

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



MEMOIRE

Présenté par :

M^r : ZAAZAA Amar

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques « Physiologie Cellulaire et Physiopathologie »

Thème

**Evaluation du mécanisme physiopathologique au cours
du diabète lié à l'hypertension artérielle**

Soutenu le 27 juin 2020, devant le jury composé de :

Présidente	M ^{me} BOUANANE	Samira	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	M ^{me} BABA AHMED	Faima Zohra	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	M ^{me} BEREKSI REGUIG	Selma	M.C.B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

الملخص

العنوان: تقييم آلية الفيزيولوجيا المرضية عند مرض السكري المرتبط بارتفاع ضغط الدم. إن مرضية ارتفاع الضغط الدموي عند أصحاب السكري معقدة، وتنتلزم وجود عدة عوامل بيولوجية وبيئية، وكذا الاستعداد الوراثي، وبالتالي فإن ارتفاع الضغط الدموي عند مريض السكري يمثل خطرا كبيرا في خلق مضاعفات ومشاكل صحية. فالهدف من دراستنا اذن هو تقييم آلية الفيزيولوجيا المرضية عند مرض السكري المرتبط بارتفاع ضغط الدم وبالتالي كيفية التكفل بهؤلاء المرضى الأكثر فعالية في الوقاية من المضاعفات المشتركة. تم أخذ عينات الدم من 15 رجلاً و 15 امرأة مصابين بداء السكري المرتبط بارتفاع ضغط الدم و 30 مريض كشواهد من كلا الجنسين للمعايير البيوكيميائية (نسبة السكر في الدم، الكوليسترول ، الدهون الثلاثية، البروتينات الدهنية مرتفعة الكثافة وكذا منخفضة الكثافة، اليوريا ، الكرياتينين، حمض اليوريك ، البروتين المتفاعل سي وحساب كريات الدم البيضاء). فكشفت عملنا عن اضطرابات في ميثابوليزم السكر والدهون المشترك مع اختلال الوظيفة الكلوية. كما أدى داء السكري المرتبط بالضغط الدموي إلى ارتفاع علامات الالتهاب مع الزيادة مستوى البروتين المتفاعل سي في البلازما. في الأخير نستنتج أن الالتهاب والاضطرابات الأيضية تعد من العوامل الخطيرة التي تؤثر على داء السكري المرتبط بارتفاع الضغط الدموي.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، ارتفاع الضغط الدموي، المرضى، الايض.

Résumé

Titre: Evaluation du mécanisme physiopathologique au cours du diabète lié à l'hypertension artérielle.

La pathogénie de l'hypertension chez les diabétiques est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs biologiques et environnementaux, ainsi qu'une prédisposition génétique; par conséquent, l'hypertension du diabétique présente un plus grand danger de problèmes et de complications.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer le mécanisme physiopathologique au cours du diabète lié à l'hypertension artérielle et par la suite la prise en charge de ces patients les plus efficaces pour prévenir les complications associées.

Des prélèvements sanguins sont réalisés chez les 15 hommes et 15 femmes ayant un diabète liés au HTA et 30 patients témoins selon le sexe pour les dosages des paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, triglycéride, HDL-C, LDL-C, urée, créatinine, acide urique, CRP et la numération des globules blancs).

Notre travail révèle des perturbations du métabolisme glucidique, le profil lipidique, associées aux dysfonctionnements de la fonction rénale. Le diabète lié à l'hypertension artérielle a aussi accentué les marqueurs inflammatoires avec augmentation du taux plasmatique de la CRP chez les diabétiques HTA.

En conclusion, l'inflammation et les altérations métaboliques sont deux facteurs de risque aboutissant au cours du diabète lié à l'hypertension artérielle.

Mots clés: diabète, HTA, patients, métabolisme.

Abstract

Title: Evaluation of the pathophysiological mechanism during diabetes linked to arterial hypertension.

The pathogenesis of hypertension in diabetics is complex and involves several biological and environmental factors, as well as a genetic predisposition; therefore, diabetic hypertension poses a greater danger of problems and complications.

The objective of our study is therefore to assess the pathophysiological mechanism during diabetes linked to arterial hypertension and subsequently the management of these patients who are the most effective in preventing associated complications.

Blood samples are taken from 15 men and 15 women with diabetes linked to HTA and 30 control patients by sex for the biochemical parameters (glycemia, cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, urea, creatinine, uric acid, PCR and leukocytes count).

Our work reveals disturbances in carbohydrate metabolism, the lipid profile, associated with dysfunctions of renal function. Diabetes linked to arterial hypertension has also accentuated inflammatory markers with increased plasma PCR levels in hypertension diabetics.

In conclusion, inflammation and metabolic alterations are two risk factors leading to diabetes linked to arterial hypertension.

Key words: diabetes, hypertension, patients, metabolism.

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions DIEU le tout puissant pour nous avoir aidé à réaliser ce travail.

Le travail a été réalisé au laboratoire au niveau de polyclinique frères saidi -Tounane-EPSP de GHAZAOUET.

Tout d'abord, nous remercions sincèrement et très chaleureusement notre encadreur

Mme BABA AHMED F.Z professeur à la faculté des sciences, université de Tlemcen, pour son soutien permanent et sans relâche, son aide, sa compréhension, ses conseils et orientations fructueuses.

Nous exprimons nos vifs remerciements à Mme BOUANANE S professeur à la faculté des sciences, 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.

Nous remercions et notre reconnaissance vont à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Finalement nous remercions tous nos enseignants qui nous ont suivis le long de nos études.

Merci de votre aide chaleureuse et de vos conseils, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre vive gratitude.

Dédicaces

Avec l'aide de DIEU le tout puissant, nous avons pu achever ce travail que je dédie avec toute mon affection à:

A mes chères parents, en témoignage de l'amour, du respect et de gratitude que je leur porte et en reconnaissance pour tous les sacrifices consentis sans lesquels je ne serai j'aurais jamais arrivé à cette consécration.

A mon frère: LAHCENE, SA MARIEE, ET LEUR ENFANTS.

A mes sœurs: ZAHRA, BAHIA, SAMIA, FATIMA.

A tout (es) mes Amis (es): MOHAMMED, OMAR, BENAMAR, FARID, FELLAH.

A mon encadreur M^{me} BABA AHMED FATIMA ZOHRA et sa famille, je vous souhaite le bonheur.

A toute ma promotion et toutes les amies que je n'ai pas mentionner.



Sommaire

Introduction	01
Chapitre I : synthèse bibliographique	
I .Diabète sucré	03
I .1.Les différents types de diabètes	03
I .1.1.Diabète type 1(DT1)	03
I .1.2.Diabète type 2(DT2)	05
I .1.3.Diabète gestationnel	05
I .2.Facteurs de risque du diabète	06
I .2.1.Facteurs de risque du diabète type 1	06
I .2.1.1.Facteur génétique	06
I .2.1.2.Facteurs environnementaux	06
I .2.1.3.Facteurs immunologiques	07
I .2.1.4.Le stress	07
I .2.2.Les facteurs de risque du diabète type 2	07
I .2.2.1. L'âge	07
I .2.2.2. La glycémie	08
I .2.2.3.Les facteurs génétiques	08
I .2.2.4.Les facteurs environnementaux	08
I .2.2.5.Hypertension artérielle	09
I .2.2.6.Tabagisme	09
I .3.Physiopathologie du diabète type 1	10
I .4.Physiopathologie du diabète type 2	12
I .4.1.Insulinorésistance	12
I .4.2. L'insulino-déficience	13
I .5.Différence entre le DT1 et le DT2	15
I .6.Diabète et l'hypertension artérielle(HTA)	16
I .6.1.Mécanisme de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique	16
I .6.1.1.Diabète de type 1(DT1)	16
I .6.1.2.Diabète de type 2 (DT2)	16
I .6.1.3.Diabète secondaire à une endocrinopathie	18

I .6.2. Différents types d'hypertension chez le diabétique	18
I .6.2.1. Hypertension génétique	18
I .6.2.2. Hypertension métabolique	18
I .6.2.3. Hypertension rénale	20
I .6.2.4. Hypertension vasculaire par atteinte des grosses artères	20
I .6.3. Hypertension associée à différentes complications chez le patient diabétique	20
I .6.3.1. l'association diabète type1-hypertension artérielle	21
I .6.3.1.1. Complication aiguës	21
I .6.3.1.2. Complications chroniques	21
I .6.3.2. l'association diabète type2-hypertension artérielle	24
I.6.3.2.1. Hypertension chez un patient diabétique avec syndrome métabolique	25
I .6.3.2.2. Hypertension chez un patient diabétique coronarien....	25
I.6.3.2.3. Hypertension chez un patient diabétique avec insuffisance rénale	25
 Chapitre II : Matériel et méthodes	
II .1. Population d'étudiée	27
II .2. Prélèvements sanguins	27
II .3. Dosage des paramètres biochimiques	28
II .3.1. Détermination des teneurs en glucose	28
II .3.2. Détermination des teneurs en triglycérides	28
II .3.3. Détermination des teneurs en cholestérol total	29
II .3.4. Dosage du HDL cholestérol (HDLc)	29
II .3.5. Détermination des teneurs en urée	30
II .3.6. Détermination des teneurs créatinine	30
II .3.7. Détermination des teneurs en acide urique	31
II .3.8. Dosage plasmatique de la protéine C- réactive (CRP)	31
II .4. Numération des globules blancs	32
II .5. Analyse statistique	33
 Chapitre III: Résultats et interprétations	
III .1. Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe	34

III .2. Teneurs plasmatiques en lipides et en lipoprotéines chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe	34
III .3. Teneurs plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe	34
III .4. Evolution des teneurs en marqueurs de l'inflammation chez les patients diabétiques HTA et les témoins	38
III .4.1. Teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP)	38
III .4.2. Nombres des globules blancs $10^3/\text{mm}^3$ chez les patients diabétiques HTA et les témoins	38
Discussion	40
Conclusion	48
Références bibliographique	49
Annexe	60

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ADA** : American Diabètes Association
- **ADO** : Antidiabétiques Oraux
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **C T** : Cholestérol Total
- **CHE** : Cholestérol Estérase
- **CHOD** : Cholestérol Oxydase
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigène
- **CRP** : Protéine C- Réactive
- **CV** : Cardiovasculaire
- **DAP** : Dihydroxy Acétone Phosphate
- **DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant
- **DO** : Densité Optique
- **DT1** : Diabète de type 1
- **DT2** : Diabète de type 2
- **EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique
- **FID** : Fédération internationale du Diabète
- **G B** : Globule Blanc
- **GAD** : Glutamate Décarboxylase or Glutamic Acid Decarboxylase
- **GK** : Glycérol kinase
- **GOD** : Glucose Oxydase
- **GPO** : Glycérol Phosphate Oxydase
- **H₂O₂** : Peroxyde d'Hydrogène
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HDL** : Lipoprotéine de Haute Densité
- **HDL-C** : Cholestérol HDL
- **HGPO** : Hyperglycémie Provoquée Par Voie Orale
- **HLA** : Human Leukocyte Antigen
- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle

- **LDL**: lipoprotéine de basse densité
- **LDL-C** : Cholestérol LDL
- **LPL** : Lipoprotéine Lipase
- **Mm Hg** : Millimètre de mercure
- **Nm** : Nanomètre
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PA** : Pression Artérielle
- **PAD** : Pression Artérielle Diastolique
- **PAS** : Pression Artérielle Systolique
- **PNN** : Polynucléaires Neutrophile
- **POD** : Peroxydase
- **SM** : Syndrome Métabolique
- **SNA** : Système Nerveux Autonome
- **SNS** : Système Nerveux Sympathique
- **SRAA** : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
- **STH** : Somatotrophine
- **TA** : Tension Artérielle
- **TG** : Triglycéride
- **Trs** : Tours

LISTE DES FIGURES

Figure 01: Classification du diabète

Figure 02: Histoire naturelle du diabète type 1

Figure 03: Histoire naturelle du diabète de type 2

Figure 04: Prévalence du diabète en fonction de l'âge

Figure 05: Physiopathologie du diabète de type 1

Figure 06: Mécanismes physiopathologiques, impliqués dans le diabète de type 2

Figure 07: Implication du SNS et du SRAA dans HTA du patient diabétique de type 2

Figure 08: Schéma des différents types d'hypertension, en particulier de type 2

Figure 09: La néphropathie diabétique chez le patient diabétique de types 1 et hypertendus

Figure 10: Témoin d'agglutination du test CRP

Figure 11: Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Figure 12: Teneurs plasmatiques en lipides et en lipoprotéines chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Figure 13: Teneurs plasmatiques urée, en créatinine et en acide urique chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Figure 14: Teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP) et Nombres des globules blancs $10^3/\text{mm}^3$ chez les patients diabétiques HTA et les témoins

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01: Classification du risque pour la sante en fonction d'IMC

Tableau 02: Les principales différences entre le DT1 et le DT2

Tableau 03 : Le nombre de patients diabétiques avec HTA et de témoins recrutés

Tableau A1: Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Tableau A2: Teneurs plasmatiques en lipides et en lipoprotéines chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Tableau A3: Teneurs plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Tableau A4: Teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP) et Nombres des globules blancs $10^3/\text{mm}^3$ chez les patients diabétiques HTA et les témoins

Introduction

Introduction

Le diabète sucré désigne un groupe de maladies métaboliques hétérogènes caractérisées par un état d'hyperglycémie chronique (**Monnier ., 2019**). Il se reconnaît par une élévation de la glycémie à jeun au-delà de 7 mmol/L (1,26 g/L) (**Tenenbaum et al ., 2018**).

La fédération internationale du diabète (FID) estime à plus de 425 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2045 (**Ogurtsova et al ., 2017**).

En ALGERIE, Le diabète est considéré, comme la seconde cause de mortalité ; par conséquent, il représente un véritable fléau et un enjeu majeur de santé publique en perpétuel essor (**Abdellatif ., 2017**). Suite à une étude menée par le ministère de la santé publique, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017, ce taux s'est vu augmenter à « 14,4% » chez des Algériens âgés entre 18 et 69 ans ; cependant chez la population âgée de plus de 35 ans, un diabétique sur deux est méconnu (**Azzegag ., 2018**).

Le nombre de patients diabétiques ne cesse de croître à travers le monde. Il existe plusieurs types de diabètes dont les plus répandus sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Le diabète de type 1 (DT1) ou juvénile représente le diabète qui touche principalement le jeune adulte ainsi que les enfants à un âge de plus en plus jeune. Ce type de diabète est lié à une destruction des cellules produisant l'insuline (cellules β du pancréas) par des auto-anticorps (**Abdi et Abaidia ., 2016**).

Le diabète de type 2 (DT2) issu d'un défaut sécrétoire progressif de l'insuline apparaissant au fond de la résistance à l'insuline, souvent associé à l'obésité. Le diabète provoque des décès prématurés, une augmentation du nombre d'hospitalisations pour maladies cardiovasculaires, maladies rénales chroniques, cécité et amputations des membres inférieurs (**Stuenkel ., 2017**).

L'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie cardiovasculaire la plus fréquente dans la population générale, c'est une cause importante de morbidité et de mortalité.

À l'échelle mondiale plus d'un adulte sur trois souffre d'HTA. Elle est responsable d'environ 9,4 millions de morts chaque année et ce chiffre est en progression (OMS, 2015). Selon les dernières données statistiques l'HTA est estimée de 39,5% dans la population algérienne, elle est considérée comme la première cause de l'insuffisance cardiaque (**Brouri et al ., 2018**).

Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire sont associés à l'HTA tels que l'âge, le diabète, le tabagisme, la dyslipidémie, l'obésité, la sédentarité (**SFHTA/HAS., 2016**).

Dans la majorité des cas (90%) l'HTA est dite essentielle, c'est-à-dire qu'elle n'est pas la

Introduction

conséquence directe d'une seule anomalie mais de différents facteurs favorisants : génétiques, environnementaux et comportementaux, notamment avec une importance capitale de consommation excessive du sel dans sa constitution (**Lorthior et al ., 2015**).

L'HTA est une pathologie silencieuse, ne présentant aucun symptôme jusqu'à l'apparition de ses complications cardiovasculaires, cérébrovasculaire ou neurodégénérative (**Mourad et al ., 2017**).

Les principales complications de l'HTA sont l'apparition d'une insuffisance rénale chronique par néphroangiosclérose, d'une cardiopathie ischémique ou d'un AVC (Accident Vasculaire Cérébral). L'HTA est responsable d'au moins 45 % des décès par maladies cardiovasculaires et de 51 % des décès par AVC intensif (**Haute Autorité De Santé ., 2018**).

L'association HTA-diabète mène à un effet cumulatif du risque cardio-vasculaire (**Bauduceau et al ., 2011**). Elle est particulièrement fréquente chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (**Diyane et al ., 2013**). Par ailleurs, près de 75 % des diabétiques de type 2 sont hypertendus, et 15 % des hypertendus sont diabétiques. L'HTA est un facteur de risque 3 fois plus fréquent chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques (**Tanguy et Aboyans ., 2012**). L'hypertension peut précéder à l'apparition du diabète. Dans le diabète de type 2, l'insulino-résistance et la stimulation du système rénine angiotensine jouent un rôle important dans l'augmentation de la pression artérielle. Dans le diabète de type 1, la néphropathie est souvent existante au moment du diagnostic de l'HTA (**Krzesinski et Weekers ., 2005**). Le contrôle de l'HTA chez les diabétiques est donc une importance capitale.

L'objectif de notre étude est de déterminer les dosages des paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, triglycéride, HDL-C, LDL-C, urée, créatinine, acide urique, CRP et la numération des globules blancs) pour évaluer le mécanisme physiopathologique au cours du diabète lié à l'hypertension artérielle et par la suite la prise en charge de ces patients les plus efficaces pour prévenir les complications associées.

Synthèse
bibliographique

Synthèse bibliographique

I .Diabète sucré

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active (OMS ., 2019).

Les critères biologiques de diagnostic sont établis et revus par le comité international d'experts de l'American Diabetes Association (ADA ., 2016).

Le diagnostic peut actuellement être posé de 4 façons :

- des symptômes de diabète : polyurie, polydipsie, perte de poids avec une glycémie ponctuelle $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l)
- une glycémie à jeun (depuis au moins huit heures) $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l)
- une glycémie $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) 2 heures d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) après une prise orale de 75g de glucose
- une HbA1c $\geq 6,5\%$

En l'absence d'hyperglycémie majeure, le diagnostic définitif ne sera porté qu'après une deuxième mesure réalisée un jour différent, sauf s'il existe des symptômes cliniques auquel cas une seule mesure suffit.

I .1.Les différents types de diabètes

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories: le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel essentiellement (Dagorne et Range ., 2014).

Selon l'OMS (2016), il existe quatre types de diabète, le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et autres formes de diabète (Figure 01).

I .1.1.Diabète type 1(DT1)

Le diabète de Type 1 est provoqué par une réaction auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules des îlots du pancréas qui produisent l'insuline. Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux, tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires, sont impliqués (Figure 02). La maladie peut se développer à tout âge, mais le Type 1 apparaît le plus souvent à l'enfance ou à l'adolescence. Les personnes atteintes de cette forme de diabète ont besoin d'insuline chaque jour pour maintenir leur glycémie sous contrôle et ne peuvent survivre sans (Nam ., 2017).

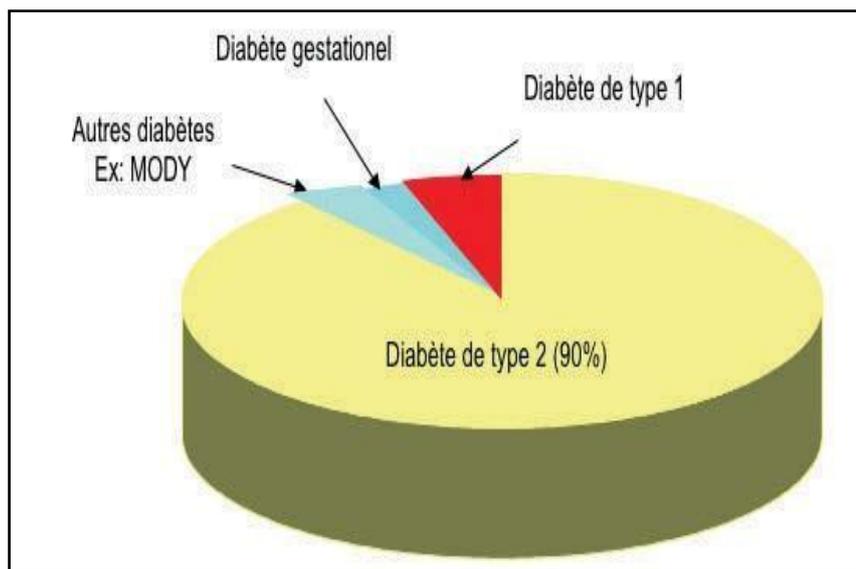


Figure 01: Classification du diabète (selon l'OMS., 2016).

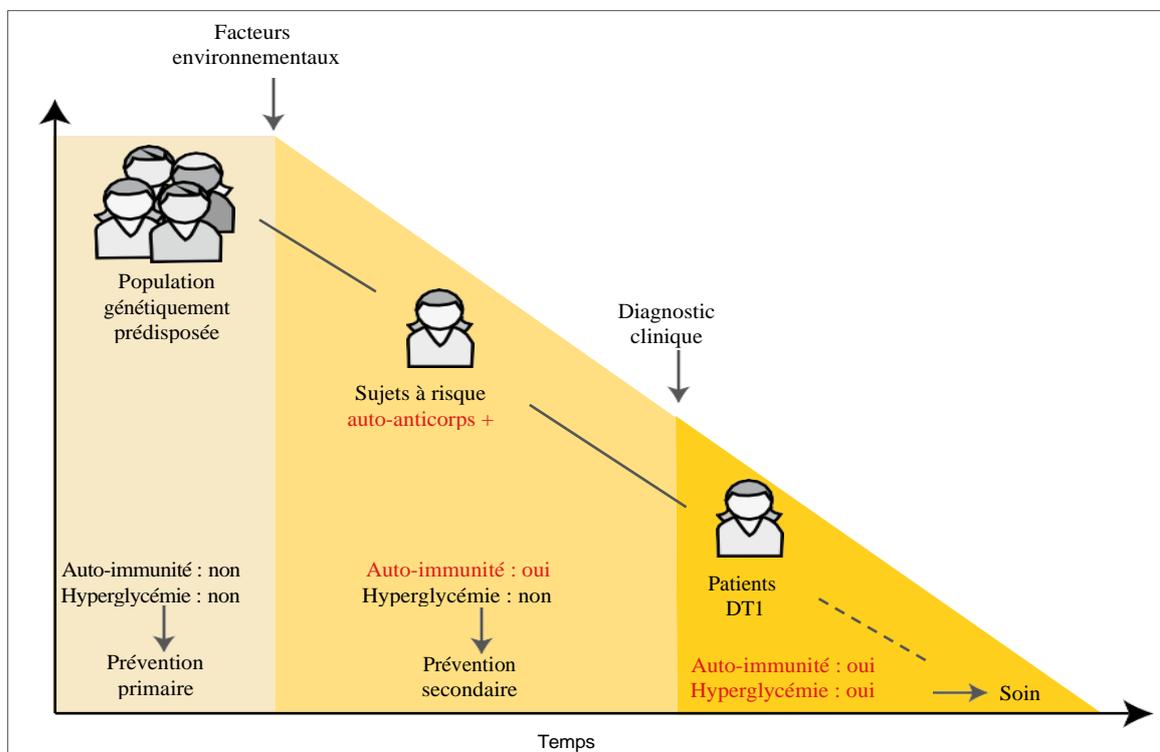


Figure 02: Histoire naturelle du diabète type1 (Mallone., 2017).

Synthèse bibliographique

I.1.2. Diabète type 2 (DT2)

L'histoire du diabète de type 2 est caractérisée par une détérioration progressive de la qualité de l'homéostasie glucidique au cours du temps (Monnier et al., 2016).

La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme, par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. Cette insulinopénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. L'élévation chronique de la glycémie (hyperglycémie) liée à deux anomalies interdépendantes, l'insulino-résistance et l'insulino-déficience (Tenenbaum et al., 2018) (Figure 03).

Le diabète de type 2, plus fréquent que celui de type 1, touche essentiellement les personnes de plus de 40 ans. Cette maladie est grave par ses complications, notamment sur le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins et les nerfs (Hug., 2017).

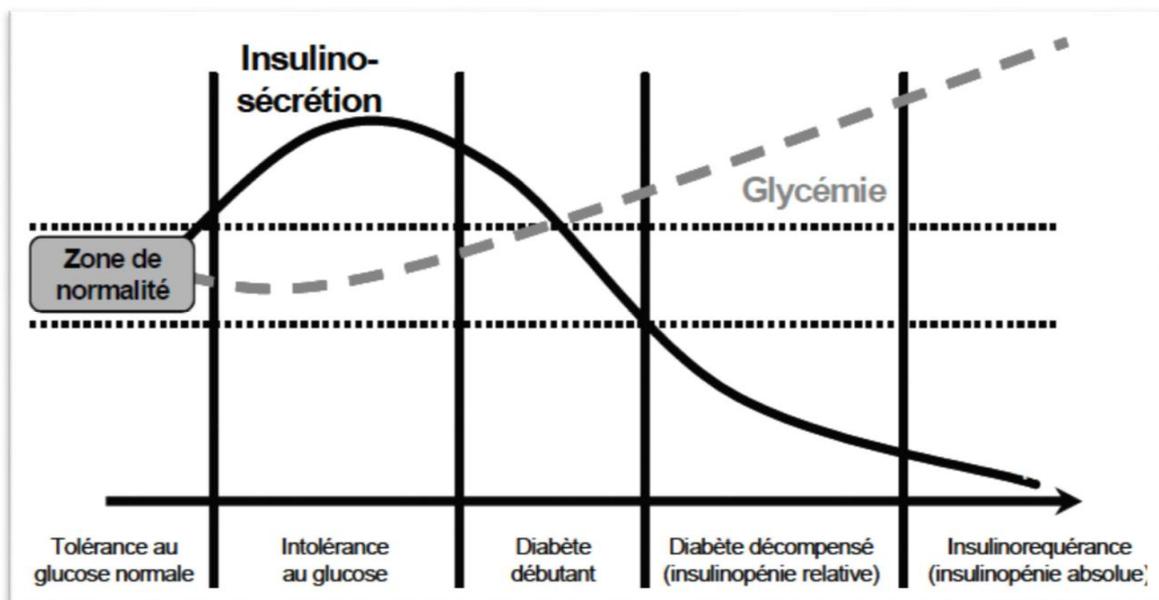


Figure 03: Histoire naturelle du diabète de type 2 (Item., 2004).

I.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, diagnostiqué au cours de la grossesse (Emile., 2015).

Deux entités différentes sont à distinguer (Balduyck., 2014) :

- le diabète patent, le plus souvent de type 2 : préexistant à la grossesse et découvert lors de celle-ci, avec persistance d'une intolérance au glucose après l'accouchement.

Synthèse bibliographique

- le diabète gestationnel caractérisé par une anomalie de la tolérance glucidique apparue au cours de la grossesse entre la 24 et la 28ème semaine d'aménorrhée et qui lui disparaît généralement après l'accouchement.

Lors de la grossesse des modifications du métabolisme glucidique sont observées afin de pouvoir répondre aux besoins énergétiques du fœtus. La grossesse est caractérisée par un état diabétogène. Il existe physiologiquement un état d'insulino-résistance progressif et réversible qui est compensé par un hyperinsulinisme réactionnel. Les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement (pré-éclampsie, macrosomie fœtale) (Alfadhli ., 2015).

Leur risque ainsi que celui de leur enfant, d'avoir un diabète de type 2 à un stade ultérieur de leur vie, augmente également.

Les femmes atteintes d'hyperglycémie pendant la grossesse peuvent maîtriser leur taux de glycémie par une alimentation saine, des exercices physiques modérés et un contrôle de la glycémie. Si malgré ces mesures, la glycémie demeure trop élevée, dans certains cas, une médication orale ou de l'insuline peuvent également être prescrites (Coustan ., 2013).

I.2.Facteurs de risque du diabète

I.2.1.Facteurs de risque du diabète type 1

I.2.1.1.Facteur génétique

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

I.2.1.2.Facteurs environnementaux

Ces facteurs jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la

Synthèse bibliographique

susceptibilité à développer une maladie auto-immune (**Kukreja et Maclaren ., 2002**).

I .2.1.3.Facteurs immunologiques

Le diabète de type1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes par une destruction des cellules β (**Dubois ., 2010**).

I .2.1.4.Le stress

Le stress peut avancer le développement du diabète de type1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes et possiblement en modulant l'activité immunologiques (**Vialettes et al ., 2006**).

I .2.2.Les facteurs de risque du diabète type 2

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés. L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et/ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus.

I .2.2.1. L'âge

Quel que soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge (**Lange ., 2014**).

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 DT2 ait augmenté, en raison du surpoids, cette maladie est beaucoup plus rare chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes que chez les personnes plus âgées (**Krucik ., 2012**) (**Figure 04**).

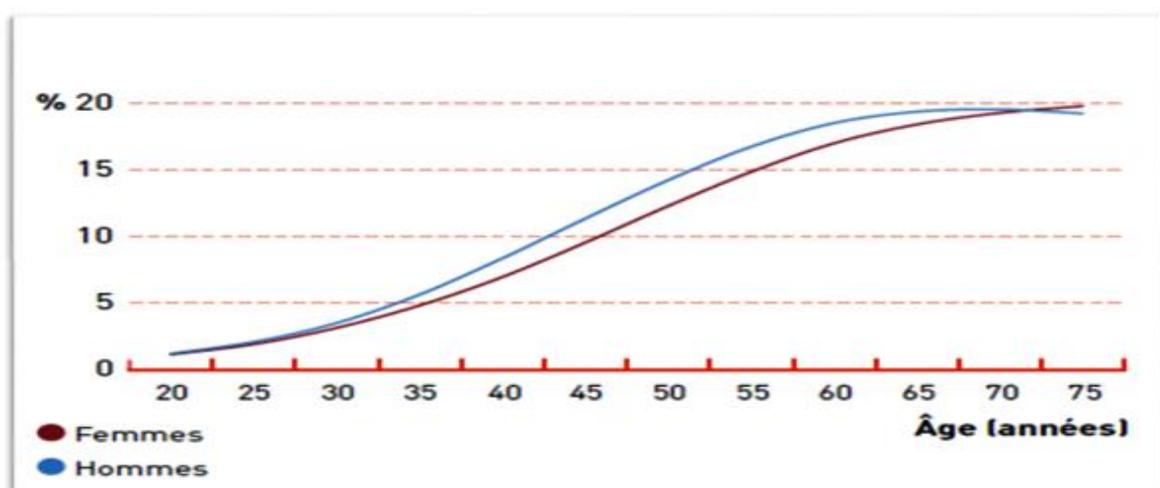


Figure 04: Prévalence du diabète en fonction de l'âge (**Hirst ., 2013**).

Synthèse bibliographique

I .2.2.2.La glycémie

L'hyperglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant à long terme. Ce trouble métabolique entraîne souvent des modifications fonctionnelles et structurales permanentes et irréversibles des cellules du corps, notamment celles du système vasculaire, conduisent au développement d'entités cliniques bien définies appelées « Complications du diabète » (**Lahreche et Chiha ., 2016**).

I .2.2.3.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**).

I .2.2.4.Les facteurs environnementaux

➤ 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) (**Lahreche et Chiha ., 2016**).

La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprime en kilogrammes et la hauteur en mètres au carre. Un IMC supérieur ou égal a 30 kg/m^2 définit l'obésité (tableau 01) (**Amelus ., 2016**).

➤ 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. Ce pendant, des etudes ont montré 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 (**Haute Autorité De Santé ., 2014**).

➤ 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 DT2 de deux manières (**Lahreche et Chiha ., 2016**).

- ✓ A travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite.

Synthèse bibliographique

- ✓ 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 DT2, par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie (**Lahreche et Chiha ., 2016**).

Tableau 01: Classification du risque pour la santé en fonction d'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

I .2.2.5.Hypertension artérielle

De nombreuses études ont montré que l'hypertension artérielle (HTA) est associée à une insulino-résistance accrue. La présence d'une HTA augmente le risque de développer un DT2. L'HTA chez les patients diabétiques, la cellule rénale est stimulée par l'hyperglycémie entraînant la production de médiateurs d'inflammation, de cytokines et de facteurs de croissance. La production de ces facteurs est souvent responsable des altérations structurales glomérulaires incluant l'artériosclérose, et l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire (**Bonnet ., 2013**).

I .2.2.6.Tabagisme

Le tabagisme est fréquemment associé à un mode de vie globalement délétère qui contribue à l'installation des troubles métaboliques. Plusieurs travaux suggèrent que le tabagisme est directement impliqué dans la survenue d'une altération de la sensibilité à l'insuline, trait physiopathologique central du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Cette action délétère du tabac semble combiner des effets chroniques, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral, mais également des effets aigus qui pourraient découler des phénomènes de dysfonction endothéliale (**Wei et al ., 2015**).

Synthèse bibliographique

Le tabagisme provoque une insulino-résistance chez les sujet sains comme chez les patients diabétiques avec pour une conséquence une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les fumeurs et aggravation des complications macro-vasculaires chez les patients diabétiques (**Chastang ., 2009**).

Les gros fumeurs (plus d'une boîte de cigarettes par jour) sont plus prédisposés à contracter la maladie dans les deux à trois ans qui succède à l'arrêt du tabac. La prise de poids après arrêt, les effets directs des composés nicotiques et les fumées sont tous incriminés dans l'atteinte au fonctionnement des cellules bêta. La réduction de la sensibilité à l'insuline due à l'augmentation des marqueurs inflammatoires suite aux bronchites et aux infections pulmonaires est aussi prouvée (**Timon ., 2014**).

I .3. Physiopathologie du diabète type 1

Le diabète type 1 (DT1) est la conséquence de la destruction des cellules beta des ilots de Langerhans par un mécanisme auto-immun. Il s'agit donc d'une maladie auto-immune. Le DT1 est découvert précocement du fait de l'insulinopénie précoce et de sa traduction clinique généralement évidente sous forme de syndrome cardinal ou, plus rarement, de la céto-acidose diabétique (**Fischer et al ., 2017**).

L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulinopénie absolue résultante de la destruction progressive des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune (**Tenenbaum et al ., 2018**).

L'hyperperméabilité intestinale pourrait être la conséquence des modifications du comportement alimentaire. La destruction des cellules bêta par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines, vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules bêta, induisant ainsi l'insulite (**Figure 05**) (**Tenenbaum et al ., 2018**).

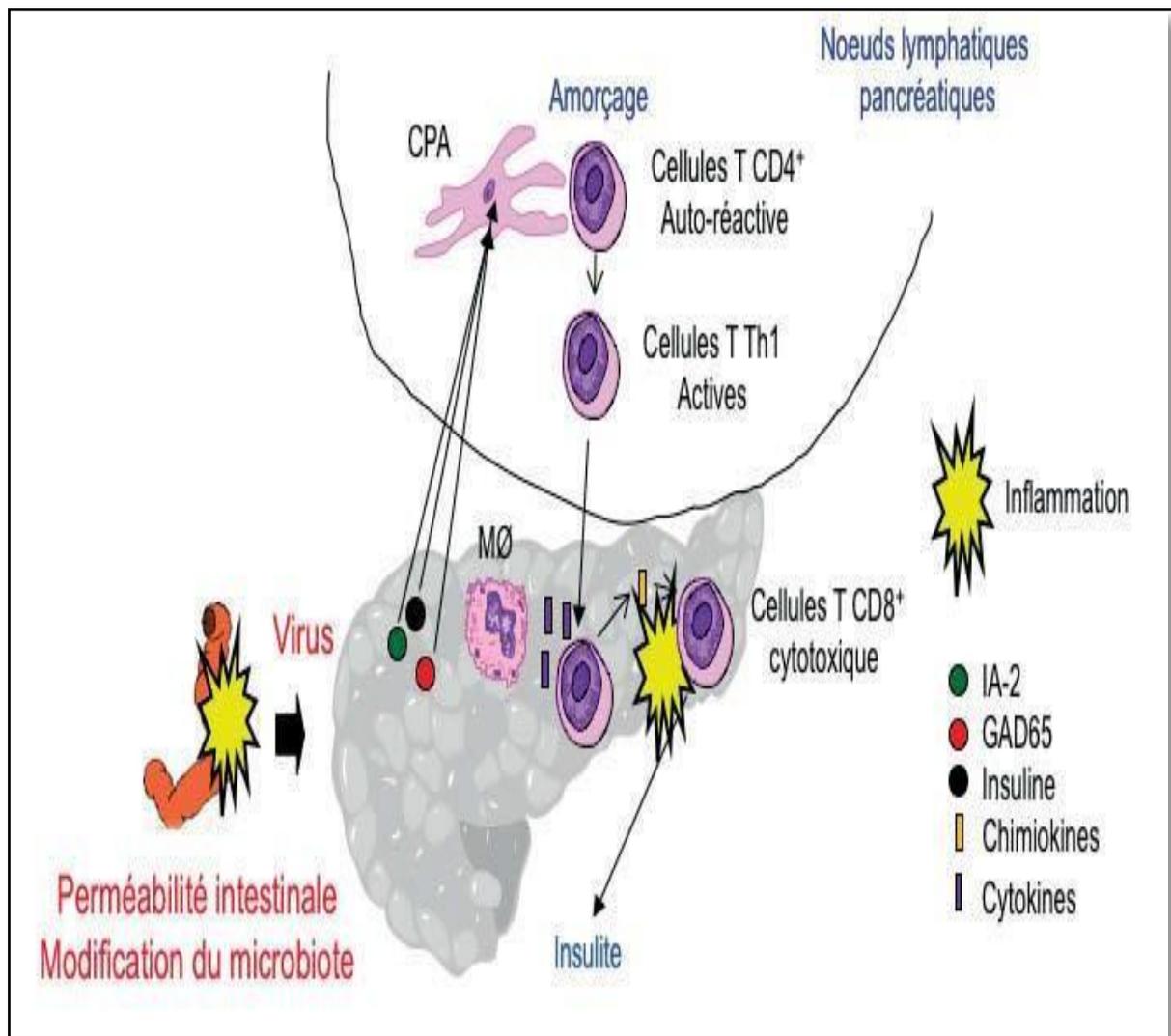


Figure 05: Physiopathologie du diabète de type 1 (**Revue francophone des laboratoires** .., 2018).

I.4. Physiopathologie du diabète type 2

Le diabète de type 2 est probablement une maladie hétérogène qui subira sans doute un démembrement nosographique dans les années à venir. Cependant le point commun à ces diverses formes est l'association à des degrés divers de deux anomalies du métabolisme glucidique, une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule β des îlots de Langerhans. Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans l'apparition du diabète et dans son aggravation progressive avec le temps **(Wemeau et al., 2014)**.

I.4.1. Insulinorésistance

Bien que les mécanismes physiopathologiques du DT2 ne soient pas complètement compris, il existe des preuves convaincantes que la résistance à l'insuline joue un rôle majeur dans son développement **(Goedeke al., 2019)**. Le diabète de type 2 comporte une insulinorésistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, muscle, foie et tissus adipeux. Des travaux déjà anciens, réalisés avec la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, ont montré que chez les patients atteints de diabète de types 2, la captation du glucose par les tissus périphériques, et notamment par le muscle était diminué par comparaison à des sujets non diabétiques pour des concentrations d'insuline identiques **(Monnier., 2014)**.

La fonction métabolique principale de l'insuline est de réguler le métabolisme du glucose en stimulant l'absorption du glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux, en stimulant la synthèse du glycogène dans le muscle squelettique et en supprimant la production de glucose hépatique. De plus, l'insuline stimule la lipogenèse, diminue la lipolyse et augmente le transport des acides aminés dans les cellules. Le phénomène de résistance à l'insuline fait référence à une situation physiologiquement modifiée au cours de laquelle l'interaction de l'insuline avec son récepteur ne parvient pas à déclencher correctement les événements de signalisation et métaboliques en aval **(Balcerczyk et al., 2019)**.

En cas insulinorésistance il existe : Une baisse de la captation du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose (surtout à jeun), une baisse de la captation de glucose et de la glycogénogenèse, et un afflux d'acides gras qui, schématiquement, aboutit à une augmentation des triglycérides et à une baisse du HDL-c **(Fischer et al., 2017)**.

Les lipides circulants sont élevés dans le diabète de type 2 et sont également un facteur déterminant de l'insulinorésistance. De nombreux travaux ont défini le rôle des acides gras libres dans le développement de l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Les acides gras

Synthèse bibliographique

libres diminuent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Au niveau de l'adipocyte, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des acides gras libres, qui stimulent la néoglucogenèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée hépatique (**Figure 06**). Les acides gras libres sont ensuite utilisés par le muscle, où ils diminuent la captation et le métabolisme du glucose, et par le pancréas, où ils altèrent l'insulinosécrétion (concept de «lipotoxicité») (**Monnier ., 2014**).

I.4.2. L'insulino-déficience

Au moment du diagnostic du diabète type 2 (DT2), le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinique est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance (**Calanna et al ., 2013**).

Un déficit de l'insulino-sécrétion est lié à une atteinte des cellules β de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète (altérations lésionnelles et fonctionnelles des cellules β) (**Racine ., 2015**).

Au cours de l'évolution de l'insulino-résistance, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie (**Rigalleau et al ., 2007**).

L'aggravation de l'hypoinsulinisme est liée à une perte massive des cellules β par dépôts de substances amyloïdes au sein des îlots (de 40 à 61 %) et à un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation de la néoformation de ces cellules (**Wemeau ., 2014**).

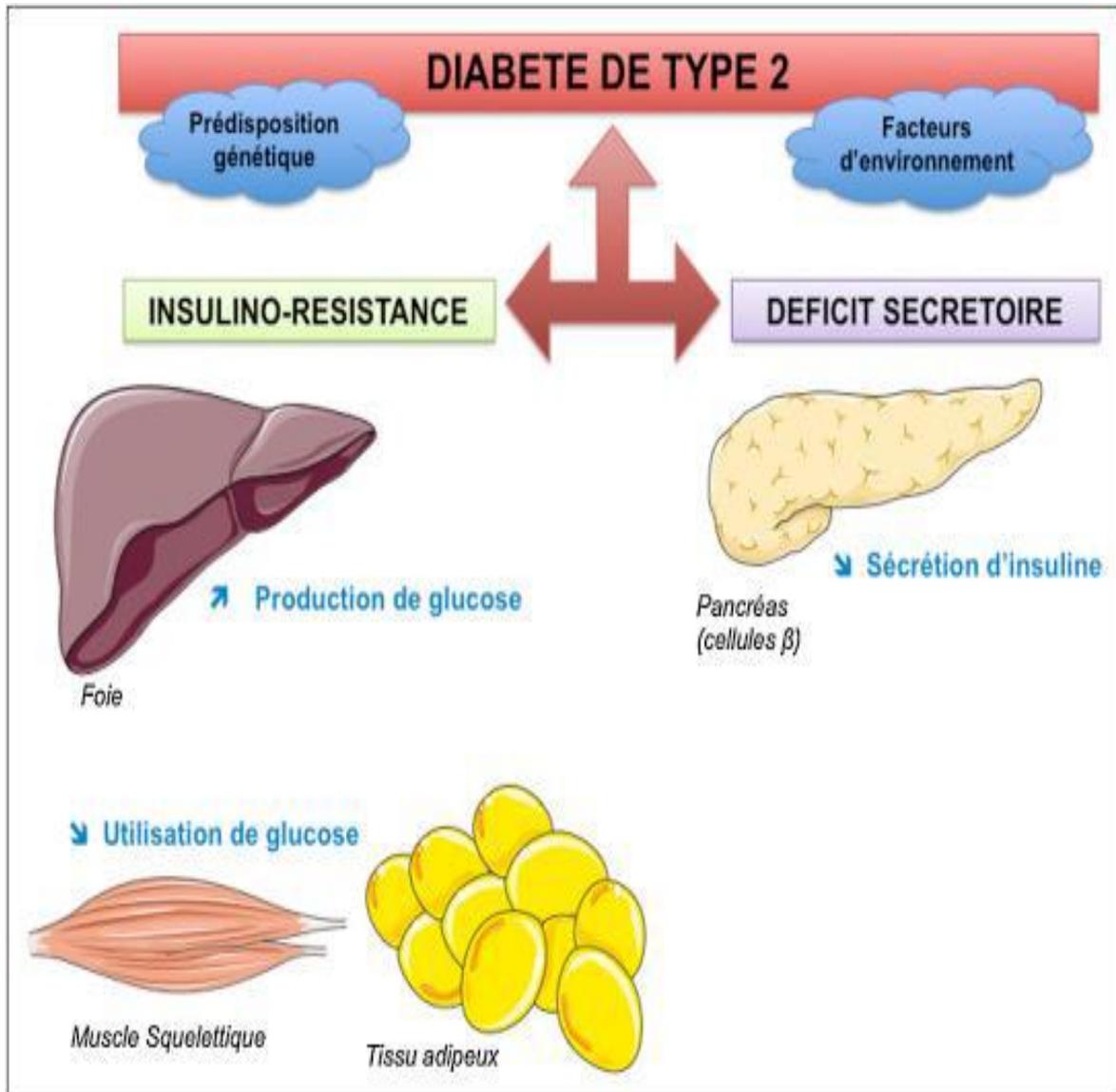


Figure 06: Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète de type 2 (Chevalieret Fenichel ., 2016).

Synthèse bibliographique

I .5. Différence entre le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2)

On distingue principalement deux types de diabète: le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2) voir tableau 02 (Gariani et al ., 2009).

Tableau 02: Les principales différences entre le DT1 et le DT2 (Gariani et al ., 2009).

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Age du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	< 10 %	> 90 %
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
Acidocétose	Fréquente	Rare
Auto-immunité	Présente pour type IA	Absente
Association HLA	Oui	Non
Obésité	Non	Fréquente
Acanthosis nigricans	Absent	Souvent présent
Caractère familial %de parents avec un diabète	2-4 %	80 %
Insulinosensibilité	Normale	Diminuée
Insulinosécretion	Très basse	Variable
ADO	Inefficace	Efficace
Insulinothérapie	Indispensable	20 %des cas
Complications chroniques	<ul style="list-style-type: none">- Pas avant 5ans d'évolution- Complications à prédominance micro-angiopathique	<ul style="list-style-type: none">- déjà présente dans 30 %des cas au moment du diagnostic- complications à prédominance macro-angiopathique

I.6.Diabète et l'hypertension artérielle (HTA)

Selon l'OMS (2012), un adulte sur 10 souffre de diabète, et un adulte sur trois ont l'hypertension. L'hypertension est un facteur de risque de DT2 (Farran et al ., 2013) et elle coexiste souvent avec le diabète de type1 et de type2.

Il existe un lien étroit entre l'HTA et le diabète, avec une physiopathologie différente selon qu'il s'agisse d'un diabète de type 1 ou de type 2. Dans le diabète de type 1, l'hypertension est souvent la conséquence d'une néphropathie sous-jacente, rarement en rapport avec une HTA essentielle. En revanche, dans le diabète de type 2, l'augmentation de la pression artérielle est principalement liée à l'excès de poids, la rigidité des gros troncs artériels, l'hyperinsulinisme, l'insulino-résistance avec activation du système sympathique, stimulation du système rénine angiotensine, rétention hydrosodée et lésions endothéliales au niveau de la microcirculation (Sowers ., 2013).

I.6.1.Mécanisme de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique

I.6.1.1.Diabète de type 1(DT1)

Le patient diabétique de type 1 (DT1) est généralement confronté à l'hyperglycémie dès le jeune âge, en l'absence de toute autre pathologie. La pression artérielle (PA) est normale, sauf si le patient DT1 a hérité. La PA ne s'élèvera que tardivement avec l'âge (Benetos ., 2003).

I.6.1.2.Diabète de type 2 (DT2)

Le DT2 dans la majorité des cas est un résultat du syndrome métabolique (S.M), parmi les facteurs les plus connus de S.M est l'obésité (hypertriglycémie et/ou cholestérol HDL abaissé). Le tissu adipeux par la fonction endocrinienne dans l'adipocytes sécrète des hormones stimulant l'activation de SRAA qui donne la vasoconstriction artérielle qui augmente la tension artérielle (HTA) (Dorresteijn et al , 2012).

L'insulinorésistance associée à l'obésité entraîne chroniquement un hyperinsulinisme par l'hyperactivité sympathique (SNS).

Cette l'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) (Figure 07) (Scheen et Krzesinski ., 2012).

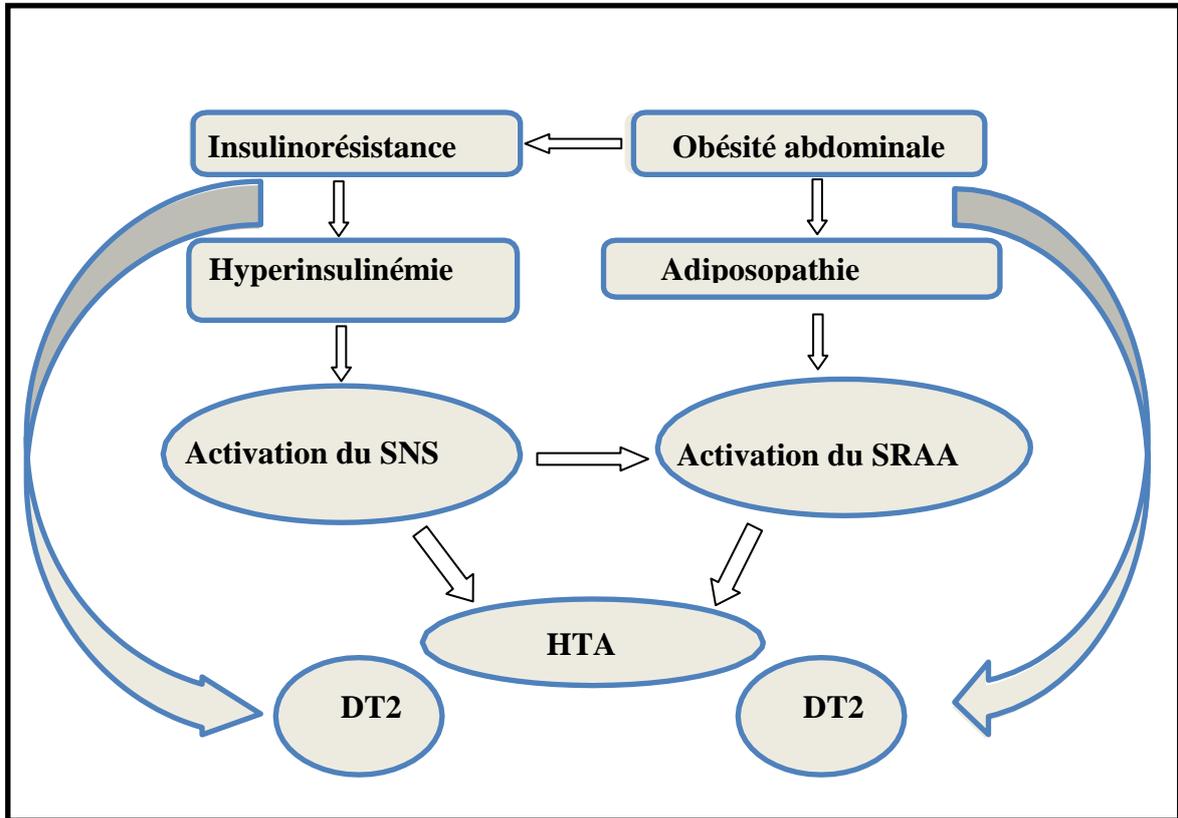


Figure 07: Implication du SNS et du SRAA dans HTA du patient diabétique de type 2.

I .6.1.3.Diabète secondaire à une endocrinopathie

Il peut exister des diabètes secondaires à une sécrétion autonome d'une hormone hyperglycémiant, dotée d'un effet antagoniste vis-à-vis de l'action de l'insuline. Plusieurs hormones peuvent être impliquées de façon intéressante, elles sont également capables d'élever la PA. C'est le cas de l'adrénaline dans le phéo-chromocytome, 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 (**Amar et al ., 2010**).

I .6.2.Différents types d'hypertension chez le diabétique

La figure 08 montre les différentes types d'hypertension, en particulier le diabète de type 2 (**Figure 08**).

I .6.2.1.Hypertension génétique

L'HTA dite essentielle est plus souvent observée au sein des membres d'une même famille, l'hypertension chez les diabétiques est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs biologiques et environnementaux, ainsi qu'une prédisposition génétique (**Viberti et Earle ., 1992**).

I .6.2.2.Hypertension métabolique

L'HTA est plus fréquemment observée chez les personnes obèses (**Dorresteijn et al ., 2012**). L'obésité s'accompagne d'une hyperactivité du SRAA et du SNS, qui augment la PA (**Figure 07**) (**Dorresteijn et al ., 2012**).

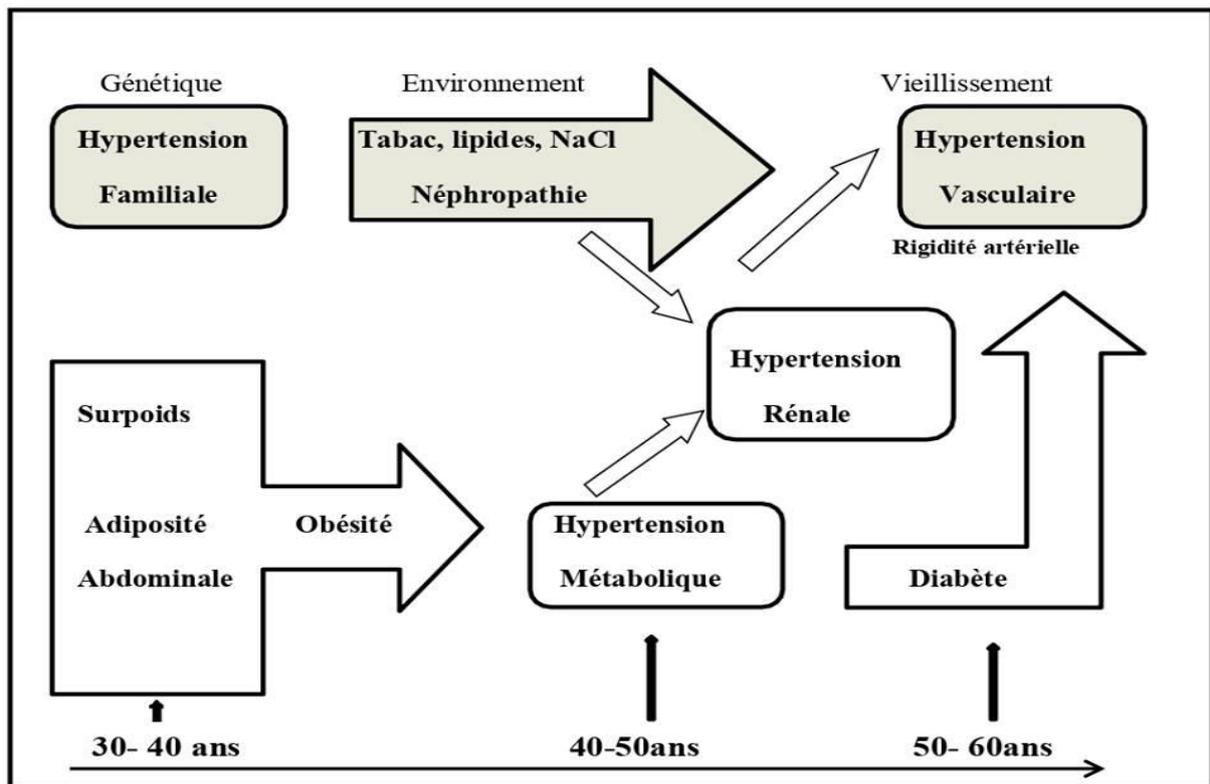


Figure 08: Schéma des différents types d'hypertension, en particulier le diabète type 2.

I.6.2.3.Hypertension rénale

Un diabète mal équilibré au long cours peut se compliquer d'une néphropathie diabétique. Dans le cas d'un DT1, l'histoire naturelle de la néphropathie est bien connue et dépend, d'une part, d'une prédisposition génétique et d'autre part, d'une hyperglycémie chronique. Dans le DT2, les causes de l'atteinte rénale sont plus variées et peuvent combiner une néphropathie diabétique, une néphro angiosclérose hypertensive ou encore d'autres atteintes diverses (infectieuses, médicamenteuses ...). Par ailleurs, l'obésité et le syndrome métabolique participent également à cette détérioration de la fonction rénale chez le patient DT2 (**Maric et Hall ., 2011**). Ce risque augmente avec le nombre de composants de ce syndrome (**Thomas et al ., 2011**).

La réduction de la filtration glomérulaire contribue à accroître le risque d'inflation hydro-sodée et le niveau de PA (**Courreges et al ., 2000 ; Margey et al ., 2011**).

I.6.2.4.Hypertension vasculaire par atteinte des grosses artères

Le diabète sucré entraîne une rigidité artérielle accélérée qui va, par ailleurs, s'accroître avec l'âge, qu'il s'agisse d'un patient DT1 (**Benetos et al ., 2003**) ou d'un patient DT2 (**Christen et al ., 2010**). Cette rigidité artérielle va entraîner une élévation préférentielle de la PA systolique, avec une diminution de la PA diastolique, ce qui conduit à une augmentation de la PA différentielle ou pression pulsée (avec augmentation de la vitesse de l'onde de pouls). Nous avons montré que la pression pulsée est significativement accrue chez le patient DT1 et chez le patient DT2 par comparaison à des populations non diabétiques appariées pour le sexe, l'âge (50 ans) et le poids corporel et ce, pour un même niveau de PA moyenne (**Philips et al ., 2010**). Ces différentes anomalies sont responsables d'une augmentation des complications CV, mais aussi rénales (**Margey et al ., 2011**).

I.6.3.Hypertension associée à différentes complications chez le patient diabétique

L'HTA chez le patient diabétique peut être accompagnée d'autres facteurs de risque CV ou de complications spécifiques dont la présence impose un renforcement de la prise en charge et parfois la prescription de mesures spécifiques. Les cibles tensionnelles à viser chez le patient diabétique doivent être ajustées en fonction de certaines caractéristiques individuelles, dont la présence de complications générale (**Scheen et Krzesinski ., 2012**).

Synthèse bibliographique

I.6.3.1. L'association diabète type 1-hypertension artérielle

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

I.6.3.1.1. Complication aiguës

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

1. La cétose (présence de corps cétoniques dans le sang et les urines).
2. L'acidocétose: cétose entraînant une baisse du pH au-dessous de 7,30 ou un bicarbonate < 15 mmol/L.
3. Le coma acidocétosique: acidocétose avec troubles de la conscience (**Tenoutasse et al ., 2010**).

I.6.3.1.2. Complications chroniques

➤ Macroangiopathie

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

La présence d'une HTA chez un diabétique augmente le risque de survenue d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires (CV), avec un risque 2 fois plus élevé de mortalité et d'AVC, et 3 fois plus élevé de maladie coronarienne par rapport aux diabétiques non hypertendus (**Tanguy et Aboyans ., 2012**).

➤ Microangiopathie

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

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

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

Synthèse bibliographique

✚ Rétinopathie diabétique

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

✚ Neuropathie diabétique

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

✚ Néphropathie diabétique

Une valeur tensionnelle < 130/80 mm Hg est généralement considérée comme cible chez le patient DT1 indemne de néphropathie (ADA 2011), mais force est de reconnaître que de nombreux patients DT1 ont une HTA méconnue.

Il existe une condition particulière où la PA peut s'élever encore plus précocement chez le patient DT1. Il s'agit de la survenue d'une néphropathie diabétique (Krziesinski et Weekers ., 2005). Le premier marqueur de néphropathie est l'apparition d'une microalbuminurie qui, en l'absence de mesures thérapeutiques adéquates, va progresser plus ou moins rapidement vers une 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 (Figure 09). 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 (Ruggenti et al ., 2010) . Dès lors, il est indispensable de bloquer le SRAA chez le patient DT1 dès la mise en évidence d'une microalbuminurie (qui doit être recherchée annuellement) et de contrôler aussi bien que possible la PA (si possible avec un objectif < 125/75 mm Hg) (Scheen et Krziesinski ., 2012).

➤ Autres facteurs

• la durée du diabète

La durée du diabète joue un rôle très important, le risque cardiovasculaire étant plus élevée que la maladie débute précocement. Par exemple, chez un patient souffrant de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué à l'âge de 35 ans, le risque d'un événement coronarien

Synthèse bibliographique

est faible en l'absence d'autres facteurs de risque. A l'opposé, un patient du même âge, avec une durée de 20 ans de diabète de type 1, avec mauvais contrôle métabolique de longue durée. (Ruiz ., 2012).

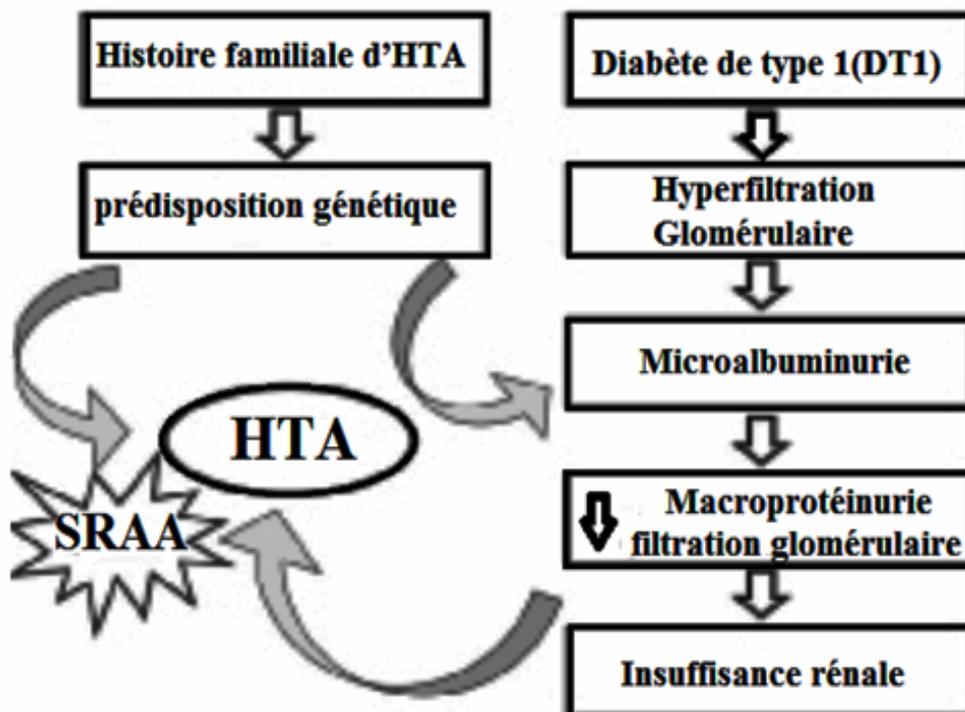


Figure 09: La néphropathie diabétique chez le patient diabétique de type 1 et hypertendu.

Synthèse bibliographique

- **Dyslipidémie**

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

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

- **Tabagisme**

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

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

- **Poids**

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

I.6.3.2. l'association diabète type2-hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est associée au diabète de type 2 (DT2) dans 80% des cas, elle contribue au risque élevé de maladies cardiovasculaires associée au diabète de type 2 (**Diyane et al ., 2013**) . La prise en charge de l'HTA chez le patient diabétique est souvent suboptimale. 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**) .

I.6.3.2.1.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. Ce type de patient doit être considéré comme ayant un risque équivalent à un 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-martin et al ., 2011**).

I.6.3.2.2.Hypertension chez un patient diabétique coronarien

La principale cause de mortalité d'un patient DT2 est l'insuffisance coronaire puisqu'on estime qu'environ la moitié d'entre eux vont décéder 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 bêta-bloquant, préférentiellement cardio-sélectif (bêta-1 sélectif) ou avec une composante vasodilatatrice (**Rosendorff et al ., 2007**). Cette sous-utilisation des bêta-bloquants 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**).

I.6.3.2.3.Hypertension chez un patient diabétique avec insuffisance rénale

Un certain nombre de patients diabétiques vont développer une insuffisance rénale qui va provoquer ou aggraver l'HTA. Cette HTA va accélérer 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

Synthèse bibliographique

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 (**Schleich et al ., 2008**), 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.

Matériels
&
Méthodes

Matériels et méthodes

Matériels et Méthodes

II .1. Population d'étudiée

Notre étude a été réalisée au niveau de polyclinique frères Saidi -Tounane- période allant du mois de février au mois d'avril. L'objectif de cette étude est d'étudier l'évaluation du mécanisme physiopathologique au cours du diabète lié à l'hypertension artérielle.

Cette étude a été réalisée sur une série d'échantillon de 60 patients de deux sexes (homme et femme). Notre population se compose de 15 femmes diabétiques avec HTA non traitées et 15 femmes saines en bonne santé et 15 hommes diabétiques avec HTA non traités et 15 hommes normaux volontaires, dont l'âge varie entre 60 et 77 ans. Le nombre de sujets recrutés est répertorié dans le tableau 03.

Les participants à cette étude sont informés sur les objectifs et sur le déroulement du travail, et leur consentement écrit est demandé préalablement. Après consentement, l'enquête est réalisée auprès des malades et des témoins afin de définir les caractéristiques suivants:

	Femmes	Hommes
Diabète +HTA	15	15
Témoins	15	15

Tableau 03 : Le nombre de patients diabétiques avec HTA et de témoins recrutés.

II .2. Prélèvements sanguins

Le prélèvement a été effectué le matin pour tous les patients, après un jeûne de 12 heures. Une quantité de sang prélevé est récupéré dans des tubes avec un anticoagulant (héparine ou EDTA) et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs.

Les prélèvements sur tube hépariné ou EDTA ont été centrifugés à 4000 tr/min pendant 10 min pour le dosage le dosage plasmatique de la CRP et la numération des globules blancs.

Après coagulation du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation 4000 tr/min pendant 10 min, le sérum est mis dans des tubes en verre en vue des différents dosages des paramètres

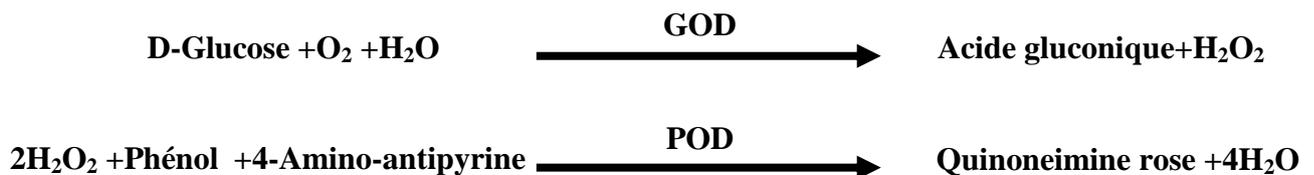
Matériels et méthodes

biochimiques (glycémie, cholestérol, HDL-C, LDL-C, triglycéride, urée, créatinine, acide urique)

II .3. Dosage des paramètres biochimiques

II .3.1. Détermination des teneurs en glucose

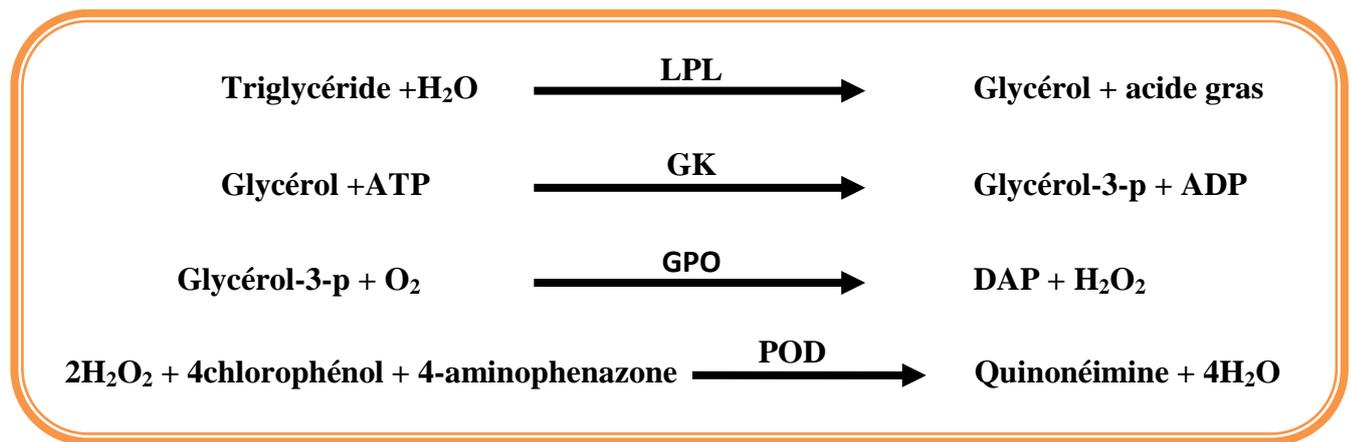
La glycémie sérique est dosée par la méthode enzymatique colorimétrique. Le dosage de la réaction est basé sur l'action de glucose oxydase (GOD) sur le glucose, le transformant en acide gluconique en donnant du peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2). Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ainsi formé, en présence du phénol et de l' amino- 4-antipyrine et sous l'action de la peroxydase (POD) se transforme en quinonéimine, de coloration rougeâtre (rose).l'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.



II .3.2. Détermination des teneurs en triglycérides

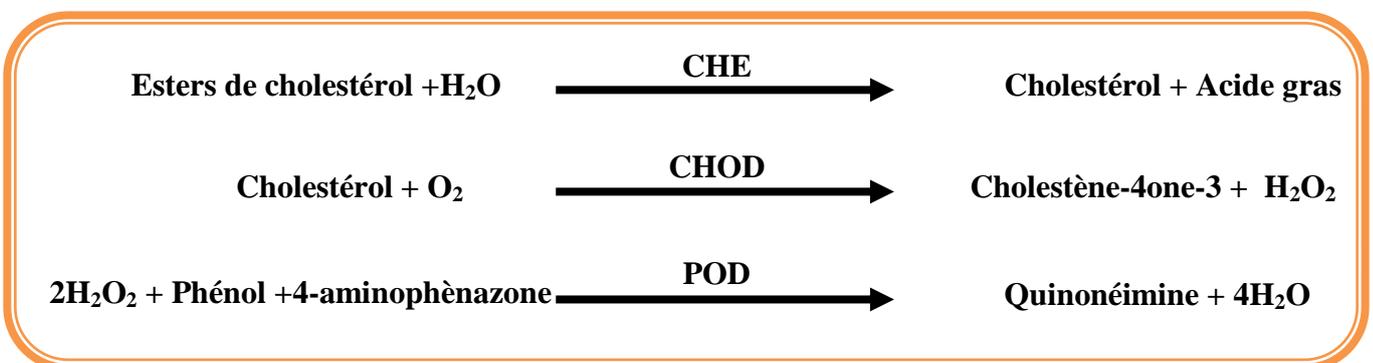
Le dosage des triglycérides se fait par une méthode enzymatique colorimétrique. Les triglycérides sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL) en glycérol et en acides gras. Le glycérol est ensuite phosphorylé en glycérol-3- phosphate et de l' adenosine-5- diphosphate(ADP) par l'ATP lors d'une réaction catalysée par le glycérol kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate(G3P) est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate(DAP) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de 4-aminophénazone (4-AP) pour former un colorant la quinonéimine, selon la réaction l'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon. Le schéma réactionnel du dosage triglycérides se résume comme suit :

Matériels et méthodes



II .3.3. Détermination des teneurs en cholestérol total

Le dosage du cholestérol total est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. Le cholestérol-estérase (CHE) hydrolyse les esters de cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Le cholestérol oxydase (CHOD) catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4 one-3 et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et de 4-aminophénazone pour former un colorant quinonéimine. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon. Les réactions sont les suivantes:



II .3.4. Dosage du HDL cholestérol (HDLc)

Le cholestérol-HDL est une lipoprotéine qui est considérée comme étant du bon cholestérol, il est véhiculé vers le foie pour être métaboliser et excréter sous forme de sels biliaires, il n'est pas athérogène par opposition au reste du cholestérol lié à la fraction VLDL-LDL.

Après une précipitation par l'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium, les chylomicrons et les lipoprotéines de faible densité (VLDL) et de très faible densité (LDL) contenus dans le sérum ou plasma.

Matériels et méthodes

Le surnagent obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dose par le réactif cholestérol enzymatique.

❖ Calcul du LDL cholestérol (LDL-C)

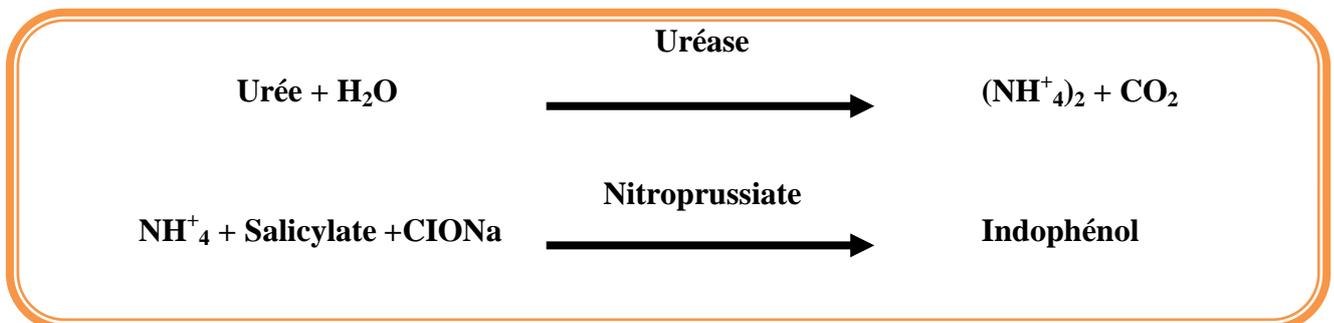
La concentration en cholestérol LDL dans l'échantillon est calculée par la formule de «FRIEDWALD », à condition que la concentration en TG soit inférieure à 4 g/l.

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

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

II .3.5. Détermination des teneurs en urée

Le dosage de l'urée plasmatique se fait selon une méthode enzymatique colorimétrique. L'urée est hydrolysée par l'uréase en produisant de l'ammoniaque et du dioxyde de carbone(CO₂). Au cours d'une réaction de Berthelot modifiée les ions d'ammonium se transforment à l'aide de salicylate et d'hypochlorite (ClONa), en présence du catalyseur nitroprussiate pour former un indophénol vert. L'intensité de la couleur formé est proportionnelle à la concentration d'urée présente dans l'échantillon. Le schéma réactionnel du dosage de l'urée se résume comme suit :



II .3.6. Détermination des teneurs créatinine

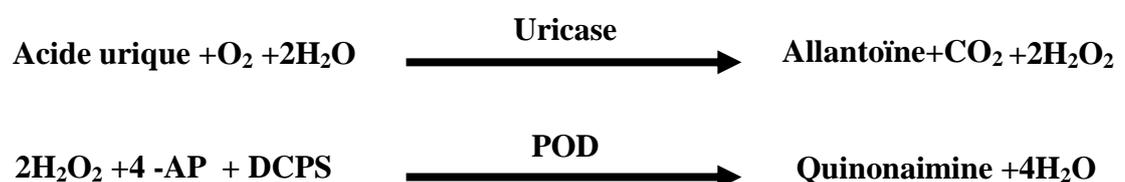
Le dosage de créatinine plasmatique est réalisé selon une méthode cinétique colorimétrique de jaffé. Le test de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon. Schéma réactionnel du dosage de la créatinine se résume comme suit :



II .3.7. Détermination des teneurs en acide urique

L'acide urique est dosé selon une méthode enzymatique colorimétrique. L'acide urique (AC. urique) de l'échantillon se dégrade sous l'action de l'uricase d'allantoïne avec une libération de peroxyde d'hydrogène ($2\text{H}_2\text{O}_2$). La quantification de l'eau oxygénée libérée est réalisée par le biais d'une réaction au cours de laquelle un composé quinonaimine est formé par la réaction avec la 4- aminophénazone (4-AP) et le chromogène du 2-4 Dichlorophnol sulphonate(DCPS) forme un composé rosacé en présence de peroxydase (POD).

La couleur produite de quinonaimine rouge au cours de la réaction est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon.



II .3.8. Dosage plasmatique de la protéine C- réactive (CRP)

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

- **Méthode qualitative**

1. Porter les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduit à températures basses.
2. Déposer 50 μl de l'échantillon ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle positif et négatif, sur des cercles différents de la lame.
3. Mélanger le réactif CRP-Latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex

Matériels et méthodes

avant utilisation. Déposé une goutte de 50 μl à coté de chaque goutte précédente.

4. Mélange les gouttes au moyen d'une baguette, une essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie inférieure du cercle. Des baguettes différentes sont utilisées pour chaque échantillon.
5. On agite ensuite sur un agitateur rotatif à 80-100 t.p.m durant 2min.
6. Lire le résultat sous une source lumineuse appropriée en vérifiant la présence ou l'absence d'une agglutination.

✚ **Résultat** : Représente en **Figure 10** :

- **Réaction négative** : La suspension reste homogène (absence d'une agglutination).
- **Réaction positive** : agglutination nette en 2 minutes. La sensibilité du test CRP LATEX étant de 6 mg/l. Les sérums donnant une réaction positive ont une concentration supérieure à 6mg/l de CRP (présence d'une agglutination).

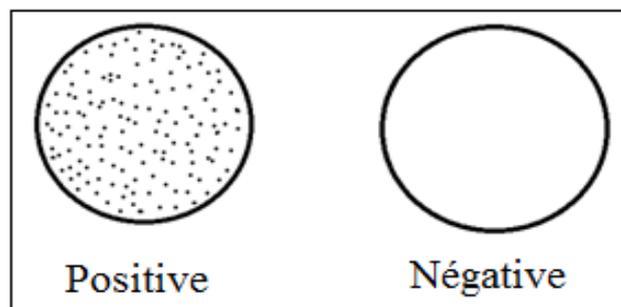


Figure 10: Témoins d'agglutination du test CRP.

II .4. Numération des globules blancs

Le dénombrement des globules blancs se fait par les cellules de Thomas, au moyen d'un microscope optique à un grossissement de 10 x 40. Les résultats sont exprimés en nombre de leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$ de sang).

II .5. Analyse statistique

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (Version 4.1, Stat soft, Paris, France). Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (Témoins – cas). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Résultats
&
Interprétations

Résultats et interprétations

III .1. Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe (Figure 11, Tableau A1 en Annexe)

Les hommes diabétiques avec HTA non traités présentent une augmentation significative du taux plasmatique en glucose par rapport à leurs témoins avec des valeurs de $1,20\pm 0,17$ (g/l) et $0,78\pm 0,09$ (g/l) respectivement.

De même, nos résultats montrent une augmentation significative chez les femmes diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins, avec des valeurs de $1,45\pm 0,48$ (g/l) et $0,76\pm 0,09$ (g/l) respectivement.

III .2. Teneurs plasmatiques en lipides et en lipoprotéines chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe (Figure 12, Tableau A2 en Annexe)

Les teneurs en cholestérol plasmatiques et en triglycérides sont augmentées significativement chez les diabétiques HTA hommes et femmes comparées aux valeurs obtenus chez leurs témoins respectifs.

Quelque soit le sexe, une augmentation significative des teneurs en LDL-C est notée chez les diabétiques HTA non traités. Cette augmentation est similaire chez les diabétiques HTA des deux sexes.

Par contre, les teneurs plasmatiques en HDL-C des diabétiques HTA sont significativement diminuées comparées aux témoins quelque soit le sexe.

III .3. Teneurs plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe (Figure 13, Tableau A3 en Annexe)

Quelque soit le sexe, chez les diabétiques HTA non traités, les teneurs plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique sont significativement augmentées comparées aux valeurs obtenus chez leurs témoins respectifs. Cette augmentation est similaire chez les patients diabétiques HTA hommes et femmes.

Résultats et interprétations

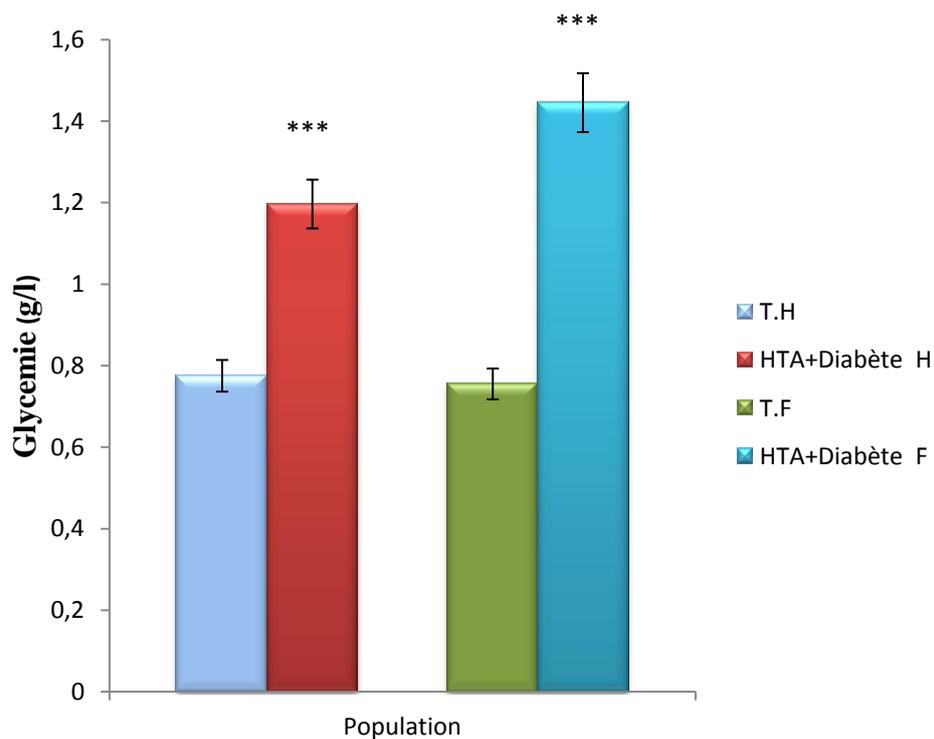


Figure 11: Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test “t” de student.

*Significatif : $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Résultats et interprétations

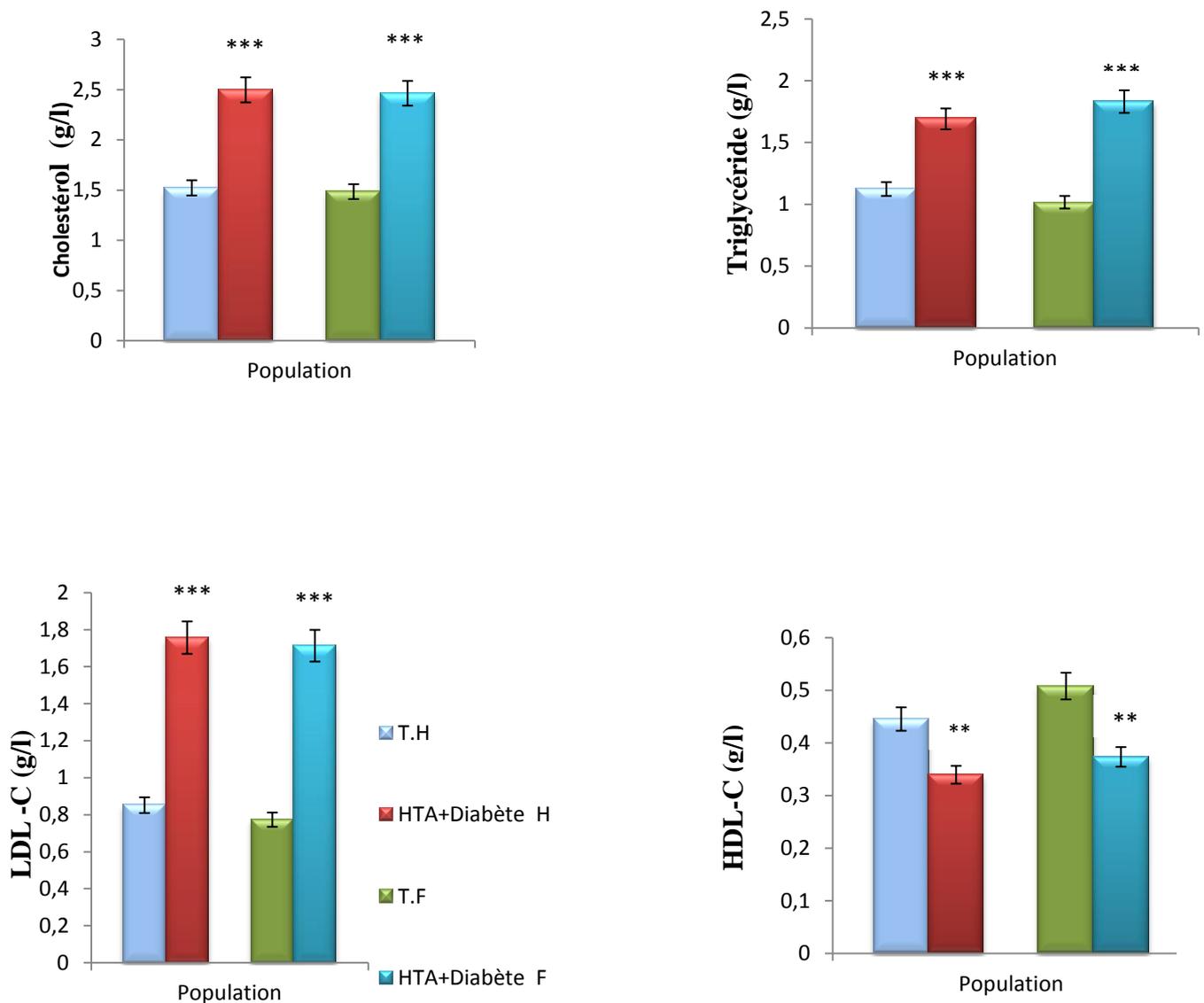


Figure 12: Teneurs plasmatiques en lipides et en lipoprotéines chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test "t" de student.

*Significatif : $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Résultats et interprétations

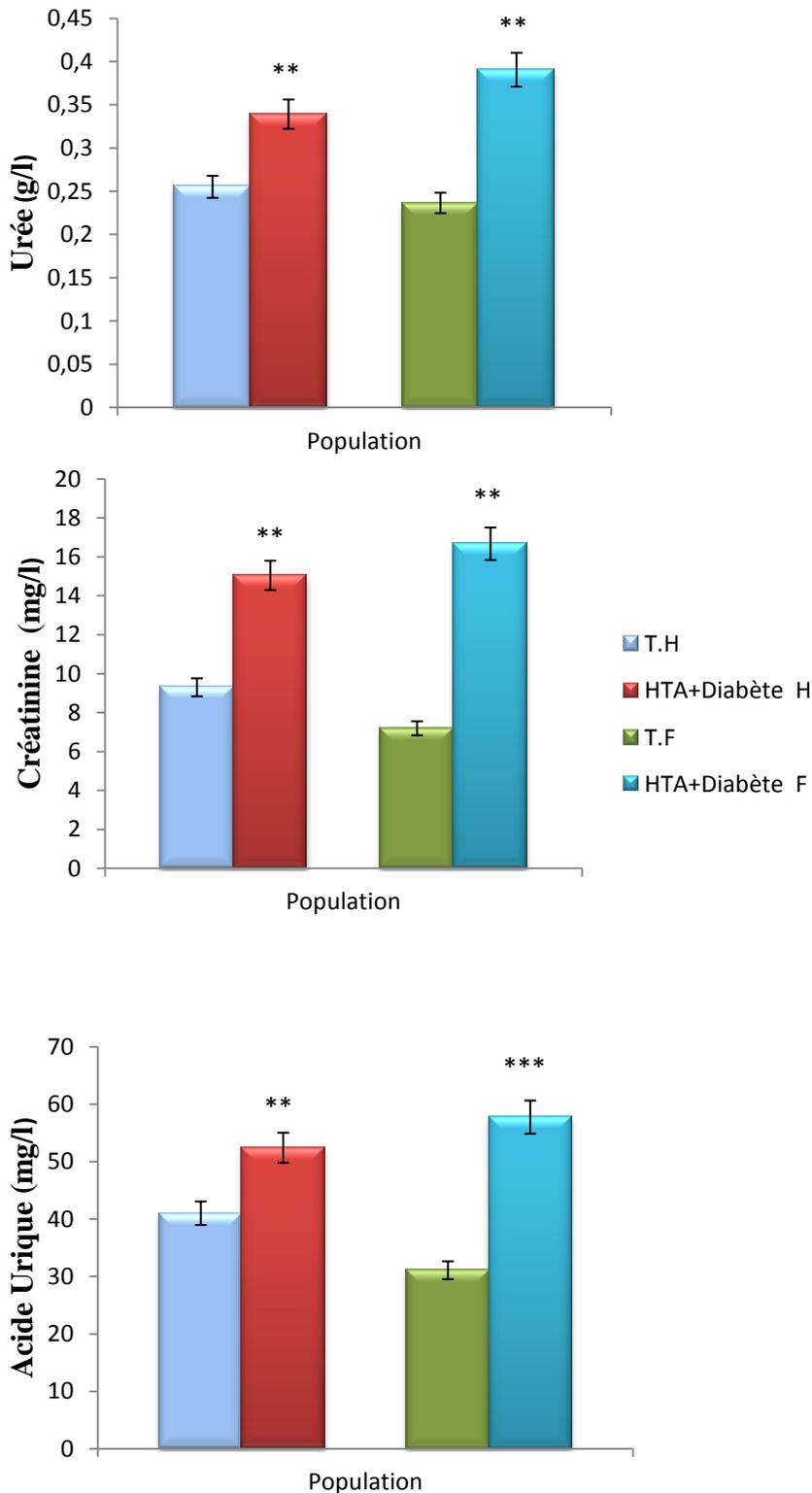


Figure 13: Teneurs plasmatiques urée, en créatinine et en acide urique chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test "t" de student.

*Significatif : $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Résultats et interprétations

III .4. Evolution des teneurs en marqueurs de l'inflammation chez les patients diabétiques HTA et les témoins (Figure 14, Tableau A4 en Annexe).

III .4.1. Teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP)

Quelque soit le sexe, comparées aux témoins (3.51 ± 1.14 (mg/l) chez les hommes et 3.44 ± 1.10 chez les femmes), les teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP) sont significativement élevées, nous avons noté 10.93 ± 1.68 (mg/l) chez les hommes diabétiques HTA non traités et 10.37 ± 1.76 (mg/l) chez les femmes diabétiques. Cette augmentation est similaire chez les patients diabétiques HTA hommes et femmes (**figure 14**).

III .4.2. Nombres des globules blancs $10^3/ \text{mm}^3$ chez les patients diabétiques HTA et les témoins (Figure 14, Tableau A1 en Annexe).

Quelque soit le sexe, comparées aux témoins (5.22 ± 1.06 ($10^3/\text{mm}^3$) chez les hommes et 4.78 ± 0.74 ($10^3/\text{mm}^3$) chez les femmes), le nombre des globules blancs est significativement élevé, nous avons noté 7.03 ± 1.76 ($10^3/\text{mm}^3$) chez les hommes diabétiques HTA non traités et 8.24 ± 1.70 ($10^3/\text{mm}^3$) chez les femmes diabétiques. Cette augmentation est similaire chez les patients diabétiques HTA hommes et femmes (**figure 14**).

Résultats et interprétations

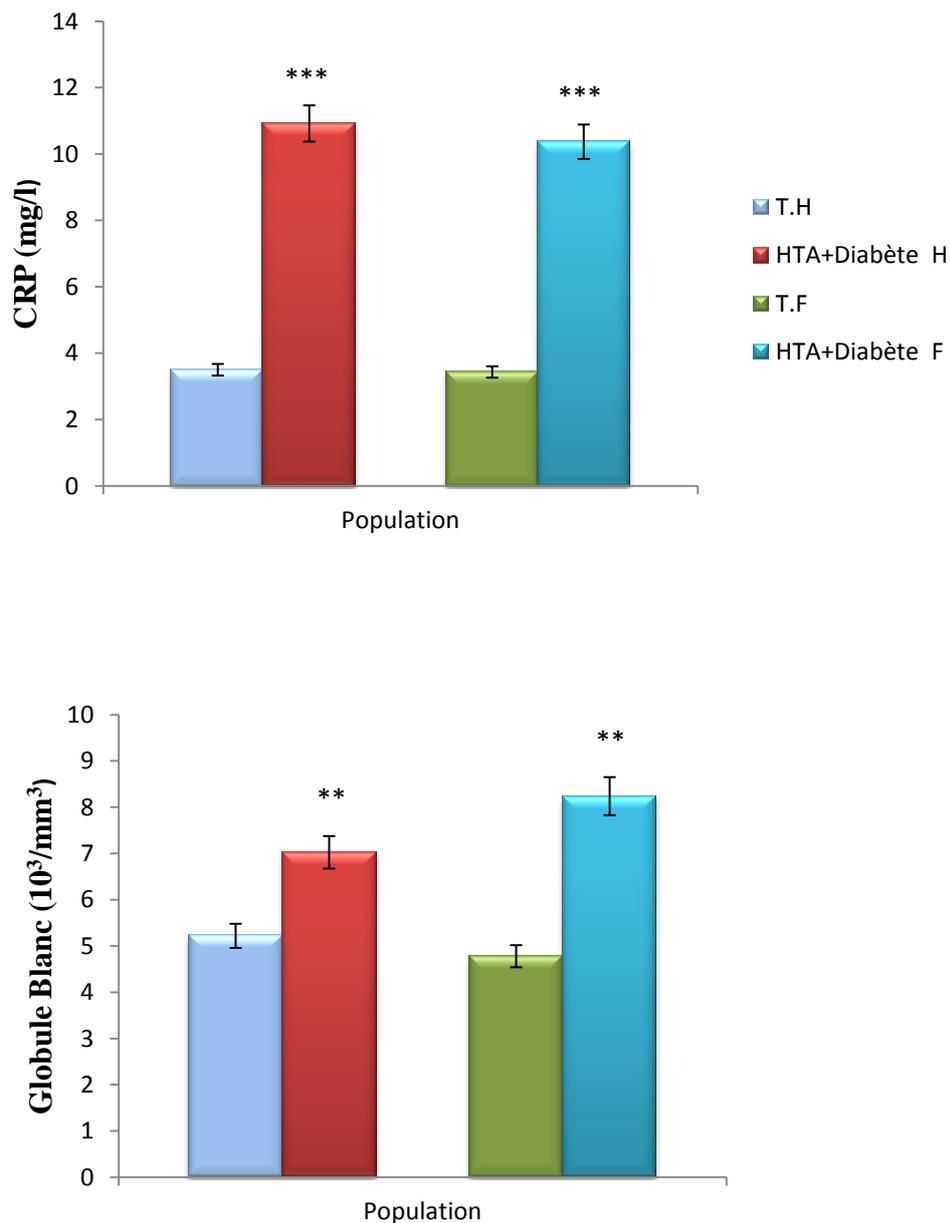


Figure 14: Teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP) et Nombres des globules blancs 10³/ mm³ chez les patients diabétiques HTA et les témoins

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test “t” de student.

*Significatif: $p < 0.05$.

Discussion

Discussion

Le diabète est une pathologie fréquente, sa prévalence atteint 10 à 20% après 65 ans. Le vieillissement de la population est un des facteurs explicatifs de cette véritable épidémie attendue (**Diyane et al ., 2013**). Selon l'étude épidémiologique menée par **Hamida** à l'Oasis d'El-Menia en 2017, trois diabétiques sur quatre étaient hypertendus. Selon l'étude menée par **Choukem et al ., 2007** dans l'Afrique du sub-saharien elle montre que l'HTA est environ 2 fois plus fréquente chez les patients atteints de diabète que dans le reste de la population.

L'hypertension artérielle (HTA) est associée au diabète de type 2 (DT2) dans 80% des cas, elle est plus fréquente particulièrement chez les personnes âgées diabétiques. Cette association HTA-diabète est responsable d'une majoration du risque cardiovasculaire avec survenue des événements morbides cardiovasculaires et accélération de l'altération de la fonction rénale (**Diyane et al ., 2013**).

L'hypertension artérielle est une maladie fréquemment associée au diabète (50 à 75% des diabétiques). La physiopathologie est différente selon qu'il s'agit d'un diabète de type 1 ou de type 2. Dans le diabète de type 1, l'hypertension est souvent la conséquence d'une néphropathie sous-jacente (**Diyane et al ., 2013**). Le niveau de pression artérielle semble influencer de manière exponentielle la progression de la néphropathie diabétique. Le niveau de PAS semble être un facteur de risque majeur agissant de façon primordiale indépendamment des autres indices de dysfonctionnement rénale (**Sadaoui et Benatta ., 2016**) dans le diabète de type 2, elle est plus souvent essentielle et s'inscrit dans un contexte plurimétabolique et d'insulinorésistance (**Diyane et al ., 2013**).

L'augmentation des chiffres tensionnels chez les diabétiques est la cause d'une alimentation riche en sel, stress, l'excès de cholestérol et le vieillissement. Il existe un lien fort entre le DT2 et l'HTA. En effet, les patients atteints du DT2 ont souvent une HTA associée (**Kouakou et al ., 2016**).

L'étude du statut glycémique chez notre population associée ou non à une HTA montre un déséquilibre glycémique et une hyperglycémie chronique. Selon l'étude de Stockli et Zimmerlib qui montre que l'augmentation de la prévalence d'hypertension artérielle est liée à l'augmentation de l'incidence et la prévalence du diabète, ainsi que à l'augmentation du taux de glucose sanguin sera liée à une carence dans la sécrétion d'insuline chez les diabétiques.

Discussion

Le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle sont les plus grands facteurs de risque d'athérosclérose, dont la progression artérielle est notablement favorisée par la dysfonction endothéliale (**Stockli et Zimmerlib ., 2009**).

Des études longitudinales ont trouvé un risque accru d'apparition de diabète type 2 chez les hypertendus (**Conen et al ., 2007**). La comorbidité de l'hypertension et du diabète de type 2 aggrave la rigidité artérielle *via* des dysfonctions endothéliales (**Bruno et al ., 2012**) et par conséquent, augmente le risque de maladies rénales et cardiovasculaires.

En effet, l'hyperglycémie favorise l'athérogenèse et la thrombose (**Yamagishi ., 2011**). D'autre part, l'insulino-résistance serait préexistante à l'hypertension artérielle. En effet, elle affecte la sensibilité des récepteurs à l'insuline, mais également des voies de signalisation qui influencent divers organes dont le rein (**Ferrannini ., 2005**).

L'hypertension en soi est un facteur de risque majeur de complications vasculaires, à savoir, l'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Chez les sujets diabétiques avec une cardiomyopathie diabétiques, la prévalence de l'hypertension artérielle est plus élevée (plus de 50%) (**Defronzo et al ., 1991**). La résistance à l'insuline est supposée être la cause fondamentale de l'hypertension et des cardiomyopathies diabétiques chez les diabétiques de type 2 (**Turner et al ., 1998**) .

En plus, l'hyperglycémie modifie la production des cellules endothéliales contribuant ainsi à l'épaississement généralisé des membranes basales. L'hyperinsulinisme caractéristique du diabète de type 2, est associé à des taux élevés de catécholamines et le système nerveux sympathique est incriminé comme rôle possible dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle (**Münger et al ., 1996**).

L'augmentation du taux de cholestérol total indique un risque coronaire aussi hypercholestérolémie doit être risque majeure aux vasculaire globale (**Girerd et al ., 2004**).

Selon nos résultats le taux de cholestérol est augmenté chez les patients de deux sexes diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins, ces résultats sont coordonnés avec les travaux de (**Xiao-Guang et al ., 2010**) on observe une différence significative entre les

Discussion

témoins et les malades, en plus, une relation entre l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

Aussi, l'augmentation des triglycérides est un facteur de risque cardio-vasculaire car ces derniers sont souvent associés à des troubles du métabolisme glucidique (**Bigaillon et al ., 2005 ; Vergès ., 2007 ; Oulahiane et al ., 2011**).

Nos résultats montrent une différence significative entre les malades et les témoins. D'où l'existence d'une éventuelle corrélation entre l'hypertriglycémie et l'hypertension artérielle. L'hypertriglycémie est causée par l'élévation de l'apport des carbohydrates et elle associée avec la réduction de HDL (**Parhofer et al ., 2011**).

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

Il y'a une différence significative entre les femmes diabétiques avec HTA et les témoins, donc il y'a une corrélation entre l'hypertension artérielle et l'hypo HDLémie chez les patients hypertendus et diabétiques âgés plus de 50 ans (**Miyagi ., 2002**). Une concentration élevée de HDL-cholestérol est un facteur protecteur du risque cardiovasculaire (**Anonyme ., 2012**).

Il est montré que la réduction des taux de LDL-c induit une diminution de l'incidence de l'athérosclérose (**Gotto et Grundy., 1999**). Ainsi qu'une concentration élevée de LDL-c est un facteur de risque cardiovasculaire où les LDL en excès au niveau des artères s'oxydent et peuvent se déposer sous forme de plaque d'athérome (**Anonyme ., 2012**).

L'hypertension artérielle et le diabète sont les principales causes d'insuffisance rénale terminale. Le dosage de la créatinine plasmatique nous permet d'apprécier plus facilement la valeur de la fonction rénale.

La fonction rénale et l'état pathologique métabolique (HTA, Diabète) l'aggrave encore plus. Par conséquent, avec le temps le rein excrète moins la créatinine et cela favorise son accumulation dans le sang. Une étude a montré que la créatinémie est influencée par des facteurs extra rénaux comme l'âge, le sexe et le métabolisme musculaire (**Ythurbide et**

Discussion

Hertig ., 2012).

La créatinine est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (**Tsinalis et Binet ., 2006**).

Nous observons que l'augmentation de la concentration de la créatinine se trouve exclusivement chez les diabétiques avec complication rénale, ceci nous aboutit à dire que la créatinine comme l'urée est un bon marqueur biologique pour le dépistage de l'insuffisance rénale terminale, est un marqueur excellent pour évaluer la fonction rénale. Ces observations sont proches de celles de (**Atallah ., 2007 ; Youssouf ., 2007 ; Mohammed ., 2007**).

Selon (**Roussel ., 2011**) l'élévation de la créatinine signifie à une néphropathie diabétique.

Plus de 90% de l'urée est éliminée par les reins dans les urines. Le dosage de l'urémie est souvent considéré comme un indicateur de la fonction rénale.

Dans nos résultat, quelque soit le sexe, chez les diabétiques HTA non traités, les teneurs plasmatique en urée, en créatinine et en acide urique sont significativement augmentées comparées aux valeurs obtenus chez leurs témoins respectifs. Cette augmentation est similaire chez les patients diabétiques HTA hommes et femmes.

En effet, selon les études une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (**Richet ., 2005**). Plus la fonction rénale est altérée, plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique du fait que l'insuffisance rénale par acidose métabolique qu'elle induit. Elle est responsable d'un catabolisme musculaire exagéré (**Vanholder ., 2003; Mitch et al ., 1994**). Néanmoins, il est observé quelques cas d'augmentation d'urée plasmatique chez les malades suivis sans impact sur la fonction rénale car ces sujets ont une créatinémie et une filtration glomérulaire normale. Il s'agit sans doute d'une hyper urémie d'origine alimentaire due à une consommation exagérée de produits carnés (viandes et dérivées) qui augmentent fortement l'urémie dans l'organisme (**Ateba ., 2012**).

Au cours des dernières années, l'acide urique sérique est apparu comme un facteur de risque possible pour le diabète de type 2 (**Dille ., 2017**). Le dosage de l'acide urique est utilisé dans le diagnostic, le suivi d'atteintes rénales, les troubles du métabolisme, tels que l'insuffisance

Discussion

rénale, les états de jeûne, et d'autres troubles nutritionnels et métaboliques. Actuellement on le considère comme facteur favorisant dans les complications cardiovasculaires.

Nos résultats concordent avec certains auteurs qui rapportent que l'hyperuricémie est très prononcée chez les hypertendus et qui se complique par une pathologie artérielle périphérique, associée à d'autres fonctions du statut de la circulation périphérique et qu'elle est très prononcée chez les hypertendus à PAD compliquée (**Langlois et al ., 2003**).

Les niveaux de l'acide urique sérique affectent la résistance à l'insuline ou la carence sécrétoire de la cellule bêta, et montrent une corrélation significative avec les facteurs de risque de la glycémie plasmatique (taux élevé d'IMC, pression sanguine, glycémie à jeun et triglycérides et de faible taux de cholestérol HDL). Donc il y a un lien entre l'acide urique sérique et la résistance à l'insuline a été démontrée de façon répétée, et l'acide urique proprement dite joue un rôle important dans l'exacerbation de la résistance à l'insuline (**Kushiyama et al ., 2014**).

L'inflammation étant un facteur de la pathogénèse de l'athérosclérose (**David ., 2000 ; Haleng ., 2007**).

La CRP est une protéine synthétisée et sécrétée par le foie. Elle joue un rôle dans la mobilisation des défenses immunitaires de l'organisme. La CRP est considérée comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation et est régulée par des cytokines, principalement l'IL-6 et le TNF- alpha. De plus, un excès de tissu adipeux, peut interférer avec la production des protéines d'inflammation.

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études cliniques et épidémiologiques qui ont montré que des élévations modérées de la CRP, même dans les limites des valeurs habituelles, sont considérées comme un facteur prédictif et indépendant des maladies cardiovasculaires et peuvent représenter un important précurseur du diabète de type 2 et de développement d'un syndrome métabolique (**Katherine et al ., 2002 ; Aouni et al ., 2008**).

Reaven en 2005 a rapporté que la perte de poids s'accompagne d'une baisse du taux de triglycérides et de CRP. Cette dernière étant considérée comme un marqueur de risque CV.

D'autres auteurs rapportent une relation entre la CRP et l'insulinorésistance qui peut

Discussion

être expliquée par la sécrétion par le tissu adipeux des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF et l'IL6 qui sont à l'origine du contrôle de la synthèse hépatique de la CRP (**Aruna et al ., 2001 ; Eun et al ., 2005 ; Aouni et al ., 2008**).

Des études récentes montrent une relation entre l'hypertension et des taux élevés de la protéine C-réactive. Certains suggèrent, qu'elle peut prévoir le développement de l'hypertension. Ainsi, des observations expérimentales chez des modèles animaux de l'hypertension montrent que la paroi vasculaire enflammée fait partie des changements vasculaires. En effet la CRP est impliquée dans plusieurs voies complexes menant au dysfonctionnement endothélial diminuant la résistance vasculaire périphérique au cours de l'hypertension. A cet égard, le rôle de protéine C-réactive comme un marqueur ou facteur causal promoteur dans l'hypertension et ces complications reste toujours à démontrer (**Schillaci et Pirro ., 2006**).

Un hémogramme est dit pathologique lorsqu'il présente une ou plusieurs anomalies soit une augmentation soit une diminution des valeurs des éléments figurés du sang par rapport aux valeurs de référence des constantes biologiques. Ces hémogrammes pathologiques s'observent également en cas d'association de l'HTA avec le diabète.

Les différentes variations des taux des globules blancs chez les patients diabétiques avec HTA, et donc de toute la formule leucocytaire ont été manifestes chez nos patients. En effet, nous pensons que le faible taux des globules blancs pourrait signifier qu'il y a une baisse de la défense du système immunitaire, tout comme ça pourrait être dû à la présence d'organismes étrangers (**Ghosh et al ., 2002; Dworacka et al ., 2007**).

Dans la formule leucocytaire ils jouent un rôle central dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahisseurs; ils sont une composante essentielle du système immunitaire inné avec plusieurs effecteurs et fonctions immunitaires régulatrices (**Khan et al ., 2014**). Ainsi estimons nous que les patients qui avaient présentés des faibles taux des globules blancs étaient probablement dans un état de stress oxydatif (**Ghosh et al ., 2002; Dworacka et al ., 2007**). Les anomalies sont au moins en partie responsables de l'augmentation de la susceptibilité aux infections (**Persson et al ., 1998**).

Discussion

Les changements des taux globule blanc (lymphocyte) corroborent les résultats des études de **(Neamtu et al ., 2015)**; ont montré que les premières cellules à être infiltrer dans l'intima artérielle au cours des étapes initiales de l'athérosclérose. Les modifications dans la répartition des lymphocytes du sang pourraient être associées à la stimulation du développement de la plaque d'athérome. Toutefois, les cas de baisse des monocytes qui ont été manifestes chez nos patients sont révélateurs bien entendu de quelques complications. Les investigations avaient montrés que les taux des monocytes diminuaient souvent chez les diabétiques de type 2 connaissant l'athérosclérose **(Tirelli et al ., 1983; Persson et al .,1998)**.

L'augmentation de l'apoptose des leucocytes est intrinsèquement liée à la physiopathologie de la maladie; les patients diabétiques sont susceptibles aux infections **(Ayilavarapu et al ., 2014)**.

L'hyperleucocytose vient au deuxième rang après l'anémie. En effet, ce n'est pas l'HTA qui entraîne cette anomalie mais d'autres affections ou maladies sous-jacentes associées. Les leucocytes ont tendance à augmenter lorsque le sujet présente une infection ou une réaction inflammatoire **(Deibener-Kaminsky et al ., 2011)**. Dans ce cas, il s'agit d'une hyperleucocytose réactionnelle. Un simple traitement de ces éventuelles infections entraîne rapidement la normalisation du nombre des globules blancs. Néanmoins, le pronostic est plus sévère chez les patients ayant une leucocytose très élevée **(Ouedraogo et al ., 2011)** .

En effet, cette dernière peut être révélatrice d'une maladie grave comme les hémopathies malignes **(Baudin et al ., 2009)**. Aussi est il nécessaire de faire d'autres investigations complémentaires devant une hyperleucocytose très élevée chez un hypertendu pour diagnostiquer ces éventuelles pathologies associées. La polyglobulie représente la 3^{ème} anomalie rencontrée. D'autres études ont également montré la fréquence de cette anomalie chez les hypertendus **(Tanindi et al ., 2012; Ondze-Kafata et al ., 2014)**.

D'une part, cette polyglobulie entraîne une hypertension artérielle en augmentant la viscosité du sang et en ralentissant le flux sanguin. D'autre part, ce ralentissement va favoriser la formation des caillots sanguins aboutissant aux thromboses artério-veineuses. A leur tour, ces thromboses seront à l'origine des nombreuses complications cardio-vasculaires de l'HTA tels que l'Infarctus du Myocarde et l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) **(Barosi et al ., 2009)** et Inversement, l'HTA constitue également un facteur de risque de polyglobulie **(Belluci ., 2002)**.

Discussion

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophile (PNN) est un signe banal de toute infection ou de tout syndrome inflammatoire aigu ou chronique. Aussi est-elle fréquente dans les nécroses tissulaires aiguës comme le syndrome coronarien aigu ou l'Infarctus du myocarde qui sont des complications vasculaires de l'HTA (**Ouedraogo et al ., 2011**).

De même, le diabète qui est une maladie fréquente en service d'endocrinologie, est souvent associé à l'HTA avec un risque cardio-vasculaire élevé (**O'connell ., 2013**).

Conclusion

Conclusion

La pathogénie de l'hypertension chez les diabétiques est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs biologiques et environnementaux, ainsi qu'une prédisposition génétique; par conséquent, l'hypertension du diabétique présente un plus grand danger de problèmes et de complications.

Notre travail a été réalisé sur une série d'échantillons de deux sexes (hommes et femmes) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins sains en bonne santé, dont l'âge varie entre 60 -77ans.

Nos résultats révèlent des perturbations du métabolisme glucidique, et lipidique traduisant par une hyperglycémie, une hypercholestérolémie, et une augmentation de la teneur plasmatique en triglycérides et en LDL-C. Ceci est accompagné par une altération de la de la fonction rénale. Cependant, les teneurs plasmatiques en urée, créatinine et en acide urique sont augmentées chez les diabétiques hypertendus. Le diabète lié à l'hypertension artérielle a aussi accentué les marqueurs inflammatoires avec augmentation du taux plasmatique de la CRP.

En revanche, les teneurs plasmatiques en HDL-C sont diminuées chez les patients diabétiques hypertendus.

L'inflammation et les altérations métaboliques sont deux facteurs de risque aboutissant au cours du diabète lié à l'hypertension artérielle. La prise en charge de ces patients est nécessaire afin de prévenir la survenue et/ou de ralentir la progression des maladies liées au diabète.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

1. **Abdellatif Keddad (2017)**. « Epidémiologie du diabète dans le monde et en Algérie ».
2. **Abdi S, Abaidia H (2016)**. « Etude épidémiologique, clinique et thérapeutique de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents » (Doctoral dissertation).
3. **ADA (2016)**. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016 ; 39 (Suppl. 1) :S13-22.
4. **Alfadhli E.M (2015)**. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*.36 (4):399-406.
5. **Amar L, Lepoutre C, Bobrie G, Plouin P.F (2010)**. Hypertension artérielle endocrine. *Rev Med Interne*, 31, 697-704.
6. **Amelus H (2016)**. Déterminants qui favorisent ou non l'autogestion du diabète de type 2 chez les personnes souffrant de cette maladie en Haïti. Université Laval. P15.
7. **Anonyme (2012)**. Cholestérol (HDL, LDL, VLDL). *Biomnis. Biologie médicale spécialisée*. p.1-4.
8. **Aouni Z, Oudi M, Ourtani H, Mazigh C, Essaies O, Nsiri B, Zidi B, Machghoul S (2008)**.-Inflammation chronique subclinique et insulino-résistance chez les diabétiques non insulino-dépendants. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*.23: 353-357.
9. **Aruna D.P, Joann E.M, Nader R, Julie E.B, Paul M.R (2001)**. C-reactive protein, Interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286:327-34.
10. **Atallah S (2007)**. Metabolic Disturbance in Diabetic Patients with and without Urinary Ketone Bodies. Thèse de doctorat d'état en Biologie. Univ de Constantine.9-11.
11. **Ateba G (2012)**. Exploration de la fonction glomérulaire chez les drépanocytaires homozygotes (SS). Thèse de Médecine, Faculté de Médecine Université de Yaoundé 1, 72 pages.
12. **Ayilavarapu S, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke T.E (2014)**. IPLA2 mRNA expression by human neutrophils in type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 16(4):121-6.
13. **Azzegag Samira (2018)**. « Diabète: hausse inquiétante du taux de prévalence en Algérie ».
14. **Baalbaki L (2012)**. Les traitements innovants du diabète de type 1: focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires). *Sciences pharmaceutiques*. 1-131.
15. **Balcerczyk A, Chriett S, Pirola L (2019)**. Insulin Action, Insulin Resistance, and Their Link to Histone Acetylation. *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*, 809–830.

Références bibliographiques

16. **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.
17. **Barosi G, Birgerard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H.C (2009)**. Response criteria for essential thrombocytemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* ; 113(20):4829–33.
18. **Baudin B, Berthelot-Garcias E, Meuleman C, Dufaitre G, Ederhy S, Haddour N(2009)**. Biologie de l'hypertension artérielle. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2009 Février; 409:65–74. [Google Scholar].
19. **Bauduceau B, Bordier L, Chanudet X (2011)**. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique *Med Mal Metab*. 5 (6).
20. **Belluci S(2002)**. Complications thrombotiques des thrombocytoses / thrombocytémies. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2002 Octobre; 14(8):477–83.
21. **Benetos A (2003)**. Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. *J Hypertens*, 2003, 21, 2005-2007.
22. **Bigaillon C, Chellak S, Ceppa F, Mayaudon H, Dupuy O, Garcia C, BAIGTS F, Bauduceau B, Burnat P(2005)**. Insulinémie et paramètres du syndrome métabolique dans une population de militaires français (EPIMIL). *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 20: 291–294.
23. **Bonnet F (2013)**. Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 7(1), 53–57.
24. **Brouri M, Ouadahi N, Nibouche D, Benabbas Y, Elhassar M, Bouraoui S, Abad N, Abreu PC et Ikardouchene L (2018)**. Facteurs de risque cardio-vasculaires en Algérie. Une analyse du sous-groupe de l'étude « Africa/Middle East Cardiovascular Epidemiological ». *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*: 67; p61–66.
25. **Bruno R.M, Penno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F, Landini L, Cartoni G, Taddei S, Ghiadoni L, Del Prato S (2012)**. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 55(6): 1847–1855.
26. **Calanna S, Christensen M, Holst J.J, Laferrère B, Glud L.L, Vilsboll T, Knop F.K(2013)**, Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*; 56:965-972.
27. **Chastang N (2009)**. Tabac et diabète, chapitre 27, traité de diabétologie, 2ème édition Flammarion médecine-sciences, P. 691-699.

Références bibliographiques

28. **Chevalier N, Fenichel P (2016).** Obésité, diabète de types 2 et perturbateurs endocriniens. La Presse Médicale, 45(1): 88-97.
29. **Choukem S, Kengne A, Dehayem Y (2007).** Hypertension in people with diabetes in subSaharan Africa: revealing the hidden face of the iceberg. Diabetes Res Clin Pract:77; p293-9.
30. **Christen A.I, Armentano R.L, Miranda A (2010).** Arterial wall structure and dynamics in type 2 diabetes mellitus methodological aspects and pathophysiological findings. Curr Diabetes Rev, 6, 367-377.
31. **Conen D, Ridker P.M, Mora S, Buring J.E, Glynn R.J (2007).** Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. Eur Heart J. 28 (23): 2937–2943.
32. **Courrèges J.P, Bacha J, Aboud E, Pradier P (2000).** Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. Diabetes Metab, 26, 90-96.
33. **Coustan D.R (2013).** Gestational Diabetes Mellitus. Clin Chem. 59(9):1310-21.
34. **Dagorne C, Range H (2014).** Diabète et maladies parodontales. AOS267: 27-34.
35. **David J.L (2000).** L'hyperhomocystéimémie, facteur de risque thrombo-embolique veineux. Louvain Medical.119: 191-196.
36. **DeFronzo R.A, Ferrannini E (1991).** Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic disease. Diabetes Care.14 (3):173–194.
37. **Deibener-Kaminsky J, Lesesve JF, Grosset S, Pruna L, Schmall-Laurain MC, Benetos A(2011).** Signification d'une hyperleucocytose marquée et de la formule sanguine dans les situations d'urgence. La revue de Médecine Interne.32 (7):406 10.
38. **Dille R (2017).** Serum Uric Acid and Type 2 Diabetes. A thesis submitted to the University Of Arizona College Of Medicine – Phoenix in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Medicine.
39. **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 de 65 ans et plus. Pan African Med J. 14: 100.
40. **Dorresteijn J.A, Visseren F.L, Spiering W (2012).** Mechanisms linking obesity to hypertension. Obes Rev, 2012, 3, 17-26.
41. **Dubois L.D (2010).** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. Revue du praticien. 60: 165-69.

Références bibliographiques

42. **Dworacka M, Winiarska H, Borowska M, Abramczyk M, Kozłowska T.B, Dworacki G (2007).** Pro-Atherogenic alterations in T lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Cirr J*; 71(11):962-967.
43. **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.
44. **Eun S.K , Hyeong J.K, Chul W.A, Cheol W.P, Bong SC, Sung K.L (2005).** Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and micro vascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*, 69:151-159.
45. **Farnier M (2011).** La dyslipidémie chez le diabétique. *Diabète et Obésité ; Vol 6, n°49* :170-175.
46. **Farran B, Channanath A.M, Behbehani K , Thanaraj T.A (2013).** Predictive models to assess risk of type 2 diabetes, hypertension and comorbidity: machine-learning algorithms and validation using national health data from Kuwait – a cohort study. *BMJ Open.* 3 (5): 1–10.
47. **Ferrannini E (2005).** Insulin and blood pressure: connected on a circumference?. *Hypertension.* 45 (3): 347–348.
48. **Fischer P, Ghanassia E, Baraut M.C (2017).** Diabète de type 2 de l'enfant et de l'adulte, in *endocrinologie diabétologie-nutrition 9^e, éd 99* bd de l'hôpital 75013 Paris, 175/192.
49. **Fonfrede M (2013).** Diabète et rein. *Revue Francophone des laboratoires*; n°445.
50. **Gariani K , Hagon-Traub I , philippe J (2009).** Diabète de type 1 ou 2. *Rev Med Suisse* 2009; volume 5. 1248-1253.
51. **Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, Chowdhury S(2002).** Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*: 13(11):690-697.
52. **Girerd X, Digeos-Hasnier, S, Henzey J (2004).** Guide pratique de l'hypertension artérielle, 3^e édition, Masson : PP186-187.
53. **Goedeke L, Perry R. J, Shulman G. I (2019).** Emerging Pharmacological Targets for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(1), 65–87.
54. **Gotto A.M, Grundy S.M (1999).** Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta analyses and subset analyses of clinical trial Data Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease. Ninth Council meeting. *Circulation.* 99. p.1-7.

Références bibliographiques

55. **Haleng J, Pincemail J, Defraigne J.O, Charlier C, Chapelle J.P (2007).** Le stress oxydant. *Rev Med Liege*.62 (10): 628-638.
56. **Hamida F (2017).**Prévalence de l'hypertension artérielle et etude des habitudes alimentaires dans l'Oasis d'El-Menia.
57. **Haute Autorité De Santé (2014).** 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.
58. **Haute Autorité de Santé (2018).**Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.hassante>.
59. **Hirst M (2013).**Atlas du diabete de la FID 6e édition. Fédération Internationale du Diabète. P13-22-23-24-47.
60. **HUG (2017).** Hôpitaux Universitaire gènée - Diabète de type 2 –Service de médecine de premier recours- DMCPRU.
61. **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.
62. **Katherine E, Francesco N, Raffaele M, Giovani G, Francesco G , Myriam C(2002).**Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation*. 106: 2067-2072.
63. **Khan S, Raghuram G.V, Pathak N, Jain S.K, Chandra D.H, Mishra P.K (2014).** Impairment of mitochondrial-nuclear cross talk in neutrophils of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem*.29 (1):38-44.
64. **Kouakou A.Y. F, Kamagaté A, Yapo A.P (2016).** Complications du Diabète en Côte d'Ivoire chez les Patients Diagnostiqués Tardivement. *European Scientific Journal, ESJ*, 12(27): 250.
65. **Krucik G (2012).** Congestive heart failure: Types, causes, & treatment. *Healthline.com*.Retrieved from <http://www.healthline.com/health/congestive-heartfailure#Types2>.
66. **Krzesinski J.M, Weekers L (2005).** Hypertension et diabète. *Rev Med Liege*. 60 (5-6):479-486-572-577.
67. **Kukreja A, Maclaren N.K. (2002).** NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene Hypothesis" to explain the rising incidence rates diabetes. *Technology&Therapeutics*. 4 (3): 323-333.
68. **Kushiyama A, Tanaka K , Hara S, Kawazu S (2014).**Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World J diabetes*, 5(6), 787-795.

Références bibliographiques

- 69. Lafontaine D, Pharm B (2007).** Tabagisme et dépendance au tabac au cœur de la maladie cardiovasculaire. Document d'auto-apprentissage: 3_40.
- 70. 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.
- 71. 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.
- 72. Langlois M, De Bacquer D, Duprez D, De Buyzere M, Delanghe J, Blaton V(2003).** Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease Atherosclerosis. 168: 163-168.
- 73. 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.
- 74. Mallone R (2017)-**le diabète de type 1: une maladie auto-immune et de la cellule bêta, MCED n° 86. INSERM U1016 – Institut Cochin, Equipe Immunologie du Diabète, DeARLab Paris Hôpital Cochin, Service de Diabétologie.
- 75. Marchand L, Thivolet C (2016).**Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1. Endocrinologie Nutrition, V 13, n° 4.
- 76. Margey R, Hynes B.G, Moran D, Kiernan T.J, Jaff M.R (2011).**Atherosclerotic renal artery stenosis and renal artery stenting: an evolving therapeutic option. Expert Rev Cardiovasc Ther, 9, 1347-1360.
- 77. Maric C, Hall J.E (2011).**Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. Contrib Nephrol, 2011, 170, 28-35.
- 78. 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.
- 79. Mitch W.E, Medina R, Greiber S (1994).** Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the ATP-dependent pathway involving ubiquitin and proteasome. J. Clin. Invest.93: 2127-2133.
- 80. Miyagi T (2002).** Increase in pulse pressure relates to diabetes mellitus and low HDL cholesterol, but not to hyperlipidemia in hypertensive patients aged 50 years or older. Hypertens Res.; 25(3): 335-41.
- 81. Mohammed A (2007).**Les atteintes cutanées associées au diabète sucré. Thèse de doctorat en Médecine. Univ de Fès, Maroc.7p.

Références bibliographiques

- 82. Monnier L (2014).**Diabétologie, 2e éd Elsever Masson, Issy-les-Moulinaux, Cedex.
- 83. Monnier L (2019).** Diabétologie, 3e éd Elsever Masson, Issy-les-Moulinaux, Cedex. P557.
- 84. Monnier L, Elazrak A, Essekkat N, Rochd D (2016).** Avant propos itinéraire des stratégies thérapeutiques du diabète de type 2. Médecine des maladies métaboliques, vol 10, Issu 2, P. 97-100.
- 85. Mourad J, Cremer A, Azernour-Bonnefoy L (2017).**Le grand livre de l'hypertension artérielle. Eyrolles. Paris; p 4-36.
- 86. Münger R, Pournaras C. J, Golay A (1996).** Hypertension artérielle et rétinopathie diabétique, dyslipidémie et diabète. Ophtalmologie, vol. 10, no6, pp. 517-522.
- 87. Nam H.C (2017).** Atlas du diabete de la fid, 8ème édition, Fédération International du diabète, P17.
- 88. Neamtu M.C, Craitoiu S, Avramescu E.T, Margina D.M, Bacanoiu M.V, Turneanu D, Miulescu R.D(2015).** The prevalence of the red cell morphology changes in patients with type 2 diabetes mellitus. Rom J Morphol Embryol.56 (1):183 – 189.
- 89. O'Connell N (2013).** L'anémie: une complication silencieuse du diabète. Diabètes Voice. 2013 Août; 48(numéro spécial):25–27.
- 90. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J.D, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho N.H, Cavan D, Shaw J.E. & Makaroff L.E (2017).** IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 128: 40-50.
- 91. OMS (2019).**Organisation Mondiale De Santé OMS [Citation : 02 février 2019.] <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/>.
- 92. Ondze-Kafata L.I, Amounya-Zobo S, Ossou-Nguiet M, Otiobanda G (2014).**Facteurs de risque cardio-vasculaire et données électro-cardiographiques à l'admission chez les patients victimes d'accident vasculaire cérébral à Brazzaville: à propos de 50 cas. Rev méd Madag. 2014;4(2):438–43. [Google Scholar].
- 93. Ouedraogo S.M, Hien F, Bazie W, Millogo A, Drabo Y.J (2011).** Place des hémopathies malignes en service de médecine interne du CHU Sourosanou (Burkina Faso) Mali Médical; XXVI (3):17–21.
- 94. Oulahiane A, El Haddad N, El Mazouni Z (2011).**Service d'endocrinologie-diabétologie centre hospitalier universitaire ibnsina, Rabat, Maroc.
- 95. Parhofer K.G (2011).** Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: implications for atherogenesis and treatment.Clin Lipidol.6: 401-411.

Références bibliographiques

96. **Persson S.U, Larsson H, Odeberg H (1998).** Reduced number of circulating monocytes after institution of insulin therapy--relevance for development of atherosclerosis in diabetics? *Angiology*. 49(6):423-33.
97. **Philips J.C, Marchand M, Scheen A.J (2010).** Pulsatile stress in middle-aged patients with type 1 or type 2 diabetes compared with nondiabetic control subjects. *Diabetes Care*, 33, 2424-2429.
98. **Racine G (2015).** Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4 (Doctoral dissertation).page 28, 29.
99. **Reaven G.M (2005).**The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr.*, 25: 391–406.
100. **Renard C, Fredenrich A, Van Obberghen E (2004).** L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques.*Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition; (VIII), n° 3: 131_136.*
101. **Richet G. (2005).** Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. *J. Néphrologie*, 1 (4): 265-268.
102. **Rigalleau V, Lang J, Gin H (2007).**Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*. 2007. EMC Endocrinol Nutr;4(3):1-12.
103. **Rosendorff C (2007).** Hypertension and coronary artery disease : a summary of the American Heart Association scientific statement. *J Clin Hypertens*, 2007, 9, 790-795.
104. **Roussel R (2011).**« Histoire naturelle de la néphropathie diabétique ». *Médecine des maladies métaboliques Vol. 05. Suppl.1 :8-13.*
105. **Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G (2010).** The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6, 319-330.
106. **Ruiz J (2012).**Diabète de type 1 et risque cardiovasculaire, Lausanne; 27-29.
107. **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.
108. **Sadaoui L, Benatta N.F (2016).**L'hypertension artérielle, le diabète: indices prédictifs de dysfonctionnement rénal chez les patients suivis en consultation néphrologique.
109. **Schaars C, Denig P, Kasje (2004).**Physician, organizational, and patient factors associated with suboptimal blood pressure management in type 2 diabetic patients in primary care. *Diabetes Care*, 2004, 27, 123-128.

Références bibliographiques

- 110. Scheen A.J (2010).** Patient coronarien avec co-morbidités: intégrer indications et contre-indications dans le raisonnement pharmaco-thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2010, 65, 476-481
- 111. Scheen A.J, Krzesinski J.M (2012).** Hypertension et diabète: à propos d'une association commune mais complexe. *Rev Med Liege*; 67 (3):133-138.
- 112. Schillaci G, Pirro M (2006).** C-reactive protein in hypertension clinical significance and predictive value *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.*, 16:500-508.
- 113. Schleich F, Krzesinski J.M, Piérard L, Scheen A.J (2008).** Comment je traite... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
- 114. SFHTA / HAS (2016).** Société Française d'Hypertension Artérielle Haute Autorité de Santé 2016. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/?page_id=3404.
- 115. Sowers J.R (2013).** Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*: 61; p 943-947.
- 116. Stockli R, Zimmerlib L (2009).** Hypertension et diabète. *Forum Med Suisse*, 9, 36,626.
- 117. Stuenkel C.A (2017).** Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric*, 20(1), 11–21.
- 118. Tanguy B, Aboyans V (2012).** La prise en charge du patient diabétique hypertendu. *Rev Générales Diabétologie*. 49.
- 119. Tanindi A, Topal F.E, Topal F, Celik B (2012).** Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood press*.21 (3):177–81. [PubMed][Google Scholar].
- 120. Tenenbaum M, Bonfond A, Froguel P, Abderrahmani A (2018).** Physiopathologie du diabète, *Revue francophone des laboratoires*, 504(2018), 26-32.
- 121. Tenoutasse S, Mouraux T, Dorcly H (2010).** L'acidocétose Diabétique : diagnostic, prise en charge, Prévention. *Rev Med Brux*; 31(Suppl.): 71- 76.
- 122. Thomas G, Sehgal A.R, Kashyap S.R, (2011).** Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6, 2364-2373.
- 123. Timón I.M (2014).** Collantes CS, Galindo AS, Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*; 5(4):444-470.
- 124. Tirelli A, Misso L, Coppola L, Scognamiglio G, Varano R, Scognamiglio C, Torella R(1983).** Changes in mean erythrocyte volume and 2, 3-diphosphoglycerate in two groups of diabetic subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper*.59 (11):1749-54.

Références bibliographiques

125. **Tsinalis D, Binet I (2006).** Appréciation de la fonction rénale: créatininémie, urée et filtration glomérulaire. *Forum. Med. Suisse*, 6: 414-419.
126. **Turner R.C, Millins H, Neil H.A, Stratton I.M, Manley S.E, Matthews D.R ,Holman R.R (1998).** Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *BMJ*. 316 (7134): 823–828.
127. **Valensi P, Banu I, Chiheb S (2014).** Neuropathie diabétique .*Diabétologie*, Chapitre 12:251-263.
128. **Valensi P, Cosson E (2006).** Physiopathologie des complications du diabète. *Réalités cardiologiques*; n°213-Cahier.
129. **Vanholder R (2003).** Uremic toxins. *Néphrologie*, 24 (07): 373-376.
130. **Vergès B (2007).** Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. *Nutrition clinique et métabolisme* 21: 9-16.
131. **Vialettes B, Atlan C, Conte D, Raccach D, Simonin G (2006).** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. *Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille*. 1-45.
132. **Viberti G (2002).** Nécessité d'un contrôle étroit des facteurs de risques cardiovasculaire chez les diabétiques type 2. *La presse médicale*, tome31, Hors série 2 :2HS25 P.
133. **Viberti G.C, Earle K (1992).** Predisposition to essential hypertension and the development of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 3, S27-33.
134. **Wautir J.L, Wautir M.P (1999).** Aspects physiopathologies de l'angiopathie diabétique. *Diabète & Métabolisme*; 25.suppl. 3:21-26.
135. **Wei X, Meng E, Yu S.A, (2015).** Meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*;107:9-14.
136. **Wémeau J.L, Vialettes B, Schlienger J.L (2014).** Le diabète type 2, In : *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*, ed.Elsevier Mansson, Issy-les-Moulineaux cedex, 227-233.
137. **Wielgosz D (2009).** LA Prévention des maladies cardiovasculaire. *Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaire cérébraux au canada*; chapitre 2:29-53.
138. **Xiao-Guang Y, Florian F, Ling Z, Feiya Z, Hong-Mei W, Zhi-Tao Y, Wen-Li L, Jing H, Xin-Ling W, Nan-Fang L(2010).** The prevalence of hypertension, obesity and dyslipidemia in individuals of over 30 years of age belonging to minorities from the pasture area of Xinjiang. 2010. *BMC Public Health*. 10: 91.

Références bibliographiques

- 139. Yamagishi S (2011).** Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol.* 57 (3): 257–262.
- 140. Youssouf D.D (2007).** Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48.
- 141. Ythurbide G, Hertig A (2012).** Augmentation de la créatinémie. *Revue du Praticien*, 26 : 152-153.

Annexe

Annexe

Tableau A1: Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Paramètres	Homme		Femme	
	Témoin T.H (n=15)	HTA+Diabète H (n=15)	Témoin T.F (n=15)	HTA+Diabète F (n=15)
Glycémie (g/l)	0.78± 0.09	1.20 ± 0.17***	0.76 ± 0.09	1.45 ± 0.48***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test “t” de student.

*Significatif : $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Annexe

Tableau A2: Teneurs plasmatiques en lipides et en lipoprotéines chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Paramètres	Homme		Femme	
	Témoin T.H (n=15)	HTA+Diabète H (n=15)	Témoin T.F (n=15)	HTA+Diabète F (n=15)
Cholestérol (g/l)	1.52± 0.22	2.50±0.24***	1.48±0.24	2.46±0.25***
HDL (g/l)	0.45 ±0.06	0.34±0.03**	0.51±0.07	0.37±0.07**
LDL (g/l)	0.85 ±0.28	1.76±0.40***	0.77±0.19	1.71±0.30***
Triglycéride (g/l)	1.12±0.31	1.69±0.43***	1.02±0.23	1.83±0.42***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test « t » de student.

*Significatif : $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Annexe

Tableau A3: Teneurs plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique chez les diabétiques HTA et les témoins selon le sexe

Paramètres	Homme		Femme	
	Témoin T.H (n=15)	HTA+Diabète H (n=15)	Témoin T.F (n=15)	HTA+Diabète F (n=15)
Urée (g/l)	0.26±0.07	0.34±0.09**	0.24±0.06	0.39±0.07**
Créatinine (mg/l)	9.3±2.13	15.05±2.17**	7.19±1.10	16.67±1.11**
Acide urique (mg/l)	41±4.24	52.4±11.09**	31.07±6.35	57.73±7.70***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type (**ET**).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test “**t**” de student.

*Significatif : **p < 0.05**. ** **p<0.01** *****p<0.001**

Annexe

Tableau A4: Teneurs plasmatiques en protéines –C réactive (CRP) et Nombres des globules blancs $10^3/ \text{mm}^3$ chez les patients diabétiques HTA et les témoins

Paramètres	Homme		Femme	
	Témoin T.H (n=15)	HTA+Diabète H (n=15)	Témoin T.F (n=15)	HTA+Diabète F (n=15)
CRP (mg/l)	3.51±1.14	10.93±1.68***	3.44±1.10	10.37±1.76***
Globule blanc ($10^3/\text{mm}^3$)	5.22±1.06	7.03±1.76**	4.78±0.74	8.24±1.70**

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type (ET).

La comparaison des moyennes entre les patients de deux sexes (homme et femme) diabétiques avec HTA non traités comparés aux témoins est effectué par le test “t” de student.

*Significatif : $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$