
R1 tampon	GOOD pH 7.5 P-chlorophénol	50mmol/l 2mmol/l
R2 enzymes	Lipoprotéine lipase (LPL) Glycérol kinase (GK) Glycérol-3-oxydase (GPO) Peroxydase (POD) 4-aminophénazone (4-AF) ATP	150000 U/L 500 U/L 2500 U/L 440 U/L 0.1 mmol/l 0.1 mmol/l
Triglycérides CAL	Patron primaire de détection de triglycérides.	200mg /dl

❖ HDL

Réactif	Composition	Concentration
Réactif de travail (Enzymes)	Acide phosphotungstique Chlorure de magnésium	14mmol/l 2mmol/l
Standard	Etalon cholestérol	

❖ ASAT ou (GOT) :

Réactif	Composition	Concentration
R1 tampon	TRIS pH 7.8 L-aspartate	80 mmol/l 200 mmol/l
R2 substrats	NADH Lactate déshydrogénase (LDH) Malate déshydrogénase (MDH) a-cétoglutarate	0.18mmol/l 800U/l 600U/l 12mmol/l

❖ ALAT ou (GPT) :

Réactif	Composition	Concentration
R1 tampon	TRIS pH 7.8 L-alanine	100 mmol/l 500 mmol/l
R2 substrats	NADH Lactate déshydrogénase (LDH) a-cétoglutarate	0.18 mmol/l 1200 U/L 15 mmol/l

❖ Urée :

Réactif	Composition	Concentration
Réactif A	Tampon phosphate pH 6.8 Salicylate de sodium Nitroprussiate de sodium EDTA-Na Uréase	20mM 61mM 3.4mM 1.34mM <23U/ml
Réactif B	Hypochlorite de sodium NaOH	7.5mM 160mM
Etalon	Solution aqueuse d'urée	40mg/dl

❖ Créatinine :

Réactif	Composition	Concentration
R1 réactif picrique	Acide picrique	17.5 mmol/l
R2 réactif alcalinisant	Hydroxyde de sodium	0.29 mol/l
Créatinine CAL	Patron premier de détection de la créatinine	2mg/dl

❖ **Acide urique :**

Réactif	Composition	Concentration
Réactifs de travail	Tampon pipes pH 7 3,5-dichloro-2-hydroxy-sulfonate 4-amino-antipyrine EDTA Na-H ₂ O K ₂ Fe(CN) Uricase Peroxydase (POD)	100mM 3.2 mM 0.4 mM 0.6 mM 0.1 mM <350 U/L <1300 U/L
Tampon	Solution aqueuse d'acide urique	5mg/dl

❖ **Phosphatase alcaline :**

Réactif	Composition	Concentration
R1 tampon	Diethanolamine (DEA) pH 10.4 Magnésium cholride	1mmol/L 0.5 mmol/L
R2 substrat	p-nitrophenylphosphate (pNPP)	10 mmol/L

❖ **Lactate déshydrogénase :**

Réactif	Composition	Concentration
R1 tampon	Imidazole Pyruvate	65 mmol/L 0.6 mmol/L
R2 substrat	NADH	0.18mmol/L

❖ **Protéine C Réactive (PCR)-Latex**

Réactif	Composition
Latex	Suspension de particules de latex couvertes d'igG de chèvre anti-PCR humaine. pH 8.2. Conservateur
Contrôle positif	Sérum humain avec une concentration de PCR supérieure à 20mg/L.Conservateur
Contrôle négatif	Sérum animal. Conservateur

❖ **Cortisol :**

Réactif	Composition	Concentration
M	Microparticules recouvertes de streptavidine (bouchon transparent)	1 flacon 6,5mL
R1	Anti-cortisol Anticorps monoclonal anti-cortisol biotinylé (ovin). danazol Tampon MES conservateur	1 flacon 10mL 20 ng/mL 20 µg/mL 100 mmol/L pH 6
R2	Cortisol-peptide Dérivé de cortisol (synthétique) marqué au complexe de ruthénium Danazol, tampon MES, conservateur	1 flacon 10mL 20 ng/mL

Paramètres sanguin	Normes
Glycémie	0.70-1.10 g/L
Cholestérol	1.50-2.50 g/L
Triglycérides	H : 0.68-1.88g/L F : 0.45-1.60 g/L
HDL-C	≥0.35 mg/L
LDL-C	<1.50 mg/L
Urée	0.10-0.50 g/L
Créatinine	H : <13mg/L F : <11mg/L
Acide urique	H :30-70 mg/L F :25-60 mg/L
ASAT	<40U/L
ALAT	<45U/L
PAL	39-300 UI/L
LDH	<470 UI/L
Cortisol	171- 536 nmol/L
Peptide C	0,9-7,1 ng/ml
Anti TPO	<34 UI/l
TSH	0.4 – 4 mUI/l