



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE DE TLEMCCEN



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de biologie

*Laboratoire de recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de
la Nutrition (PPABIONUT)*

MEMOIRE

Présenté par :

Mlle. FARDEHEB Rachida & Mlle. MRABET Souhila

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques. Option : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Theme

**Le degré de l'hypertension artérielle liée au diabète est associé
aux taux de cytokines pro-inflammatoire, à
l'hyperhomocysteinémie et au stress oxydant.**

Soutenu, le / /

Devant le jury composé de :

Présidente	Mme BOUANANE	Samira	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	Mme BABA AHMED	Fatima Zohra	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme BEREKSI REGUIG	Selma	M.C.B	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2020-2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les cinq années de maîtrise nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitant de longues heures de travail.

Nous tenons tout d'abord à remercier le bon DIEU tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrente **Mme BABA AHMED F.Z**, professeur à la faculté des sciences, université de Tlemcen qui s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans elle ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous exprimons nos vifs remerciements à **Mme BOUANANE. S** chef de département à la faculté des sciences de la nature et de la vie, université de Tlemcen, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.

Nous remercions **Mme BEREKSI REGUIG.S** Maître de conférence « B » à faculté des sciences, université de Tlemcen, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.

Et enfin nos sincères remerciements à tous les professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers **ABOU BAKER BELKAID**, qui nous ont suivis le long de nos études ainsi que tous les étudiants de notre promotion.

On adresse nos remerciements aussi aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nos dernières pensées iront vers nos familles, et surtout nos parents pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour nous permettre de suivre nos études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de nous encourager.

DÉDICACE

C'est avec une profonde émotion que je dédie ce mémoire :

« A la mémoire de mon père ».

A ma très chère mère

Symbole de sacrifice, de tendresse et d'amour, tu as comblé ma vie de tendresse d'affection et de compréhension. Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que tu as consentis pour mon bien être, et la poursuite de mes études dans de bonnes conditions. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

*A ma chère grande sœur **Yasmine** aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude envers toi, qui à toujours cru en moi et encouragé à atteindre mes objectifs, et mes ambitions.*

*A mon adorable frère **Yassine** je te remercie pour la bonne ambiance qui a joué un grand rôle dans l'aboutissement de ce mémoire. Merci beaucoup pour tes conseils et orientations, ta gentillesse, bonne humeur et la chaleur familiale avec laquelle tu m'as entouré.*

A toute ma famille.

*En particulier à mon binôme **Chida** une personne qui a une place spéciale dans mon cœur, une sœur. Qui a fourni beaucoup d'efforts pour terminer ce travail. Qui a été à mes côtés tous au long de ces cinq années universitaires je me rappellerai toujours de tous les bons moments que nous avons partagé ensemble et qui resteront gravé dans ma mémoire.*

Et à toute sa famille.

A tout (s) mes Amis (es), et toutes personnes qui me sont chères.

Souhila

DÉDICACE

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail a ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mon défunt père docteur Fardeheb Tarik

Aucunes dédicaces ne saurait exprimer l'amour éternel et le respect que j'ai pour lui, il m'a toujours soutenu et pousser pour réaliser le meilleur, j'espère qu'il est fier de ce que je suis devenue.

A ma mère

A mon adorable mère a celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence a mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Merci tout simplement d'être... Ma mère !

*A ma très chère **grand mère Badia** sans qui je n'en serais jamais arrivé la, que dieu te garde pour nous.*

*A mes très chères sœurs **Yasmine, Lila et Soussou**, aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude a votre envers, ce sucée est le votre aussi, je vous aime fort !*

*Sans oublier mon binôme et ma sœur de cœur **Souhila** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

A toute ma famille, oncles et tantes qui n'ont ménagé aucun effort pour ma réussite.

Et enfin un grand merci à toutes personnes ayant contribué de loin ou de près a la réussite de ce travail.

Chida

INTRODUCTION	11
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	14
CHAPITRE I : LE DIABETE	15
I. DEFINITION :	15
II. CRITERES DE DIAGNOSTIC :	15
III. CLASSIFICATION DU DIABETE :	16
III.1. Diabète type 1 ou le diabète insulino-dépendant (DT1) :	16
III.2. Diabète de type 2 ou le diabète non insulino-dépendant (DT2) :	16
III.3. Diabète gestationnel :	18
IV. SYMPTOMES :	18
V. EPIDEMIOLOGIE :	20
VI. PHYSIOPATHOLOGIE :	22
VI.1. L'insulinorésistance :	22
VI. 2. Hyperinsulinisme et diminution de l'insulino-sécrétion :	22
VII. La différence entre DT1 et DT2 :	23
VIII. Les Facteurs de risque :	23
VIII.1. L'hypertension artérielle (HTA) :	23
VIII.2. L'âge :	23
VIII.3. La glycémie :	24
VIII.4. Les facteurs génétiques :	24
VIII.5. Les facteurs environnementaux :	24
VIII.5.1. L'obésité :	24
VIII.5.2. La sédentarité :	25
VIII.5.3. L'alimentation :	25
VIII.5.4. Le stress :	26
VIII.5.5. Hormones et médicaments :	26
VIII.5.6. Le tabagisme :	26
CHAPITRE 2 :L'HYPERTENSION LIEE AU DIABETE DE TYPE 2	27
I. L'HYPERTENSION ARTERIELLE :	27
I.1. La pression artérielle :	27
I.2. Définition de l'HTA :	27
II. MECANISME DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE :	28
II.1 DT1 et hypertension :	28
II.2. DT2 et hypertension :	28
II.3. Diabète secondaire a une endocrinopathie :	29
III. L'HYPERTENSION ET LES DIFFERENTES COMPLICATIONS CHEZ LE SUJET DIABETIQUE DE TYPE 2 :	29
III.1. Complications chroniques (dégénératives) :	29
III.1.1. Complications de la micro-angiopathie :	30
A. La rétinopathie diabétique (RD) :	30
B. Neuropathie diabétique (ND) :	30
C. Néphropathie diabétique :	31
III.1.2. Complications de la macro-angiopathie :	31
A. L'insuffisance coronaire :	31
B. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) :	31
III.2. Complication aiguës :	31
III.2.1. L'acidocétose diabétique :	31
A. La cétose	31
B. L'acidocétose:	32
C. Le coma acidocétosique	32
III.2.2. Acidose lactique :	32
III.2.3. Coma hyperosmolaire :	32
III.3. Maladies cardiovasculaires :	33

IV. l'association diabète type2-hypertension artérielle :	33
IV.1. Hypertension chez un patient diabétique avec syndrome métabolique :	33
IV.2. Hypertension chez un patient diabétique coronarien :	33
IV.3. Hypertension chez un patient diabétique avec insuffisance rénale :	34
CHAPITRE 3 :L'INFLAMMATION	35
I. DEFINITION:	35
II. PHYSIOLOGIE DE L'INFLAMMATION:	35
III. LES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION :	35
III.1. Les cytokines pro inflammatoires :	36
III.1.1. Le TNF-alpha :	36
III.1.2. L'interleukine-6 :	36
III.1.3. L'interleukine-1B :	37
III.1.4. Homocysteine :	37
A. Définition:	37
B. Voies métaboliques de l'homocystéine :	37
C. Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie :	38
D. La physiopathologie:	40
III.1.5. La protéine C réactive :	40
A. Définition :	40
B. Synthèse:	40
C. Rôle biologique:	41
III.1.6. Fibrinogène :	41
III. 4. Les radicaux libres:	41
CHAPITRE 4 :L'INFLAMMATION ET L'HYPERTENSION LIEE AU DIABETE DE TYPE 2	43
I. CONTRIBUTION DE L'INFLAMMATION DU TISSU ADIPEUX DANS L'INSULINORESISTANCE DU DIABETE DE TYPE2 LIEE AU HTA :	43
II. IMPLICATION DES CYTOKINES PRO INFLAMMATOIRES DANS L'INSULINORESISTANCE DU DIABETE DE TYPE2 LIEE A L'HTA:	44
II.1. Le TNF -alpha :	45
II.2. L'interleukine-6:	46
II.3. L'interleukine-1B:	46
II.4. Homocystéine associée à l'hypertension et au diabète de type 2 :	47
II.5. Protéine C réactive dans le diabète de type 2 liée a l' HTA :	47
II.6. Fibrinogène chez les sujets diabétiques hypertendus :	48
III. IMPLICATION DES CYTOKINES PRO INFLAMMATOIRES DANS L'ALTERATION DE L'INSULINOSECRETION :	48
IV. DIABETE DE TYPE 2 ET HYPERPRODUCTION DE RADICAUX LIBRES:	49
V. LE STRESS OXYDANT ET L'HYPERTENSION ARTERIELLE:	51
VI. ASSOCIATION DIABETE-HTA ET STRESS OXYDATIF :	53
ANALYSE DES ARTICLES	55
ARTICLE 1:	56
ARTICLE 2:	56
ARTICLE 3:	57
ARTICLE 4:	58
ARTICLE 5:	59
DISCUSSION DES RESULTATS	61
CONCLUSION	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
ANNEXES	78
RESUME	84

Figure 1 : Classification du diabète	17
Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 2	17
Figure 3 : Facteurs contribuant à la destruction des cellules β et les complications liées au diabète	19
Figure 4 : Estimation de la prévalence du diabète, 2025	21
Figure 5 : Répartition des pathologies chroniques en Algérie selon la cause.	21
Figure 6 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge	24
Figure 7 : Implication du SNS et du SRAA dans HTA du patient diabétique de type 2.	29
Figure 8 : A gauche, un fond d'œil normal, à droite un fond d'œil avec rétinopathie évoluée	30
Figure 9 : les principales complications du diabète	32
Figure 10 : Métabolisme de l'homocystéine	39
Figure 11 : Le tissu adipeux comme organe sécrétoire	45
Figure 12 : Inflammation métabolique et insulino-résistance du diabète de type 2 liée au HTA	50
Figure 13 : Effets délétères des radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants	54

Tableau 1 : Critère de diagnostic de diabète type 2	15
Tableau 2 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2.	23
Tableau 3 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle	25
Tableau 4 : la Société Européenne d'Hypertension Artérielle subdivise la pression artérielle en sept niveaux	27

ADA : American Diabète Association

ATP : Adénosine Triphosphate

AG: Acides gras

AGL: Acide Gras Libre

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CBS : Cystathionine bêta synthétase

CH3Gly : Sarcosin

CRP : Protéine C- Réactive

C T : Cholestérol Total

CTT : Cystathionine

CV : Cardiovasculaire

CYS : Cystéine

DAG: Diacylglycerol

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant

DID : Diabète Insulino-Dépendant

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

GPx : Glutathion peroxydase

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FID : Fédération internationale du Diabète

Gly : Glycine

HCYS : Homocysteine

HHcy : Hyperhomocystéinémie

HTA : Hypertension artérielle

IL : Interleukine

IL-1B: Interleukine-1 bêta

IL-6: Interleukine-6

IL-8: Interleukine-8

IMC: Indice de masse corporell

LADA : Lantent Auto-immun diabète in adults

LDL: Lipoprotéine de basse densité

LDL-C : Cholestérol LDL

MDA : Malondialdéhyde

Met : Méthionine

Mm Hg : Millimètre de mercure

ND : Néphropathie diabétique

Nm : Nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

POD : Peroxydase

RD : La rétinopathie diabétique

SAM : S-adenosylméthionine

SAH : S adenosylhomocystéine

SER : Serine

SOD : Superoxyde dismutase

SM : Syndrome Métabolique

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

TA : Tension artérielle

TG : Triglycérides

TNF alfa : Facteur de nécrose tumorale alpha

Introduction

Le diabète et l'hypertension artérielle sont souvent associés chez les personnes souffrant de syndrome métabolique (**Lorthior et al., 2015**). Cette pathologie, liée aux changements de mode de vie et d'habitudes alimentaires de ces 30 dernières années, voit en effet son incidence croître de manière exponentielle et touche désormais plus de 350 millions de personnes à travers le monde (**Tenenbaum et al., 2018**).

Différentes études réalisées en Algérie entre 1998 et 2014 ont démontré que le taux d'atteinte du diabète est passé de 8% à 16,5 %. Suite à une étude menée par le ministère de la santé publique, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017 sur la tranche d'âge 18-69 ans, a révélé un taux de prévalence globale de 14,4%. En plus de ces chiffres alarmants, il faut tenir compte des personnes qui ignorent qu'elles sont diabétiques car le développement de la maladie est silencieux (**Azzegag., 2018**).

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème mondial de santé publique. C'est une pathologie silencieuse, ne présentant aucun symptôme jusqu'à l'apparition de ses complications cardiovasculaires, cérébro-vasculaires ou neuro-dégénératives et des maladies rénales (**Moussard et al., 2017**). En 2000, il a été estimé environ 26,4% d'hypertendus dans le monde. D'ici 2025, cette proportion devrait atteindre 29,2 %, soit 1,56 milliard d'individus (**Kearney et al., 2005**). Selon une étude réalisée dans les différentes régions d'Algérie, en 2007, environ 30% de la population sont hypertendus (**Nibouche., 2013**).

De nombreuses études mettent en évidence une corrélation positive entre l'incidence du diabète de type 2 et l'augmentation du niveau des marqueurs et des médiateurs de l'inflammation. La résistance à l'insuline, les cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif sont impliqués dans la pathogenèse du diabète de type 2 (**Shoelson et al., 2006**). De plus, une production anormale de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 1 bêta (IL-1 β), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α), une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, dont la protéine C réactive (CRP), et une activation des voies de signalisation de l'inflammation. Ces cytokines pro-inflammatoires produites principalement par les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux et le foie, ainsi que le stress oxydatif jouent un rôle majeur dans le développement d'une résistance à l'insuline associée à l'obésité et dans la progression de l'obésité vers le DT2 (**Pradhan et al., 2001 ; Spranger et al., 2003 ; Hotamisligil., 2006 ; Olefsky et al., 2010**).

L'homocystéine est reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire (**Kaya et al., 2017**). Depuis quelques années, il existe un intérêt croissant pour l'homocystéine. Cet acide

aminé soufré n'entre pas dans la synthèse des protéines, mais constitue un carrefour dans le cycle métabolique de la méthionine.

Par définition, l'homocystéine est un acide aminé soufré résultant du catabolisme de la méthionine. Son métabolisme normal est contrôlé par les vitamines (vitamines B6, B12 et folates) dans l'alimentation. L'hyperhomocystéinémie est le principal indicateur athérogène **(Wald., Law., Morris., 2007).**

L'objectif de ce travail est de déterminer le degré de l'hypertension artérielle liée au diabète est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant. Ce travail est structuré en quatre parties, initié par un chapitre mettant l'accent aux concepts théoriques du diabète sucré, en présentant ses aspects cliniques, ses causes et ses complications, et dans lequel nous exposerons aussi les caractéristiques épidémiologiques mondial et national , la deuxième partie concerne, la relation entre l'HTA et le DT2, une troisième partie qui illustre l'implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète de type 2 liée à l'hypertension artérielle et une dernière partie sur la synthèse des articles suivie d'une conclusion générale.

Synthèse bibliographique

I. Définition :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie), qui peut provoquer des lésions neurologiques irréversibles (Bessereau *et al.*, 2011 ; Nam., 2016).

En effet, l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante du Corp., elle stimule l'absorption du glucose sanguin par les tissus dits insulino-dépendants (tissus adipeux, muscle squelettique et le foie) et son stockage sous forme de glycogène dans ces tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau ou la rétine. L'absorption et le métabolisme des glucides sont directement proportionnels à la concentration de sucre dans le sang, il est donc plus élevé dans le diabète (Sapin et Démangeât., 2015).

II. Critères de diagnostic :

Les critères établis par l'OMS sont :

- La mise en évidence d'une glycémie casuelle ≥ 2 g/l (11,1mmol/l) en présence de la triade symptomatique : polyurie, polydipsie, amaigrissement.
- L'existence d'une glycémie à jeun $>1,26$ g/l (7mmol/l), confirmée par un second prélèvement effectué à quelques jours ou semaines d'intervalle.
- Une glycémie > 2 g/l (11,1mmol/l) après deux heures d'une consommation orale de 75g de glucose, qui devrait en principe être confirmée à distance par un prélèvement glycémique effectué à jeun ou un deuxième test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (Blickle., 2014) (Tableau 1).

Tableau 1 : Critère de diagnostic de diabète type 2 (Slama et Al., 2013).

HbA1c	$>6.5\%$
ou	
Glycémie à jeun	>7.0 mmol/l
ou	
Glycémie 120 min après 75 g de glucose	>11.1 mmol/l
ou	
Symptôme d'hyperglycémie avec glycémie	11.1 mmol/l

III. Classification du diabète :

Il est classique de distinguer trois grandes variétés de diabète : le diabète de type I (DT1) et le diabète de type II (DT2) et le diabète gestationnel (**figure 1 ; tableau 2**).

III.1. Diabète type 1 ou le diabète insulino-dépendant (DT1) :

Le diabète de type 1 est causé par une réponse auto-immune, dans laquelle le système immunitaire du corps attaque les cellules bêta productrices d'insuline dans les îlots pancréatiques. 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. 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 ce type de diabète auront besoin d'une insulinothérapie quotidienne pour maintenir une glycémie normale (**Nam., 2017**).

III.2. Diabète de type 2 ou le diabète non insulino-dépendant (DT2) :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en pleine expansion mondiale (**Ben Abdelaziz et al., 2007**), entraînant un grand nombre de décès et de morbidités dans le monde (**Garneau., 2009**). Aussi appelé diabète non insulino-dépendant, il est décrit sous le nom de diabète « gras » ou diabète de la maturité car il survient souvent autour de la cinquantaine chez des personnes en surpoids (**Awiph., 2013**).

Dans ce cas de diabète, le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou le corps ne fonctionne pas correctement pour utiliser l'insuline qu'il fabrique (**Type 2 diabètes., 2013**). La résistance à l'insuline correspond à un défaut de signalisation des récepteurs à l'insuline dans les cellules. Celle-ci va induire l'apparition d'une hyperglycémie chronique chez les individus pré diabétiques (**Simoni., 2013**). Afin de réduire l'hyperglycémie, les cellules bêta du pancréas augmentent leur capacité à produire de l'insuline. Le TD2 se produit lorsque l'expansion fonctionnelle de la cellule bêta ne peut plus compenser l'hyperglycémie chronique (**Simoni., 2013**).

L'histoire naturelle du diabète de type 2 est caractérisée par une aggravation progressive du déficit en insuline sécrétion, d'où l'instauration plus précocement d'une insulinothérapie avant l'installation d'une insulino-pénie avancée (**figure 2**).

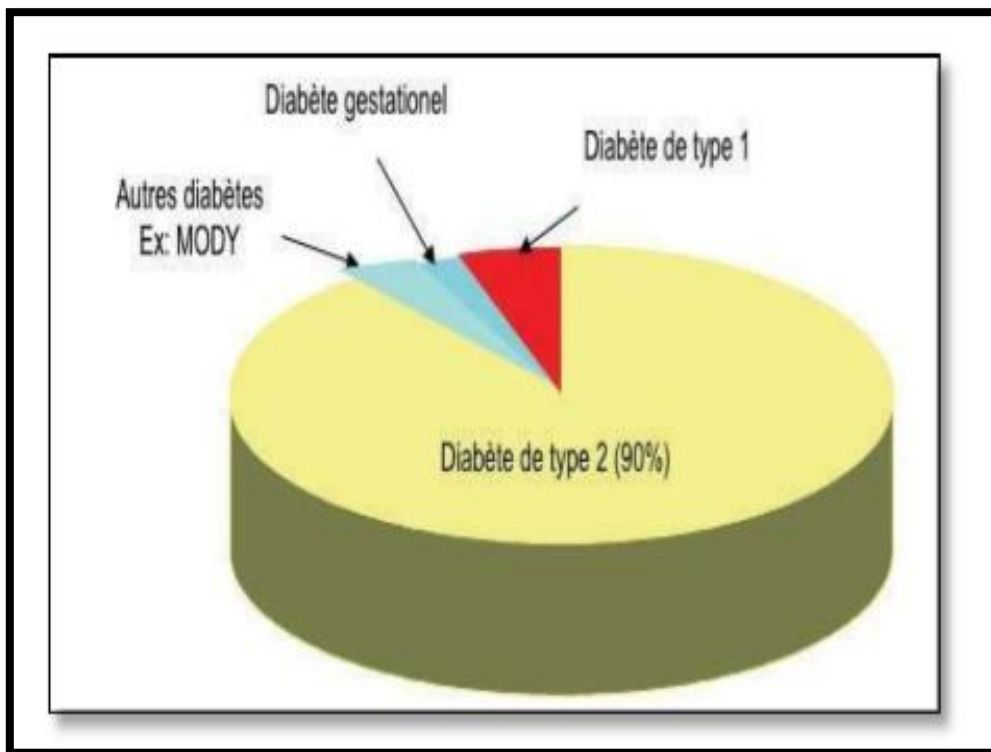


Figure 1 : Classification du diabète (selon l’OMS., 2016).

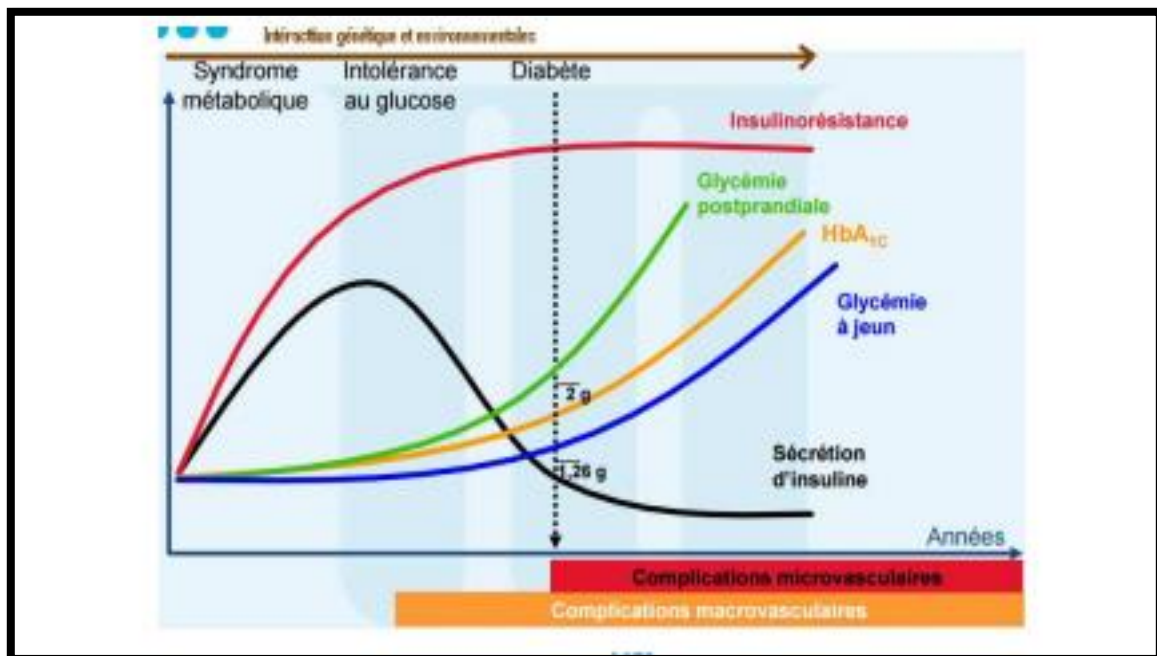


Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 2 (Item., 2004).

III.3. Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel (grossesse) est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (Emile., 2015).

Durant la grossesse, le placenta produit des hormones qui bloquent l'action de l'insuline. Chez certaines femmes cela entraînera une hyperglycémie, puis un diabète (Balduyck., 2014). De plus, si la femme a donné naissance à un bébé pesant plus de 4 kg et avait développé un diabète gestationnel lors d'une grossesse précédente, ce type de diabète est plus susceptible d'apparaître lors de la prochaine grossesse (Balduyck., 2014). Ce trouble de la tolérance se normalise chez la majorité des femmes après l'accouchement (Camara., 2014).

Les complications chroniques du diabète concernent à la fois les gros vaisseaux (macro angiopathie) et les petits vaisseaux (micro angiopathie) (Figure 3).

Les complications microangiopathiques comprennent la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie diabétique, tandis que les complications macroangiopathiques concernent le cœur (l'insuffisance cardiaque), le cerveau et les membres inférieurs (Skyler *et al.*, 2017).

Le diagnostic précoce et la prise en charge du diabète aident à prévenir ces complications.

IV. Symptômes :

Les symptômes du diabète de type 2 se développent généralement sur plusieurs semaines ou mois (Queen's., 2008) :

- Une forte soif.
- une fatigue permanente.
- et un besoin fréquent d'uriner peuvent être des signes de diabète de type 2.

Certaines personnes atteintes du diabète de type 2 ont peu de symptômes, voir aucun symptôme. Cependant, elles doivent quand même être traitées, pour éviter que d'autres problèmes médicaux ne surviennent par la suite, tels que des troubles rénaux (Queen's., 2008).

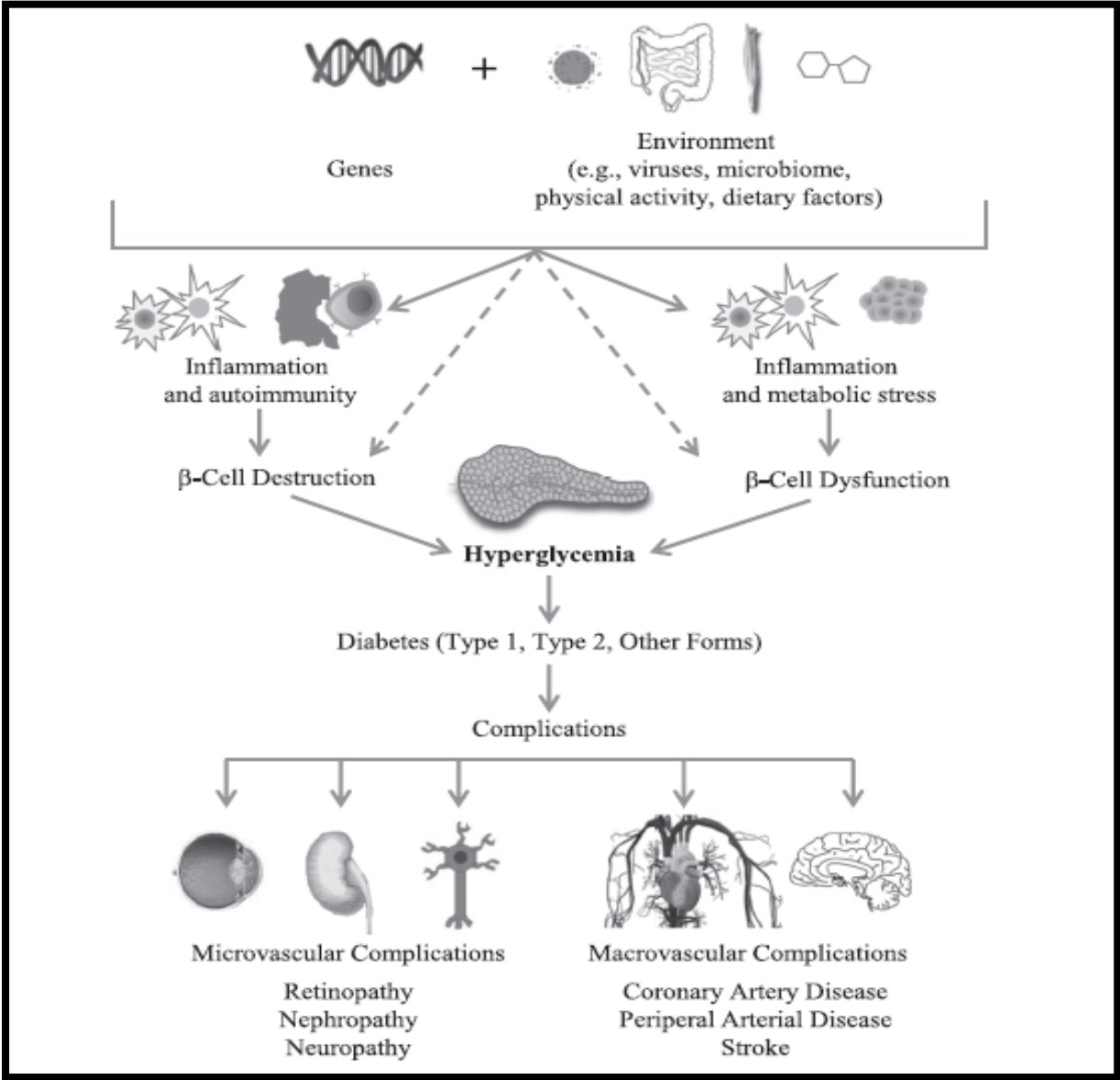


Figure 3: Facteurs contribuant à la destruction des cellules β et les complications liées au diabète (Skyler *et al.*, 2017).

V. Epidémiologie :

Faut noter qu'il est difficile de collecter des données épidémiologiques fiables sur le DT2, car il évolue souvent de manière cachée et silencieuse pendant de nombreuses années avant qu'un diagnostic ne soit posé, et reste asymptomatique pendant longtemps (**Tuligenga., 2015**).

Selon l'OMS, le diabète concernerait 347 millions de personnes dans le monde et dans 90% des cas il s'agit de diabète de type 2.

En 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9% chez les adultes âgés de 18 ans et plus (**OMS., 2012**).

C'est l'une des maladies majeures du 19^{ème} siècle, responsable de 3,8 millions de décès par année, ce qui est d'une ampleur similaire aux décès causés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (2,8 -3,5 millions), associée à un excès de morbi-mortalité cardiovasculaires, avec des couts exorbitants des soins de santé (**Arbouche et al., 2012**).

En Algérie :

La pathologie du diabète de type 2 se classe au deuxième rang des maladies chroniques après l'hypertension (**Boudiba et Zerguini., 2018**).

En effet, le diabète est devenu un véritable problème de santé publique, selon la FID l'Algérie comptait 1 604 290 diabétiques en 2014, soit une prévalence de 7,54% pour la même année, 894 150 de personnes diabétiques non diagnostiqués et 1 million d'enfants diabétiques à travers le territoire national. (**Boudiba et Zerguini., 2018**).

La dernière étude nationale, basée sur l'approche STEPwise de l'Organisation mondiale de la santé situe la prévalence du diabète de type 2 à 7,3 %, l'étude a été réalisée sous l'égide du ministère de la Santé, de la direction de la prévention et du comité national du diabète, et vise à évaluer et combattre les principaux facteurs de risque (**OMS., 2016**) (**figure 4,5**).

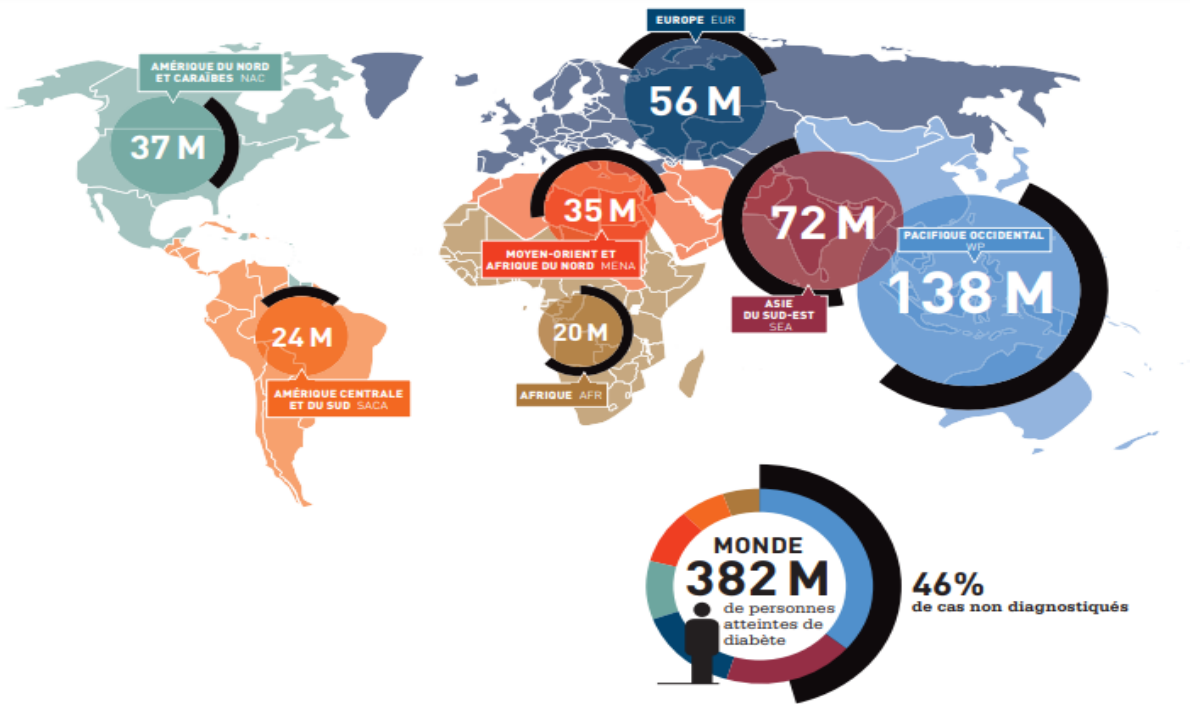


Figure 4 : Estimation de la prévalence du diabète, 2025 (Hirst., 2013).

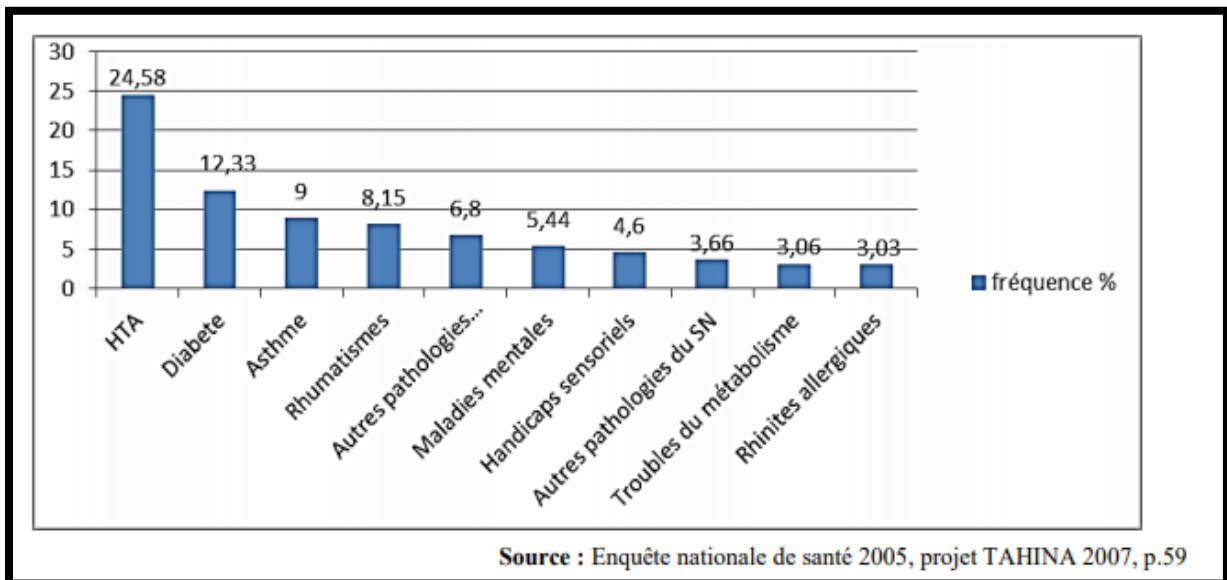


Figure 5 : Répartition des pathologies chroniques en Algérie selon la cause.

VI. Physiopathologie :

Le diabète est une maladie chronique à évolution lente dont la physiopathologie débute plusieurs années avant qu'il soit diagnostiqué. Il existe trois phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2, ils sont présents à des degrés variables (**Besson et al., 2011 ; Bories., 2012**).

VI.1. L'insulinorésistance :

Elle se définit comme une diminution de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cible en particulier le foie et les muscles mais aussi le tissu adipeux (**Girard., 2008**).

Dans la plupart des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise, qui est le résultat directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus ciblés de l'insuline à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras libres (AG), on parle de gluco-lipotoxicité (**Girard., 2008**).

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le tissu adipeux résiste à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une augmentation de la libération d'acides gras libres, qui sont libérés dans le plasma et transportés vers le foie et les muscles, cet apport excessif (captation) des AG libres au niveau hépatique et musculaire va entraîner une inhibition des voies de signalisation de l'insuline empêchant ainsi la cascade de réactions conduisant à la stimulation du transport et du métabolisme du glucose, il en résulte une augmentation de la production de glucose par le foie (contribuant à l'hyperglycémie postprandiale caractéristique du DT2) (**Girard., 2008**).

Et enfin, le tissu adipeux hypertrophié va libérer des cytokines pro inflammatoires (TNF α : tumor necrosis factor et IL6 : interleukine6) lesquelles sont impliquées dans l'insulinorésistance notamment musculaire.

VI. 2. Hyperinsulinisme et diminution de l'insulino-sécrétion :

L'insulino-résistance hépatique (augmentation de la néoglucogenèse) et musculaire (diminution de l'utilisation du glucose) provoque une augmentation de la glycémie qui stimule les cellules β des îlots de Langerhans responsables d'un hyperinsulinisme (la glycémie à jeun est donc normale) (**Bories., 2012**).

Après plusieurs années, la sécrétion d'insuline diminue, la glycémie augmente et le diabète s'installe (**Bories., 2012**).

VII. La différence entre DT1 et DT2 :

La différenciation entre le diabète de type 1 et de type 2 n'est pas toujours évidente en pratique clinique, c'est pourquoi, différents tests biologiques (**Tableau 2**) évaluant la présence d'auto anticorps dirigés contre le pancréas, peuvent aider le clinicien en permettant de confirmer le diagnostic de diabète de type 1 ou d'évoquer la présence d'une forme particulière de diabète le LADA (latent auto immune diabètes in adults), lequel se définit comme un diabète d'apparition à l'âge adulte et dans lequel on détecte la présence d'anticorps dirigés contre le pancréas avec une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline (50% des patients deviennent insulino-requérants à 6 ans) (*Stenström et al., 2005*).

Type de diabète	D.I.D (Type1)	D.N.I.D (Type 2)
Fréquence	15%	85%
Age de début	< 20 ans	> 35 ans
Facteur héréditaire	Faible	Fort
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Insulino-sécrétion	Nulle	Carence relative
Insulino-résistance	Non	Oui

Source : HAMMICHE A. : Essai d'évaluation des couts de prise en charge du diabète Sucré en Algérie,

Tableau 2 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2.

VIII. Les Facteurs de risque :

VIII.1. L'hypertension artérielle (HTA):

L'hypertension est au contraire dans la plus part des cas une hypertension artérielle essentielle qui précède même le diabète une fois sur deux. Habituellement, elle complique un syndrome d'insulinorésistance métabolique avec obésité androïde. L'association HTA et diabète est particulièrement délétère pour les tissus cibles de l'hypertension. L'objectif est de réduire la tension artérielle en dessous de 140/90 mmHg (*Bessire., 2018 ; Grimaldi., 2018*).

VIII.2. L'âge :

Constitue un facteur de risque important dans le développement de la maladie. Le diabète de type 2 est trois fois plus élevé chez les gens âgés de plus de 65 ans que chez les gens âgés

entre 35 et 65 ans. Bien que le nombre d'enfants atteints du diabète de type 2 ait augmenté, en raison du surpoids (Krucik., 2012).

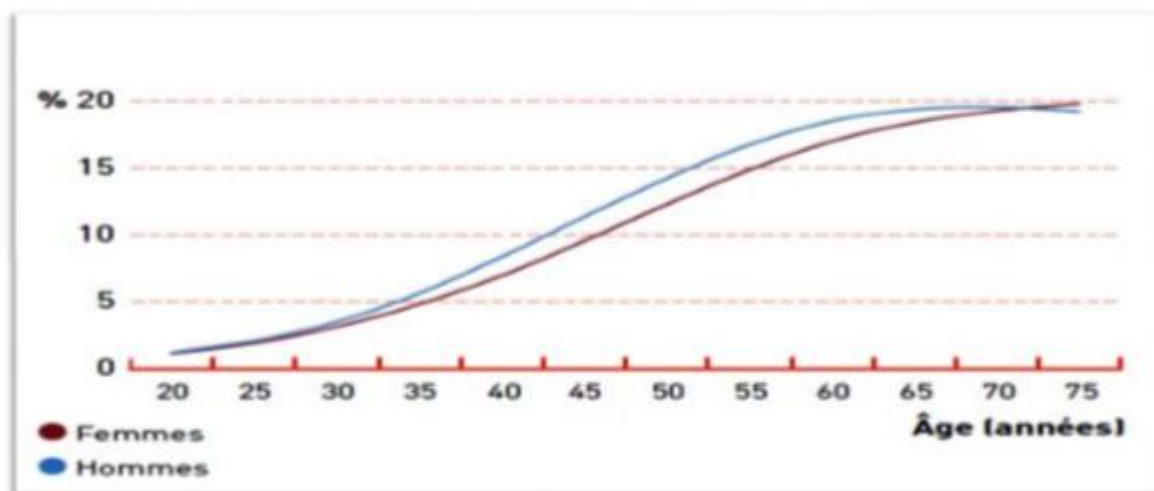


Figure 6 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge (Hirst., 2013).

VIII.3. La glycémie :

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques (Lahreche *et al.*, 2016).

VIII.4. Les facteurs génétiques :

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (Lange., 2014).

VIII.5. Les facteurs environnementaux :

VIII.5.1. L'obésité :

L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) (Ciangura *et al.*, 2016).

La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la hauteur en mètres au carré (OMS., 2016).

Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² définit l'obésité dans les deux sexes pour l'adulte (OMS., 2016).

Tableau 3 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) (Hirst., 2013).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des Problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 - 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 - 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 - 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 - 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>= 40,0	Extrêmement élevé

VIII.5.2. La sédentarité :

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes des patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime + activité physique par rapport aux groupes des patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (Sanz *et al.*, 2010 ; Sylvain., 2004).

VIII.5.3. L'alimentation :

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, donc le régime alimentaire contribue au développement du DNID de deux manières (Charpentier *et al.*, 2016).

- ☞ A travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite.
- ☞ La constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DNID chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité. La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DNID, par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie (Charpentier *et al.*, 2016).

VIII.5.4. Le stress :

Différents stress (infarctus du myocardique, chirurgie, infection, brûlures entendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (STH, catécholamine..) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline (**Charpentier et al., 2016**).

VIII.5.5. Hormones et médicaments :

Plusieurs endocrinopathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques (**Charpentier et al., 2016**).

VIII.5.6. Le tabagisme :

Les personnes atteintes de diabète, notamment de type 2, sont également exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. La combinaison du diabète et du tabagisme accentue le risque de maladies cardiovasculaires et aggrave les complications du diabète telles que la néphropathie ou la rétinopathie. De plus, au cours des dernières décennies, des données scientifiques ont fait leur apparition suggérant un lien entre le tabagisme et le développement du diabète de type 2 (**Ko et Cockram., 2005**). C'est l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'éclosion d'un diabète type2(**Lezoul., 2007**).

L'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sucré sont deux facteurs de risque cardiovasculaire majeur, chacun d'entre eux est une véritable maladie au regard de ses différentes composantes métabolique, neuro-humorale et inflammatoire. L'association de ces deux pathologies est très délétère pour la paroi vasculaire, la relation entre la présence d'une HTA chez le diabétique et l'incidence de la mortalité cardiovasculaire a été bien démontrée dans l'HDS study. L'HTA est un facteur majeur de progression de la rétinopathie et de la néphropathie diabétique, elle accélère également la survenue des complications cardiovasculaires (Nibouche *et al.*, 2016).

I. L'hypertension artérielle :

I.1. La pression artérielle :

La pression artérielle est le reflet de la pression exercée par le sang sur nos artères. Quand le cœur se contracte et éjecte le sang dans le réseau artériel, c'est la pression maximale ou pression artérielle systolique. Quand il se relâche et se remplit à nouveau, c'est la pression minimale ou pression artérielle diastolique. De façon conventionnelle, une pression artérielle au repos supérieure ou égale à 140/90 mm Hg persistante dans le temps est ce qui définit une hypertension artérielle (Al Hamarneh *et al.*, 2017).

I.2. Définition de l'HTA :

L'hypertension artérielle (HTA) a été définie par l'OMS par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg. Cette définition est utilisée par toutes les recommandations. Comme le montre le tableau suivant :

Tableau 4 : la Société Européenne d'Hypertension Artérielle subdivise la pression artérielle en sept niveaux (Bachelet., 2014).

Catégorie	PSA (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Optimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale haute	130-139	85-89
Garde 1	140-159	90-99
Garde 2	160-179	100-109
Garde 3	> 180	> 110
HTA systolique isolée	> 140	< 90

II. Mécanisme de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique :

II.1 DT1 et hypertension :

Dans le diabète de type 1, l'origine de l'HTA est représentée essentiellement par la néphropathie diabétique. Le premier signe de néphropathie incipiens est l'apparition d'une micro albuminurie qui, sans traitement adapté, elle évoluera plus ou moins en protéinurie (détectable avec une bandelette urinaire). Ce stade de la néphropathie s'accompagne alors d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une HTA. Cette HTA est associée à une activation du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) et joue un rôle majeur dans l'accélération de la perte de la fonction rénale. Par conséquent, il est essentiel qu'une fois la micro albuminurie détectée (qui doit être vérifiée chaque année), le SRAA chez les patients atteints de DT1 doit être bloqué immédiatement et la PA doit être contrôlé autant que possible (**Cushman et al., 2015**).

Aussi le patient diabétique de type 1 est généralement confronté à l'hyperglycémie dès le jeune âge (pic d'incidence de la maladie à la puberté). En absence de toute autre pathologie. La pression artérielle est normale au diagnostic et le restera longtemps, sauf si le patient DT1 a hérité, en outre, une prédisposition génétique à l'HTA. La PA ne s'élèvera que tardivement avec l'âge (**Benetos., 2003**).

II.2. DT2 et hypertension :

Environ 80% des patients atteints de diabète de type 2 souffrent également d'hypertension. Grâce à la fonction endocrinienne des cellules adipeuses, le tissu adipeux sécrète des hormones qui stimulent l'activation du SRAA, resserrant ainsi les vaisseaux sanguins artériels (vasoconstriction), augmentant ainsi la pression artérielle (hypertension) (**Dorresteijn et al., 2012**).

L'insulinorésistance associée à l'obésité androïde entraîne chroniquement un hyperinsulinisme par l'hyperactivité sympathique (SNS). **Dorresteijn et al., 2012**).

Cette hyperactivité sympathique favorise l'hypertension par son effet stimulant au niveau cardiaque (augmentation de la fréquence et du débit cardiaque), vasculaire (vasoconstriction) et rénal (augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium) (**Scheen et Krzesinski., 2012**).

II.3. Diabète secondaire a une endocrinopathie :

Une endocrinopathie peut s'accompagner d'une intolérance au glucose ou d'un diabète, ce dernier pouvant être considéré à tort comme un diabète de type 2. Le déséquilibre glycémique peut être la conséquence directe ou indirecte d'un excès d'hormones (Rouiller *et al.*, 2017).

Ces hormones sont également capables d'élever la PA .C'est le cas de l'adrénaline dans le phéochromocytome, de l'aldostérone dans le syndrome de Conn, du cortisol dans le syndrome de Cushing, ou même de l'hormone de croissance dans l'acromégalie. Dans tous les cas, l'exérèse chirurgicale de la tumeur endocrine conduit à l'amélioration (ou la disparition) à la fois du Diabète et de l'HTA (Haller *et al.*, 2011).

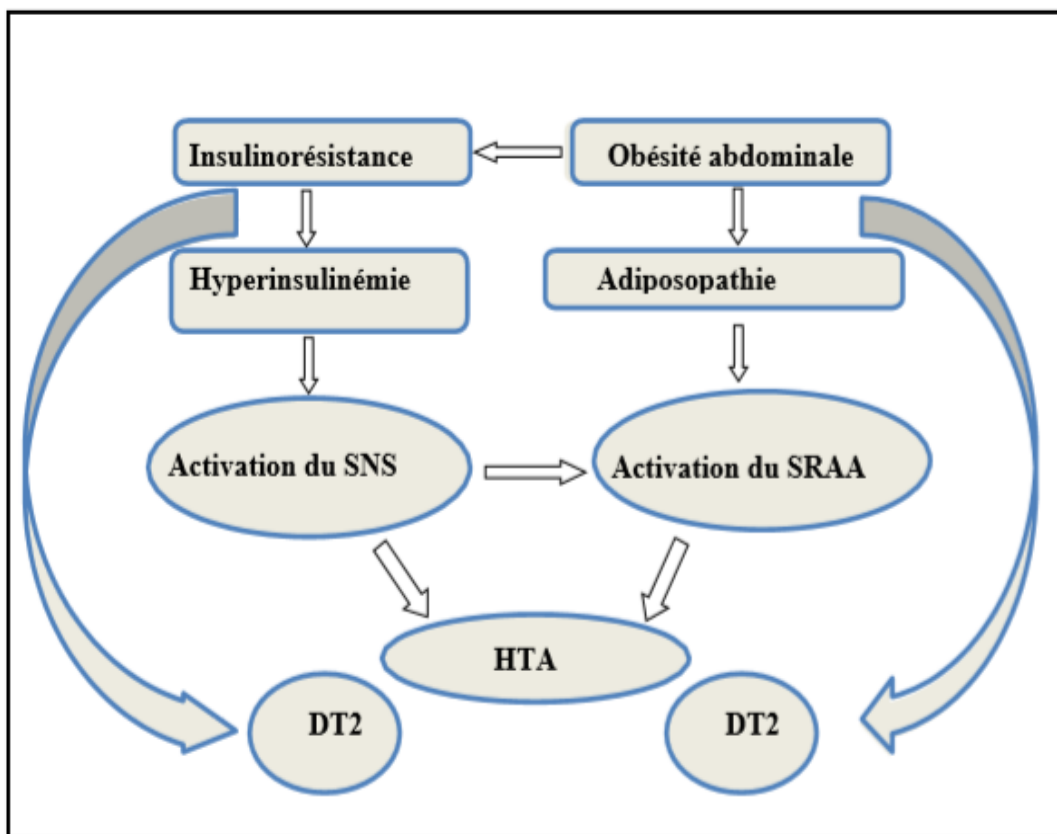


Figure 7 : Implication du SNS et du SRAA dans HTA du patient diabétique de type 2.

III. L'hypertension et les différentes complications chez le sujet diabétique de type 2 :

III.1. Complications chroniques (dégénératives) :

III.1.1. Complications de la micro-angiopathie :

Une atteinte de la microcirculation ou microangiopathie est chez le sujet diabétique. La microangiopathie est une complication particulière de l'hyperglycémie qui apparaît au-dessus du seuil définissant le diabète (glycémie à jeun $\geq 1,26$ g) (Nam., 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 et aussi des nerfs périphériques (Valensi et Cosson., 2006).

A. La rétinopathie diabétique (RD) :

Il s'agit d'une complication oculaire localisée au niveau de la rétine. C'est une atteinte des vaisseaux qui nourrissent la rétine. Notons que cette complication peut exister même si la vue est bonne, il est donc recommandé de faire un examen du fond d'œil une fois par an lors de la consultation ophtalmologique (Codiab., 2015).

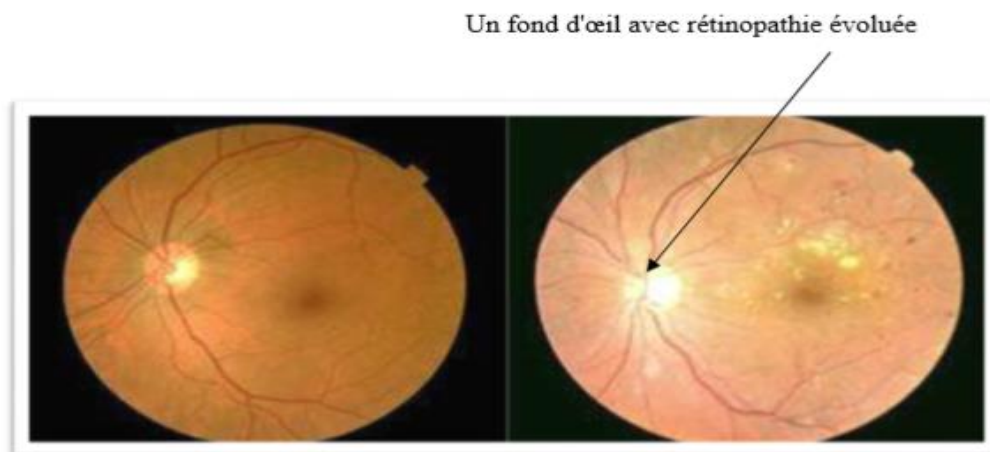


Figure 8 : A gauche, un fond d'œil normal, à droite un fond d'œil avec rétinopathie évoluée (Herbourg., 2013).

B. Neuropathie diabétique (ND) :

Une des complications très fréquentes, caractérisée par une atteinte du système nerveux périphérique. Elle prédomine aux niveaux des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisées. Elle touche aussi bien les diabétiques insulino-dépendants que les diabétiques non insulino-dépendants. Il s'agit d'une atteinte des nerfs périphériques (Herbourg., 2013).

C. Néphropathie diabétique :

La destruction du glomérule, unité de filtration du rein, provoquera dans un premier temps des fuites d'albumine très modérées (microalbuminurie, mesurée en mg / 24 heures), puis plus importante (macroalbuminurie, mesurée en g/24 heures). Il y a secondairement une élévation progressive de l'urée et de la créatinine, aboutissant à l'insuffisance rénale dite terminale, qui nécessite la dialyse ou la transplantation pour assurer la survie. La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde (**Bendaoudi et al., 2017**).

III.1.2. Complications de la macro-angiopathie :

La macro angiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC ischémique qui est 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique) et les membres inférieurs avec l'artérite (**Chahboub., 2015**).

A. L'insuffisance coronaire :

Cette pathologie est présentée par une lésion des artères coronaires entraînant leur obstruction progressive avec comme conséquence une angine de poitrine puis un infarctus du myocarde (**Prudhomme et al., 2011**). Elle représente la cause majeure d'insuffisance cardiaque et de décès (**Blickle., 2011**).

B. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Parmi les AVC, 85 % sont ischémiques, ce risque est plus élevé chez les femmes (**Mechtouff., 2015**). Il est favorisé par l'hyperglycémie et les autres facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie) (**Brue et al., 2008**).

III.2. Complication aiguës :

III.2.1. L'acidocétose diabétique :

Résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline et caractérisée par une perte sévère en eau et électrolytes (**Bendaoudi et al., 2015**). Trois stades se succèdent :

A. La cétose (présence de corps cétoniques dans le sang et les urines).

B. L'acidocétose: cétose entraînant une baisse du pH au-dessous de 7,30 ou un bicarbonate < 15 mmol/L.

C. Le coma acidocétosique : acidocétose avec troubles de la conscience.

III.2.2. Acidose lactique :

C'est une complication qui se manifeste chez les diabétiques traités par la metformine qui bloque l'élimination de l'acide lactique (**Bonnet., 2013**).

III.2.3. Coma hyperosmolaire :

C'est une complication due à une hyperglycémie sévère, en association avec une déshydratation profonde et un os molarité plasmatique très élevée. Il survient habituellement chez des patients âgés porteurs d'un diabète de type 2 (**Makhlouf et al., 2015**).

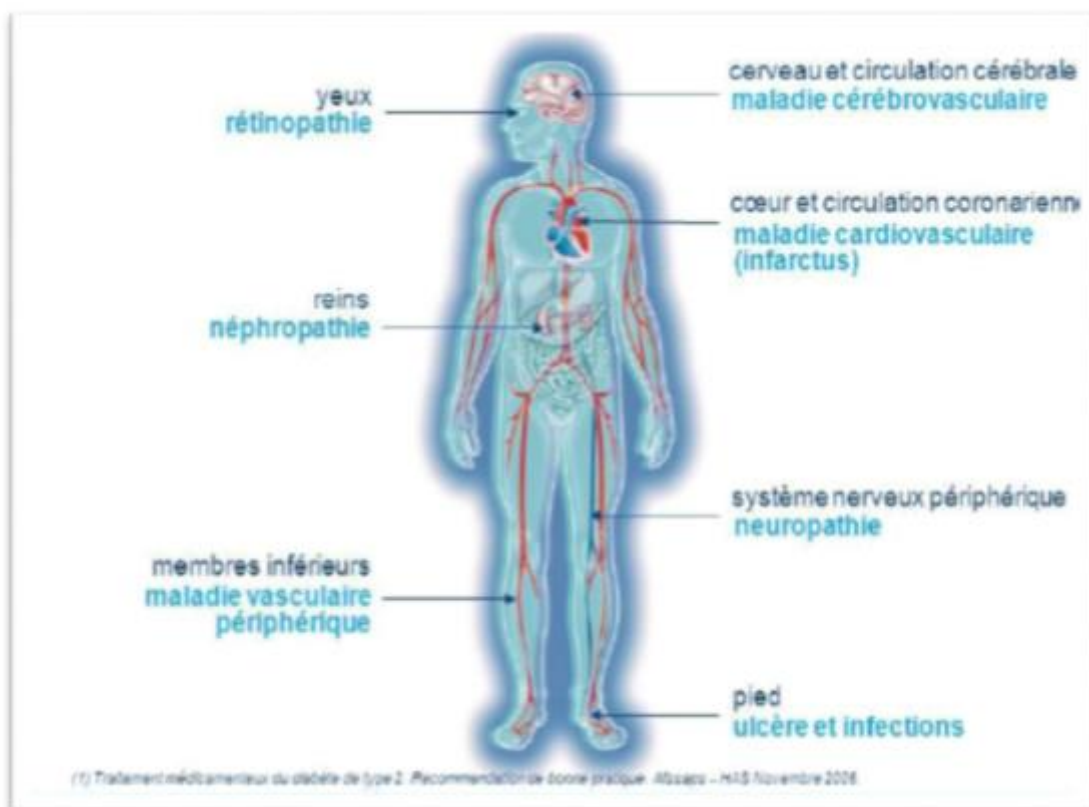


Figure 9 : les principales complications du diabète (**Bendaouidi et al., 2017**).

III.3. Maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires associées au diabète liée à l'hypertension sont notamment l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (crise cardiaque), l'accident vasculaire cérébral (AVC), la maladie artérielle périphérique et l'insuffisance cardiaque congestive. Chez les personnes atteintes de diabète, une hypertension, un taux de cholestérol élevé, une glycémie élevée et d'autres facteurs de risque contribuent à augmenter le risque de complications cardiovasculaires (**Hirst., 2013**).

IV. l'association diabète type2-hypertension artérielle :

Dans 80% des cas, l'hypertension artérielle est associée au diabète de type 2 (DT2), ce qui conduit à un risque élevé de maladie cardiovasculaire associé au diabète de type 2 (**Diyane et al., 2013**). La prise en charge de l'HTA chez le patient diabétique est souvent su optimale. Ont constaté chez le médecin généraliste que seuls 20% des hypertendus diabétiques de type 2 atteignent la cible de 135/84 mmHg (**Schaars et al., 2004**).

IV.1. Hypertension chez un patient diabétique avec syndrome métabolique :

Le patient DT2 hypertendu est à très haut risque CV, en particulier lorsqu'il cumule encore d'autres facteurs de risque comme une dyslipidémie et/ou un tabagisme. Il faut considérer que ce type de patient présente le même risque que le patient coronarien avéré et bénéficier d'une approche globale visant à corriger tous Les facteurs de risque (**Ryden et al., 2007**) .

Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans cette prise en charge et seront complétées par des traitements pharmacologiques spécifiques à titre préventif. La cible tensionnelle dans cette population doit être < 130/80 mm Hg (**Scheen et Krzesinski., 2012**), mais l'atteinte de cet objectif requiert souvent la prescription de plusieurs médicaments antihypertenseurs. La présence d'une insulino-résistance doit faire privilégier un bloqueur du SRAA (effet favorable sur la sensibilité à l'insuline) et, si nécessaire, un antagoniste calcique de type dihydropyridine (effet métabolique neutre) (**Martinez et al., 2011**).

IV.2. Hypertension chez un patient diabétique coronarien :

La principale cause de décès chez les patients atteints de DT2 est la coronaropathie, car on estime qu'environ la moitié d'entre eux mourront d'un infarctus du myocarde (**Ryden et al., 2007**). La prise en charge devra donc être globale et optimisée, en tenant compte des

comorbidités éventuelles mais sans priver le patient d'un médicament efficace, comme une statine et un antiagrégant plaquettaire (**Ryden *et al.*, 2007 ; Scheen *et al.*, 2010**).

Tout patient DT2 hypertendu coronarien devra bénéficier d'un traitement combinant un bloqueur du SRAA et un bêtabloquant, préférentiellement cardio-sélectif (bêta-1 sélectif) ou avec une composante vasodilatatrice (**Rosendorff *et al.*, 2007**).

Cette sous-utilisation des bêtabloquants chez le patient diabétique s'explique, sans doute, par la crainte que les bêtabloquants peuvent précipiter une hypoglycémie alors qu'il s'agit sans doute là d'une manifestation indésirable exceptionnelle chez le patient DT2. Par ailleurs, chez le patient DT2 hypertendu avec une coronaropathie, les cibles tensionnelles ne doivent pas être trop strictes de façon à maintenir une perfusion coronaire suffisante. Il vaut mieux viser des valeurs < 135/85 mm Hg que < 130/80 mm Hg (**Scheen et Krzesinski., 2012**).

IV.3. Hypertension chez un patient diabétique avec insuffisance rénale :

De nombreuses personnes atteintes de diabète développeront une insuffisance rénale qui provoque ou aggrave l'hypertension artérielle. Ce type d'hypertension accélérera la détérioration de la fonction rénale. (**Krzesinski et Weekers., 2005**).

Le trio diabète-HTA-insuffisance rénale représente donc un véritable dilemme thérapeutique pour le praticien. En cas d'insuffisance rénale, les cibles tensionnelles doivent être plus strictes pour limiter la chute de la filtration glomérulaire, avec si possible un objectif < 125/75 mmHg (**Scheen et Krzesinski., 2012**).

Le blocage du SRAA joue un rôle capital, par son action systémique sur la PA et par son effet spécifique sur l'hémodynamique intra-rénale (**Ruggenti *et al.*, 2010**), mais il conviendra de surveiller attentivement la fonction rénale et la kaliémie.

Le double blocage du SRAA, un moment proposé, est de plus en plus remis en question; il ne peut éventuellement s'envisager chez le patient diabétique qu'en cas de protéinurie importante qui résiste à la restriction sodée (couplée si nécessaire à un diurétique) et à une posologie maximale d'un inhibiteur du SRAA (**Schleich *et al.*, 2008**).

I. Définition:

La réaction inflammatoire est un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression. Elle peut relever de nombreuses causes : infectieuses (bactérienne, virale, parasitaire) - immunologiques- tumorales traumatisme physique (intervention chirurgicale, brûlure) - traumatisme chimique (microcristaux) - nécrose tissulaire (**Regnault., 2002**).

II. Physiologie de l'inflammation:

La réaction inflammatoire implique la mise en œuvre de différentes fonctions dans un ordre très précis et l'interaction entre des cellules et des facteurs solubles (**Miossec., 2003**).

Lorsqu'il y a une agression de l'organisme, il apparaît une réponse immunitaire non spécifique se produit immédiatement, qui est liée à la production de macrophages et de médiateurs pro-inflammatoires solubles. Elle induit une modification de la perméabilité vasculaire, une migration des leucocytes vers le site de l'inflammation et leur activation et la production essentiellement hépatique de protéines plasmatiques appelées protéines de la phase aiguë de l'inflammation (**Regnault., 2002**).

III. Les marqueurs de l'inflammation :

Une variété de médiateurs chimiques provenant du plasma ou des cellules déclenchent l'inflammation et se produisent à tous les stades de l'inflammation. Les médiateurs dérivés du plasma existent dans le plasma en tant que précurseurs et doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés. Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (et le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation) soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus (**Rousselet et al., 2005**).

La plupart des médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles. Ils provoquent des réactions en cascade : un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissant de façon synergique ou antagoniste(**Rousselet et al., 2005**).

L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale (**Rousselet et al., 2005**).

III.1. Les cytokines pro inflammatoires :

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires (**Laydyarts *et al.*, 2000**).

Elles sont Synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus varié, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité (**Lacquemant Corinne *et al.*, 2013**).

Les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire:

III.1.1. Le TNF-alpha :

Est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Il est aussi produit par le tissu adipeux mais probablement en faible quantité chez l'homme (**Lacquemant *et al.*, 2013**).

Le TNF-alpha a été largement impliqué comme acteur majeur de la physiopathologie de l'insulinorésistance. (**Hotamisligil *et al.*, 2004**).

Un des principaux mécanismes d'action de cette cytokine passerait par la phosphorylation anormale sur des résidus sérine d'IRS (insulin receptor substrate), empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline (**Bastard *et al.*, 2014**).

III.1.2. L'interleukine-6 :

L'interleukine-6 est une cytokine produite par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes), et également par la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux composé notamment par les macrophages (**Poitou et Clément., 2015**).

Il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux, surtout viscéral, est augmentée en cas d'obésité (**Bastard *et al.*, 2002**)

Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications. L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle qui agit sur de nombreux tissus et cellules (**Lacquemant *et al.*, 2003**).

Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de CRP (**Hillaire et Valla., 2008**).

III.1.3. L'interleukine-1B :

L'interleukine-1B est l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures produites par les monocytes et les macrophages. IL-1B exerce sa fonction biologique en se fixant au récepteur IL-1 de type 1, provoquant alors l'activation de la voie de signalisation IKKB/NFkB et des trois types de MAP kinases: ERK, JNK et p38MAPK (**Lacquemant *et al.*, 2003**).

De récentes études suggèrent que l'IL-1B pourrait être impliquée dans la résistance à l'insuline. En effet, dans une étude cas/contrôle, les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1B détectables et d'IL-6 élevés présentaient un risque accru de développer un diabète de type 2 par comparaison aux individus avec un taux d'IL-1B non détectable (**Spranger *et al.*, 2003**).

De plus, l'expression de l'IL-1B et de son récepteur est augmentée dans le tissu adipeux viscéral, évidence que l'IL-1B diminue le transport de glucose induit par l'insuline dans les adipocytes, principalement en inhibant l'expression d'IRS-1 via la réduction de la quantité d'ARNm d'IRS-1. Cette inhibition est dépendante de la voie d'activation des ERK (**Lacquemant *et al.*, 2013**).

Ainsi, l'IL-1B, sécrétée par les macrophages présents dans le tissu adipeux, peut agir en synergie avec le TNF α et l'IL-6 pour altérer le métabolisme des adipocytes, ce qui est un facteur important dans le développement de la résistance à l'insuline (**Jager *et al.*, 2007**).

III.1.4. Homocystéine :

A. Définition:

L'homocystéine, acide aminé soufré, est le produit de dégradation de la méthionine, acide aminé essentiel apporté par les protéines animales. Son métabolisme est intimement lié aux autres acides aminés soufrés et aux vitamines du groupe B. (**Fletcher., 2000**).

Il fait appel à 3enzymes :

- La cystathionine bêta synthétase (CBS) utilisant comme cofacteur la vitamine B6.
- La méthylène tétrahydrofolate réductase dont le cofacteur est la vitamine B9 (MTHFR).
- La méthionine synthétase dont le cofacteur est la vitamine B12.

B. Voies métaboliques de l'homocystéine :

L'Hcy est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme. Le foie et les reins sont les deux

organes où l'Hcy est principalement catabolisée, ceci se fait à travers l'une des deux voies vitamine-dépendantes (la voie de la reméthylation et la voie de la trans-sulfuration), en plus d'une troisième, non vitamine-dépendante, exclusivement hépatique (**Guilland et Lequeu., 1992**).

C. Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie :

Les hyperhomocystéinémies sont multifactorielles et de causes souvent mal élucidées. Elles résultent le plus souvent d'une interaction entre plusieurs composantes d'ordre environnemental, alimentaire, physiologique, pathologique...

- **Origine génétique :** Il s'agit d'une anomalie autosomique récessive. Le déficit enzymatique le plus commun associé à une élévation modérée de l'homocystéine totale correspond à une mutation du gène de la MTHFR avec un variant thermolabile entraînant une diminution de 50 % de son activité. Il semblerait que la mutation en MTHFR ne s'accompagne d'une hyperhomocystéinémie qu'en cas de faible taux sérique associé d'acide folique (**Selhub *et al.*, 2006**).
- **Déficit nutritionnel :** Le taux des folates sériques, de la vitamine B12 et, à un moindre degré, de la vitamine B6 sont inversement corrélés à l'homocystéine totale. Des déficits vitaminiques entraînent une hyperhomocystéinémie modérée. Environ deux tiers des hyperhomocystéinémies modérées sont dues à des déficits vitaminiques, principalement chez les sujets âgés (**GIRS *et al.*, 2006**).
- **Certains médicaments :** antagonistes des folates (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine), des antagonistes de la vitamine B6 (niacine, isoniazide, théophylline, procarbazine, pénicillamine, contraceptifs oraux), fibrates, hypocholestérolémiants (**Dierhes *et al.*, 2006**).
- **Certaines situations pathologiques :** insuffisance rénale chronique, diabète, hypothyroïdie, et certaines affections plus rares, associées à des déficits vitaminiques : anémie de Biermer, atrophie gastrique, leucémie aigue lymphoblastique, cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas, psoriasis sévère (**Green *et al.*, 2006**).

Quelle que soit la cause, l'hyperhomocystéinémie est corrigée par une supplémentation en acide folique (**El Boucbti *et al.*, 2008**).

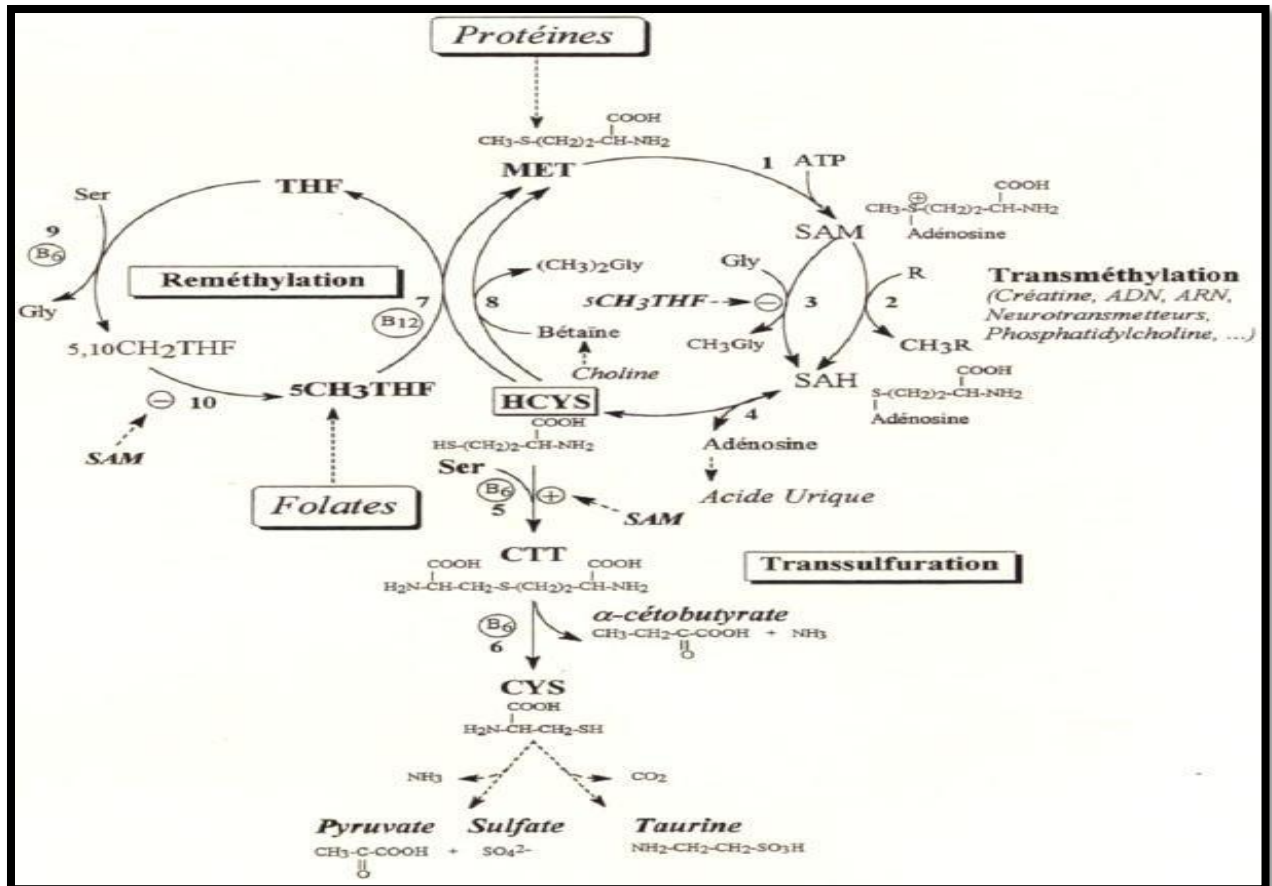


Figure 10 : Métabolisme de l'homocystéine (Durand et al., 1998).

- (1) Activation de la méthionine (MET) par l'ATP sous l'action de la méthionine S adényltransférase;
- (2) Déméthylation de la S-adénylméthionine (SAM) en S adénylhomocystéine (SAH) et méthylation d'un accepteur R en RCH₃;
- (3) Déméthylation alternative catalysée par la glycine N- méthyltransférase qui convertit la glycine (Gly) en sarcosine (CH₃Gly);
- (4) hydrolyse de la SAH en homocystéine (HCYS) et en adénosine par la S adénylhomocystéine hydrolase;
- (5) condensation de la sérine (Ser) avec l'HCYS pour former la cystathionine (CTT) sous l'action de la cystathionine β- synthase dépendante du pyridoxal-5'-phosphate, dérivé de la vitamine B₆;
- (6) conversion de la CTT en cystéine (CYS) et en α-cétobutyrate par la γ-cystathionase dépendante du pyridoxal-5'-phosphate;
- (7) déméthylation du N⁵-méthyltétrahydrofolate (5CH₃THF) en THF et reméthylation de l'HCYS en MET sous l'action de la méthionine synthase dépendante de la formation de méthylcobalamine à partir de cobalamine dérivée de la vitamine B₁₂;
- (8) Dans le foie, reméthylation de l'HCYS par la bétaine- homocystéine méthyltransférase en présence de bétaine issue de la choline;
- (9) synthèse de N⁵, 10- méthylène THF (5,10CH₂THF) à partir du THF associée à la conversion de la Ser en Gly sous l'action de la sérine hydroxyméthyltransférase dépendante du pyridoxal-5'-phosphate;
- (10) réduction du 5,10CH₂THF en 5CH₃THF sous l'action de la N⁵, 10- méthylène tétrahydrofolate réductase.

D. La physiopathologie:

L'homocystéine concourt à l'athérogenèse de par sa capacité à (**Blacher *et al.*, 2005**) :

- ❖ oxyder les LDL L'oxydation des LDL aboutira à la formation des cellules spumeuses à partir des macrophages, participant à la formation du cœur lipidique de la plaque athéromateuse (**Blacher *et al.*, 2005**).
- ❖ induire un état inflammatoire L'homocystéine augmente l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que la « monocyte chemoattractant protein 1 » (MCP-1) qui régule la migration et l'activation des monocytes et macrophages. Elle induit aussi la production de l'interleukine 8 (IL-8), possédant une activité chimio attractante pour les neutrophiles et les lymphocytes T (**Poddar *et al.*, 2001**).
- ❖ induire un état pro coagulant.
- ❖ déréguler le tonus vasculaire (**Picard., 2009**).

III.1.5. La protéine C réactive :

A. Définition :

La CRP hs est un marqueur sensible de l'inflammation qui constitue une composante du processus athérosclerotique, son élévation est considérée comme un facteur prédictif des maladies cardiovasculaires et peut représenter un important précurseur du DT2 et de développement d'un syndrome métabolique (**SFE Marseille 2020 / Annales d'Endocrinologie 81 (2020) 408–456**).

B. Synthèse:

La CRP est produite principalement par le foie lors de la réponse aigue non spécifique à la plupart des formes d'inflammation, d'infection et de dommages tissulaire. Elle est notamment sous le contrôle transcriptionnel de l'interleukine-6 (IL-6) (**Cathy *et al.*, 2008**).

Chez des adultes en bonne santé, la concentration médiane de CRP est de 0.8 mg/L, mais suivant une phase aiguë d'inflammation, les concentrations de CRP peuvent atteindre plus de 500 mg/L (**Bryzgalova., 2007**).

La demi-vie du CRP dans le plasma est d'environ 19 heures et demeure constante indépendamment de l'état de santé, donc le seul déterminant de sa concentration est son taux de synthèse, ce qui reflète alors l'intensité du processus pathologique (**Bryzgalova., 2007**).

C. Rôle biologique:

Les différentes fonctions de la CRP sont :

- $\frac{3}{4}$ de favoriser l'opsonisation indépendamment du complément.
- $\frac{3}{4}$ de se lier à des structures de membranes bactériennes.
- $\frac{3}{4}$ d'augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose (**Laydyarts *et al.*, 2004**).

Elle se lie de façon Ca^{++} dépendante à la phosphocholine présente sur les cellules endommagées et celle présente sur les pathogènes (**Bélanger., 2007**).

En résumé, elle permet la résistance aux infections bactériennes, l'élimination des cellules apoptotiques et nécrotiques, la restauration des tissus lésés et un effet proinflammatoire en favorisant l'activation des macrophages (**Laydyarts *et al.*, 2009**).

En effet, la CRP a un effet inhibiteur sur la fibrinolyse de la coagulation (**Libby et Ridker., 2004**).

III.1.6. Fibrinogène :

C'est une glycoprotéine volumineuse, $\text{PM}=330\text{kDa}$ synthétisée par le foie, sa $1/2$ vie : 3 à 5 jours (**Guezennec et Burguin., 2009**).

Son rôle est dans la coagulation sanguine: Il est aussi appelé facteur I de la coagulation. Il sert de substrat à la thrombine pour former la fibrine qui est au début soluble. Les molécules de fibrine vont se polymériser entre elles, elles forment un réseau qui va emprisonner les globules rouges et former alors un caillot sanguin (**Laydyarts *et al.*, 2000**).

III. 4. Les radicaux libres:

Par définition, Les radicaux libres sont des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, Ils ont une forte tendance à participer dans des réactions en chaîne qui peuvent endommager plusieurs molécules (**Ayaz *et al.*, 2015 ; Li *et al.*, 2015**).

☞ Origines du stress oxydatif:

Le stress oxydant a plusieurs origines. Les principales espèces réactives oxydantes dérivées de l'oxygène et de l'azote peuvent être produites par le métabolisme cellulaire normal tout comme pathologique ou par exposition environnementale. Il peut provenir de l'environnement

comme l'exposition prolongée au soleil, à l'ozone, tabagisme, consommation excessive, contact avec des agents cancérogènes, consommation de médicaments, pollution. Toutes ces situations génèrent un stress oxydant (**Fisher et Bloomer., 2009 ; Pace *et al.*, 2015**).

Le diabète de type 2 lié à l'HTA est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion. L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathogénie du diabète 2. Une augmentation du nombre de protéines de la phase inflammatoire aiguë (protéine C réactive (CRP), d'acide sialique, de cytokines et de chimiokines est retrouvée dans le plasma des patients atteints de diabète de type 2.

Des niveaux élevés d'interleukine 1 β (IL1 β), d'interleukine 6 (IL6) et de CRP sont également prédictifs d'un diabète de type 2 (**Donath *et al.*, 2011**).

I. Contribution de l'inflammation du tissu adipeux dans l'insulinorésistance du diabète de type 2 liée au HTA :

Le DT2 et l'HTA sont associés à une résistance à l'insuline qui induit un risque majeur de complications cardiovasculaires (**Bastard., 2014**).

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline (**Monnier., 2010**).

L'insulinorésistance est liée à des mécanismes complexes mêlant réaction inflammatoire, accumulation d'acides gras, stress oxydant et dysfonction mitochondriale (**Monnier., 2010**).

Longtemps vu comme un tissu inerte, on sait désormais que le tissu adipeux participe à la pathogénèse du diabète. Les adipocytes ont une capacité à produire des adipokines (hormones et cytokines) qui régulent l'utilisation et le stockage des nutriments dans les autres tissus. D'autres adipokines telles que la leptine et l'adiponectine sont considérées comme « anti-diabétogènes » car elles diminuent la synthèse de triglycérides, stimulent l'oxydation du glucose et des lipides et favorisent l'action de l'insuline au niveau du muscle et du foie (**Shoelson *et al.*, 2011**).

La production continue de cytokines augmente leur taux dans la circulation sanguine, et de paire avec l'abondance des AG, les cytokines contribuent au développement d'une insulinorésistance dans le tissu musculaire et hépatique (**Lacquemant *et al.*, 2003**).

Il s'agit du deuxième stade de l'insulinorésistance, et c'est celui qui entraîne une insulinorésistance dans tout l'organisme (**Lacquemant *et al.*, 2003**).

Dans les hépatocytes, les défauts d'oxydation des acides gras entraînent une surcharge métabolique par accumulation d'espèces lipidiques cytosoliques telles que le diacylglycérol (DAG), les céramides et les triglycérides. Ce phénomène peut être attribué à l'augmentation de malonyl-coA, induite par le glucose, qui sert à la fois d'intermédiaire précurseur de novo pour la lipogenèse et qui bloque l'enzyme clé de l'entrée des acides gras, l'acyl coA, dans la mitochondrie et donc leur oxydation. L'augmentation d'insuline inhibe l'expression d'enzyme β oxydatives et ce rôle est maintenu au cours du développement de l'insulinorésistance, alors que son action de suppression de la néoglucogenèse diminue (**Shoelson *et al.*, 2011**).

Dans les cellules du muscle strié squelettique, on observe également une accumulation cytoplasmique de dérivés lipidiques (DAG, céramides) mais l'insulinorésistance au niveau musculaire est principalement liée à des dysfonctions mitochondriales (**Shoelson *et al.*, 2011**).

Des études récentes suggèrent que l'HTA est associée à un état inflammatoire chronique qui pourrait jouer un rôle dans la résistance à l'insuline. La contribution du tissu adipeux à cet état inflammatoire chronique, via la production d'adipokines (augmentation d'IL-6 et de TNF α et diminution d'adiponectine), semble importante (**Poitou et Clément., 2015**).

L'IL-6 joue un rôle majeur dans le processus inflammatoire en induisant la synthèse hépatique de CRP et d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation (**Bastard., 2004**).

Comme le tissu adipeux viscéral produit environ 3 fois plus d'IL-6 que le tissu adipeux sous-cutané, cela pourrait expliquer, au moins en partie, la relation entre l'augmentation spécifique du dépôt adipeux viscéral et le risque de complications cardiovasculaires (**Fried., 2000**).

Le TNF α réduit la synthèse et le stockage des triglycérides (TG) et accroît la lipolyse dans les adipocytes, entraînant une augmentation de libération des acides gras libres (AGL) (**Fève, Bastard., 2017**).

Ainsi, durant la première phase de l'insulinorésistance .les adipocytes sont la cible d'un processus inflammatoire (**Fève, Bastard., 2017**).

II. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type2 liée a l'HTA:

De nombreuses études mettent en évidence une corrélation positive entre l'incidence du diabète de type 2 liée à l'hypertension et l'augmentation du niveau des marqueurs et des médiateurs de l'inflammation (**Pickup., 2004**).

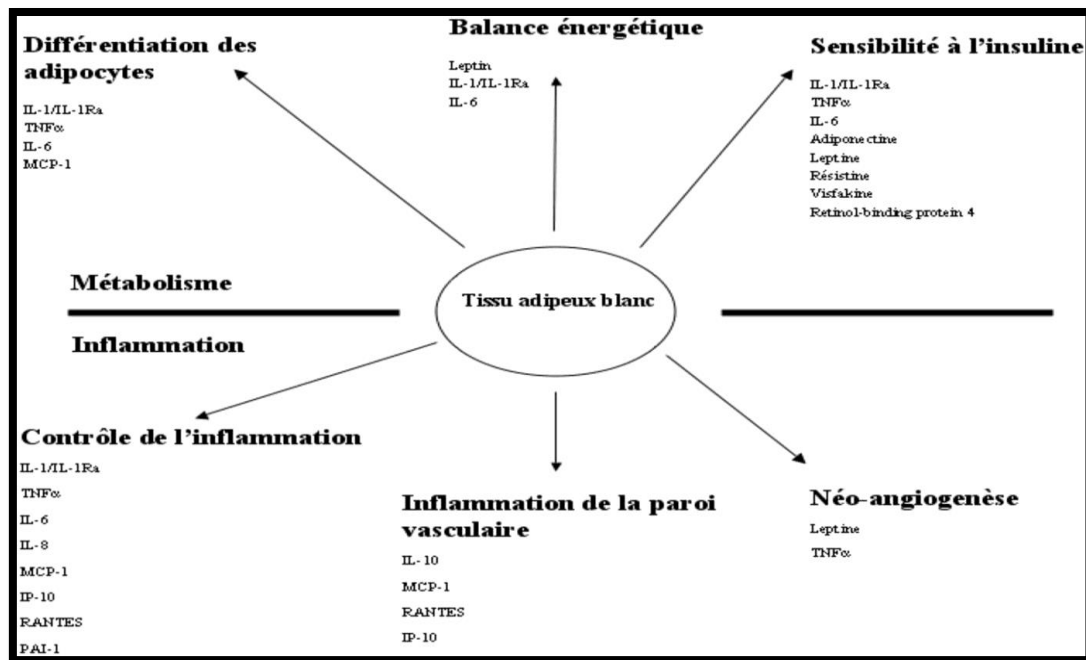


Figure 11 : Le tissu adipeux comme organe sécrétoire (Hotamisligil., 2006).

II.1. Le TNF α :

Le TNF α cytokine pro-inflammatoire principalement sécrétée par les monocytes et les macrophages, exerce de nombreux effets biologiques sur le métabolisme lipidique, la coagulation ou encore la fonction endothéliale. L'activation du récepteur du TNF α entraîne la stimulation de plusieurs voies de signalisation comme celle de NF κ B via IkkB, ou encore celles des MAP kinases JNK et ERK. L'activation de ces kinases en réponse au TNF α active la phosphorylation d'IRS1 (Fève et Bastard., 2007).

Des expériences réalisées in vitro ont démontré qu'en activant IkkB, la stimulation par le TNF α conduit à la phosphorylation de résidus serine de IRS1, ce qui atténue sa capacité à transmettre les événements cellulaires médiés par l'insuline (Hotamisligil *et al.*, 2006).

Les souris déficientes en TNF α ou pour le gène codant son récepteur TNFR1 (Tnfr1) ne développent pas de résistance à l'insuline lorsqu'elles sont confrontées à une alimentation riche en matières grasses ou à l'obésité (Uysal *et al.*, 2002).

Le TNF α peut aussi affecter la signalisation de l'insuline indépendamment d'IRS1. Ainsi, le traitement par TNF α d'adipocytes 3T3-L1 en culture réduit l'expression des gènes du récepteur de l'insuline, de IRS1 et de Glut4, et diminue l'absorption du glucose en réponse à l'insuline (Stephend *et al.*, 2007).

II.2. L'interleukine-6:

L'interleukine-6 est une cytokine produite par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes), et également par la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux composé notamment par les macrophages. Il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux, surtout viscéral, est augmentée en cas d'obésité (**Bastard *et al.*, 2002**).

Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications.

La voie de signalisation de l'IL-6 fait intervenir l'activation des Janus Kinases (JAK), entraînant la phosphorylation des facteurs de transcription STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription) pour modifier l'expression de gènes cibles (**Ihle *et al.*, 2005**).

Il existe des interactions entre les voies de signalisation des cytokines et celles de l'insuline qui conduisent en général à une diminution de la signalisation de l'insuline en présence de cytokines (**Fève et Bastard ; Vidal., 2006**).

Les mécanismes en cause pourraient faire intervenir l'activation de tyrosine phosphatases et l'interaction des SOCS (**Suppressor Of Cytokine Signalling**) avec le récepteur de l'insuline (**Senn *et al.*, 2002**).

En effet, des études ont mis en évidence qu'un taux élevé d'IL-6 inhibe la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes en diminuant la phosphorylation de la tyrosine d'IRS-1 et l'association d'IRS-1 à la sous unité p85 de la Pi3-Kinase. Cet effet négatif de l'IL-6 sur la voie de signalisation du récepteur à l'insuline serait médié par l'activation de SOCS-3 (**Senn *et al.*, 2003**).

II.3. L'interleukine-1B:

L'interleukine-1B est l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures produites par les monocytes et les macrophages. IL-1B exerce sa fonction biologique en se fixant au récepteur IL-1 de type 1, provoquant alors l'activation de la voie de signalisation IKK/NF κ B et des trois types de MAP kinases, ERK, JNK et p38MAPK (**Lacquemant., 2003**).

De récentes études suggèrent que l'IL-1B pourrait être impliquée dans la résistance à l'insuline (**Fève et Jean., 2007**).

En effet, dans une étude cas/contrôle, les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1 β détectables et d'IL-6 élevés présentaient un risque accru de développer un diabète de type 2 par comparaison aux individus avec un taux d'IL-1 β non détectable (**Spranger et al., 2003**).

De plus, l'expression de l'IL-1 β et de son récepteur est augmentée dans le tissu adipeux visceral de patients hypertendus (**Juge et al., 2004**).

En effet, une étude récente met en évidence que l'IL-1 β diminue le transport de glucose induit par l'insuline dans les adipocytes, principalement en inhibant l'expression d'IRS-1 via la réduction de la quantité d'ARNm d'IRS-1. Cette inhibition est dépendante de la voie d'activation des ERK (**Lacquemant., 2003**).

Ainsi, l'IL-1 β , sécrétée par les macrophages présents dans le tissu adipeux, peut agir en synergie avec le TNF- α et l'IL-6 pour altérer le métabolisme des adipocytes, ce qui est un facteur important dans le développement de la résistance à l'insuline (**Jager et al., 2007**).

II.4. Homocystéine associée à l'hypertension et au diabète de type 2 :

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire bien connu, les maladies cardiovasculaires étant la principale explication de l'augmentation de mortalité chez les diabétiques de type 2, indépendamment de leur âge ou leur fonction rénale (**Vangelder et al., 2006**).

L'association de l'homocystéine à l'hypertension peut être due au fait que l'homocystéine induit une constriction artériolaire, un dysfonctionnement rénal suivi d'une insuffisance rénale qui peut provoquer une accumulation de l'homocystéine, et donc contribuer à l'hypertension chez le diabétique. Aussi une augmentation de l'absorption du sodium, avec une augmentation de la rigidité artériolaire. Elle augmente le stress oxydatif, provoquant une lésion oxydative de l'endothélium vasculaire diminuant la vasodilatation par l'oxyde nitrique. Il stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et altère les propriétés élastiques de la paroi vasculaire, entraînant une augmentation de l'hypertension artérielle (**Xu, Wu, Liu, Wang, Yu., 2014**).

II.5. Protéine C réactive dans le diabète de type 2 liée à l'HTA :

Parmi les marqueurs de l'inflammation se trouve la CRP. La CRP est significativement augmentée chez les patients diabétiques hypertendus presque les 2/3 des ces patients sont atteints. La CRP reste non seulement un marqueur de l'inflammation mais aussi, un

indicateur biochimique très important dans le diagnostic des maladies cardiovasculaires et assez intéressant chez les diabétiques hypertendus (**Golden et al., 2014**)

Les sujets diabétiques de type 2 tendent à démontrer des concentrations plus élevées de hsCRP que les sujets non diabétiques et une augmentation de hsCRP chez ces patients est associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (**Schulze et al., 2006**).

II.6. Fibrinogène chez les sujets diabétiques hypertendus :

Le fibrinogène apparaît comme un facteur prédictif indépendant de lésions coronaires chez les patients diabétique hypertendus (**Smith, Fate., 2002**). Ainsi qu'en présence d'une hérédité coronarienne. À l'inverse, un taux élevé de HDL-cholestérol est corrélé avec un taux bas de fibrinogène. D'autres facteurs augmentent le taux de fibrinogène (**Smith, Keen, Stirk, Fate., 2002**). Comme l'âge, le sexe féminin (probablement par le biais de la contraception orale, de la grossesse, de la ménopause ou de la sédentarité), la surcharge pondérale, les conditions socioprofessionnelles défavorisées, le stress ou la saison hivernale ainsi que l'ethnie et la géographie (**Broadhurst ; Kellher., 2000**).

III. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'altération de l'insulinosecrétion :

Mécanismes du déficit insulinosécrétoire :

Le diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules β du pancréas (**Monnier., 2010**). Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la disparition progressive de ces cellules. Les niveaux élevés de cytokines et de chimiokines retrouvés au niveau des îlots des diabétiques de type 2 placent à nouveau l'inflammation au cœur des processus pathogéniques.

Le pancréas endocrine a une remarquable capacité à s'adapter aux conditions de la demande accrue à l'insuline que l'on rencontre dans le diabète de type 2, en augmentant sa masse fonctionnelle (**Ktorza., 2007**).

Cela peut être déclenché par l'hyperglycémie qui provoquerait la production de faibles concentrations de l'IL-1B par les cellules B, suivie par une régulation positive Fas (**Maedler et al., 2006**).

En effet, NF- κ B a été signalé à avoir des effets bénéfiques sur la sécrétion de l'insuline et la prolifération des cellules beta (**Hammar *et al.*, 2005 ; Norlin *et al.*, 2005**).

Si cette réponse devient excessive en raison d'une exposition prolongée ou répétée à des éléments nutritifs, ce processus d'adaptation au départ peut devenir nocif (**Ktorza., 2017**). En outre, IL-1B induit une libération accrue de chimiokines, ce qui conduit au recrutement des macrophages (**Schnetzler *et al.*, 2008**).

Ceux-ci produisent ensuite une grande quantité d'IL-1B et d'autres facteurs cytotoxiques, qui vont ensuite nuire au fonctionnement de la cellule B. Il est important de noter que ces mécanismes peuvent être responsables de la diminution et de l'altération des fonctions B-cellulaires (**Weksler *et al.*, 2008**).

D'autre part, il a été constaté que dans les îlots pancréatiques de patients diabétiques de type 2, l'expression de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 est réduite, et que de fortes concentrations de glucose induisent la production d'IL-1B dans les cellules humaines, conduisant à une diminution de la sécrétion d'insuline, de la prolifération de ces cellules et à une apoptose (**Maedler *et al.*, 2006**).

Une étude concernant des patients diabétiques de type 2 recevant ou non 100 mg d'anakinra (un recombinant humain de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1) en sous-cutané une fois par jour pendant 13 semaines, met en évidence que le blocage de l'IL-1B par l'anakinra améliore la glycémie ainsi que la fonction sécrétrice des cellules B, tout en réduisant les taux de marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et la CRP (**Larsen *et al.*, 2017**).

IV. Diabète de type 2 et hyperproduction de radicaux libres:

Au cours du diabète, et plus particulièrement dans le type 2 lié à un syndrome métabolique, l'hyperglycémie est associée à un stress oxydant lié à une hyperproduction de radicaux libres et ROS (**Chiarelli., 2002**). Le stress oxydant lié à l'hyperglycémie a plusieurs origines :

- Le glucose sous sa forme ène-diol en présence de métaux de transitions donne un radical anionique ène-diol. Le radical ène-diol en réduisant l'oxygène moléculaire libère des radicaux super oxydes ($O_2^{\bullet -}$). De plus, il y a formation concomitante d'un dérivé carbonyle au cours de cette réaction. L'anion super oxyde peut se dismuter en peroxyde d'hydrogène qui en présence de métaux de transitions produit un radical hydroxyle (HO^{\bullet}) très réactif (**Delattre et Bonnefont., 2002**).

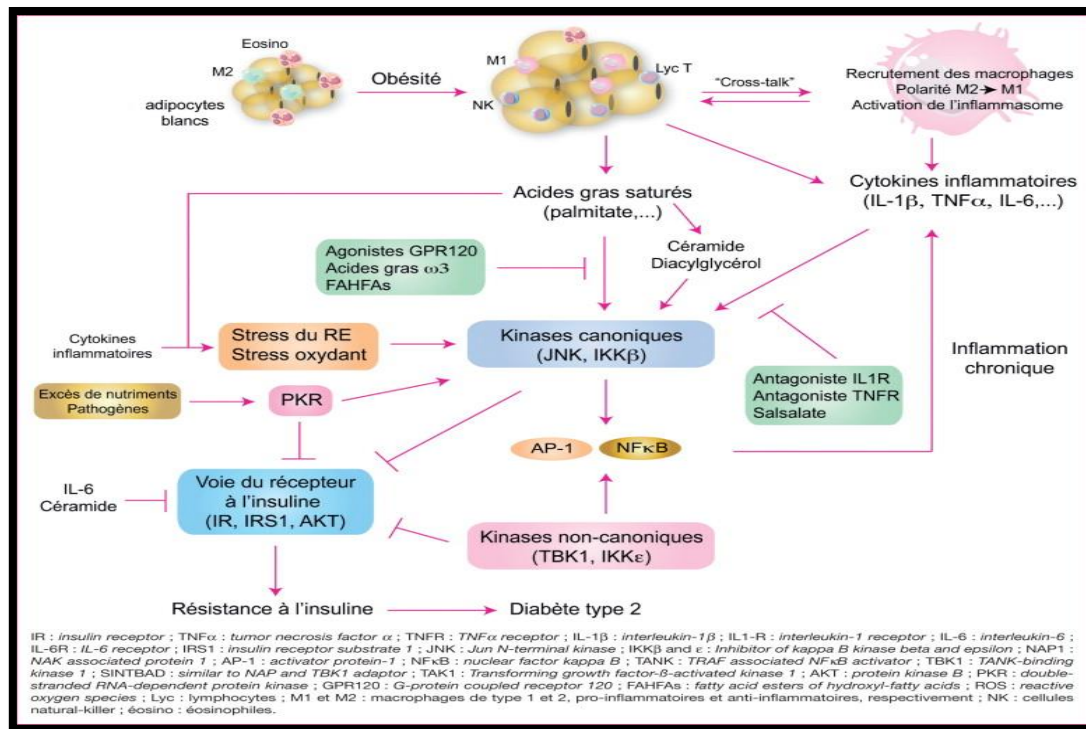


Figure 12 : Inflammation métabolique et insulino-résistance du diabète de type 2 liée au HTA (Kennedy et Kashyap., 2011).

- La glycation des protéines est par elle-même génératrice d'ROS (espèces réactives de l'oxygène). Toutes les étapes de la glycation génèrent des ROS, aussi bien au stade des produits initiaux que des produits intermédiaires et avancés, conduisant à la formation d'aldéhydes réactifs comme le méthylglyoxal (MGO). Les produits d'AMADORI telle que l'hémoglobine glyquée réagissent avec l'oxygène moléculaire pour former de l'ion super oxyde ou du peroxyde d'hydrogène (Gillery., 2006).
- Un déséquilibre de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la NADPH oxydase présente dans les cellules musculaires et endothéliales génère des radicaux super oxydes. Le gradient de proton généré par la chaîne respiratoire mitochondriale est à l'origine de la production de radicaux super oxydes (O $_2^{\bullet -}$). Cette production de radicaux super oxydes se situe au niveau de la NADH déshydrogénase du complexe I et à l'interface entre l'ubiquinone et le complexe III.
- L'hyperglycémie prolongée induit la formation de produits terminaux de glycation. Les AGE stimulent les récepteurs membranaires RAGE situés à la surface des cellules endothéliales et musculaires. L'interaction AGE-RAGE stimule des voies de signalisation comportant les voies des Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) et la voie du

facteur de transcription NFB (Necrosis Factor kappa B) induisant la production de radicaux libres via la stimulation de la NADPH oxydase (**Bonnefont., 2004**).

- L'hyperglycémie induit l'augmentation de la production de sorbitol par la voie des polyols. La production de sorbitol a pour conséquence la baisse de NADPH intracellulaire. En effet, le NADPH est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase pour la synthèse du sorbitol. Le NADPH étant diminué, le glutathion oxydé sera réduit plus faiblement. De plus, le sorbitol est oxydé en fructose avec réduction du NAD⁺ en NADH,H⁺. L'augmentation de la concentration en sorbitol et fructose conduit à un oedème osmotique au niveau oculaire, ce qui explique que la voie des polyols joue un rôle clé dans la cataracte induite par le diabète (**Bonnefont., 2004**). La voie des polyols entraîne la baisse du NADPH ce qui provoque une baisse d'activité de la NO-synthase qui synthétise le NO. Le radical super oxyde induit une baisse du NO en réagissant avec celui-ci et en formant un anion peroxydite très réactif. La baisse de concentration en NO pourrait être à l'origine de phénomènes d'hypertension car le NO est un puissant vasodilatateur. La biodisponibilité du NO est, de plus, diminuée par trois mécanismes (**Bourdon, Blache., 2011**) :

- Diminution d'activité de la NO-synthase, consécutive à la chute du rapport NADPH,H⁺ / NADP⁺ .

- Réaction du NO avec l'anion super oxyde conduisant à la formation de peroxydite, oxydant puissant.

- Piégeage du NO par les AGE.

- L'hyperglycémie induit la synthèse de diacylglycerol conduisant à l'activation de la voie de la protéine kinase C. La protéine kinase C stimule la NADPH oxydase provoquant la production d'espèces actives de l'oxygène (**Bonnefont et Beaudeau., 2004**).

V. Le stress oxydant et l'hypertension artérielle:

Le stress oxydatif peut-être à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle de plusieurs manières:

- En provoquant une baisse de la biodisponibilité du NO qui favorise l'augmentation des résistances périphériques vasculaires, la dysfonction endothéliale, le remodelage vasculaire (accumulation de la matrice protéique et des CMLV, migration,

transformation et prolifération des fibroblastes) et l'adhésion des plaquettes et des leucocytes (**Vaziri, 2018**).

- Les ROS provoquent une oxydation non enzymatique de l'acide arachidonique des lipoprotéines et des phospholipides de la membrane cellulaire, ce qui conduit à la génération des produits vasoconstricteurs pro-inflammatoires (tels que l'isoprostanes) pouvant contribuer à l'augmentation de la pression artérielle et aux complications cardiovasculaires (**Schnackenberg et Wilcox., 2000**).
- Les ROS peuvent augmenter le tonus des CMLV en augmentant la concentration du calcium cytoplasmique ionisé ($[Ca^{2+}]_i$) (**Touyz., 2015**).

L'augmentation du stress oxydatif pourrait jouer un rôle important dans l'élévation de la pression artérielle (**Meng et al., 2003 ; Meng et al., 2002; Tian et al., 2015**) et l'installation de l'HTA dans diverses situations pathologiques comme l'insuffisance rénale chronique (IRC), le diabète et le syndrome métabolique. Elle peut également être associée à l'HTA induite par l'inhibition de la NOS ou par l'Ang II (**Vaziri et al., 1998 ; Vaziri et al., 2015**). Inversement, l'élévation de la pression artérielle provoque un stress oxydatif (**Barton et al., 2001 ; Griendling et al., 2000**). Ces observations suggèrent que le stress oxydatif est impliqué dans un cercle vicieux dans la pathogénèse de l'HTA (**Vaziri., 2015**).

Dans l'hypertension, un excès du stress oxydatif est associé à une production accrue de O_2^- par la NADPH oxydase et représente une dysfonction endothéliale dans le stade précoce de la maladie. L'activation d'enzymes oxydantes, tel que la NADPH-oxydase, et une altération du système d'enzyme antioxydants, comme la SOD, la catalase et la glutathion peroxydase, ce qui conduit à une élévation des teneurs en ERO. La réaction de l' O_2^- avec le NO pour former le $ONOO^-$, a pour conséquence une réduction de la biodisponibilité du NO qui conduit à l'affaiblissement de la faculté de la relaxation l'endothéliale (**Bylund et al., 2010-**

L'angiotensine II (Ang II) est un produit bioactif du système rénine-Angiotensine et est un puissant vasoconstricteur pro-inflammatoire, mitogène, avec une action pro fibrotique. Il agit sur le Ang II récepteur de type 1 (AT1R) qui se trouve dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales (**Haddy et al., 2007**). Il a été démontré que AT1R non seulement active la voie classique de signalisation du récepteur couplé au calcium, mais est également un puissant stimulateur de la voie NADPH-oxydase dépendante (**Nguyen et al., 2013**). Ang II est l'un des principaux régulateurs de la NADPH-oxydase vasculaire qui

produit O_2^- lors d'une stimulation de l'AT1R, ce qui déclenche une cascade de stress oxydatif dans les cellules.

VI. Association diabète-HTA et stress oxydatif :

En gros Les ERO générés par l'hyperglycémie sont impliqués dans les complications micro vasculaires et macro vasculaires chez les patients diabétiques. La dysfonction endothéliale a été démontrée chez les diabétiques (type 1 et/ou type 2). L'oxydation du glucose est considéré comme une source principale de production de ERO chez le diabétique suivie de la glycation et l'activation de la protéine kinase C (**Maritim *et al.*, 2003 ; Wiernsperger., 2003**).

Et enfin Dans l'hypertension, un excès du stress oxydatif est associé à une production accrue de O_2^- par la NADPH oxydase et représente une dysfonction endothéliale dans le stade précoce de la maladie (**Haddy *et al.*, 2007**). l'activation d'enzymes oxydantes, tel que la NADPH-oxydase, et une altération du système d'enzyme antioxydants, comme la SOD, la catalase et la glutathion peroxydase, ce qui conduit à une élévation des teneurs en ERO (**Olukman *et al.*, 2010; Guzik *et al.*, 2006**). La réaction de l' O_2^- avec le NO pour former le $ONOO^-$, a pour conséquence une réduction de la biodisponibilité du NO qui conduit à l'affaiblissement de la faculté de la relaxation l'endothéliale (**Bylund *et al.*, 2010**).

L'angiotensine II (Ang II) est un produit bioactif du système rénine-Angiotensine et est un puissant vasoconstricteur pro-inflammatoire, mitogène, avec une action profibrotique. Il agit sur le Ang II récepteur de type 1 (AT1R) qui se trouve dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales (**Higuchi *et al.*, 2007**). Il a été démontré que AT1R non seulement active la voie classique de signalisation du récepteur couplé au calcium, mais est également un puissant stimulateur de la voie NADPH-oxydase dépendante (**Nguyen *et al.*, 2013**). Ang II est l'un des principaux régulateurs de la NADPH-oxydase vasculaire qui produit O_2^- lors d'une stimulation de l'AT1R, ce qui déclenche une cascade de stress oxydatif dans les cellules. (**kheladi., 2019**)

➤ Altération des défenses anti-oxydantes :

L'effet de la production accrue de ROS est potentialisé par la réduction des défenses antioxydants. Une diminution des défenses antioxydants enzymatiques (GPx, SOD, catalase...) ou non enzymatiques comme le GSH ou la vit E peut conduire à l'apparition d'un stress oxydant dans les tissus. De nombreuses études, chez des patients diabétiques de type 2 ont montré une diminution significative de la capacité antioxydants dans le plasma (**Maritim**

et al., 2013). Si la glycation des enzymes pourrait être en partie responsable de la diminution de l'activité antioxydant, l'augmentation suggère plutôt un mécanisme compensatoire des cellules en réponse à la production excessive de radicaux libres.

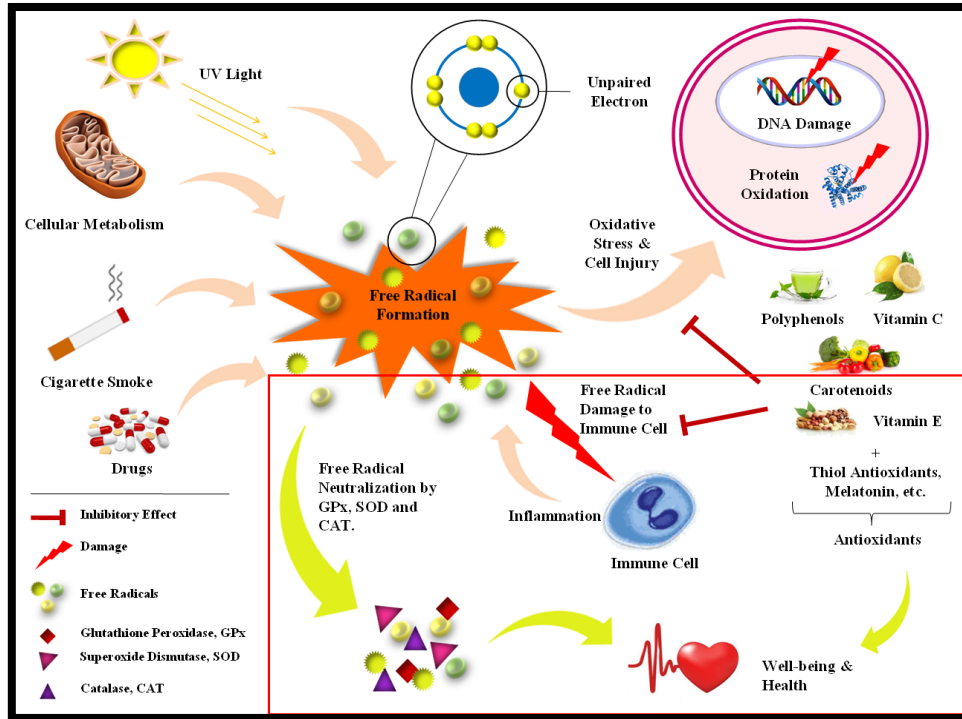


Figure 13 : Effets délétères des radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants (Aslani et Ghobadi., 2016).

Analyse des articles

Article 1: study of hyperhomocysteinemia parameters and type 2 diabetes

CISSE F1, DIALLO F1, DIATTA A2, NDIAYE A1, SAMBA A1, THIAM S1, SARR GNI, SALL NDI, TOURE M. Rev. CAMES SANTE Vol.3, N° 1, Juillet 2015

Objectif de la recherche : Le but de cette étude est donc d'estimer les taux plasmatiques d'homocystéine dans une population diabétiques de type 2 afin de rechercher une éventuelle hyperhomocystéinémie qui pourrait causer des maladies cardio-vasculaire a ces derniers.

Matériels et Méthodes :

- **Population étudiée :** Notre étude a porté sur 85 sujets âgés de 30 à 70 ans dont 40 diabétiques de type 2 et 45 témoins.
- Ces sujets ont bénéficié chacun d'un prélèvement sanguin veineux recueilli sur un tube contenant du fluorure de sodium pour le dosage de la glycémie et un tube sec pour le dosage des autres paramètres biologiques incluant la créatinine, le bilan lipidique et l'homocystéine. L'homocystéine a été dosée par la méthode FPIA et les autres paramètres biochimiques par des méthodes enzymatiques.

Résultats :

- Nous avons constaté que le taux d'homocystéine des patients diabétiques ($15,42 \mu\text{mol} / \text{l} \pm 4,06$) était significativement plus élevé que celui du groupe témoin ($11,43 \mu\text{mol} / \text{l} \pm 3,74$).
- Enfin nous avons étudié la distribution des taux d'homocystéine en fonction de l'âge et du sexe. Nos résultats montrent que le taux d'homocystéine dans les deux groupes augmente avec l'âge et est plus prononcé chez les patients diabétiques, des concentrations plasmatiques d'homocystéine variables en fonction du sexe mais avec une distribution différente selon la population : supérieures chez les hommes dans la population témoin alors que l'inverse est observé chez les diabétiques.

Article 2 : Chronic subclinical inflammation and insulin resistance in non-insulin dependent diabetics.

Z. Aouni a,* , M. Oudi a , H. Ourtani b, C. Mazigha , O. Essaies b, B. Nsiri c , B. Zidi b, S. Machghoul a. DOI : 10.1016/j.immbio.2008.07.012

Objectif de la recherche : le but est d'évaluer l'inflammation chronique subclinique par le dosage de la protéine C réactive ultra sensible (CRP_{us}) et étudier la relation entre l'inflammation et le syndrome d'insulinorésistance chez les patients diabétiques de type 2.

Matériels et méthodes :

- **Population étudiée :** Notre étude a porté sur une population de 100 patients répartis en deux groupes.
- Un groupe témoin de 30 sujets apparemment sains et dont l'examen clinique et biologique exclu toute pathologie inflammatoire. et un groupe de 70 sujets diabétiques non insulino-dépendants qui a été subdivisé en diabétiques insulinosensibles (n = 42) et diabétiques insulinorésistants (n = 28). L'insulinorésistance a été évaluée par le calcul de l'index de homeostasis model assessment (HOMA). La CRP_{us} a été dosée par une technique immunonéphélométrique.

Résultat : L'analyse de nos résultats a montré que, par rapport au groupe témoin, la valeur de la CRP des patients diabétiques était significativement augmentée ($3,52 \pm 1,49$ mg / l vs $1,25 \pm 0,78$ mg / l, $p < 0,001$). Chez la population diabétique, la CRP est corrélée à l'insulinémie et à l'indice de masse corporelle. Les valeurs de la CRP sont significativement plus élevées chez les diabétiques insulinorésistants par rapport aux diabétiques insulinosensibles ($p = 0,02$).

Article 3: Oxidative stress parameters in type 2 diabetes, in a population from the extreme west of Algeria

Dennouni Medjati, N., & Dali-Sahi, M. (2015). *P132, 41, A66*. DOI : 10.1016/s1262-3636(15)30245-7

Objectif de la recherche : La présente étude, cas témoins a pour but de vérifier les niveaux de concentrations plasmatiques du malondialdéhyde (MDA), de la glutathion peroxydase (GPx), de la superoxyde dismutase (SOD) et de l'acide urique comme reflet de stress oxydant chez les diabétiques, et d'évaluer leur implication comme biomarqueurs du stress oxydatif dans le diabète de type 2. Par ailleurs, la glycémie et l'hémoglobine glyquée ont été analysées afin de rechercher une éventuelle corrélation entre ces paramètres et ceux du stress oxydant.

Matériel et méthodes :

- **Population étudiée :** L'étude a porté sur 33 sujets atteints de diabète de type 2 et 32 sujets témoins sans aucune pathologie.
- La détermination du superoxyde dismutase a été faite par une méthode enzymatique colorimétrique à la xanthine oxydase. La glutathion peroxydase érythrocytaire a été déterminée par la méthode de Gunzler et al (1974). Le malondialdéhyde a été déterminé par fluorimétrie et l'acide urique par la technique enzymatique directe à l'uricase-peroxydase. La glycémie est dosée par automate Beckman CX7® et l'hémoglobine glyquée (HbA1C) par une technique immuno-turbidimétrique.

Résultats : Cette évaluation a montré que par rapport au groupe témoin, la GPx et la SOD des patients diabétiques étaient significativement réduites, tandis que la MDA et l'acide urique étaient significativement augmentés. Seule la glycémie est corrélée positivement et significativement aux taux de MDA chez les diabétiques.

Article 4: Correlation between the plasma fibrinogen concentration and coronary heart disease severity in Moroccan patients with type 2 diabetes. Prospective study

Kotbi, S., Mjabber, A., Chadli, A., El Hammiri, A., El Aziz, S., Oukkache, B., Kabine, M. (2016). DOI : 10.1016/j.ando.2015.02.004

Objectif de la recherche : Le but consiste à montrer la relation entre les taux plasmatiques du fibrinogène (Fib) ainsi que la sévérité de l'atteinte coronarienne chez les patients diabétiques de type 2 (DT2).

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective analytique menée à l'Hôpital Ibn Rochd de Casablanca, intéressant un échantillon de 120 sujets répartis en quatre groupes : 30 patients coronariens non diabétiques (G1), 30 patients DT2 coronariens (G2), 30 patients DT2 non coronariens (G3) et 30 témoins non diabétiques non coronariens (G4).

Résultats :

- L'âge moyen est de $59,58 \pm 7,88$ ans, le sexe féminin prédomine avec 52,5 %. Le débit de la Fib dans le G1 uiest de $3,46 \text{ g / l} \pm 0,86$, G2 est de $3,73 \text{ g / l} \pm 1,11$, G3 est de $3,06 \text{ g / l} \pm 0,98$ et le G4 est de $2,46 \text{ g / l} \pm 0,51$ ($p = 0,001$). Il y avait une corrélation positive entre les taux de Fib et l'hyperglycémie ($p = 0,001$), mais n'avait rien à voir avec les paramètres lipidiques, à l'exception du LDL-c dans le G3 ($p = 0,03$).

- Dans tous les cas, les taux de fibrinogène augmentaient avec un risque cardiovasculaire accru ($p = 0,0001$); il y avait également une corrélation significative entre l'incidence de la fibrose kystique et la sévérité secondaire clinique et para-clinique de la maladie coronarienne ($p = 0,005$) ($p = 0,0001$).
- En gros, dans notre étude, le niveau de fibrinogène était positivement et significativement corrélé à la gravité de la maladie coronarienne.

Article 5: Multi-parametric biochemical analysis revealing increased homocysteinemia and NT-ProBNP in hypertensive patients in Bamako, Mali

Pan Afr Med J. 2020; 35: 10. Published online 2020 jan 13. French. DOI : [10.11604/pamj.2020.35.10.18821](https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.10.18821)

Objectif de la recherche : Le but de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'homocystéinémie chez une population hypertendus à Bamako (Mali). Et d'étudier l'existence éventuelle d'association entre l'homocystéine et certains paramètres cliniques et biologiques de cette population.

Matériel et méthodes :

- **Population étudiée :** c'est une étude cas-témoin, stratifiée en fonction du sexe, portant sur 72 participants dont 36 hypertendus et 36 contrôles.
- 22 paramètres biochimiques plasmatiques ont été mesurés et analysés par des tests univariés et multivariés :
 - ☞ **Analyse de l'homocystéine par spectrométrie de masse en tandem:** L'analyse nécessitait un prétraitement de l'échantillon biologique (plasma) par simple précipitation des protéines à l'éthanol, suivi d'une centrifugation. Cinq microlitres du surnageant additionnés à une quantité fixe de d'Hcy-d4 ont alors été injectés sur une colonne C 18 en phase inverse (Supelcosil™, 3 μ m, LxI.D.3,3 cm x 4,6mm. couplée à un spectromètre de masse quadripolaire API 3000 Applied Biosystems® équipé d'une source d'ionisation electrospray (TurboR IonSpray).
 - ☞ **Analyses statistiques univariées:** le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon a été utilisé pour comparer les médianes des variables quantitatives tandis que les tests de χ^2 ou le test exact de Fisher, selon les effectifs, ont été utilisés pour les variables qualitatives. Les différences ont été considérées comme significatives si la

probabilité (p) de la différence observée sous l'hypothèse nulle était inférieure ou égale à 0,05 ($p \leq 0,05$).

☞ **Analyses statistiques multivariées:** l'analyse multivariée utilisée est basée sur les méthodes de projection de type non supervisée (analyse en composantes principales ou PCA) et supervisée (moindres carrés partiels associés à l'analyse discriminante ou OPLS-DA). La PCA permet la détection du groupe d'échantillons similaires et des individus ayant des valeurs aberrantes (*outliers*). OPLS-DA a ensuite été appliqué pour maximiser les variations entre les groupes hypertendus et témoins, afin de déterminer l'existence d'une variable latente discriminant les groupes comparés ainsi que les paramètres contribuant à cette variation.

Résultats : Une hyperhomocystéinémie a été retrouvée chez 55,6% des femmes ($p = 0,03$) et 100% des hommes ($p = 0,007$) hypertendus. Le N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-Pro-BNP) était également augmenté chez 16,7% des femmes ($VIP > 1$ dans le modèle multivarié) et des hommes hypertendus ($p = 0,00006$). Un bon modèle multivarié prédictif (OPLS-DA) n'a été obtenu que chez les femmes hypertendues, $Q2_{cum} = 0,73$, démontrant ainsi un dimorphisme sexuel significatif associé à l'hypertension. Ce modèle impliquait huit paramètres dont la concentration plasmatique était modifiée (homocystéine, NT-Pro-BNP, potassium, urée, glycémie, sodium, chlore et protéines totales).

Discussion des résultats

Article 1 :

- Des niveaux élevés d'homocystéine chez les patients diabétiques peuvent les exposer à un risque de maladie cardiovasculaire. En effet certaines études ont démontrés la relation entre l'hyperhomocystéinémie et la survenue de complications cardio-vasculaires chez le diabétique, elle est significativement corrélée à l'incidence de la coronaropathie chez les diabétiques de type 2.
- D'autres travaux ont montré que l'hyperhomocystéinémie et le diabète ont un effet synergique dans le développement de l'athérosclérose.
- L'hyperhomocystéinémie au cours du diabète pourrait favoriser l'athérombose d'une part en accélérant directement les effets cytotoxiques du glucose et d'autre part en augmentant le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie sur les cellules endothéliales. Toutes ces données indiquent que l'homocystéine doit être prise en compte lors de la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2.

Article 2 :

- Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont montrés que des élévations modérées de la CRP même dans les limites des valeurs habituelles peuvent représenter un important précurseur du diabète de type 2 et de développement d'un syndrome métabolique.
- Il a récemment été rapporté que même une augmentation modérée de la valeur de la CRP reflète la présence d'un état inflammatoire comme un facteur prédictif du développement du diabète de type 2.
- Dans ce contexte, une étude menée a montré une relation significative entre les taux de CRP et de fibrinogène, d'une part, et le développement du diabète de type 2, d'autre part, rapportent, dans une étude menée sur 737 sujets de sexe féminin, que la CRP représente un bon marqueur indépendant et prédictif du diabète de type 2. Cette relation entre CRP et diabète est comparable à l'association entre CRP et maladies cardiovasculaires.
- La relation entre la CRP et l'insulinorésistance peut être expliquée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF et l'IL6) à partir du tissu adipeux, qui sont responsables du contrôle de la synthèse de la CRP dans le foie. En effet, l'administration de l'IL6 recombinante humaine induit une hyperglycémie et une hyperinsulinémie

compensatrice : deux marqueurs biologiques de l'insulinorésistance .Le TNF peut jouer un rôle indirect dans l'insulinorésistance par l'augmentation de l'oxydation des acides gras libres et la stimulation des hormones de contre régulation de l'insuline. Il peut agir directement en exerçant un effet inhibiteur sur le transport du glucose ou en agissant sur les récepteurs à l'insuline au niveau du tissu adipeux et du muscle squelettique favorisant ainsi l'insulinorésistance associée à l'obésité et au diabète de type 2.

Article 3 :

Le diabète de type 2 s'accompagne d'une forte baisse des capacités de défense anti oxydantes et d'une augmentation de la peroxydation lipidique, reflétant un état de stress oxydatif profond. Ces résultats confortent l'hypothèse de l'implication du stress oxydant dans la souvenue du diabète et ses complications.

Article 4 :

Il a été démontré que le fibrinogène est associé à la gravité clinique et para-clinique de la maladie coronarienne et des maladies cardiovasculaires. De plus, la corrélation entre le fibrinogène et les lipoprotéines de basse densité (LDL) était significative chez les patients atteints de DT2, qui présentaient une concentration plasmatique de fibrinogène plus élevée que dans le groupe témoin. Ces résultats nous amènent à conclure que le fibrinogène peut être considéré comme un facteur pronostique ou grave de maladie coronarienne chez les patients diabétiques marocains de type 2.

Article 5 :

- Nous avons observé une augmentation significative de l'homocystéine dans les deux sexes. Si l'association entre des taux élevés d'homocystéine et l'augmentation du risque de maladies coronariennes et du risque d'ischémie cérébrale est étudiée depuis de nombreuses années, le concept d'une plus forte prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les hypertendus dans certaines populations commence à apparaître. L'explication de cette association reste hypothétique. L'hyperhomocystéinémie peut favoriser ou accélérer le développement de l'hypertension grâce à ses effets néfastes sur la paroi des vaisseaux sanguins (stress oxydatif, inhibition de la croissance des cellules endothéliales, etc.).
- Quel que soit le mécanisme utilisé, la présence de cette hyperhomocystéinémie augmente le risque cardiovasculaire associé à l'hypertension artérielle et mérite donc un traitement chez ces patients. Une série de facteurs génétiques, nutritionnels et liés au

mode de vie (tabagisme) sont susceptibles d'entraîner une augmentation de la concentration plasmatique en homocystéine.

- Notre étude montre que la sédentarité, l'obésité ont aussi un lien direct avec l'HTA. Tous ces facteurs de risques sont potentiellement modifiables et devraient faire partie de la stratégie de prise en charge et de prévention de l'HTA.

Conclusion

La pathogénèse de l'hypertension chez les patients diabétiques est complexe, impliquant une variété de facteurs biologiques et environnementaux et une susceptibilité génétique. Par conséquent, l'hypertension chez les patients diabétiques présente des problèmes et des risques de complications plus importants.

Au vue de ces résultats, et une exclusion de tout patient présentant une pathologie inflammatoire aigue et/ou infectieuses, notre étude supporte le concept de la contribution de l'inflammation à bas bruit et chronique, dans la physiopathologie du HTA liée au diabète de type 2 et suggèrent en outre, un rôle de l'homocysteine, stress oxydatif, fibrinogène et la CRP, via les cytokines pro inflammatoires, telles que l'IL6, l'IL1beta et le TNF- alpha, dans l'activation des voies de signalisation de l'inflammation, surtout en cas de surpoids ou d'obésité.

Les articles analysés ne permettent pas de conclure à un rôle clef des médiateurs pro inflammatoire dans les mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 liée à l'HTA. Il est indéniable que l'élucidation de ces phénomènes doit déboucher sur une meilleure compréhension de l'implication des voies de signalisation de l'inflammation dans le diabète de type 2.

L'étude des mécanismes par lesquels les médiateurs pro inflammatoires, exercent leurs effets délétères sur le contrôle et le maintien de l'homéostasie glucidique, s'inscrit dans le but de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique, avec l'accent sur la modulation de la voie de l'inflammation, comme une cible potentielle pour la thérapie du diabète liée à l'hypertension artérielle et dès lors de contrer les effets diabétogènes et athérogènes de ces médiateurs inflammatoires et les conséquence néfastes du mode alimentaire occidental

La prévention primaire du diabète de type 2 liée au HTA passe par : La correction des « erreurs » liée aux habitudes de vie : de meilleur choix qualitatif et quantitatif des aliments et retour à la pratique d'une activité physique régulière. La prévention des complications macro angiopathiques et micro angiopathiques, par le dépistage précoce de la maladie, et par une correction immédiate et méticuleuse de l'hyperglycémie et des facteurs de risque vasculaire associés. Cette démarche rationnelle est nécessaire si l'on veut inverser l'évolution vers la flambée de complications coronaires et vasculaires que sous-tend l'épidémie annoncée du diabète de type 2.

Références bibliographiques

A :

ABDESSELAM A ; BENDAOU DI R., 2017- Dosage des minéraux chez des rats diabétiques recevant un régime supplémenté en microalgue verte (spiruline). Université de TLEMCEM. Diplôme de MASTER en Biologie << Physiopathologie cellulaire >>. P04.

AHRECHE I ; CHIHA K., 2016 - Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie. P1-2-7-8-9-10-19-53-54

Al Hamarneh Y, Hemmelgarn B, Hassan I, Jones C, Tsuyuki R (2017). The Effectiveness of Pharmacist Interventions on Cardiovascular Risk in Adult Patients with Type 2 Diabetes: The Multicentre Randomized Controlled RxEACH Trial. Canadian Journal of Diabetes, S1499-2671(17), 30332-30335

AWIPH. (2013). Le diabète. P02.

Azzegag Samira (2018). « Diabète: hausse inquiétante du taux de prévalence en Algérie ».

B :

Balduyck M (2014). Régulation de la glycémie et exploration biologique du diabète : Diagnostic et surveillance biologique du diabète. Cours faculté de pharmacie, Université de Lille

Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, et al. (2015) Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab; 87 : 2084-9.

Bastard J. P., Bernard Hainque, (2002). Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. Sang Thrombose Vaisseaux. 7(6); 365-74

Barton, M., Vos, I., Shaw, S., Boer, P., D'Uscio, L.V., Grone, H.J., Rabelink, T.J., Lattmann, T., Moreau, P., Luscher, T.F. 2000. Dysfunctional renal nitric oxide synthase as a determinant of salt-sensitive hypertension: mechanisms of renal artery endothelial dysfunction and role of endothelin for vascular hypertrophy and Glomerulosclerosis. J. Am. Soc. Nephrol. 11(11): 835-845

BEN ABDELAZIZ A ; THABET H ; SOLTANE K., 2007 - Connaissances des patients diabétiques de type 2 sur leur maladie à Sousse (Tunisie). La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, Vol. 13, n°3, P506.

Benetos A (2003).Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. J Hypertens, 2003, 21, 2005-2007

Bessereau J., Jacquin L., Toesca R., Michelet P. (2011). Hypoglycémie, chapitre 35. In Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M. et al. (2001). Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 345: 13591367

Bessire, N. (2018). Acidocétose diabétique et grossesse

- Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux J-L, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. [Diabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts]. *Ann Pharm Fr* 2004; 62: 147–57
- BONNET F., 2013 - Diabète de type 2 : données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques. *Diabète : ce que le cardiologue doit savoir*, vol.296, n°1, P11
- Boudiba, A., & Mimouni-Zerguini, S. (2018). Améliorer la prévention.
- Bourdon E, Blache D. The importance of proteins in defense against oxidation. *Antioxid Redox Signal* 2011; 3: 293–311.
- BOURIES T., 2012 – Prise en charge Thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'heure. Faculté Mixte De Médecine Et De Pharmacie De Rouen. Thèse pour Doctorat en Médecine. P35
- Blickle J.F. (2014). Diabète. *Nutrition clinique pratique*. 2ème édition, Elsevier Masson SAS. 189-206.
- Broadhurst P., Kellher C., Hughes L., Imeson J.D., Raftery F.B. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 2000 ; 85 : 169-73
- Bylund J., Brown KL., Movitz C., Dahlgren C & Karlsson A. (2010). Intracellular generation of superoxide by the phagocyte NADPH oxidase: how, where, and what for?. *Free Radic Biol Med.* 49 (12): 1834–1845
- Burnier M & Brunner HR. (2000). Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 355 (9204): 637–645.
- Bryzgalova, G., H. Gao, B. Ahren, J. R. Zierath, D. Galuska, T. L. Steiler, K. Dahlman-Wright, S. Nilsson, J. A. Gustafsson, S. Efendic and A. Khan (2007). "Evidence that oestrogen receptor alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver." *Diabetologia* 49(3): 588-597

C :

- Cathy C. Lee, MD, MS; and Simin Liu, MD, ScD.,(2008). Role of Inflammatory Cytokines in Type 2 diabetes. *Rev. D'endocrin.* 310-268-4110.
- Charpentier, G., & Halimi, S. (2008). O46 Après échec d'une bithérapie par metformine et sécrétagogue insulinaire, la pioglitazone permet d'obtenir un bon contrôle glycémique chez près de la moitié des patients à condition d'être ajoutée tôt. *Diabetes & Metabolism*, 34, H23-H24
- Chiarelli F, Mohn A. Angiopathy in children with diabetes. *Minerva Pediatr* 2002; 54: 187–201.
- Codiab Kalon I.C. (2015) .Quelles peuvent être les complications du diabète? Réseau de santé. 1-3.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al (2015). ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2010362 : 1 575-1 585

D :

Delattre J, Beaudoux J-L, Bonnefont-Rousselot D.— Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques. Première édition. Ed. Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 2005, 547 pages

Delattre J, Bonnefont-Rousselot D, Bordas-Fonfrède M, Jaudon M. [Diabetes mellitus and oxidative stress]. Ann Biol Clin (Paris) 2002; 57: 437–44

Dierhes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine in creases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. Lancet2006;354:219—20.

Diyane K, El Ansari N, El Mghari G, Anzid K, Cherkaoui M (2013). Caractéristiques de l'association diabète type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de65 ans et plus. Pan African Med J. 14: 100

Donath M Y, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev 157 Immunol 2011; 11: 98–107.

Dorresteijn J.A, Visseren F.L, Spiering W (2012).Mechanisms linking obesity to hypertension. Obes Rev, 2012, 3, 17-26

E :

Emile C (2015). Diabète gestationnel: actualités. Option/Bio. 26(532): 20-21.In Haute Autorité de santé. (2005). Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel

F :

Fève Bruno, Jean-Philippe Bastard, (2017). Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino-résistance. MT Cardio. 3(1): 24-38.

Fisher, J.W. 2009. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med. (Maywood.) 228(228): 1-14

Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. (2000). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18 : 499-502.

G :

Girard J Institut Cochin, département endocrinologie Place de l'insulino-résistance dans la physiopathologie du diabète de type 2 Médecine des maladies métaboliques- mars 2008 suppl (1) : s 16- 19.

GIRS, D. GIET. Le dosage de l'homocysteine intéresse-t-il le médecin généraliste ?. Rev Med Liege 2006; 61 : 5-6 : 352-36

Golden SH. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: what next?. [Miscellaneous Article]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes April 2014; 21: 109–20

Gillery P. [Oxidative stress and protein glycation in diabetes mellitus]. Ann Biol Clin (Paris) 2006; 64: 309–14

Green R, Hussein WI, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-Thyroxine in hypothyroidism. Ann Int Med 1999;131:348—51

Grimaldi, A. (2012). L'éducation thérapeutique du patient diabétique, ou apprendre à gérer l'incertitude: Therapeutic education of diabetic patient, or to learn how to deal with uncertainty. Médecine des Maladies Métaboliques, 5(6), 638-642

Grimaldi A. (2000). Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. 15-19.

H:

Haddy, F.J., Overbeck, H.W., Daugherty, R.M., Jr. 2007. Peripheral vascular resistance. Annu. Rev. Med. 19(19): 167-194. doi:10.1146/annurev.me.19.020168.001123 [doi]

Haller H, Ito S, Izzo JL et al . ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2011 364 : 907-917.

Hammar EB, JC Irminger, K Rickenbach, Parnaud G, P Ribaux, Bosco D, Halban, PA DG Rouiller. (2005) Activation of NF-kappaB by extracellular matrix is involved in spreading and glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic beta cells. J Biol Chem 280 : 30630 –3063.

Haute Autorité De Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014 - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. P11-15.

HERBOURG C ., 2013 - Elaboration D'un Programme D'éducation Thérapeutique Du Diabète De Type 2 Adapte Au Milieu Carcéral. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : UNIVERSITE DE LORRAINE. P24-32-33-47-48.

Hillaire S., Dominique VALLA, (1996). Effets des cytokines sur le foie au cours de la réaction inflammatoire. Hépatogastro. 3, 5, 377-83.

Hirst M (2013).Atlas du diabète de la FID 6e édition. Fédération Internationale du Diabète. P13-22-23-24-47.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. (2006). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science ; 259 : 87-91.

I :

ITEM., 2004 : Diabète sucre de type 2 de l'Enfant et de l'Adulte. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladie Métaboliques. P3-9-10.

J :

Jager, J., T. Gremeaux, M. Cormont, Y. Le Marchand-Brustel and J. F. Tanti (2007). "Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression." *Endocrinology* 148(1): 241-251

Juge-Aubry et al. 2004) Juge-Aubry, C. E., E. Somm, R. Chicheportiche, D. Burger, A. Pernin, B. Cuenod-Pittet, P. Quinodoz, V. Giusti, J. M. Dayer and C. A. Meier (2004). "Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon-beta, and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue." *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2652-2658.

K :

Kaya R, Didem S, Uc Z, Ali Akkuş M. Homocysteine levels and related factors with high homocystein levels in type 2 diabetes mellitus patients taking oral antidiabetic medication. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*. 2017 ; 21. 17 - 25

Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. (2005). Global Burden of hypertension : analysis of worldwide data. *The Lancet* (en ligne). 365 (9455): 217-23 (consulté le 20 avril 2010). Disponible sur www.thelancet.com.

Ko, G. T., & Cockram, C. S. (2005). Causes et effets : le tabac et le diabète. 50.

Krucik G. (2012). Congestive heart failure: Types, causes, & treatment. Healthline.com. Retrieved from <http://www.healthline.com/health/congestive-heartfailure#Types2>.

Ktorza A., (2007). Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. *Medecine Sciences*; 23(10)

L :

Lacquemant Corinne, Francis Vasseur, Frederic Lepretre, Philippe Froguel, (2003). Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Med Scien*; 19: 809-17

Lahreche I, Chiha K (2016). Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche: Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie. P1-2-7-8-9-10-19-53-54

LANGE G., 2014 - L'Age Moyen de découverte du diabète de type 2 Diffère significativement selon la catégorie sociale. Faculté de Médecine XAVIER BICHAT : Thèse pour le Doctorat en MEDECINE. P13-14

Laydyarts P.M., Whelan A., Fanger M.W., (2000). Essentiel en immunologie. Edition Berti. 107, 139-145.

Lezoul, Z. A. 2007. Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Alger.

Li, J.S., Turgeon, A., Schiffrin, E.L. 2015b. Effect of chronic treatment with two different ET(A) selective endothelin receptor antagonists on blood pressure and small artery structure of deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 11(11): 554-562. doi:S0895-7061(97)00405-6 [pii]

Libby, P. and P.M. Ridker, (2004). Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*, 116 Suppl 6A: p. 9S- 16S

Lorthioir A, Rafat C, Amar L , Borbie G , Azzizi M (2015). Hypertension associée aux sténoses de l'artère rénale et aux atteintes rénales parenchymateuses; 10: 301

M :

Maedler K , Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY. K . (2006). Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes* 55 : 2713 –2722.

MAKHLOUF S ; CHAHBOUB S., 2015 - Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Ain defla. Mémoire de fin d'études : Régulations Endocriniennes et Physiopathologies. P09-10-20-21-46.

Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I(2011). Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens*, 2011, 25, 346-353.

Meng, S., Cason, G.W., Gannon, A.W., Racusen, L.C., Manning, R.D., Jr. 2003. Oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 41(41): 13461352. doi:10.1161/01.HYP.0000070028.99408.E8 [doi];01.HYP.0000070028.99408.E8 [pii]

Miossec Pierre, (2003). Physiopathologie de l'inflammation. *Revue du praticien*; 53 : 1-6.

Monnier L. Diabétologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010

Moussard C., Mougin C., Oudet P. (2017). *Biologie Moléculaire. Biochimie Des Communications Cellulaires.* Paris : De Boeck Universitaire. (328)206

N :

Nam H.C. (2013). Atlas du diabète de la FID, 6ème édition, Fédération internationale du Diabète. 22-110. *J Med.* 325: 147-152.

Nam H.C (2016). Atlas du diabète de la fid, 8ème édition, Fédération International du diabète, P17

Nibouche, W. N., & Biad, A. (2016). *Hypertension artérielle au moment du diagnostic du diabète de type 2 de l'adulte. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 65(3), 152–158. doi:10.1016/j.ancard.2016.04.017

Nguyen, G. 2013a. The (pro)renin receptor: a new kid in town. *Semin. Nephrol.* 27(27): 519-523. doi:S0270-9295(07)00091-5 [pii];10.1016/j.semnephrol.2007.07.004 [doi]

O :

Olefsky JM, Glass CK. (2010) Macrophages, inflammation and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*;72:219-46. [Medline]

OMS (2012). Dix faits sur les maladies non transmissibles (en ligne) http://www.who.int/features/factfiles/noncommunicable_diseases/fr/ (page consultée le 9 décembre 2015).

OMS (2016). Site Web de la Journée mondiale de la Santé 2016 : <http://who.int/campaigns/world-health-day/2016/en>

P:

Pickup, J. C. (2004). "Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes." *Diabetes Care* 27(3): 813-823

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, (2001) . C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.

Prudhomme C., Pauchet-Traversat AF., Brun MF. (2011). *Diabétologie endocrinologie Métabolisme*. 2e édition. Edition Maloine. Paris. 23. Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B : intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine THESE Présentée et soutenue publiquement Le 4 juin 2009 Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie Par Vanessa PICARD

Q:

Queen's Printer and Controller of HMSO . Diabète. NHS choices, 2008. P01.

R :

Regnault J. P. (1992). *Immunologie générale*. 5ème Edition Décarie. 278-296.

Rouiller Nathalie , François R. *Jornayvaz Rev Med Suisse* 2017; volume 13. 1158-1162

Rosendorff C (2007). Hypertension and coronary artery disease : a summary of the American Heart Association scientific statement. *J Clin Hypertens*, 2007, 9, 790-795.

Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet, (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). <G:/chapitre3inflammation.htm>

Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G (2010). The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6, 319-330

Rydén L, Standl E, Bartnik M (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular

diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, 28, 88-136

S:

Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteine in an elderly population. *J Am Med Assoc* 1993;270:2693—8.

Senn, J. J., P. J. Klover, I. A. Nowak and R. A. Mooney (2002). "Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes." *Diabetes* 51(12): 3391-3399

Scheen A.J.(2010).Patient coronarien avec co-morbidités: intégrer indications et contreindications dans le raisonnement pharmaco-thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2010, 65, 476481

Schnackenberg, C.G., Wilcox, C.S. 2000. Two-week administration of tempol attenuates both hypertension and renal excretion of 8-Iso prostaglandin f₂alpha. *Hypertension* 33(33): 424-428

Shepherd et al. Shepherd, P. R., B. T. Nave and K. Siddle (2007). "Insulin activates glycogen synthase by a novel PI 3-kinase/p70s6k dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes." *Biochem Soc Trans*; 23(2): 202S

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006). Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.

SIMONI Y., 2013 - L'immunité innée dans le diabète sucré. Université Paris 5 René Descartes : le grade de DOCTEUR. P13

Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JPH, Ratner RE (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 66(2): 241-255

SLAMA A et al., 2013 – Diabète Type 2 – HUG- Service De Médecine De Premier Recours-DMCPRU. P04

Smith E.B., Keen A., Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 2000 ; 10 : 263-75

Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., Pfeiffer, A. F. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)Potsdam Study. *Diabetes*, 52, 812-817

Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent auto-immune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005 Dec;54

Suppl 2:S68-72. (THESE 2015 / TOU3 / 2056 POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Présentée et soutenue publiquement Par Racine Géraldine)

Sylvain, E. (2004). Activité physique et Santé :Etude comparative de trois villes européennes. Faculté mixte de médecine de pharmacie de Rouen

T :

Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A (2018). Physiopathologie du diabète, *Revue francophone des laboratoires*, 504(2018), 26-32

Tian, N., Thrasher, K.D., Gundy, P.D., Hughson, M.D., Manning, R.D., Jr. 2015. Antioxidant treatment prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 45(45): 934-939. doi:01.HYP.0000160404.08866.5a [pii];10.1161/01.HYP.0000160404.08866.5a [doi]

Touyz, R.M., He, G., El, M.M., Schiffrin, E.L. 2015. p38 Map kinase regulates vascular smooth muscle cell collagen synthesis by angiotensin II in SHR but not in WKY. *Hypertension* 37(37): 574-580

TULIGENGA HIRWA R., 2015 - Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2 et des médicaments antidiabétiques. THÈSE DE DOCTORAT : Santé Publique – Epidémiologie. P27-35.

U :

Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. (1997) Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*; 389 : 610-4.

V :

Valensi P, Cosson E (2006). Physiopathologie des complications du diabète. *Réalités cardiologiques*; n°213-Cahier.

Vaziri, N.D. 2018. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J. Kidney Dis.* 2(2): 1-10. doi:61/57 [pii]

W :

Wald DS, Law M, Morris JK.(2007). Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002 ; 325 : 1202

Weksler-Zangen S, Raz I, S Lenzen, Jorns A, S Ehrenfeld, Amir G, Oprescu A, Y Yagil, Yagil C, Zangen DH, Kaiser N. (2008).douteux stimulé la sécrétion d'insuline-glucose est couplé avec lésions pancréatiques exocrines dans le Cohen rat diabétique. *Diabète* 57: 279 - 287.

X:

Xu C, Wu Y, Liu G, Liu X, Wang F, Yu J. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy : a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014;9:167.

Annexes

HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET DIABETE DE TYPE 2

CISSE F¹, DIALLO F¹, DIATTA A², NDIAYE A¹, SAMBA A¹, THIAM S¹, SARR GN¹, SALL ND¹, TOURE M¹

RESUME

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer le statut plasmatique en homocystéine chez des patients diabétiques de type 2 et de le comparer à une population témoin.

Méthodes : Notre étude qui s'est déroulée du 02 mai au 30 août 2012 a porté sur 85 sujets dont 40 diabétiques et 45 témoins. Ces sujets ont bénéficié chacun d'un prélèvement sanguin veineux recueilli sur un tube contenant du fluorure de sodium pour le dosage de la glycémie et un tube sec pour le dosage des autres paramètres biologiques incluant la créatinine, le bilan lipidique et l'homocystéine. L'homocystéine a été dosée par la méthode FPIA et les autres paramètres biochimiques par des méthodes enzymatiques.

Résultats : Nous avons retrouvé des taux d'homocystéine significativement plus élevés chez les sujets diabétiques ($15,42\mu\text{mol/l} \pm 4,06$) comparés aux témoins ($11,43\mu\text{mol/l} \pm 3,74$).

Conclusion : Nos résultats suggèrent que l'hyperhomocystéinémie doit être prise en compte dans la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2.

Mots-clés : homocystéine, diabète de type 2, risque cardio-vasculaire

ABSTRACT

HYPERHOMOCYSTEINAEMIA AND TYPE 2 DIABETES

Objective: This study was designed to assess the plasma status in homocysteine among patients with type 2 diabetes as compared to control population.

Methods: Our study was based on 40 patients with type 2 diabetes and 45 control subjects was held from 2 to 30 th august 2012. This subjects each got a venous sampling of blood collected with a tube containing sodium fluoride for glycemic dosage and a dry tube for the dosage of other biochemical parameters including creatinine, lipid status and homocysteine. Homocysteine was measured using the FPIA method and the other biochemical parameters using enzyme methods.

Results: Homocysteine concentration was significantly higher in the group of patients with type 2 diabetes ($15,42\mu\text{mol/l} \pm 4,06$) in the comparison with the control group ($11,43\mu\text{mol/l} \pm 3,74$).

Conclusion: The results we obtained suggest that hyperhomocysteinemia should be taken into account when researching cardio-vascular risk factors among patients with type 2 diabetes.

Keywords: homocysteine, type 2 diabetes, cardio-vascular risk.

INTRODUCTION

L'homocystéine est un acide aminé soufré résultant du catabolisme de la méthionine. Son métabolisme normal est contrôlé par les vitamines

(vitamines B6, B12 et folates) dans l'alimentation. Les valeurs usuelles de l'homocystéine sont comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$, et les hyperhomocystéinémies peuvent être primitives (mutation du gène MTHFR) ou secondaires à des troubles d'ordre nutritionnel ou thérapeutique [1].

Depuis les travaux de McCully en 1969 [2] qui a démontré que l'hyperhomocystéinémie était responsable de pathologies athérotrombotiques, de nombreux auteurs ont établi une association entre l'hyperhomocystéinémie et les maladies cardiovasculaires [3-7].

Les patients diabétiques ne sont pas épargnés par ces maladies cardio-vasculaires qui représentent d'ailleurs la première cause de mortalité dans cette population [8]. Ceci souligne l'intérêt de rechercher et de corriger tout facteur pouvant aggraver la mortalité cardio-vasculaire au cours du diabète.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les taux plasmatiques d'homocystéine dans une population diabétique de type 2 afin de rechercher une éventuelle hyperhomocystéinémie qui pourrait exposer ces derniers à

1 Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar

2 Université Assane SECK de Ziguinchor

Auteur correspondant : CISSE F, BP 5174 Dakar-Fann ; Tél : 00221 77 612 34 65.

Email : kinciss@yahoo.fr



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/IMMBIO/>



STRATÉGIE D'EXPLORATION FONCTIONNELLE ET DE SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Inflammation chronique subclinique et insulino-résistance chez les diabétiques non insulino-dépendants

Subclinical inflammation and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus

Z. Aouni^{a,*}, M. Oudi^a, H. Ourtani^b, C. Mazigh^a, O. Essaies^b,
B. Nsiri^c, B. Zidi^b, S. Machghoul^a

^a Laboratoire de biochimie, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, 1008 Montfleury, Tunis, Tunisie

^b Service d'endocrinologie, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

^c Laboratoire d'hématologie, hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

Reçu le 11 juillet 2008 ; accepté le 28 juillet 2008
Disponible sur Internet le 21 septembre 2008

KEYWORDS

Chronic inflammation;
insulin resistance;
High-sensitivity C-reactive protein;
Non-insulin-dependent diabetes mellitus

Summary

Aims. – The aims of this study were to evaluate the chronic subclinical inflammation by determining high-sensitivity C-reactive protein level and to study the relation between inflammation and insulin resistance syndrome in a non-insulin-dependent diabetes mellitus group.

Method. – The study population consisted of 100 subjects divided into two groups. A control group consisted of 30 healthy subjects and a patients group of 70 non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. This group was subdivided into two subgroups according to the insulin resistance. The insulin resistance was estimated by the insulin resistance index of homeostasis model assessment (HOMA index). High-sensitivity C-reactive protein was measured by an immunonephelometric method.

Results. – High-sensitivity C-reactive protein levels were significantly higher in diabetic patients than in controls (3.52 ± 1.49 mg/l versus 1.25 ± 0.78 mg/l, $p = 0.001$). CRP levels were correlated to the insulinemia and body mass index.

Conclusion. – Our study confirmed the association between the inflammation, obesity and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aouni_zied@yahoo.fr (Z. Aouni).

SFD

FIU par l'analyse multivariée ont été l'HbA1c $> 8\%$ ($p = 0,00$), la glycémie ($p = 0,01$), l'exercice d'hygiène intime ($p = 0,03$) et l'absence de la filtration glomérulaire ($p = 0,007$). En analyse multivariée, les facteurs de risque prédominants sont le mauvais contrôle glycémique avec un odds ratio ajusté de 2,71. La nativité, l'activité sexuelle, la parité et l'insécurité sexuelle n'avaient pas associés significativement à FIU.

Conclusion Les facteurs de risque prédominants de FIU dans cette étude sont le mauvais contrôle glycémique avec glycémie mesurée et une hygiène intime mauvaise. Un dépistage avec éducation préventive pourrait être proposé à ces patients.

Déclaration d'intérêt Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

P132

Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2, chez une population de l'extrême-ouest algérien

N. Derrouji Medjahid¹, M. Dali-Sahli

Université Tlemcen, Tlemcen, Algérie.

*Auteur correspondant : derrouji@yahoo.fr

Introduction Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre les défenses antioxydantes endogènes et la production de radicaux pro-oxydants. De nombreuses études montrent une augmentation des marqueurs de stress oxydant dans le diabète de type 2, ainsi qu'une diminution des concentrations de différents co-facteurs des radicaux libres. D'ailleurs, les taux des enzymes antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase sont diminués chez des patients diabétiques. La présente étude, est destinée à pour objectif de vérifier les niveaux de concentrations plasmatiques de malondialdéhyde (MDA), de la glutathion peroxydase (GPx), de la superoxyde dismutase (SOD) et de l'acide urique comme reflet de stress oxydant chez des individus diabétiques, et d'évaluer leur implication comme biomarqueurs du stress oxydant dans le diabète de type 2. Par ailleurs, la glycémie et l'hémoglobine glyquée ont été analysées afin de rechercher une éventuelle corrélation entre ces paramètres et ceux de stress oxydant.

Matériel et méthode L'étude a porté sur une population de 33 sujets diabétiques de type 2, comparés à 32 sujets témoins indemnes de toutes pathologies. La détermination de la superoxyde dismutase a été faite par une méthode enzymatique colorimétrique à la nitrémie oxydante. La glutathion peroxydase (rythrocytaire) a été déterminée par la méthode de Giardier et al (1976). La malondialdéhyde a été déterminé par fluorimétrie et l'acide urique par la technique enzymatique directe à l'uricase peroxydase. La glycémie est dosée par automate Beckman CXT[®] et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par une technique immuno-turbidimétrique.

Résultat Ce bilan montre une diminution significative de la GPx et de la SOD chez les diabétiques par rapport aux témoins et une nette augmentation du MDA et de l'acide urique. Seule la glycémie est associée positivement et significativement aux taux de MDA chez les diabétiques.

Conclusion Ce travail confirme l'augmentation du stress oxydant chez les diabétiques de type 2.

Déclaration d'intérêt Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

P133

Agrégation familiale du syndrome métabolique et de ses composantes dans la population tunisienne

D. Kalthoum Sellam¹*, M. Sagné², A. Abid³

¹ Institut national de nutrition, Ibn Aroua, Tunisie.

² Institut Pasteur, Tunis, Tunisie.

³ Institut national de nutrition, Tunis, Tunisie.

*Auteur correspondant : kalthoum.sellam@gmail.com

Objectif Étudier l'agrégation familiale des critères du syndrome métabolique chez les familles des cas index pour le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et l'obésité.

Patients et méthode La présente étude a été menée auprès de 282 patients ayant les critères du syndrome métabolique consécutif à l'Institut national de nutrition. Cette population a bénéficié d'un examen clinique prélevant : le poids, la taille, le tour de taille, la pression artérielle ainsi que d'un interrogatoire minutieux à la recherche des critères du syndrome métabolique chez les apparentés des cas index.

Résultat 74 % de nos patients ont au moins un parent diabétique, 86 % rapportent l'existence de plus de deux apparentés diabétiques. L'agrégation du diabète de type 2 est beaucoup plus importante parmi les apparentés du premier degré que parmi les apparentés de second degré (74 % vs 55 % $\chi^2 = 0,18$, $p = 0,47$) OR = 1,38). L'agrégation familiale d'hypertension artérielle est retrouvée chez 52 % de notre population, dont le moitié cas au moins deux membres qui sont atteints. L'obésité était présente chez 33 % des apparentés, 23,4 % de nos

patients ont une agrégation familiale de cas à critères-obésité, diabète type 2 et HTA. L'agrégation familiale est plus importante pour le diabète type 2 et l'HTA que pour l'obésité.

Conclusion L'agrégation familiale des critères du syndrome métabolique chez un bon nombre de nos patients témoigne encore une fois de déterminisme génétique de ce syndrome métabolique. Néanmoins la discordance entre les pourcentages d'agrégation familiale de chacun de ces critères nous incite à rechercher le mécanisme et à mieux comprendre la physiopathologie.

Déclaration d'intérêt Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

P134

Prise en charge des diabétiques de moins de 5 ans

W. Mazur¹, D. Senouci², K. Bouriche³, Y. Zerga³, S. Chial³, M. Dali³, A. Salih Bendeddouch³, A. Ouid Saadi³, Y. Mansour³, F. Zohra Djeboul³, A. Barahmed³

¹ Pédiatrie, Faculté de médecine, CHU Tlemcen, Tlemcen, Algérie.

² CHU Tlemcen, Tlemcen, Algérie.

³ Département de pédiatrie, CHU Tlemcen, Tlemcen, Algérie.

*Auteur correspondant : korbilwafas@gmail.com

Introduction Le diabète de type 1 est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est en nette augmentation dans le monde. L'enfant diabétique nécessite une hygiène de vie adaptée, une équipe pluridisciplinaire composée de pédiatre spécialiste en diabétologie, psychologue, diététicien.

Matériel et méthode Étude épidémiologique rétrospective observationnelle sur des enfants diabétiques dont le diabète s'est déclaré avant 5 ans, suivis en consultation spécialisée et en hôpital du jour au service de pédiatrie du CHU de Tlemcen. Pour chaque enfant nous avons déterminé : Les caractéristiques générales : sexe, âge, antécédents familiaux de diabète (DT1, DT2), et les paramètres pathologiques personnels. Âge de révélation, les circonstances de découverte, les données de l'examen clinique, les résultats biologiques. Les séjours et les doses d'insuline reçues, le suivi de l'équilibre glycémique par l'hémoglobine glyquée et le confort de vie de l'enfant.

Résultat 62 enfants diabétiques dont l'âge de révélation du diabète est inférieur à 5 ans sont concernés par notre étude. Sexe ratio : 1,18. Âge moyen : 6,75 ans. Âge moyen de découverte : 3,71 ans. Consanguinité présente dans 2 % des cas. Antécédents familiaux de diabète DT1 présents chez 21 % des cas. Notion de virus 58 % des cas. Révélation par une acidocétose dans 27,5 % des cas, un syndrome polyurique polydipsique dans 98,27 % des cas et découverte fortuite dans 8 %. Diabétique corrigée dans 1/3 des cas seulement, séjours réalisés schéma 1 (basal bolus) : 78,31 %, Schéma 2 : conventionnel : 10,34 %. Une hypoglycémie notée dans 28 % des cas durant les 6 derniers mois, et sévère dans 4 % des cas. Maladies associées : Thyroïdite : 30,34 %, Maladie cardiaque : 18, 34 %, Retard statural pondéral : 33,79 %, l'HbA1c moyenne par épisode est de 9,66 %.

Conclusion Le diabète insulinodépendant est une maladie chronique difficile à prendre en charge de manière contrôlée, il se fait parfois impossible au petit diabétique et ses parents mais plutôt s'adapter à leur rythme de vie, l'important est de garder leur confiance et personnaliser la prise en charge.

Déclaration d'intérêt Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

P135

Profil de la morbi-mortalité du diabétique en milieu hospitalier schadien : cas de l'hôpital général de référence nationale de N'Djamena

D. Mbaingoum¹, O. Abba², I. Ahmad³, N. Daipaf³

¹ Hôpital général de référence nationale (HGRN), FKRN, Université de N'Djamena, N'Djamena, Tchad.

² Hôpital général de référence nationale, N'Djamena, Tchad.

³ Hôpital général de référence nationale, N'Djamena, Tchad.

*Auteur correspondant : mbaingoum2011@yahoo.fr

Objectif Déterminer les principales complications, les maladies associées et les causes de mortalité du diabétique en milieu hospitalier.

Patients et méthode Étude rétrospective couvrant une période de 6 ans (janvier 2007 à décembre 2013), qui s'est portée sur 1 981 dossiers de patients hospitalisés dans les services de médecine de l'hôpital général de référence nationale.

Résultat Il y avait 3,93 % de diabétiques parmi les 1 486 dossiers, dont 89,6 % diabète type 2. Sexe ratio : 1,8. Âge moyen était de 51 ans. Évolution du diabète : 4,17 ans. Et HbA1c moyenne : 8,34 % \pm 2,22. Complications : néphropathies (35,9 %), plaies diabétiques (20,9 %), neuropathies (12 %) et ulcères (10,46 %). Était associée au diabète : anémie (16,8 %), HTA (13,9 %) et l'obésité (10 %). Taux de mortalité de 16,4 % était lié à : l'insuffisance rénale (48 %), le neuropathologie (36 %), l'accident vasculaire cérébral (30 %) et les plaies diabétiques (21 %).



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Annales
d'Endocrinologie**
Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie SAS (2016) SAS–SAS

Original article

Correlation between the plasma fibrinogen concentration and coronary heart disease severity in Moroccan patients with type 2 diabetes. Prospective study

Relation entre taux plasmatiques de fibrinogène et sévérité de l'atteinte coronarienne chez les patients diabétiques de type 2

Souad Kotbi^a, Amal Mjabber^b, Asma Chadli^{b,*}, Ayoub El Hammiri^c, Siham El Aziz^b,
Bouchra Oukkache^d, Hassan Mifdal^c, Nadia Nourichafi^c, Nabih Kamal^e, Rachida Habbal^c,
Norredine Ghalim^f, Ahmed Farouqi^b, Mostafa Kabine^a

^a Department of Biology, Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Ain chock Faculty of Science, Km 9, El Joubda road, Box 5366 Maarif, Casablanca, Morocco

^b Endocrinology and Metabolic Diseases department, Ibn Rochd, University Hospital Center 1, Hospitals part, Casablanca, Morocco

^c Cardiology department, Ibn Rochd university, Hospital Center 1, Hospitals part, Casablanca, Morocco

^d Regional blood transfusion center, 1, Mohamed El Fidouci-as Jannet street, Casablanca, Morocco

^e Hematology laboratory, Ibn Rochd university, Hospital Center, Hospitals part, Casablanca, Morocco

^f Laboratory of Biochemistry, Ibn Rochd university, Hospital Center 1, Hospitals part, Casablanca, Morocco

^g Department of medical biology, Pasteur Institute of Morocco, 1, place Louis-Pasteur, 20160 Casablanca, Morocco

Abstract

Aim. – The present study aims at determining the relationship between the plasma fibrinogen concentration and the severity of coronary heart disease in type 2 diabetic patients. **Methods.** – Prospective analytical survey, based on a sample of 120 subjects divided in four groups: 30 non diabetic coronary patients (G1), 30 coronary diabetic patients (G2), 30 non-coronary diabetic patients (G3), and 30 healthy subjects (G4). **Results.** – The average age was 59.58 ± 7.88 years; female gender predominated by 52.5%. The plasma fibrinogen concentration corresponded to 3.46 g/L ± 0.86 in G1; 3.73 g/L ± 1.11 in G2; 3.06 g/L ± 0.98 in G3 and 2.46 g/L ± 0.51 in G4; with a significant difference between the four groups ($P=0.001$). The plasma fibrinogen concentration increased in parallel with the cardiovascular risk ($P=0.0001$); there was also a significant correlation between the plasma fibrinogen concentration and the clinical and para-clinical coronary disease severity (respectively $P=0.005$ and $P=0.0001$). A positive correlation between the plasma fibrinogen concentration and hyperglycemia ($P=0.035$) was found in G4. But no correlation with the lipids parameters, except for the low density-lipoproteins in G3 ($P=0.035$). **Conclusion.** – In the Moroccan population, the plasma fibrinogen concentration was positively and significantly correlated with the coronary heart disease severity.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Fibrinogen; Type 2 diabetes; Cardiovascular disease; Coronary lesions

Résumé

But. – Déterminer la relation entre les taux plasmatiques du fibrinogène et la sévérité de l'atteinte coronarienne chez les patients diabétiques de type 2. **Méthodes.** – Étude analytique prospective, incluant un échantillon de 120 sujets, répartis en quatre groupes: 30 patients coronariens non diabétiques (G1), 30 patients diabétiques coronariens (G2), 30 patients diabétiques non coronariens (G3) et 30 cas non diabétiques non coronariens indemnes de toutes pathologies (G4). **Résultats.** – L'âge moyen a été de 59,58 ± 7,88 ans, le sexe féminin prédominait avec 52,5 %. Dans le groupe G1, le taux de fibrinogène était de 3,46 g/L ± 0,86, dans le groupe G2, de 3,73 g/L ± 1,11 et dans le groupe G3 de 3,06 g/L ± 0,98, tandis dans le groupe G4, il était de 2,46 g/L ± 0,51 ($p=0,001$). Le taux de fibrinogène augmente en parallèle avec le risque cardiovasculaire ($p=0,0001$) dans les

* Corresponding author.

E-mail address: dr.chadli@gmail.com (A. Chadli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.02.004>

0005-4266/© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Kotbi S, et al. Correlation between the plasma fibrinogen concentration and coronary heart disease severity in Moroccan patients with type 2 diabetes. Prospective study. *Ann Endocrinol (Paris)* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.02.004>

Research

Analyse biochimique multi-paramétrique révélant une augmentation de l'homocystéinémie et du NT-ProBNP chez les patients hypertendus à Bamako (Mali)



CrossMark

Multiparametric biochemical analysis revealing an increase of homocysteinemia and NT-proBNP in hypertensive patients living in Bamako (Mali)

Yaya Goïta^{1,2,3,4}, Juan Manuel Chao de la Barca⁵, Asmaou Keïta², Mamadou Bocary Diarra², Klétigui Casimir Dembélé^{1,2}, Boubacar Sidiki Ibrahim Dramé^{1,4}, Yaya Kassogue¹, Mahamadou Diakité¹, Françoise Joubaud², Marie-Christine Denis³, Chadi Homedan⁵, Delphine Mirebeau-Prunier³, Pascal Reynier³, Bakary Mamadou Cissé¹, Gilles Simard¹

¹Faculté de Pharmacie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali, ²Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant (CHUME), Service de Cardiologie & Laboratoire d'Analyses Médicales, Bamako, Mali, ³Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France, ⁴Laboratoire de Biologie médicale, Centre Hospitalier Universitaire Hôpital du Mali, Bamako, Mali

⁵Auteur correspondant: Yaya Goïta, Faculté de Pharmacie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

Mots clés: Hyperhomocystéinémie, NT-ProBNP, hypertension artérielle

Received: 16 Apr 2019 - Accepted: 02 Dec 2019 - Published: 13 Jan 2020

Résumé

Introduction: l'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne par sa fréquence élevée et le risque cardiovasculaire qu'elle entraîne. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des facteurs de risques cliniques et biologiques de l'hypertension artérielle à Bamako (Mali). **Méthodes:** il s'agit d'une étude cas-témoin, stratifiée en fonction du sexe, portant sur 72 participants dont 36 hypertendus et 36 contrôles. Vingt-deux paramètres biochimiques plasmatiques ont été mesurés et analysés par des tests univariés et multivariés. **Résultats:** une hyperhomocystéinémie a été retrouvée chez 55,6% des femmes ($p = 0,03$) et 100% des hommes ($p = 0,007$) hypertendus. Le N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-Pro-BNP) était également augmenté chez 16,7% des femmes (VIP > 1 dans le modèle multivarié) et des hommes hypertendus ($p = 0,00006$). Un bon modèle multivarié prédictif (OPLS-DA) a uniquement été obtenu chez les femmes hypertendues, avec un $Q^2_{cum} = 0,73$, attestant ainsi d'un important dimorphisme sexuel associé à l'hypertension artérielle. Ce modèle impliquait huit paramètres dont la concentration plasmatique était modifiée (homocystéine, NT-Pro-BNP, potassium, urée, glycémie, sodium, chlore et protéines totales). **Conclusion:** nous avons noté une association significative entre l'hyperhomocystéinémie et l'hypertension artérielle. Par conséquent, le dosage de l'homocystéine associé à une bonne prise en charge diminuerait le risque cardiovasculaire tout en améliorant la qualité de vie des patients hypertendus.

Pan African Medical Journal. 2020;35:10. doi:10.11604/pamj.2020.35.10.18821

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/35/10/full/>

© Yaya Goïta et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ملخص

العنوان: ترتبط درجة ارتفاع ضغط الدم المصاحب لمرض السكري بمستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات وفرط الهوموسيستين في الدم والإجهاد التأكسدي

إن التسبب في ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السكري أمر معقد ، حيث يتضمن مجموعة متنوعة من العوامل البيولوجي والبيئية وقابلية وراثية. لذلك ، فإن ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السكري يمثل مشاكل ومخاطر أكبر للمضاعفات .

تؤكد المقالات التي تم تحليلها ، من خلال تقييم عوامل الكربوهيدرات والدهون والالتهابات ، أننا قد كشفنا عن وجود علاقة محتملة بين الالتهاب أثناء مرض السكري من النوع 2 المرتبط بارتفاع ضغط الدم مع الإشارة أيضًا إلى دور وسطاء الالتهاب في تنشيط مسارات الإشارات ، وبالتالي تعزيز المحترفين بشكل كبير - التأثيرات الالتهابية والمؤيدة لمرض السكري.

الكلمات المفتاحية: السكري ، ارتفاع ضغط الدم ، التمثيل الغذائي ، الالتهاب.

Résumé

Titre : Le degré de l'hypertension artérielle liée au diabète est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoire, à l'hyperhomocysteinémie et au stress oxydants.

La pathogenèse de l'hypertension chez les patients diabétiques est complexe, impliquant une variété de facteurs biologiques et environnementaux et une susceptibilité génétique. Par conséquent, l'HTA chez les patients diabétiques présente des problèmes et des risques de complications plus importants. Un état pro-inflammatoire lié aux maladies métaboliques et cardiovasculaires représente un troisième type de mécanisme courant entre la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement endothélial.

Les articles analysés confirment, par le biais d'une évaluation des paramètres glucidiques, lipidiques, inflammatoire, nous a révélé, une éventuelle relation possible entre l'inflammation au cours du diabète de type 2 liée à l'HTA tout en suggérant en outre, un rôle des médiateurs de l'inflammation l'activation des voies de signalisation, favorisant ainsi de manière significative les effets pro-inflammatoires et pro-diabétiques.

Mots clés: diabète, HTA, métabolisme, inflammation.

Abstract :

Title: The degree of diabetes-related hypertension is associated with proinflammatory cytokine levels, hyperhomocysteinemia, and oxidative stress.

The pathogenesis of hypertension in diabetic patients is complex, involving a variety of biological and environmental factors and genetic susceptibility. Therefore, hypertension in diabetic patients presents greater problems and risks of complications. .

The analyzed articles confirm, through an evaluation of the carbohydrate, lipid and inflammatory parameters, we have revealed a possible possible relationship between the inflammation during type 2 diabetes linked to hypertension while also suggesting a role of inflammation mediators activating signaling pathways, thus significantly promoting pro-inflammatory and pro-diabetic effects.

Key words: diabetes, hypertension, metabolism, inflammation.