

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA-1
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de
Master: EN SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES
**Option : Biochimie (domiciliée au laboratoire
Biotechnologie, Environnement et santé)**

THÈME

Contribution à l'étude de l'équilibre glycémique et du statut inflammatoire en fonction du traitement chez les patients diabétiques de type 1 avec ou sans hypertension artérielle

Soutenu le : 01 /07 / 2018 à 11 :30

Présenter par :

Melle GHERBI Aicha

Devant le jury:

M ^{me} TOBAL S .	MAA	USDB-1	Présidente.
M ^{me} ROUAKI F.	MCB	USDB-1	Examinatrice.
Mme EDDAIKRA A.	MAA	USDB-1	Promotrice.
Mme AZZOUZ M.	Pr	CHUM	Co- promotrice

Promotion : 2017 / 2018

DÉDICACES

*Je dédie ce modeste travail
A mes très chères parents mon père Naceraddine et
ma mère Boukhari Zineb Pour leur sacrifice, leur
Patience,leur amour,leur soutien et leurs encouragements*

*À mes chère sœurs Khaoula , Ferial , Faiza
A mon frère, Ahmed walid,*

*A mes tantes Kheira ,Hadaa, à mon oncle Bachir, à mes
cousines, et mes cousins Fethi ,Adel
A tous mes amis : Aicha, Bakhta ,Rima, Amina ,
Rabia,Sara,A ,kenza,habiba.*

*A toute la promotion de biochimie.
Ainsi qu'à tous ceux qui sont proches de mon coeur.*

G. AICHA

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, nous tenons à remercier **Dieu** le tout
Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et
de terminer ce mémoire.

En second lieu, je tiens à remercier vivement notre promotrice **Mme EDDAIKRA**, qui a bien voulu par son aimable bienveillance diriger ce travail. Nous voudrions également lui témoigner notre profonde gratitude pour sa patience et son soutien. Encore je remercie mon Co-promotrice **Mme AZZOUZ M** pour avoir acceptés de diriger ce travail.

Un grand merci aux président du jury **M^{me} TOBAL S.** pour avoir
Accepté de jurer ce modeste travail et **Mme M^{me} ROUAKI F.** d'avoir
Accepté d'examiner notre travail

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à **Docteur BENSELAMA M** chef service de médecine interne et **Mme ALILAICH N** infirmière dans le service de rhumatologie et à tout le personnel de l'établissement publique Hospitalier **EPH Blida.**

Je remercie également **Mme BENDALI** chef de service de la polyclinique BOUNAAMA ALDJILALI, et, le groupe de laboratoire et tous les patients pour leur confiance.

Je remercie tous les enseignants ainsi que tout le personnel du Département de biologie et physiologie cellulaire.

Résumé

L'hypertension artérielle est une maladie fréquemment associée au diabète, et il peut augmenter en aggravation le pronostic de la maladie diabétique en augmentant le risque cardiovasculaire et accélérant la survenant des complications dégénératives. Notre étude avait pour but de contribuer à étudier les troubles métabolique, l'équilibre glycémique et le statut inflammatoire au cours de l'association de l'hypertension artérielle au diabète type 1 sous insuline. Nous avons inclus 20 sujets diabétiques (DT1) avec l'HTA et 18 sujets diabétiques (DT1) sans HTA que nous avons considéré comme témoins.

Le diabète type 1 avec HTA été plus fréquent chez les femmes (77,78%) avec une moyenne d'âge de (51,16±8,48). Le groupe de diabétique avec HTA à montré une hyperglycémie (gly à jeun : 2,00 ± 1,92 g/l, HbAc1 : 10,10±2,89%). L'analyse du bilan lipidique a montré que la majorité des patients DT1avec HTA et les DT1 sans HTA avaient une cholestérolémie et triglycéridémie normale. En revanche, le taux moyen du HDLc chez les DT1 avec HTA est légèrement plus élevé que le norme. Nous constatons aussi une hyper urémie chez les DT1 avec HTA de valeur dépassant les valeurs des normes usuelles. Concernant le statut inflammatoire, nous résultats montrent que les patients DT1 avec et sans HTA avaient une CRP dans les normes (<6). Il faut signaler, que une CRP>6 est en faveur d'une infection ou d'une inflammation aigue.

Nos résultats suggèrent qu'une hyperglycémie chronique associé à une élévation de l'hypertension artérielle est la cause principale des complications cardiovasculaire chez le sujet diabétique associé à une HTA.

Mots clés : diabète type 1, hypertension artérielle, hyperglycémie, Protéine C réactive, cardiovasculaire.

ABSTRACT

High blood pressure (HTA) is a disease frequently associated with diabetes. It can increase in aggravation the prognosis of diabetic disease by increasing cardiovascular risk and accelerating the occurrence of degenerative complications.

The purpose of our study was to contribute to the study of metabolic disorders, glycemic control and inflammatory status during the association of arterial hypertension with type 1 diabetes insulin. We included 20 diabetic subjects (DT1) with hypertension and 18 diabetic subjects T1D without hypertension that we considered as controls.

Type 1 diabetes with hypertension was more common in women (77,78%) with an average of ((51,16 ± 8,48). The diabetic group with HTA showed hyperglycemia (fasting : $2,00 \pm 1,92$ g/l , HbA1c : $10,10 \pm 2,89\%$). The lipid balance analysis showed that the majority of DT1 patients with HTA and non HTA had normal cholesterol and triglyceride, however the average HDL-C level in DT1 with HTA is slightly higher than the norm. We also found hyperuremia in T1D with HTA value that exceeds the values of the usual norms. Regarding the inflammatory status, our findings show that T1D patients with and without HTA had a CRP in the norm (<6) it should be noted that a $CRP > 6$ is in favor of an infection or acute inflammation.

Our results suggest that chronic hyperglycemia associated with elevated blood pressure is the leading cause of cardiovascular complications in diabetic patients with hypertension.

Key words : type 1 diabetes, high Blood pressure, hyperglycemia, C reactive protein ,

Cardiovasculaire.

الملخص

ارتفاع ضغط الدم هو مرض يرتبط مرارا بالسكري يمكن أن يزيد في تفاقم أحوال مرض السكري عن طريق زيادة مخاطر القلب والأوعية الدموية و تسريع حدوث المضاعفات التنكسية. دراستنا تهدف إلى المساهمة في دراسة الاضطرابات الايضية و مراقبة التوازن السكري و الحالة الالتهابية خلال الارتباط بين ارتفاع ضغط الدم و مرض السكري نوع 1 ولذلك أدرجنا 20 حالة يعانون من مرض السكري مع ارتفاع ضغط الدم و 18 حالة مصابين بمرض السكري نوع 1 دون ارتفاع ضغط الدم حيث اعتبرناهم مثل الشهود

ارتباط مرض السكري نوع 1 و ارتفاع ضغط الدم كان أكثر شيوعا عند النساء بنسبة 77.78% مع متوسط العمر

51, 16 ± 8, 84 سنة. أظهرت مجموعة المرضى السكري نوع 1 ارتفاع ضغط الدم بارتفاع نسبة السكر في الدم

(الجلوكوز في الصيام = 1.92-2.00 غ/ل -الهيموغلبين السكري = 2.89-10.10% وقد أظهرت تحاليل توازن الدهون إن أغلبية المصابين بمرض السكري نوع 1 مع ارتفاع ضغط الدم او عدمه كانت نسبة الكوليسترول في الدم و ثلاثي الغليسيرول عادية, و في المقابل فان متوسط معدل الكثافة العالية من البروتين الدهني الكوليسترولي عند المصابين بمرض السكري نوع 1 مع ارتفاع ضغط الدم أعلى قليلا من المعايير المعتادة .

و نحن نرى أيضا فرطا في نسبة ليوريا في الدم عند المصابين بمرض السكري نوع 1 و ارتفاع ضغط الدم التي تجاوزت القيم المعيارية المعتادة, أما فيما يتعلق بالحالة الالتهابية فانه تبين لنا من خلال النتائج ان المصابين بمرض السكري نوع 1 مع أو دون ارتفاع ضغط الدم كانت نسبة البروتين س التفاعلي في المعايير العادية (<6) و يجب الإشارة انه اذا ارتفعت كانت نسبة البروتين س التفاعلي <6 فانه دلالة على وجود عدوى أو التهاب حاد.

وتشير نتائجنا إن ارتفاع نسبة السكر في الدم ترتبط مع ارتفاع ضغط الدم وهو السبب الرئيسي لمضاعفات أمراض القلب و الأوعية الدموية عند الأشخاص المصابين بمرض السكري نوع 1 مع ارتفاع ضغط الدم

الكلمات المفتاحية داء السكري النوع الأول ارتفاع الضغط الدموي ارتفاع نسبة السكر في الدم بروتين تفاعلي "ج" أمراض القلب والأوعية الدموية

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Histoire naturelle du diabète type1 (MALLONE ,2017)	02
Figure 02 : les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT1 (MALLAON, 2017).....	05
Figure 03 : structure de l'insuline (HENNEN , 2001)	05
Figure 04 : Représentation schématique de la synthèse de l'insuline. ((IDELMAN et VERDETTI . ,2000).).....	07
Figure 05 : Evaluation des taux de glycémie à jeun chez les DT1 avec et sans HTA.....	26
Figure 06 : Evaluation des taux de HbAc1 chez les DT1 avec et sans HTA.....	26
Figure 07 : profils glycémiques évalués en fonction du temps chez les diabétiques de type1.....	27
Figure 08 : Evaluation des taux de TG chez les DT1 avec et sans HTA.....	28
Figure 09 : Evaluation des taux de CT chez les DT1 avec et sans HTA.....	28
Figure 10 : Evaluation des taux de HDLc chez les DT1 avec et sans HTA.....	29
Figure 11 : Evaluation des taux de LDLc chez les DT1 avec et sans HTA.....	29
Figure 12 : Evaluation des taux de Créatinine chez les DT1 avec et sans HTA.....	30
Figure 13 : Evaluation des taux de urée chez les DT1 avec et sans HTA.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Définition et classification des niveaux de pression artérielle (. (BENADDA.H.M et al ,2013).....	08
Tableau II : Caractéristiques cliniques et épidémiologique des patients diabétiques..	25
Tableau III: Evaluation du statut glycémique chez les DT1 avec et sans HTA.....	26
Tableau IV: Evaluation du statut lipidique chez les DT1 avec et sans HTA.....	28
Tableau V : Evaluation de la fonction rénale chez les DT1 avec et sans HTA	30

LISTE DES ABREVIATIONS

ATP : Adénosine Triphosphate.

AVC : accident vasculaire cérébral.

CHOD : Cholestérol Oxydase.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CE : Cholestérol Estérase.

CO : Composé Carbonyles.

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène.

CV : cardiovasculaire.

DNPH : Di-nitrophényl-hydrazone.

DT1 : Diabète de type 1.

EBV : Epstein-Barr virus.

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique.

ERO : Espèces Réactif d'Oxygène.

GAD : Glutamate Acide Décarboxylase.

GK : Glycérol kinase.

GOD : Glucose Oxydase.

GPO : Glycérol-Phosphate-Oxydase.

GPx : Glutathion peroxydase.

HbA1c : Hémoglobine glyquée ou glycosylé.

HDLc : High density lipoprotein cholesterol.

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporel.

LDL : Low Density Lipoprotein.

LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol.

LPL : Lipoprotéine-lipase.

MDA : Malondialdéhyde.

MmHg : Millimètre de mercure

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAD : Pression Artériel Diastolique.

PAS : Pression Artériel Systolique

TA : tension artérielle.

.

.

Sommaire

Introduction.....	01
--------------------------	-----------

Chapitre I. : Rappel bibliographique

I.1 Diabète sucré.....	02
I.2. Le diabète de type 1.....	02
I.3. Facteurs de risques du diabète type 1.....	03
I.3.1.Susceptibilité génétique.....	03
I.3.2.Facteurs environnementaux.....	03
I.4.Physiopathologie du diabète type1.....	03
I.5.Pathogenèse auto-immune du DT1.....	04
I.6. Structure, biosynthèse et sécrétion de l'insuline.....	05
I.6.5.Structure de l'insuline.....	05
I.6.2.Biosynthèse de l'insuline.....	06
I.6.3.Sécrétion de l'insuline.....	06
I.7. L'hypertension artérielle et le diabète type1.....	07
I.7.1. Définition de l'hypertension artérielle.....	07
I.7.2. Les types de l'hypertension artérielle.....	08
I.7.2.1.L'HTA essentielle.....	08
I.7.2.2.L'HTA secondaire.....	08
I.8. HTA dans le diabète de type 1.....	09
I.9.Conséquences de l'association diabète type1-hypertension artérielle.....	09
1.9.1. Complication aiguës.....	09
1.9.2. Complications chroniques.....	09
I.9.2.1.Macroangiopathie.....	09
I.9.2.2.Microangiopathie.....	10

I.10. Autres facteurs.....	11
I.10.1. la durée du diabète	11
I.10.2. Dyslipidémie.....	11
I.10.3. Tabagisme.....	11
I.10.4. Poids.....	11

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel.....	12
II.1.1. Matériel biologique.....	12
II.1.2. Matériel non biologique.....	12
II.2. Méthode de l'étude	12
II.2.1. Mesures des paramètres hémodynamiques	13
II.2.2. Paramètre anthropométriques	13
II.2.3. paramètres étudiés	13
II.2.3.1. Paramètre biochimique	14
II.2.4. Analyse statistique	22

III. Résultats et discussion

III.1. Etude descriptive de la population.....	24
III.2. Etude des paramètres métaboliques	25
III.2.1. Statut de la fonction glyco-régulation.....	25
III.2.1.1. Equilibre glycémique en fonction du temps.....	26
III.2.2. Statut de la fonction Lipido-athérogénique.....	27
III.2.3. Statut de la fonction rénal	29
III.2.4. Statut de l'inflammation : (Protéine C réactive CRP).....	30
III.3. Etude descriptive des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population.....	31
III.4. effet du diabète type 1 et l'HTA sur le bilan glucidique.....	32
III.5. effet du diabète type 1 et l'HTA sur le bilan lipidique.....	32
III.6. effet du diabète type 1 et l'HTA sur le bilan rénal	32
III.7. effet de HTA sur le statut inflammatoire	33

Conclusion.....	34
Référence bibliographique	
Annexes	

Introduction

Le diabète de type 1 (DT1), diabète auto-immun, est la conséquence d'une destruction des cellules β des îlots de Langerhans par un processus auto-immun (**DUBOIS-LAFORGUE, 2007**).

De plus, l'hypertension artérielle est également un facteur de risques majeur de morbidité cardiovasculaire et de complications microvasculaires telle que la rétinopathie et la néphropathie. (**CHIBANE, 2006**)

Le diabète et l'hypertension artérielle sont deux maladies fréquentes touchant essentiellement le sujet âgé et le sujet d'âge moyen. (**CHIBANE, 2006**). L'hypertension artérielle (HTA) et diabète sucré coexistent fréquemment dans la population générale. Ces deux pathologies représentent toutes deux des facteurs majeurs de risque cardio-vasculaire (CV) et rénal. Par ailleurs, le diabète favorise la survenue d'une HTA, par divers mécanismes complexes, tandis que l'HTA est également reconnue comme un facteur de risque de survenue d'un diabète (**M.KRZESINSKI, 2012**). L'HTA et le diabète interagissent pour accélérer le vieillissement artériel (**KRZESINSKI et WEEKERS, 2005**)

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la détermination des effets de l'association de l'hypertension artérielle –diabète type 1, sur le bilan glucidique, lipidique et rénal.

Notre travail de ce présent mémoire, va être présenté en trois chapitres :

Nous allons à travers le chapitre I faire rappel bibliographique, cette partie consiste à donner des notions générale sur le diabète type 1, hypertension artérielle et les conséquences de l'association de ces deux dernier.

Tandis que le chapitre II va être réservé au matériel utilisé et les méthodes réalisés pour les différents paramètres biochimiques. .

Enfin, le chapitre III va porter sur les résultats obtenus ainsi que la discussion entre les DT1 sans ou avec HTA.

I.1. Diabète sucré

Selon l'OMS en 2017, le diabète est considéré comme une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. Ainsi, différentes formes de diabète sont distinguées : diabète de type 1, de type 2, gestationnel, essentiellement. (DAGORNE et RANGE, 2014)

I.2. Le diabète de type 1

Le diabète de Type 1 est provoqué par une réaction auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules des îlots du pancréas qui produisent l'insuline. Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux, tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires, sont impliqués (fig01). La maladie peut se développer à tout âge, mais le Type 1 apparaît le plus souvent à l'enfance ou à l'adolescence. Les personnes atteintes de cette forme de diabète ont besoin d'insuline chaque jour pour maintenir leur glycémie sous contrôle et ne peuvent survivre sans. (Nam .H.C, 2017)

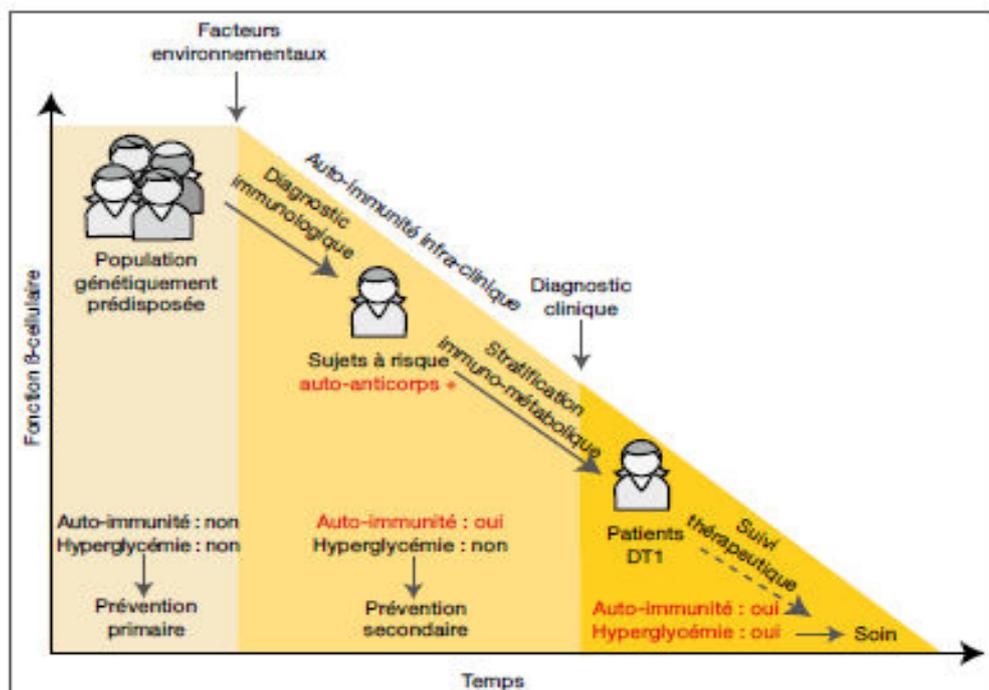


Figure 01 : Histoire naturelle du diabète type1 (MALLON ,2017)

I.3. facteurs influençant

I.3.1. Susceptibilité génétique

Le DT1 survient sur un terrain génétique prédisposant complexe, impliquant plusieurs gènes. Cela se traduit par un risque augmenté dans la fratrie par rapport à la population générale (6 versus 0,4 %) et une concordance de l'ordre de 40 à 50 % entre jumeaux monozygotes, alors qu'elle n'est que de 10 % entre jumeaux dizygotes. Le risque dans la descendance d'un diabétique de type 1 est de 3 à 4 %. La susceptibilité est multi génique et n'obéit pas à un modèle mendélien. Au sein des familles de diabétiques de type 1, le risque de diabète augmente en fonction du nombre d'haplotypes en commun avec le probant diabétique. Les allèles MHC de classe II déterminent également le profil d'auto anticorps spécifiques détectables en périphérie. Malgré la forte prédisposition génétique, la majorité des patients qui développe un diabète n'a pas de contexte familial (> 90 %). (MARCHAND et THIVOLET, 2016)

I.3.2. Facteurs environnementaux

I.3.2.1. Virus

Toutefois, il est peu vraisemblable que les virus soient directement à l'origine de la perte des cellules bêta par un mécanisme cytolytique. On suspecte plutôt une inflammation chronique facilitant l'activité des cellules du système immunitaire, ou bien une homologie de structure d'un épitope de l'agent pathogène avec celui d'un auto antigène bêta (MARCHAND et THIVOLET, 2016). Ces virus sont en particulier les rétrovirus, le virus des oreillons, de la rubéole de la cytomégalie, le virus EBV et surtout la Coxsackie B4 (SBINAS et LEHMANN, 2001).

I.4. Physiopathologie du diabète type 1

Les îlots sont le siège d'une infiltration appelée insulite constituée par des cellules mononucléées du système immunitaire. Il existe une augmentation de l'expression des molécules du *major histocompatibility complex* (MHC) de classe 1 à la surface des cellules endocrines de l'îlot, en fonction de la persistance de cellules bêta identifiées. Toutefois, cette anomalie n'est pas toujours associée avec une insulite. En revanche, cette hyperexpression de molécules du MHC de classe 1 est associée à une sécrétion d'interféron alpha (IFN-alpha) par les cellules endocrines de l'îlot et les cellules endothéliales. De même, des chémokines

Chapitre I : Rappels bibliographiques

comme CXCL10 dont l'expression est augmentée en présence d'IFN-alpha, sont fortement exprimées à la surface des cellules bêta. L'ensemble est cohérent, un mécanisme inflammatoire impliquant le recrutement de lymphocytes T activés par les cellules bêta. Le pancréas exocrine présente une infiltration par des cellules inflammatoires, dont l'importance semble indépendante de l'importance de l'insulite. Ces infiltrats sont composés majoritairement par des lymphocytes T CD8+, mais aussi par des lymphocytes CD4+ ou des macrophages et quelques cellules dendritiques CD11c+. Il est aussi important de noter que la masse de pancréas diminue de 30 % dans les cinq ans après le diagnostic clinique. Il peut s'agir soit d'une conséquence de l'inflammation chronique, soit d'un effet indirect de la carence progressive de la sécrétion d'insuline qui peut jouer un facteur de croissance paracrine. En conséquence, la fonction exocrine pancréatique est altérée chez les patients avec DT1 en fonction de la durée de la maladie. **(MARCHAND et THIVOLET, 2016)**

I.5.Pathogenèse auto-immune du DT1

En effet, trois défaillances critiques contribuent à la pathogenèse du DT1 (Figure 2). La première a lieu dans le thymus, qui est l'organe chargé de l'éducation des lymphocytes T en cours de développement. Ici les lymphocytes T en maturation sont exposés à des cellules thymiques, qui vont leur présenter différents antigènes du soi. Lorsqu'un lymphocyte T est capable de reconnaître ces auto-antigènes, il s'agit d'un lymphocyte potentiellement dangereux : il est donc éliminé sur place par la transduction d'un signal d'apoptose. On sait que ce processus n'est pas parfait, et que certains lymphocytes auto-réactifs s'échappent vers la circulation, devenant plus tard capables d'être activés et de déclencher l'auto-immunité. La deuxième étape clé a lieu dans les ganglions pancréatiques, où la reconnaissance des antigènes de la cellule bêta dans un contexte inflammatoire va orienter la différenciation du lymphocyte T vers un phénotype effecteur, pathogène. La troisième étape a lieu dans l'îlot pancréatique, où ces lymphocytes T pathogènes prennent le dessus sur les régulateurs et commencent à détruire les cellules bêta. **(MALLONE,2017)**

➤ **I.6.2. Biosynthèse de l'insuline**

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11 ., (**OHNEDA et GERMAN, 2000**). Ce gène est exprimé au niveau de la cellule β du pancréas endocrine. La transcription du gène et le processus d'épissage aboutit à un ARN messager qui est traduit en prépro-insuline. La prépro-insuline en cours d'élongation est rapidement déversée dans le réticulum endoplasmique où les enzymes protéolytiques clivent la séquence finale, formant ainsi la pro-insuline qui est un peptide de 9kDa contenant les chaînes A et B de l'insuline connectées entre elles par le peptide C. Après son passage au réticulum endoplasmique, la pro-insuline est transportée dans des microvésicules intermédiaires vers le Golgi. C'est dans cet organite, la pro-insuline est clivée en insuline et peptide C et en fin l'exocytose de ces vésicules qui est régulée par le glucose. , (**DUPARC, 2012**)

➤ **I.5.3. Sécrétion de l'insuline**

Chez l'homme, la sécrétion basale d'insuline est principalement stimulée par le glucose. Après un repas glucidique, l'insuline est déversée dans la circulation, suivant le taux du glucose sanguin. L'insuline étant élaborée dans la glande d'une manière continue, la première phase de libération d'insuline correspond à l'insuline déjà présente dans les granules de sécrétion suivie par la libération d'insuline néo-synthétisée. Quand la glycémie redevient normale, l'insulinémie diminue. Il existe donc une auto régulation de la sécrétion d'insuline (**DUPARC, 2012**)

Chapitre I : Rappels bibliographiques

L'étude ACCORD bras HTA indique que chez l'hypertendu diabétique, une PAS sous traitement < 140 mm Hg apporte une prévention des complications cardiovasculaires comparable à celle d'une PAS sous traitement < 120 mm Hg. Donc on recommande actuellement une TA < 140/85 mm Hg. (ABTOUN, 2015).

I.7.2. Les types de l'hypertension artérielle

- **I.7.2.1.L'HTA essentielle** qui est une hypertension de cause inconnue. Elle représente 90% cas hypertendus. (JOHNSON, HERRERA-ACOSTA et al., 2002) et résulte de l'influence génétique et de divers facteurs de l'environnement. (BOVY *et al.*, 2005) Elle est souvent associée à de multiples anomalies métaboliques incluant l'intolérance au glucose, et l'hypertriglycéridémie. (RYOMOTO, 2000 ; LAINA, 1995)

- **I.7.2.2.L'HTA secondaire** : qui est rencontrée dans environ 10% des cas en rapport avec une étiologie spécifique. Plusieurs facteurs causent l'hypertension secondaire. Une concentration élevée d'angiotensine, une hypersécrétion d'aldostérone, consécutif à une tumeur de la surrenale, une hypersécrétion d'adrénaline et de la noradrénaline par un phéochromocytome augmentant la fréquence cardiaque, la contractilité du cœur et la résistance périphérique. (BOVY, 2005)

Tableau I: Définition et classification des niveaux de pression artérielle (mm Hg recommandation ESH). (BENADDA.H.M et al ,2013)

Catégorie	PAS		PAD
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
HT grade 1	140-159	et/ou	90-99
HT grade 2	160-179	et/ou	100-109
HT grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
HT Systolique Isolée	≥ 140	et	< 90

I.8. HTA dans le diabète de type 1

Le patient diabétique de type 1 (DT1) est généralement confronté à l'hyperglycémie dès le jeune âge, en absence de toute autre pathologie. La pression artérielle (PA) est normale au diagnostic et le restera longtemps, sauf si le patient DT1 a hérité, en outre, d'une prédisposition génétique à l'HTA. La PA ne s'élèvera que tardivement avec l'âge, comme dans la population générale non diabétique, en raison du vieillissement des artères et de la perte de «compliance» (augmentation de la rigidité artérielle) qui en découle. Comme cette rigidité est favorisée par une hyperglycémie chronique, une HTA (surtout systolique) peut apparaître plus précocement chez les personnes diabétiques que dans la population générale (SCHEEN *et al.*, 2012)

➤ **I.9. Conséquences de l'association diabète type 1-hypertension artérielle**

L'HTA est très fréquemment associée au diabète. Ces deux mauvais compagnons conjuguent leurs efforts pour entraîner un risque cardio-vasculaire majeur (macro-angiopathie), mais aussi une incidence accrue de micro-angiopathie. (KRZESINSKI et WEEKER, 2005)

1.9.1. Complication aiguës

L'acidocétose diabétique : résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline et caractérisée par une perte sévère en eau et électrolytes. 3 stades se succèdent :

1. La cétose (présence de corps cétoniques dans le sang et les urines).
2. L'acidocétose: cétose entraînant une baisse du pH au-dessous de 7,30 ou un bicarbonate < 15 mmol/L.
3. Le coma acidocétosique: acidocétose avec troubles de la conscience.

(TENOUTASSE *et al.*, 2010)

➤ **1.9.2. Complications chroniques**

-1.9.2.1. Macroangiopathie

Les complications macrovasculaires sont engendrées par l'athérosclérose, une maladie progressive qui se caractérise par l'accumulation de lipides, cellules et éléments fibreux dans la paroi des grosses artères et des coronaires. Le risque de développer des complications cardiovasculaires double avec l'augmentation de la pression artérielle systolique de moins de 120 mm Hg à plus de 160 mm Hg. (RENARD *et al.*, 2004)

Chapitre I : Rappels bibliographiques

La présence d'une HTA chez un diabétique augmente le risque de survenue d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires (CV), avec un risque 2 fois plus élevé de mortalité et d'AVC, et 3 fois plus élevé de maladie coronarienne par rapport aux diabétiques non hypertendus.

(**TANGUY et ABOYANS, 2012**)

-1.9.2.2. Microangiopathie

Les microangiopathies diabétiques sont caractérisées par l'atteinte de petits vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 30 µm. (**FONFREDE, 2013**)

L'hypertension artérielle joue certainement un rôle initiateur ou au moins dans la progression de certaines complications micro vasculaires, notamment dans l'aggravation de la néphropathie et de la rétinopathie. (**NALENSI et COSSON . , 2006**)

L'hyperglycémie chronique se caractérise par l'apparition retardée de lésions caractéristiques dont les conséquences se manifestent au niveau de la rétine, des glomérules rénaux et des nerfs périphériques. (**BAALBAKI , 2012**)

-Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique associe des anomalies fonctionnelles et morphologiques des capillaires rétiniens qui comprennent un épaissement de la membrane basale une diminution des pericytes une augmentation de la perméabilité et des anomalies de régulation du tonus vasculaire ces perturbations provoquent un œdème maculaire secondaire au passage des macromolécules dans l'espace extravasculaire et à thrombose progressive de capillaires. (**WAUTIR et WAUTIR, 1999**) . L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique (**BAALBAKI, 2012**)

-Neuropathie diabétique

La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète. La prévalence de la neuropathie augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique. D'autres facteurs élèvent encore le risque de neuropathie : tabagisme actif, consommation d'alcool, hypertension artérielle (**VALENSI ,2014**).

➤ I.10. Autres facteurs

-I.10.1. la durée du diabète

La durée du diabète joue un rôle très important, le risque cardiovasculaire étant plus élevée que la maladie débute précocement. Par exemple, chez un patient souffrant de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué à l'âge de 35 ans, le risque d'un événement coronarien est faible en l'absence d'autres facteurs de risque. A l'opposé, un patient du même âge, avec une durée de 20 ans de diabète de type 1, avec mauvais contrôle métabolique de longue durée. (RUIS, 2012)

-I.10.2. Dyslipidémie

Les dyslipidémies est une anomalie du métabolisme des lipoprotéines conduisant à l'élévation des taux plasmatiques des lipides sanguins (cholestérol total ou fractions low density lipoprotéines (LDL) et high density lipoprotein (HDL) et/ou triglycérides). La dyslipidémie est un prédicteur important du risque cardiovasculaire chez le diabétique.

Des anomalies quantitatives des lipoprotéines sont rares, en dehors du diabétique de type 1 avec atteinte rénale. Mais les altérations qualitatives des lipoprotéines sont fréquentes et conduisent globalement à une augmentation de l'athérogénicité des particules LDL et à une diminution du pouvoir antiathérogène des particules HDL. (FARNIER *et al.*, 2011)

-I.10.3. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur indépendant de risque de coronaropathie. La présence simultanée d'autres facteurs de risque, comme les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, augmente de beaucoup ce risque.

Le tabagisme a beaucoup d'effets néfastes sur l'appareil cardiovasculaire ; il provoque une hausse de la tension artérielle et une diminution de la résistance à l'exercice physique. Il favorise la formation de caillots sanguins et réduit le taux de lipides de haute densité (HDL-L). (LAFONTAINE et PHARM, 2007)

-I.10.4. Poids

L'excès de poids accroît le risque de maladies cardiovasculaires en faisant augmenter le risque de diabète et d'hypertension artérielle, deux des grands facteurs de risque cardiovasculaire. La graisse viscérale (celle de l'abdomen et des organes vitaux qui l'entourent) est aussi un facteur direct et indépendant de risque cardiovasculaire. (WIELGOSZ, 2009)

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Rappelons que notre travail est une contribution pour l'étude de l'équilibre glycémique et le statut inflammatoire chez les diabétiques type 1 sous insuline avec et sans HTA. Notre étude prospective a été réalisée durant une période de 3 mois (du mois de Février 2018 –au mois de mai 2018) et a sollicité trois lieux de stages :

- L'établissement public hospitalier de BLIDA « TRICHINE IBRAHIME (FABORE) »
- Le service de diabétologie dans l'hôpital de MUSTAPHA PACHA pour le recrutement des diabétiques.
- Le laboratoire de la maison de diabète de BOUNAAMA ALDJILALI pour le recrutement de la population diabétique et les dosages biochimiques.

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel biologique

Le matériel biologique est constitué du sang prélevé des patients après 12heurs de jeûne. Ce sang est recueilli dans des tubes héparines, tubes EDTA et tubes sec puis centrifugé à 4000 tours/min pendant 15 minutes. Le sang total prélevé sur EDTA est utilisé pour le dosage d'hémoglobine glyquée et la FNS. Le plasma est récupéré pour le dosage des paramètres biochimiques.

II.1.2. Matériel non biologique

- Matériel utilisé (annexe I)
- Réactifs (annexe II)

II.2. Méthodes

❖ Critère d'exclusion

Dans cette étude prospective, nous avons inclus une population constituée:

- Un groupe de diabétiques (DT1) sans HTA.
- Un groupe de diabétiques (DT1) avec HTA.

Les critères d'exclusion pour la population témoins et diabétique sont :

- Etre volontaire
- Homme ou femme
- Agé de 19 à 59 ans

❖ **Recrutement**

Les sujets diabétiques sans et avec l'HTA, ont été recrutés au service de médecine interne de l'établissement public hospitalière TRICHINE IBRAHIM (FABORE), services diabétologie dans l'hôpital de MUSTAPHA BACHA et dans la maison de diabète BOUNAAMA ALDJILALIL. Ainsi, nous avons inclus 18 sujets diabétiques (DT1) sans HTA et 20 sujets diabétiques (DT1) avec l'HTA.

II.2.1. Mesures des paramètres hémodynamiques

➤ **Mesure de la pression artérielle**

La mesure de la pression artérielle a été effectuée à l'aide d'un tensiomètre manuel, placé sur le bras gauche du patient en position assise après un repos d'au moins 10 minutes. deux chiffres donnés la pression systolique(PAS) et la pression diastolique (PAD), Les valeurs de la pression artérielle sont exprimées en millimètre de mercure (mm Hg).

➤ **Paramètre anthropométriques**

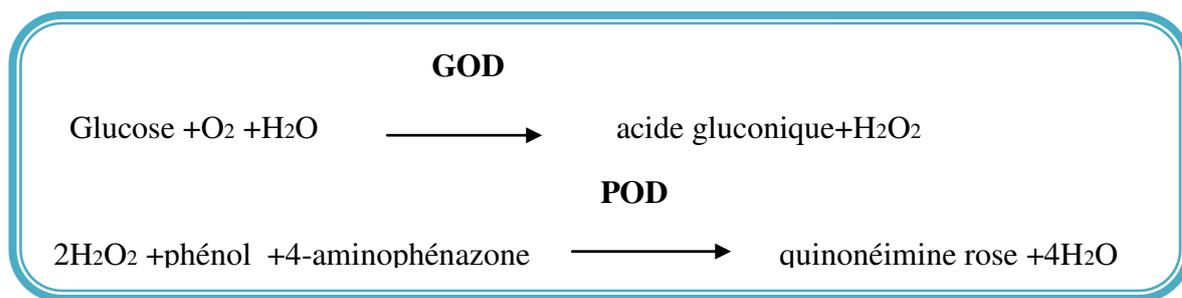
Le poids a été mesuré avec une balance électronique et la taille a été mesurée à l'aide d'une toise fixé. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule de Quételet :
$$IMC = \text{poids (kg)}/\text{taille (m}^2\text{)}.$$

II.2.2. 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 :

Chapitre II :Matériel et méthode



Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire : Afin de doser le glucose sanguin trois tubes ont été préparé pour chaque Patient dont Un tube blanc, un tube étalon et un dans lequel nous avons déposé le sérum(Échantillon). Ces tubes Contiennent :

	Blanc	Étalon	Échantillon
Réactif de travail (ml)	1	1	1
Étalon (µl)		10	
Échantillon (µl)			10

Le mélange est incubé pendant 10 min, dans un bain marie à 37°C ou 20min à température ambiante (15-25 c°), la lecture de l'absorbance est faite par spectrophotométrie à 505 nm. L'intensité de coloration du chromogène est proportionnel à la concentration de glucose. Le calcul de la concentration du glucose dans les échantillons est réalisé selon la formule Suivante :

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

❖ Dosage de l'hémoglobine glyquée

Principe : Le dosage de l'hémoglobine glyquée a été effectué par chromatographie sur Micro colonne échangeuse de cation. L'HbA1c résulte de la fixation irréversible non Enzymatique du glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine A selon la méthode de **Motte et al, 2011**. La quantité d'HbA1c dans le sang dépend de la durée de vie du globule rouge (120 jours) et de la glycémie. Elle renseigne donc sur la qualité de l'équilibre Glycémique des 120 jours précédant le dosage.

Après la préparation de l'hémolysât, dont la fraction labile est éliminée, les hémoglobines sont retenues sur une résine cationique, puis l'hémoglobine A1c (Hb1c) est éluée de manière

Chapitre II :Matériel et méthode

spécifique après avoir éliminé par lavage l'hémoglobine A1a+ b (HbA1a+b). L'estimation du Pourcentage de l'HbA1c est obtenu par la lecture de l'absorbance à 415nm.

Mode opératoire

Préparation de l'hémolysât : l'hémolysât est préparé et éliminé de la fraction labile dans les conditions de température ambiante (21-26°C). 50 µl de sang sont ajoutés à 200µl de réactif (1) dans un tube à essai, puis agités et laissés à température ambiante pendant 10-15 mn.

Préparation des colonnes :

La partie supérieure de la colonne est débouchée et la languette inférieure est ensuite cassée. Ainsi l'éluât est éliminé.

50µl d'hémolysât sont appliqués avec précaution sur le disque supérieur et l'éluât est éliminé. Quand l'hémolysât a entièrement pénétré, 200µl du réactif (2) sont ajoutés et l'éluât est éliminé. Après l'éluât, on ajoute 2000 µl du même réactif. La colonne est placée sur un tube à essai et 4ml du réactif (3) sont ajoutés. La fraction HbA1c de l'éluât est ensuite récupérée. Le mélange obtenu est bien agité et l'absorbance de la fraction HbA1c est lu à 415 nm par rapport à l'eau distillée (AHb1c).

Pour la lecture d'Hémoglobine totale, on prend 50 µl de l'hémolysât précédemment préparé de chaque sujet et on le met dans des tubes en verres, puis on lui ajoute 12 ml de réactif 3, on mélange puis on lit son absorbance à 415 nm contre l'eau distillé. Le calcul de la concentration du HbA1c dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

$$\text{HbA1 c \%} = \frac{\text{DOHbA1c}}{\text{DO Hb total} \times 3} \times 100$$

N.B: l'absorbance est stable pendant au moins une heure.

Dosage de protéine C- réactive (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

Chapitre II :Matériel et méthode

Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduite à températures basses

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

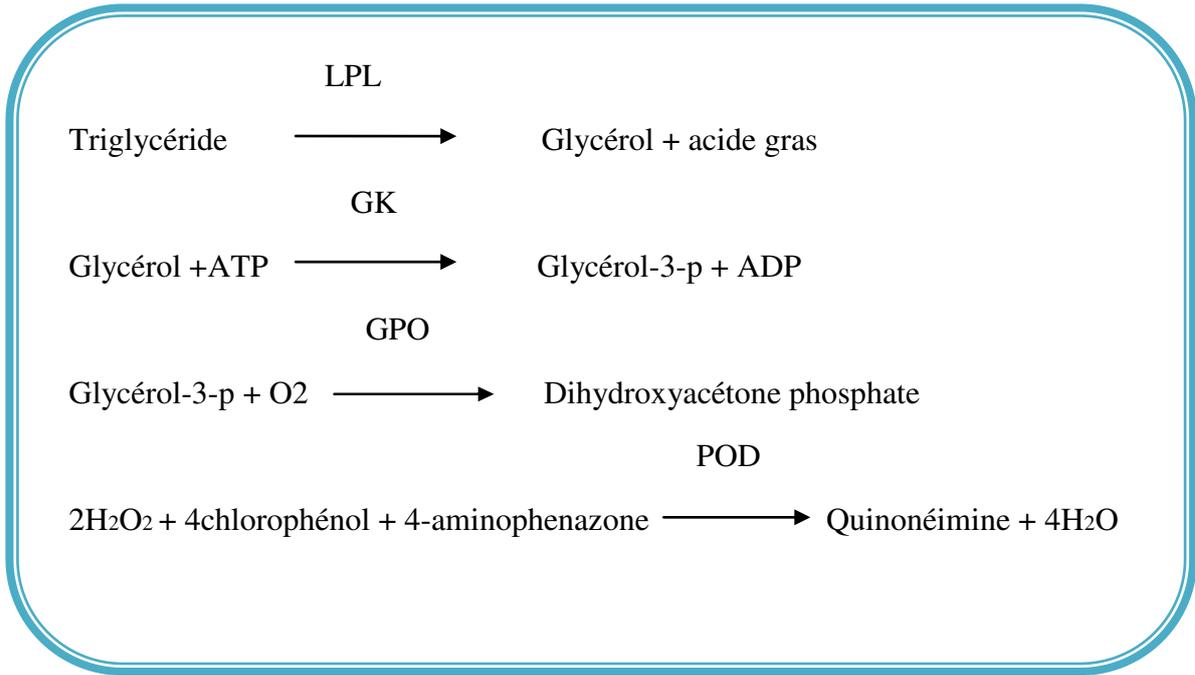
On réalise des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L, Pour chaque dilution, on procède comme pour la méthode qualitative. La concentration moyenne de CRP dans l'échantillon du patient s'obtient en appliquant la formule suivante :

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

➤ 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 :

Chapitre II :Matériel et méthode



Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

	Blanc	Étalon	Échantillon
Réactif de travail (ml)	1	1	1
Étalon (µl)		10	
Échantillon (µl)			10

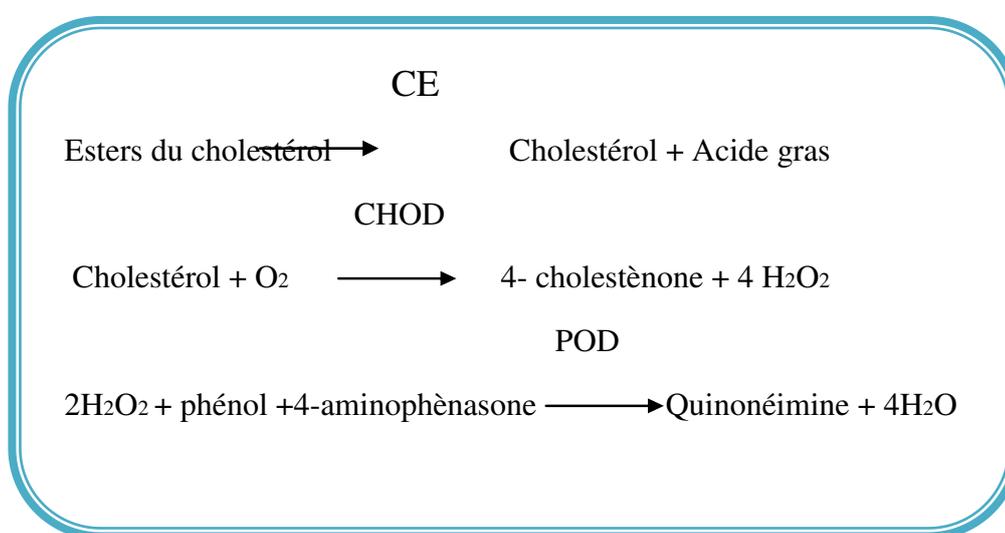
La densité optique (DO) des essais et des standards est lue contre un blanc à 505 nm. La lecture de l'étalon et l'échantillon, est faite par un spectrophotomètre qui est régler sur zéro. Ensuite, on mélange puis on incube à 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le sérum. Le calcul de la concentration des triglycérides présents dans les échantillons testés réalisé selon La formule suivante :

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

Chapitre II : Matériel et méthode

❖ 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 :

	Blanc	Étalon	Échantillon
Réactif de travail (ml)	1	1	1
Étalon (µl)		10	
Échantillon (µl)			10

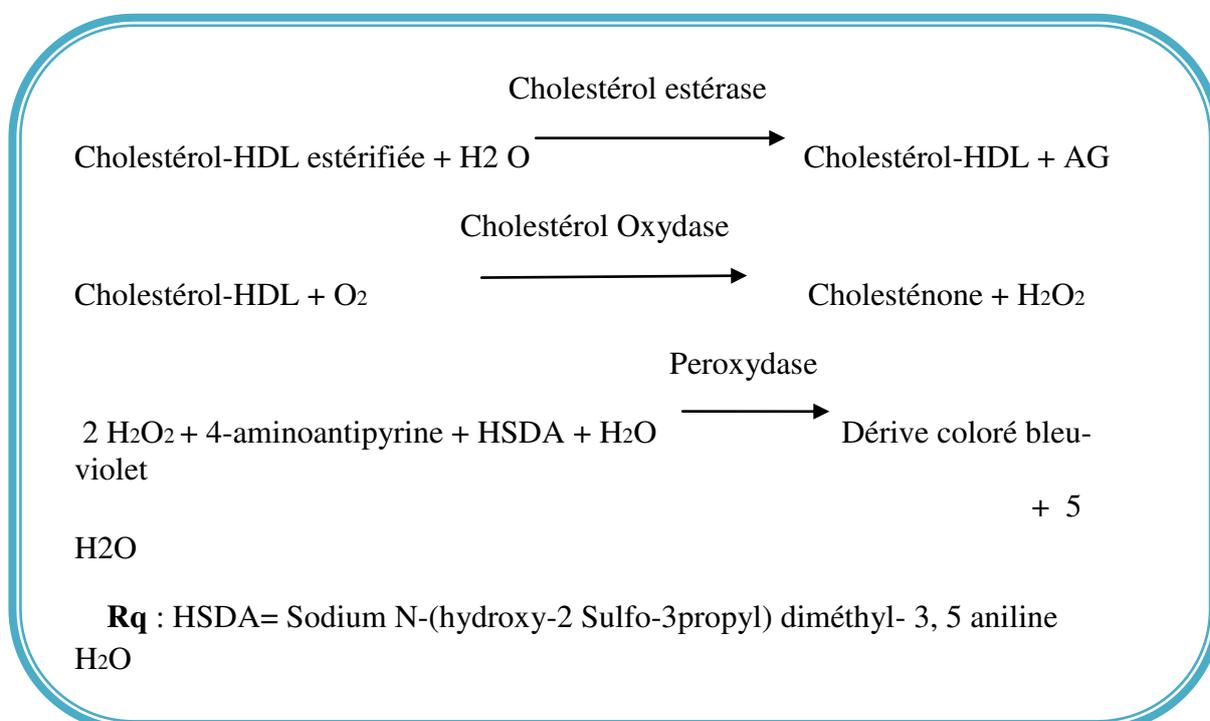
On agite bien les tubes et on les incubes pendant 5 min, dans un bain marie à 37°C (ou 10 min a température ambiante la coloration finale est stable 30 minutes, on ajuste le zéro de la spectrophotométrie sur le blanc. La lecture est faite directement à 505 nm. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Le calcul de la concentration du cholestérol dans les échantillons est réalisé selon la formule suivante :

Chapitre II :Matériel et méthode

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

❖ Dosage du HDL cholestérol (HDLc)

Principe : Le dosage du HDLc est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ion magnésium. Le surnageant après centrifugation contient les HDL cholestérol. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (polyéthylène glycol). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par le cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé en présence d'oxygène en Δ^4 -cholesténone avec formation de l'eau oxygénée, en présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l'4-aminoantipyrine et l'HSDA avec formation d'un dérivé coloré. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Le schéma réactionnel du dosage du HDL cholestérol se résume comme suit:



Composition des réactifs : (annexe III)

Chapitre II :Matériel et méthode

Mode opératoire

Réactif de travail (µl)	100
Echantillon (µl)	1000

500 µl de sérum sont ajoutés à 50 µl du réactif précipitant. L'ensemble est bien mélangé pendant 20 minutes à 20 -25°C ou 5 minutes à 37°C, ensuite centrifugé à 4000 tours/ minute pendant 10 minutes.

La concentration en cholestérol-HDL est mesurée 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 utilisée pour la lecture des différentes concentrations des échantillons.

➤ Calcul du LDL-C

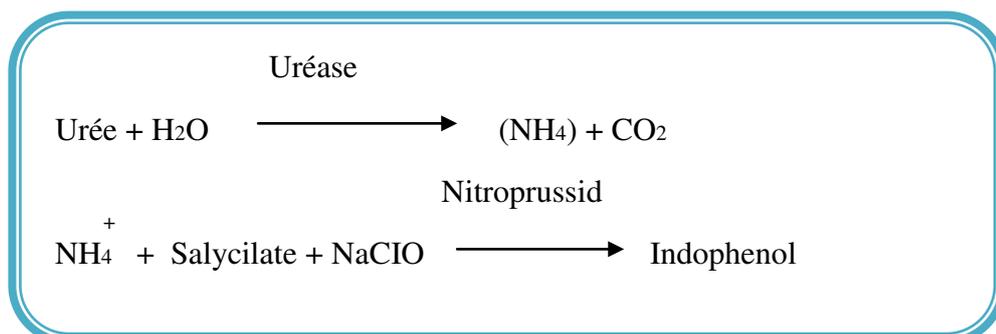
La concentration en cholestérol LDL dans l'échantillon est calculée par la formule de «FRIEDWALD », à condition que la concentration en TG soit inférieure à 4 g/l.

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

NB : Le LDL-C doit être mesuré par un dosage direct si les triglycérides sont ≥ 4 g/l.

Dosage de L'urée

Principe : Le dosage de l'urée plasmatique se fait selon une méthode enzymatique colorimétrique. L'urée est hydrolysée par l'uréase en produisant de l'ammoniaque et du dioxyde de carbone. Au cours d'une réaction de Berthelot modifiée les ions d'ammonium se transforment à l'aide de salicylate et d'hypochlorite en formant un colorant vert dont l'absorbance à 546 ou 578 nm est directement proportionnelle à la concentration de l'urée. Le schéma réactionnel du dosage de l'Urée se résume comme suit :



Chapitre II :Matériel et méthode

Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire :

D'abord nous avons préparé 3 tubes (blanc, étalon et échantillon). Qui contiennent :

	Blanc	Étalon	Échantillon
Réactif de travail 1 (µl)	1000	1000	1000
Étalon(µl)		10	
Échantillon (µl)			10

Le contenu des tubes est mélangé et incubé pendant 5 minutes à 37°C (ou 10 minutes à température 15-25 °C) puis le 2ème réactif est ajouté et incubé pendant 5 minutes à 37 °C (ou 10 minutes à température 15-25 °C).

	Blanc	Étalon	Échantillon
Réactif de travail 2 (µl)	1000	1000	1000

La lecture des différentes concentrations est réalisée à la Longueur d'onde de 580 nm

Le calcul de la concentration de l'urée dans les échantillons est réalisé selon la formule

Suivante :

$$[\text{Urée}] \text{ g/l} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO étalon}} \times n \quad (n = \text{concentration de l'étalon} = 50 \text{ mg/dl}).$$

❖ Dosage de la créatinine

Principe : Le dosage de créatinine plasmatique est réalisé selon une méthode cinétique colorimétrique. La créatinine forme un complexe coloré dans une solution alcaline en présence de l'acide picrique, la vitesse de la formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans le sérum.

Composition des réactifs : (annexe III)

Mode opératoire

	Blanc	Étalon	Échantillon
Réactif de travail 1 (µl)	500	500	500
Réactif de travail (µl)	500	500	500
Étalon (µl)	–	100	–
Échantillon (µl)	–	–	100

Chapitre II :Matériel et méthode

La lecture des différentes concentrations est réalisée avec une Longueur d'onde de 492nm (490 à 510nm). Le calcul de la concentration de la créatinine dans l'échantillon est réalisé selon la formule suivante :

$$[\text{Créatinine}] \text{ mg/l} = \frac{\text{DO2-DO1) échantillon}}{\text{(DO2- DO1) à étalon}} \times n \quad n = \text{Concentration de l'étalon (n : 2 g/l)}$$

DO 1 = Densité optique 10 seconde après l'addition de l'échantillon.

DO 2 = Densité optique 02 minutes après DO

II.2.3. 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 moyennes des différents groupes pour tous les paramètres ont été comparés aux témoins en utilisant le test t appariés de Student et l'analyse de variance à un facteur à été utilisé pour la comparaison deux à deux. 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 :

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n} \quad \left\{ \begin{array}{l} X_i = \text{somme des valeurs individuelles} \\ N = \text{nombre de valeurs} \end{array} \right.$$

Erreur standard de la moyenne (ESM) :

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

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

Chapitre II :Matériel et méthode

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

III. Résultats

III.1. Etude descriptive de la population

Il s'agit d'une étude prospective constituée de deux groupes de patients diabétiques de type 1 avec et sans HTA.

L'évaluation clinique et épidémiologique des sujets de l'étude est regroupée dans le tableau n°2

Tableau II : Caractéristiques cliniques et épidémiologique des patients diabétiques

DT1	Sans HTA N=20	Avec HTA N=18	Total
DT1	20 (52,63 %)	18 (47,36 %)	38
Homme	11 (55%)	4(22,22%)	15
Femme	9(45%)	14(77,78%)	23
Sexe ratio	11/9	4/14	15/23
Age (ans)	34,65±12,12	51,16 ± 8,84	42,47±13,46
Durée du diabète	12,23±5,23	15,45±01	13,84±3,11
PSA (mmHg)	110,78±0,45	140,03±0,14	125,40±0,30
PAD (mmHg)	87,5±0,12	72,5±0,24	79,79±0,64
IMC (kg/m ²)	25,08±0,96	22,46±0,35	23,77±0,65
Antécédents familiaux d'HTA	7 (35%)	8(44,44%)	15(39,47%)
Sans antécédents familiaux d'HTA	13 (65%)	10(55,56%)	23(60,53%)

Rappelons que notre étude a porté sur 38 patients diabétiques de type 1 dont 18 avaient une HTA et 20 sans HTA.

La répartition de la population selon le sexe montre une prédominance féminine avec 14 femmes (77.78%) vs 4 hommes (22,22%) pour le groupe des DT1 avec HTA. En revanche, cette prédominance chez les DT1 sans HTA est beaucoup plus en faveur des hommes avec un sexe ratio de (11/9).

Nos résultats montrent que l'âge moyen des patients diabétiques avec HTA est de (51,16±8,48) ans alors que celui des DT1 sans HTA est de (34,65±12,12) ans

Si nous nous intéressons à la prédisposition génétique de notre population de diabétique par rapport aux antécédents familiaux, nous constatons que 7% ont un DT1 sans HTA et 8% ont un DT1 avec HTA.

Notre étude montre aussi que la moyenne de la durée du diabète chez les diabétiques de type 1 sans HTA est de (12,23±5,23) ans. Nous constatons que l'hypertension artérielle survient chez le sujet adulte dont la moyenne d'âge est de (51,16 ± 8,84) ans. Nous suggérons que le risque de l'hypertension survient dans un âge tardif avec les complications du diabète et le vieillissement cellulaires.

Aussi, nous constatons qu'il n'existe pas de prise de poids chez les DT1 de notre étude.

III.2. Etude des paramètres métaboliques

Pour évaluer les facteurs de risques métaboliques chez le diabétique de type 1 avec et sans HTA, nous nous sommes intéressés à évaluer les différents statuts glycémique, lipidique, hépatique et rénale chez ce dernier.

III.2.1. Statut de la fonction glyco-régulation

Nous avons estimé les troubles du métabolisme glucidique chez les diabétiques de type 1 avec et sans HTA, par le dosage des taux de glycémie et de l'hémoglobine glyquée associée à une autosurveillance glycémique à domicile. Ces résultats sont répertoriés dans le tableau III et représentés par la figure 6 et 7

Tableau III: Evaluation du statut glycémique chez les DT1 avec et sans HTA

	DT1 avec HTA	DT1 sans HTA	P value
HbA1c (%)	10,10 ± 2,89 (n=12)	9,45±1,65 (n=11)	0,78 Ns
Glycémie (g/l)	2,00±1,92 (n=18)	1,49±0,64 (n=19)	0,66 Ns

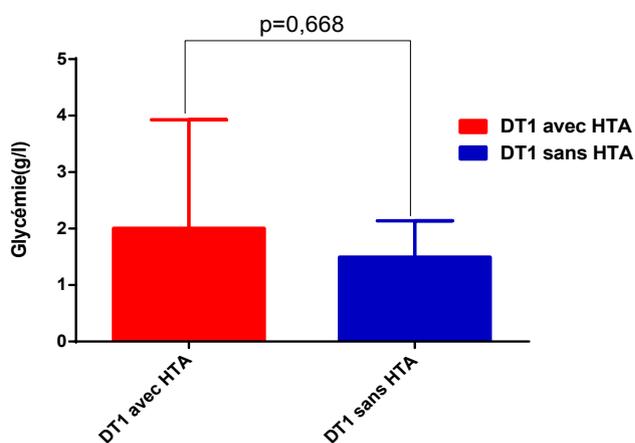


Fig 06 : Evaluation des taux de glycémie à jeun chez les DT1 avec et sans HTA

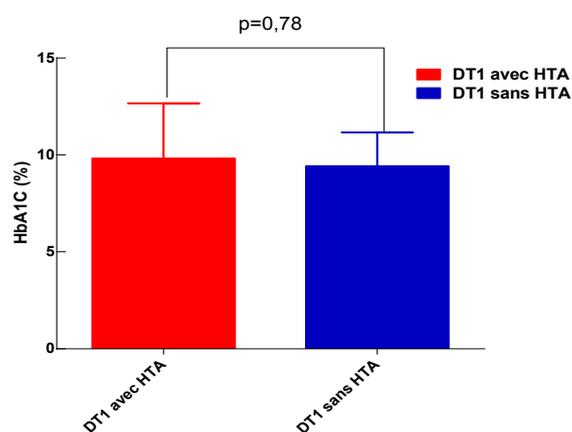


Fig 07 : Evaluation des taux de l'HbA1c chez les DT1 avec et sans HTA

Le tableau III et les figures 06 et 07 représentent la variation des taux de la glycémie à jeun et l'HbA1c chez les diabétiques type 1 avec et sans HTA. Nos résultats montrent que le groupe des DT1 avec HTA ayant une valeurs moyenne de glycémie à jeun de $(2,00 \pm 1,92 \text{ g/l})$ est élevée par rapport les DT1 sans HTA $(1,49 \pm 0,46 \text{ g/l})$. La comparaison entre ces deux groupes n'a pas montré une différence significative ($p=0,66$).

L'effet chronique de l'hyperglycémie est confirmé par les valeurs moyennes de l'HbA1c chez les DT1 avec HTA $(10,10 \pm 2,89)\%$ et les DT1 sans HTA $(9,45 \pm 1,65)\%$. En effet, ces valeurs dépassent les normes $(6,5-7)\%$. La comparaison des moyennes chez les deux groupes n'a pas montré de différence significative ($p=0,78$).

III.2.1.1. Equilibre glycémique en fonction du temps

Pour évaluer l'équilibre glycémique on a eu recours à un système d'autosurveillance glycémique. Il permet le dosage à domicile du glucose dans le sang capillaire, prélevé à l'aide d'un auto-piqueur. Dans le cas de ce travail, nous avons pris 5 points glycémiques par jour pendant 20 jours. Sachant que tous les patients étaient sous insuline, le contrôle glycémique se faisait juste avant l'injection de l'insuline : 8h (glycémie poste prandiale, au petit déjeuner), 12h (avant le déjeuner), 16h (collation de l'après midi), 20h (diner) et 22h (avant le couché). Les profils glycémiques évalués en fonction du temps sont représentés dans la figure 8.

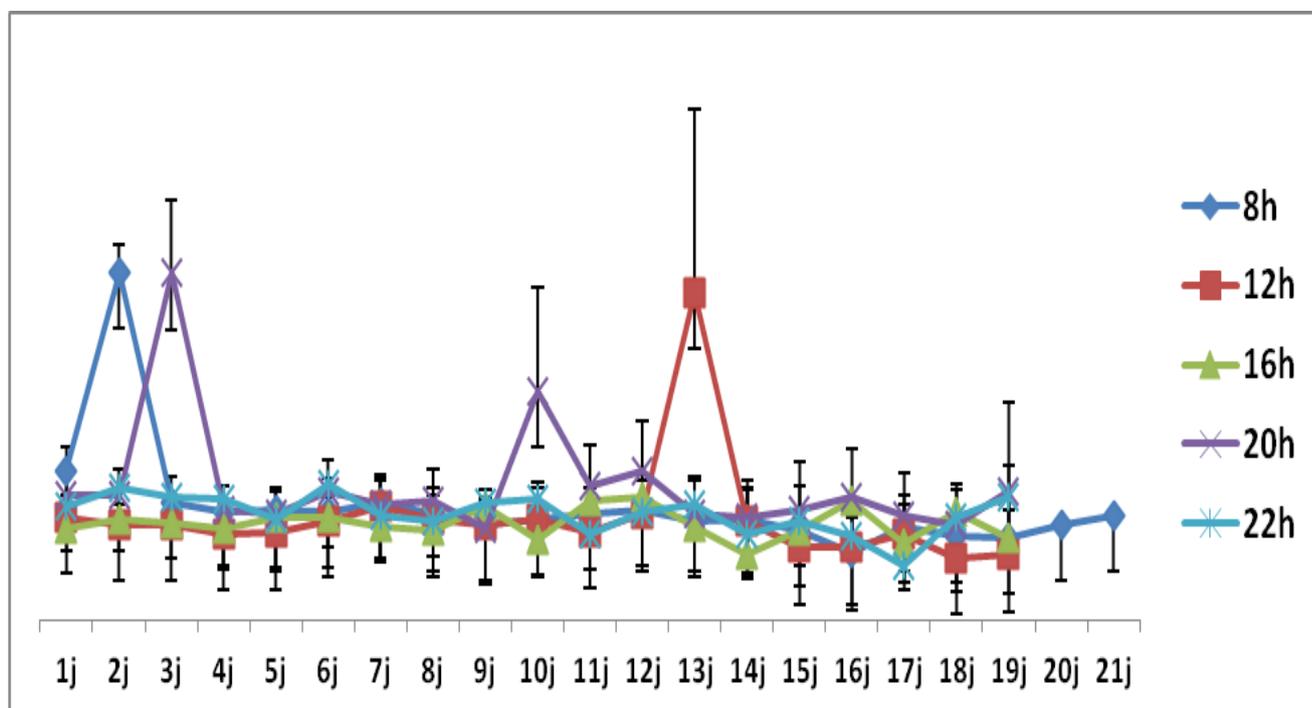


Figure8 : Profils glycémiques évalués en fonction du temps chez les diabétiques de type 1

L'étude de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type1, montre un pic hyper- glycémique post prandiale de moyenne (6,16±2,08) g/l au 2^{ème} jour à 8h.

Les autres pics hyper- glycémique sont constatés aux 13^{ème} j à 12h (5,79 ±0,59) g/l et 3^{ème} jour (6,14± 1,25)g/l et au 10^{ème} j (4,06±1,25)à 20h

Nous suggérons, que l'hyperglycémie chronique constaté est peut être due à une alimentation non équilibré et qui n'ais pas adapté aux sujets diabétiques sous insuline.

III.2.2.Statut de la fonction Lipido-athérogènique

Pour rechercher les troubles du métabolisme lipidique et les risques lipido-athérogèniques chez les DT1 avec et sans HTA, nous avons évalué les taux des triglycérides (TG), le cholestérol (CT), le cholestérol HDL et LDL (HDLc,LDLc). Les résultats de ces paramètres sont répertoriés dans le tableau IV et représenté par la figure 9 et 10.

Tableau IV: Evaluation du statut lipidique chez les DT1 avec et sans HTA

DT1 sans HTA	DT1 sans HTA	DT1 avec HTA	P value
TG (g/l)	1,55±2,10 (n=20)	1,31±0,55 (n=18)	0,342 Ns
CT (g/l)	1,46±0,50 (n=20)	1,68±0,67 (n=18)	0,151 Ns
HDLc (g/l)	0,40±0,18 (n=19)	0,49±0,46 (n=15)	0,924 Ns
LDLc (g/l)	0,76±0,33 (n=18)	0,78±0,53 (n=14)	0,814 Ns

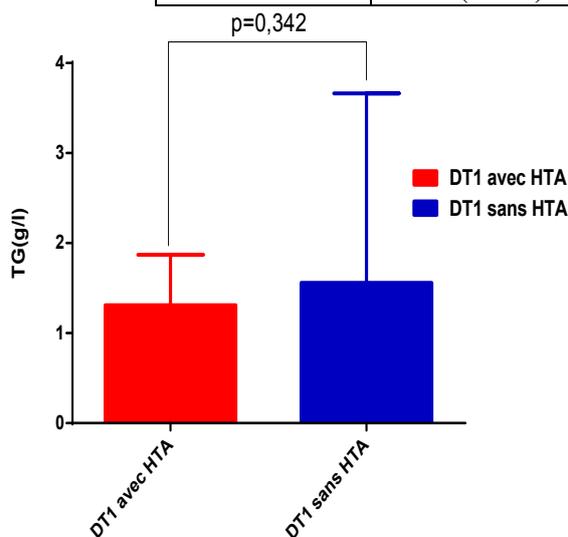


Fig 9 Evaluation des taux de TG chez les DT1 avec et sans HTA

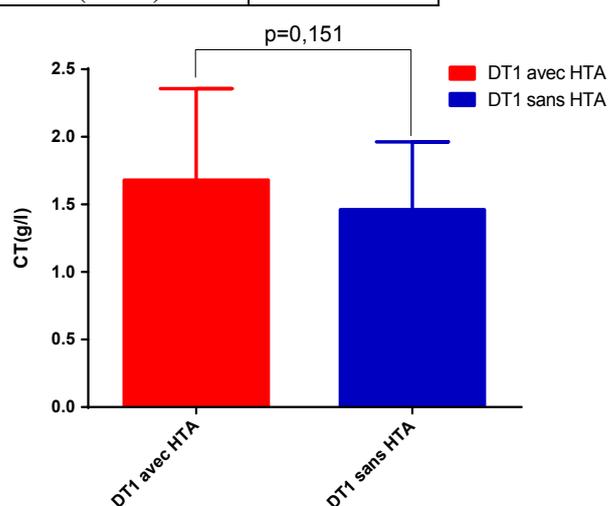


Fig 10 : Evaluation des taux de CT chez les DT1 avec et sans HTA

Chapitre III : Résultats et Discussion

Le tableau IV et la figure 9 et 10 représentent le taux moyen des TG sérique chez les DT1 avec et sans HTA. Ainsi, la valeur moyenne des TG chez les DT1 avec HTA semble être faible par rapport aux DT1 sans HTA ($1,31 \pm 0,55$ (g/l) vs $1,55 \pm 2,10$ (g/l)). La comparaison statistique entre les deux groupes n'a pas montré une différence significative ($p=0,342$).

La figure 10, représente le taux moyen de cholestérol chez les DT1 avec HTA et les DT1 sans HTA. Ainsi, nous constatons que la concentration moyenne du CT chez les DT1 avec HTA est élevée par rapport aux au DT1 sans HTA ($1,68 \pm 0,67$ (g/l) vs $1,46 \pm 0,50$ (g/l)). La comparaison statistique entre les deux groupes n'a pas montré une différence significative ($p=0,151$).

Nous supposons que ces valeurs sont directement liées aux complications endothéliales et au disfonctionnement de la régulation de l'hypertension artériel, au régime alimentaire associé aux complications du diabète chez le patient diabétique de type1.

En revanche, les taux moyen du LDLc chez les DT1 avec et sans HTA sont presque similaire et sans différence significative ($p=0,15$)

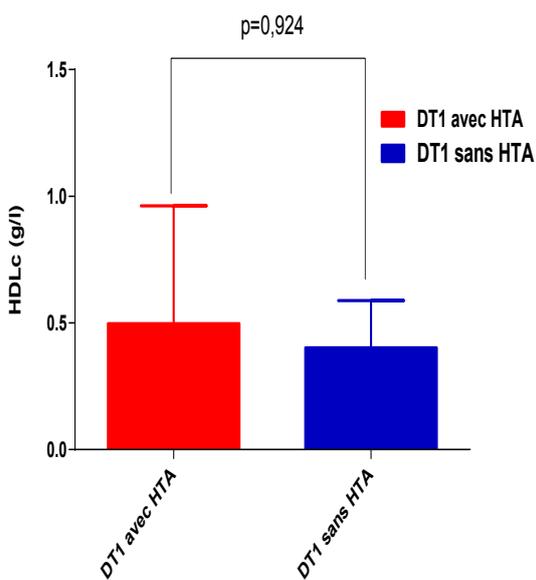


Fig 11 : Evaluation des taux de HDLc chez les DT1 avec et sans HTA

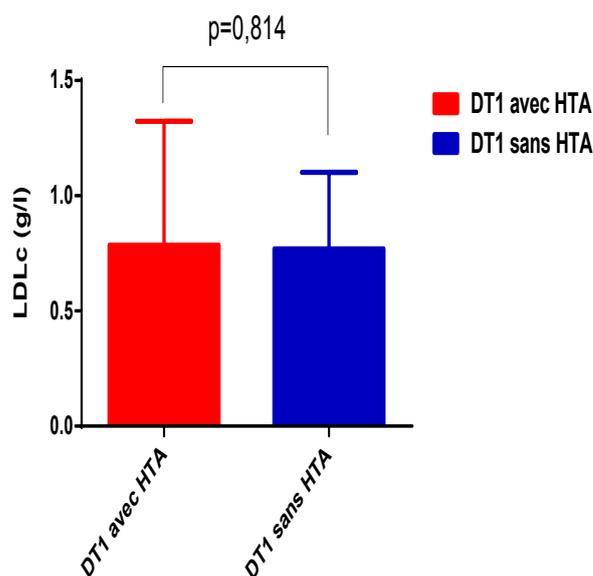


Fig 12 Evaluation des taux de LDLc chez les DT1 avec et sans HTA

Le figure 11 et 12 présentent respectivement, les taux moyens de HDLc et LDLc sérique chez les DT1 avec et sans HTA. Ainsi, nous constatons que la moyenne des valeurs du HDLc est plus importante chez les DT1 avec HTA que ceux sans HTA ($0,49 \pm 0,46$ vs $0,40 \pm 0,18$)g/l. Cependant, la comparaison entre ces deux groupes n'a pas montré de différence significative ($p=0,92$). Nous constatons aussi, que le taux moyen du HDLc chez les

DT1 avec HTA est légèrement plus élevé que la norme du HDLc qui est de 0,45 en faveur d'un risque de complications chez le diabétique avec HTA.

et LDLc chez les DT1 avec HTA est élevée par rapport aux DT1 sans HTA avec des valeurs de HDLc est $0,49 \pm 0,46$ (g/l) vs $0,40 \pm 0,18$ (g/l) et une valeur des LDLc est $0,78 \pm 0,53$ (g/l) vs $0,76 \pm 0,33$ (g/l).

L'étude statistique montre qu'il n'existe pas une différence significative entre les DT1 avec HTA et les témoins (DT1 sans HTA) soit par rapport de taux de HDLc ($P=0,924$) ou de taux de LDLc ($P=0,814$).

III.2.3. Statut de la fonction rénale

Sachant que le rein est l'organe le plus atteint dans les complications du diabète et joue un rôle déterminant dans la physiopathologie du diabète type 1. Le dosage de la créatinine plasmatique nous permet d'apprécier plus facilement la valeur de la fonction rénale. Ainsi, son taux plasmatique dépend de l'importance de la masse musculaire et de la fonction rénale et est indépendant du volume des urines et du régime alimentaire. Les principaux paramètres sériques de la fonction rénale que nous avons évaluée sont l'urée et la créatinine. Les résultats de ces paramètres sont répertoriés dans le tableau V et représenté par la figure 10 et 11.

Tableau V : Evaluation de la fonction rénale chez les DT1 avec et sans HTA

	DT1 sans HTA	DT1 avec HTA	P value
Créatinine (mg/l)	$9,95 \pm 2,23$ (n=19)	$15,37 \pm 12,76$ (n=17)	0,222 ns
Urée (g/l)	$0,29 \pm 0,07$ (n=19)	$1,03 \pm 2,33$ (n=17)	0,028 s

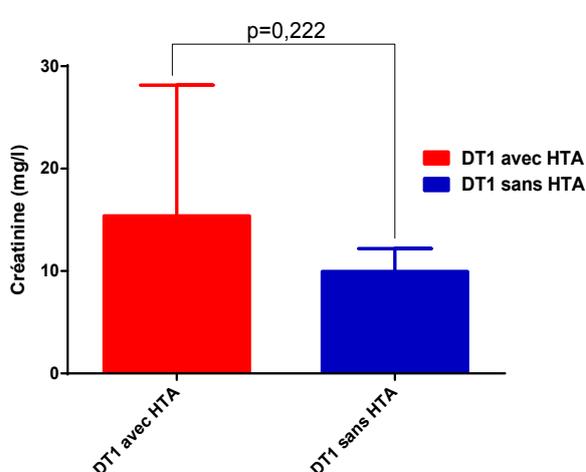


Fig 13 : Evaluation des taux de créatinine chez les DT1 avec et sans HTA

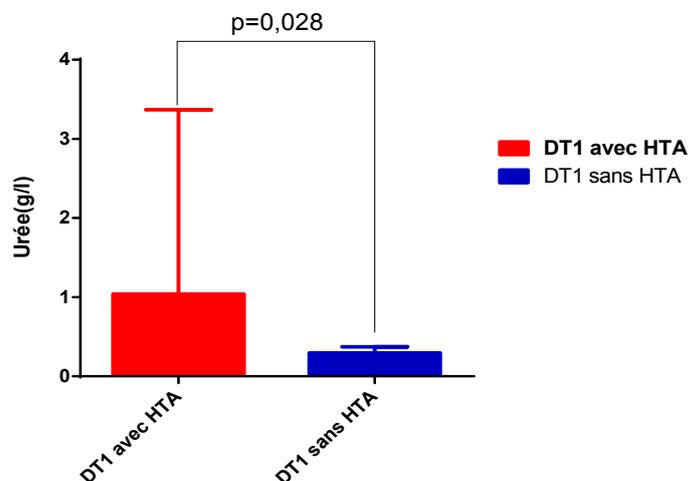


Fig 14 : Evaluation des taux d'urée chez les DT1 avec et sans HTA

La figure 13 et le tableau V montrent une hyper-créatinémie par rapport aux normes (4-12) mg. Nous constatons que cette hyper-créatinémie est marquée chez les deux groupes de diabétiques avec et sans HTA ($15,37 \pm 12,76$ vs $9,95 \pm 2,23$) avec aucune différence significative ($p=0,22$). Ce qui suggère une altération de la fonction rénale.

Nous constatons aussi une hyper-urémie chez les DT1 avec HTA avec un taux moyen d'urée de ($1,03 \pm 2,33$) g/l. Cette valeur est beaucoup plus élevée que la norme (0,10-0,55) g/l chez un sujet sain. Aussi, il semble que la moyenne des valeurs de l'urée chez les DT1 sans HTA ($0,29 \pm 0,77$) (g/l) est dans la norme. La comparaison entre des valeurs moyennes de l'urée entre les deux groupes (HTA et sans HTA) a montré une différence significative ($p=0,028$).

Nous supposons que cette hyper urémie très prononcée chez les hypertendus est en faveur des complications de la pathologie artérielle périphérique.

III.2.4. Statut de l'inflammation : (Protéine C réactive CRP)

L'évaluation du statut inflammatoire a nécessité le dosage de la protéine C réactive (CRP), nos résultats montrent que les patients DT1 avec et sans HTA ($n=6$) avaient une CRP dans les normes (<6). Cet effectif est due fait de l'indisponibilité du réactif CRP. Seulement deux patients avaient une CRP (>6). Il faut signaler, que une CRP >6 est en faveur d'une infection ou d'une inflammation aigue.

III.3. Etude descriptive des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population

Les résultats obtenus indiquent que 20 patients présentent un DT1 sans HTA (52,63%) et 18 patients présentent un DT1 avec HTA (47,63).

Selon **BOUHANICK et al., 2012**, chez les DT1, la prévalence excessive de l'hypertension est expliquée entièrement et seulement par la proportion de DT1 ayant une néphropathie diabétique

Nos résultats montrent que le DT1 peut se déclencher à n'importe quel âge .en effet, selon **COLAS (2010)**, le DT1 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 ». Il peut se développer de manière asymptomatique durant une longue période.

En revanche, les résultats de DT1 avec HTA montre que le diabète de type1, touchent les différents tranches âges essentiellement ceux qui sont âgés de 50-59. En effet, d'après **AMBROSIONI (2002)**, plus les sujet est âgé, plus le poids et l'apporte sodé sont élevée et plus la pression artérielle est élevée.

Selon **ALDDAFARI MOUDJAHED (2011)**, le DT1 est décrit, dans la majorité des populations étudiées dans le monde, comme étant le plus fréquent chez les hommes que les femmes. En effet, selon l'OMS, le nombre de patients diabétiques de type 1 est estimé entre 15 et 22 millions de patients dans le monde avec une différence non significative sur la prévalence du diabète de type 1 entre les 2 sexes. Ces résultats concordent avec notre étude concernant les DT1sans HTA qui montrent une légère prédominance chez les hommes avec 55 % que chez femmes avec 45%.

Les résultats obtenu concernant les DT1 avec HTA en fonction du sexe montrent que les femmes sont plus exposées aux pathologies associées que les l'homme (une prédominance féminine 14femmes (77,78%) vs 4 hommes (22,22%)). La même tendance a été retrouvée dans la série de **KAMOUN et al (2006)** en Tunisie, qui marquaient une prédominance féminine 61%.

Le niveau de pression artérielle semble influencer de manière exponentielle la progression de la néphropathie diabétique. Le niveau de PAS semble être un facteur de risque majeur agissant de façon primordiale indépendamment des autres indices de dysfonctionnement rénale. (**SADAoui et BENATTA,2016**)

III.4. Effet du diabète type 1 et l'HTA sur le bilan glucidique

L'étude du statut glycémique chez notre population associée ou non à une HTA montre un déséquilibre glycémique et une hyperglycémie chronique. En effet, selon l'étude de **HALIMI en 2003**, une augmentation anormale sera liée à une carence dans la sécrétion d'insuline chez les diabétiques insulino-dépendants.

La littérature rapporte que l'HbA1c est le produit d'Amadori le plus connu car son taux est utilisé comme indice de contrôle métabolique du glucose chez le diabétique (**CARRERAS, 2004**). En effet, Le taux normal de HbA1c est d'environ 4 à 5 % de la totalité de l'hémoglobine. Il peut atteindre 12 à 15 % dans les hyperglycémies du diabète déséquilibré pendant quelques semaines (**PERLEMUTER, 2000**).

La glycosylation de l'hémoglobine est l'une des multiples glycosylations pathologiques que subissent les protéines des diabétiques. L'hémoglobine glycosylée HbA1C est corrélée à la moyenne des glycémies des trois mois précédant le prélèvement (**BOUHOURS- NOUET et al., 2005**).

III.5. Effet du diabète type 1 et l'HTA sur le bilan lipidique

L'augmentation du taux de cholestérol total indique un risque coronaire aussi hypercholestérolémie doit être risqué car elle majore le risque cardiovasculaire global. (**GIRERD et al, 2004**). Aussi, l'augmentation des triglycérides est un facteur de risque cardio-vasculaire car ces derniers sont souvent associés à des troubles du métabolisme glucidique (**BRUN et al., 1991**).

Les fractions LDLC et HDLC présentent des taux normaux ou légèrement augmentés chez les deux groupes de patients. Ces résultats s'opposent avec ceux de la littérature, en effet **VIBERTI (2002)**, a souligné qu'après observation de 2693 diabétiques d'âge moyen de 52 ans, les facteurs de risque de décès étaient L'HTA associée à une augmentation du LDLC et un abaissement du HDLC.

III.6. Effet du DT1 et l'HTA sur la fonction rénale :

Une hypercréatinémie est confirmée chez la majorité des diabétiques hypertendus avec en moyenne de $15,37 \pm 12,76$ g/l, Ce pendant la majorité des DT1 sans HTA ont une créatinémie normale avec un taux de $9,95 \pm 2,23$ Cependant, hyper-urémie est présente chez ces DT1 avec HTA. Cette élévation est expliquée par la baisse de la filtration glomérulaire rénale ce qui entraîne la élimination de l'urée. (**LEMEUR, 1998**)

selon **SERGE (1990)** l'élévation de la créatinine signifie à une néphropathie diabétique.

III.7. Effet de HTA sur le Statut inflammatoire : (Protéine C réactive CRP)

Les auteurs montrent que la concentration initiale en CRP (marqueur général de l'inflammation) est liée au risque de développement de L'HTA plus tard, le risque est d'autant plus fort que la valeur initiale de CRP élevée, cette association parait suivre une relation linéaire. (SESSO ,2003)

CONCLUSION

L'hypertension est une pathologie fréquente chez les diabétiques, elle est corrélée de façon linéaire avec la mortalité cardiovasculaire mais aussi avec l'apparition des complications liée au diabète. Par conséquent, HTA est un important facteur de risque modifiable d'événements vasculaire et rénaux, qui constituent la cause principale de mortalité

Les résultats obtenus à partir de notre travail et qui avait comme but, l'étude de l'équilibre glycémique et le statut inflammatoire chez les diabétiques type 1 sous insuline avec et sans HTA. nous ont permis de déduire que :

- ✓ Le diabète de type 1 survient chez l'individu dont l'âge moyen est de (51,16±8,48) ans avec une prédominance féminine de 77.78%
- ✓ La population diabétique de type1 de notre étude est caractérisée par une hyperglycémie chronique témoignant d'un déséquilibre glycémique.
- ✓ L'effet chronique de l'hyperglycémie est confirmée par les valeur moyens de l'HbAc1 chez les DT1. qui dépassent les normes (6,5-7) %.
- ✓ le profile glycémique chez les DT1 en fonction de temps montre un pic hyperglycémique post prandiale. Ces hyperglycémies chroniques suggèrent une alimentation non équilibré et non adapté aux sujets diabétiques sous insuline.
- ✓ Nous supposons que l'hyper urémie très prononcée chez les diabétiques hypertendus par rapporte les diabétiques non hypertendus est en faveur des complications artérielles périphériques.

Références bibliographiques

A

- **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.
- **AMBROSIONI E.,2002-**Hypertension artérielle du sujet âgé .*La presse médicale*, tome 31 :2 HS 17-18P.
- **ABTROUN F et al .,2015-** Guide de bonnes pratiques en diabétologie à l'usages des praticiens deuxième édition ,chapitre 2 .

B

- **BAALBAKI L., 2012-** Les traitements innovants du diabète de type 1 : focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires). *Sciences pharmaceutiques.*, 1-131.
- **BENADDA H.M. et al.,2013** impact de la dyslipidémie sur l'hypertension artérielle, thèse du diplôme de pharmacie, Université ABOU BELKAID Tlemcen, Faculté de médecine.
- **BOUHANIK B., LABOUREAU-SOARES S ., et MARRE M.,2012-**Hypertension artérielle du diabétiques.*Encyclopédie MedicoChirurgical :10-366-J-10.*
- **BOVY C., DELANAYE P., RADERMECKER RP., HAMOIR E., MAWEJA S. et KRZESINSKI JM., 2005-** COMMENT J'EXPLORE. L'hypertension artérielle par excès de minéralocorticoïdes., *Rev Med Liege*; 60(4): 255-263.
- **BROWNLEE M., VLISSARA H. et CERAMI A., 1984-** Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann. Intern.Med.*, vol. 101: 527-537.
- **BURN J.M,VAILLANT G ,VERGES B.,1995** –Perturbation du métabolisme des lipoprotéines de haut densité au cours du diabète .*Endocrinologie :PP 223-228.*

C

- **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 de plaquettes sanguines. Université de Lyon-Institut National des Sciences Appliquées de Lyon., rance : 1-192P.

Références bibliographiques

- **CARRERAS M., 2004-** Etat pro/antioxydant en relation avec le métabolisme lipidiques dans les plaquettes sanguines lors du diabète. *Ecole Pratique des Hautes Etudes. France.*, PP : 1-41
- **CHIBANE A ,2006-**Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le diabétique.Le Fascicule de la Santé-N°5-1^{er} Trimestre 2006 : p31

D

- **DAGORNE C et RANGE H., 2014** –Diabète et maladies parodontales.AOS267 : 27-34
- **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

F

- **FARNIER M et al ., 2011-**La dyslipidémie chez le diabétique ., Diabète et Obésité ;Vol 6,n°49 :170-175
- **FONFREDE M., 2013-**Diabète et rein. Revue Francophone des laboratoires ; n°445

G

- **GIRERD X.,DIGEOS et HENZHEY J.,2004-**Guide pratique de l'hypertension artérielle,3^{ème} édition ,Masson :PP186-187

H

- **HENNEN G., 2001.-** Endocrinologie. Ed. Boeck et Larcier, 161,135, 61p

I

- **IDELMAN S et VERDETTI,2000-**Chapitre 7 :le pancréas endocrine .Endocrinologie et communication cellulaires ,les ULISIEDP science :277-327

Références bibliographiques

J

- **JOHNSON RJ., HERRERA-ACOSTA J., SCHREINER GF. and RODRIGUEZ-ITURBE B., 2002-** Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med.*, 346:913-923.

K

- **KAMOUN M.,HAJEM S .,et SLIMANE H .,2006-**Relation entre hypertension artérielle et diabète en population générale.*Congrés de la SEF,Vol.67 ,n°5 :2-133.*
- **KRZESINSKI J.M et WEEKERS L., 2005-** Hypertension et diabète . *Rev Med Liege ; 60 : 5-6 : 572-577*

L

- **LAFONTAIVE D et PHARM B ., 2007-**Tabagisme et dépendance au tabac au cœur de la maladie cardiovasculaire .Document d'auto-apprentissage :3_40
- **LEMUR Q .,1998-**Asymptomatic infections of the urinary tract,*New England.j-Médecine*267 :118-120

M

- **MALLON R ,2017-**le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta, n° 86
- **MARCHAND L et THIVOLET C .,2016 –**Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1 .*Endocrinologie Nutrition,V 13 ,n° 4*

N

- **NALENST P et COSSON C ., 2006-** Physiopathologie des complication du diabète . *Réalités cardiologiques ;n°213-Chahier*
- **Nam .H.C. ,2017-** ATLAS DU DIABETE DE LA FID, 8ème édition, Fédération International du diabète, P17.

O

- **OHNUDA K et GERMAN M ,2000-**Régulation of insulin gene transcription .*Seminar Cell Develop Biol, 11 :227-233*
- **OMS , 2015 –** Questions – réponses l'hypertension artérielle.
- **OMS ,2017-** diabète

Références bibliographiques

P

- **PERLEMUTER.L.,COLLIN DE L4HORTET.G.et Selam .J-L.,2000**-Diabète et maladies métaboliques.Masson Editeur :376P

R

- **RENARD C.,FREDENRICH .,VAN OBBERGHEN.,2004**-L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques.Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition ; (VIII),n° 3 : 131_136
- **RUIS J.,2012**-Diabète de type 1et risque cardiovasculaire , Lausanne ;27-29
- **RYOMOTO K., SUZUKI M., KANAZAWA A., HASEGAWA M., KIMURA Y, YAMAMURA T. and HARANO Y., 2000**- Hyperapobetalipoproteinemia with compositional abnormality of LDL and IDL, a characteristic lipoprotein alteration in essential hypertension. Am J Hypertens., 13: 617-624.

S

- **SADAOUI L et BENATTA.N-F .,2016**-L'hypertension aetérielle ,le diabète :indices prédictifs de dysfonctionnement rénal chez les patients suivis en consultation néphroliqigue.
- **SCHEEN A.J et al., 2012** - Hypertension et diabète :à propos d'une association commune mais complexe ., Rev Med Liege ; 67 (3) :133-138
- **SERGE B.,1990**-Biochimie métabolique,Edit .Maloine,Paris :98P.
- **SEESO et collaborateur.,2003** -la CRP comme marqueur du risque d'hypertension, JAMA,p :2945-2951 .
- **SPINAS GA. et LEHMANN R., 2001**- Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse. *Forum Med Suisse.*, 20 : 519-525.

T

- **TANGUY B et, ABOYANS V, 2012**-La prise en charge du patient diabétique Hypertendus. revues générales diabétologie

Références bibliographiques

- **TENOUTASSE S ., MOURAUX T., DORCLY H., 2010**-L'acidocétose Diabétique : diagnostic ,prise en charge, Prévention. Rev Med Brux ; 31(Suppl.) : 71-76

V

- **.VALENSI P BANU I CHIHEB S., 2014**-Neuropathie diabétique .Diabétologie, Chapitre 12 :251-263 .
- **VERBERTI G.,2002** –Nécessité d'un contrôle étroite des facteurs de risques cardiovasculaire chez les diabétiques type 2.*La presse médicale*,tome31,Hors série 2 :2HS25 P.

W

- **WAUTIR J L et WAUTIR., 1999**-Aspects physiopathologies de l'angiopathie diabétique. Diabète & Métabolisme ; 25.suppl. .3 :21-26
- **WIELGOSZ D ., 2009**-LA Prévention des maladies cardiovasculaire . Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaire cérébraux au canada ; chapitre 2 :29-53

Références bibliographiques

• ANNEXE I

Matériel non biologique

- ❖ Micropipettes de 1000 µl, 500 µl, 100 µl, 50 µl, 10 µl
- ❖ Congélateur a – 80
- ❖ Réfrigérateur a + 4
- ❖ Balance de précision (RADWAG PS 210/C/2)
- ❖ Bain marie (SELECTA)
- ❖ Vortex (VWR VV3)
- ❖ Centrifugeuse de paillasse (Hettich EBA20)
- ❖ Spectrophotométrie (SHIMADZU UV-1601)
- ❖ Spectrophotométrie de biochimie (BA-88A)
- ❖ Tubes héparines, EDTA et secs
- ❖ Embouts jaune et bleu

Réactifs

- ❖ Kit pour glucose
- ❖ Kit pour l'hémoglobine glyquée A1c
- ❖ Kit cholestérol
- ❖ Kit triglycérides
- ❖ Kit HDL
- ❖ Kit pour l'urée
- ❖ Kit pour la créatinine
- ❖ Kit pour CRP

ANNEXE II

Composition des réactifs

❖ **Glucose**

➤ **Réactifs 1 (Tampon)**

Tampon tris, PH=7.....92mmol/l.

Phénol.....0.3 mmol/l.

➤ **Réactif 2 (Enzymes)**

Glucose oxydase(GOD).....15 000 U/l.

Peroxydase (POD).....1000 U/l.

4-Aminophénazone (4-AF).....2.6 mmol/l.

➤ **Réactif 3 (Standard)**

Glucose Cal100mg/dl

❖ **Hémoglobine glyqué (HBA1c)**

➤ **Réactif 1**

Phosphate de potassium.....50 mmol/l.

Détergent pH 5.....5 g/l.

Azoture de sodium0,95 g/l.

➤ **Réactif 2**

Un tampon de phosphate pH6, 5.....30 mmol/l.

Azoture de sodium0,95 g/l.

➤ **Réactif 3**

Un tampon de phosphate pH6, 5.....72 mmol/l.

Azoture de sodium..... 0.95 g/l.

➤ **Microcolonne**

Contiennent une quantité pré-poids de résine équilibrée avec

Du tampon du phosphate pH 6, 572 mmol/l.

Azoture de sodium.....0,95 g/l.

❖ **PCR-Latex**

➤ **Réactifs**

Latex	Suspension de particules de latex couvertes d'IgG de chèvre anti- PCR humaine, pH,8, 2 conservateur
Contrôle +	Sérume humain avec une concentration de PCR >20 mg/l
Couvercle rouge	conservateur
Contrôle –	Sérum animal.consarvateur
Couvercle bleu	

❖ Triglycérides

➤ Réactif 1(tampon)

GOOD, pH=7,5.....	50 mmol/L.
p-Chlorophénol	2 mmol/L.

➤ Réactif 2 (Enzymes)

Lipoprotéine lipase (LPL).....	150000U/L
Glycérol kinase (GK).....	500 U/L.
Glycérol-3-oxydase (GPO)	2500 U/L.
Péroxydase (POD).....	440 U/L.
4-Aminophenazone (4-AP).....	0,1 mmol/L.
ATP.....	0,1 mmol/L.

➤ Réactif 3(Standard)

Triglycéride cal.....	200 mg/dL.
-----------------------	------------

❖ Cholestérol total

➤ Réactif 1 (tampon)

PIPES, pH 6,9.....	90 mmol/L.
Phénol	26 mmol/L.

➤ Réactif 2 (enzymes)

Cholestérol estérase (CHE).....	300 U/L.
Cholestérol oxydase (CHOD).....	300 U/L.

Peroxydase (POD).....1250 U/L.

4-Aminophenazone (4-AF)0,4 mmol/L

➤ **Réactif 3 (standard)**

Cholestérol cal.....200mg/dl.

Contient Triton X-114 10-15%

❖ **HDL-c**

➤ **Réactif 1**

Phosphotungstan.....14mmol /l

Chlorure de magnésium.....2mmol/l

Réactif 2 : réactif de cholestérol

➤ **Réactif 2 (enzymes)**

Phosphate35 mmol/l.

Cholestérol estérase.....> 0,2 U/ml

Cholesterol oxydase.....1 U/ l.

Peroxydase.....> 0,8 U/l.

4-Aminoantipyrine.....0,5 mmol/l.

Diclorophénol sulfate.....4 mmol/l.

➤ **Etalon de cholestérol (15 mg/dl)**

❖ **Urée plasmatique**

➤ **Le réactif 1(Tampon)**

Phosphates pH 6,7.....50mmol/L.

EDTA.....2 mmol/L.

Salicylate de sodium.....400mmol/L.

Nitroprusiate de sodium.....10 mmol/L.

➤ **Le réactif 2 (ClONa)**

Hypochlorite de sodium (NaClO)140 mmol/L.

Hydroxyde de sodium.....150 mmol/L.

➤ **Le réactif 3(Enzyme)**

Uréase30 000 U/L.

Etalon (Urea Cal)50mg/dL.

❖ **Créatinine plasmatique**

➤ **Réactif 1**

Acide picrique (PIC)17.5 mmol/l

➤ **Réactif2**

Hydroxyde de sodium (NaOH).....0.29 mol/ l

Etalon (créatinine Cal).....2 mg/dl.