N° d'ordre…

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI-BEL-ABBES
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
Département de Biologie

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

Mr HAMRI Walid Hassene

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*
Filière : *Sciences Biologiques*
Spécialité : *Biochimie-Immunologie*

Intitulé

Biomarqueurs de l'inflammation athérosclérotique chez le patient diabétique : Impact des facteurs métaboliques et des paramètres d'hygiène de vie

Soutenue le : …/…/2023

Devant l'honorable jury composé de :

M^me HARIR Noria	Professeur; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; **Présidente**
M^r DIAF Mustapha	Professeur; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; **Directeur de thèse**
M^r BENABDERRAHMANE Mokhtar	Professeur; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; **Examinateur**
M^me TIBOURA Ghania	MCA; Université Djillali LIABES _ Sidi-Bel-Abbès; **Examinatrice**
M^r ABBES Mohamed Abdelhak	MCA; Université Ibn Khaldoun _ Tiaret; **Examinateur**

NB : Les travaux de cette thèse ont été adossés par le laboratoire de recherche : Laboratoire de Microbiologie Moléculaire, Proteomics et Santé.

Année universitaire 2022 - 2023

Avant-propos

Cette thèse de doctorat est intéressée à étudier l'impact des facteurs métaboliques et les paramètres d'hygiène de vie sur les biomarqueurs de l'inflammation athérosclérotique chez les patients diabétiques de type 1, en comparant entre deux groupes (patients avec un profil athérogène *vs* patients avec un profil non-athérogène), dans la région nord-ouest d'Algérie. L'étude est basée sur l'évaluation des paramètres anthropométriques, diététiques, biochimiques, et inflammatoires. Le manuscrit est structuré comme suit:

-La première section décrit les considérations théoriques sur le diabète de type 1 (chapitre 1), l'athérosclérose (chapitre 2), et l'impact du contrôle métabolique et l'hygiène de vie sur l'évolution d'athérosclérose (chapitre 3);

- La deuxième section couvre la conception de l'étude et le protocole effectué selon l'hypothèse préliminaire et les objectifs de l'étude (chapitre 4);

- La troisième section démontre les résultats de l'étude (chapitre 5) et la discussion générale;

- Et la conclusion qui attire des recommandations qui pourraient aider les chercheurs et les professionnels de santé à gérer correctement les complications liées au diabète de type 1 tel que l'athérosclérose.

Le libellé de cette thèse suit la version récente (examinée en 2019) de la norme ISO 7144 (*Organisation internationale de normalisation*) pour le référencement bibliographique dans la préparation des documents, le contenu, la forme et la structure, initialement publiée en décembre 1986.

Les travaux de recherche dans le cadre de cette thèse ont impliqué un grand nombre de personnes, dont je suis redevable et je tiens à les remercier tous pour leur aide et leur soutien.

Tout d'abord, je suis reconnaissant à tous les patients qui ont participé à l'étude pour leur volonté de participer à ce travail. Sans eux, l'étude n'aurait jamais été faite.

Ma profonde gratitude va à mon directeur de thèse Pr. Mustapha DIAF pour son orientation, ses conseils, son aide, et sa patience dans l'élaboration, la lecture et l'examen de cette thèse. Je lui dois beaucoup, surtout pour me soutenir et m'encourager quand il le fallait, et pour consacrer son temps précieux à me rencontrer afin de discuter mon travail.

Je remercie grandement Pr. Noria HARIR qui a accepté de présider le jury d'examen, Pr. BENABDERRAHMANE Mokhtar, Dr. TIBOURA Ghania, Dr. ABBES Mohamed Abdelhak, membres du jury des examinateurs, qui ont accepté de lire et d'examiner cette thèse.

Je tiens à souligner la contribution du personnel du CHU « Hassani Abd El Kader » et de la maison du diabétique (Ex Gambetta) à Sidi-Bel-Abbès pour la coopération et l'assistance à l'évaluation des mesures cliniques et aux prélèvements sanguins. Je remercie l'aide que j'ai reçue de la part de Pr. HADJ HABIB M, Dr. BENFERHAT S, Dr. KAMEL A, Dr. MEHENNI H, Mme FAHAM M, Mme SALLAT S, et Mme HABIB BENABDERAHMÈNE F qui ont participé aimablement dans la motivation des participants.

Je remercie sincèrement le soutien pratique et scientifique fourni par le Laboratoire de recherche de « Gene Life Sciences » privé de Dr. DRICI.

Dédicaces

Je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

Je dédie ce modeste travail :

À ma mère paix à son âme,

Puisse ce travail te rassurera ma sincère reconnaissance.

À mon père, lequel malgré tout, n'a omis aucun refus à me porter aide et assistance sur le plan moral et matériel.

À mes chers frères et sœurs.

À toute la famille.

À tous mes amis, amies et collègues sans exception.

À tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables enseignants dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé la voie du savoir.

Résumé

Contexte: Les complications liées au diabète de type 1 (DT1) est le résultat de la maladie elle-même et sont associées aux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires y compris l'hypertension artérielle, l'obésité, la sédentarité, le tabagisme, l'alcoolisme, et la dyslipidémie. Parmi les complications possibles chez le diabétique, il existe les atteintes vasculaires qui se manifestent sous forme des lésions athérosclérotiques. En effet, il a été démontré que l'athérosclérose peut se développer à partir des troubles métaboliques associées aux réactions inflammatoires chroniques.

Objectifs: L'objectif de notre étude consistait, à la fois d'examiner l'association entre l'inflammation athérosclérotique et les différentes complications diabétiques (acidocétose diabètique, dysthyroidie, neuropathie, néphropathie, rétinopathie), en introduisant certains facteurs métaboliques et athérogéniques (ratios lipidiques) chez les patients diabétiques de type 1, et d'évaluer les paramètres de mode de vie, ainsi que les paramètres glucidiques, lipidiques et inflammatoires tels que, la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive et le taux d'expression d'ARNm de la cytokine pro-inflammatoire l'IL-6, afin de montrer d'une part, le rôle principal de ces paramètres dans la prédiction des complications liées à l'athérosclérose et pour mettre en évidence d'autre part, si ces paramètres sont associées entre eux. Durant la partie expérimentale, deux groupes de patients diabétiques de type 1 ont été comparés; les sujets avec un profil athérogène et profil non-athérogène.

Patients et Méthodes: Notre étude a eu lieu dans la ville de Sidi-Bel-Abbès (situées dans la région du Nord-Ouest d'Algérie). Elle comprit deux parties, la première est basée sur une enquête épidémiologique observationnelle de type transversale rétrospective durant 10 ans (de Janvier 2009 à Décembre 2019), 543 patients diabétique de type 1 (55,60% hommes et 44,40% femmes), âgés de 35,81±12,34 ans et répartis en six études épidémiologiques ; étude 1 (n=351), étude 2 (n=190), étude 3 (n=255), étude 4 (n=167), étude 5 (n=293), étude 6 (n=223). La deuxième est basée sur une enquête épidémiologique expérimentale prospective durant 7 mois (de Octobre 2021 à Avril 2022), 143 patients (44,06% hommes et 55,94% femmes), âgés de 29,13±10,57 ans et répartis en deux groupes ; patients diabétiques de type 1 avec un profil athérogène (n=65), et les diabétiques de type 1 avec un profil non-athérogène (n=78). Les paramètres anthropométriques et orthostatiques ont été mesurés. La glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), les

lipides plasmatiques (cholestérol total "CT", HDL-cholestérol "HDL-c", LDL-cholestérol "LDL-c", triglycérides "TG" et apolipoprotéines "Apo-AI et Apo-B»), l'urée, la créatinine, la vitesse de sédimentation, et la protéine C réactive ont été évalués. La quantification du taux d'expression d'ARNm d'Il-6 a été réalisée par la RT-PCR en temps réel. Pour le recueil des données, nous avons utilisé un questionnaire structuré afin d'obtenir les informations nécessaires concernant l'identification des patients, leurs habitudes générales et les renseignements sur le diabète, en outre, chaque patient a subi un prélèvement sanguin au moment de l'étude. Les données ont été analysées par le biais du logiciel SPSS 27.

Résultats: 543 patients diabétiques de type 1 ont été enregistré dans la première partie avec une durée de diabète de 18,54±9,61 ans et un sex ratio H/F de 1,25. Cette partie a été répartie en six études ; la première a inclus 351 patients (155 patients atteints de cétose diabétique inaugurale et 196 patients atteints de cétose diabétique) avec une moyenne d'âge de 25,77±8,65 ans, une durée du diabète de 5,92±7,57 ans, une légère prédominance masculine de 50,43% et un sex-ratio de 1,01 ; la deuxième a noté 190 patients (73 patients avec TSH sérique < 2,5 µUI/mL et 117 patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL) avec une moyenne d'âge de 29,25±11,39 ans, une durée du diabète de 12,20±8,45 ans, une légère prédominance féminine de 50,50% et un sex-ratio H/F de 0,98 ; la troisième a compris 255 patients (102 patients avec des ulcération du pied diabétique et 153 patients sans ulcération du pied diabétique) avec une moyenne d'âge de 28,64±10,92 ans, une durée du diabète de 10,40±9,25 ans, une prédominance masculine de 54,50% et un sex-ratio H/F de 1,19 ; la quatrième a englobé 167 patients (101 patients normoalbuminurie et 66 patients atteints de microalbuminurie) avec une moyenne d'âge de 29,55±11,36 ans, une durée du diabète de 12,73±8,14 ans, une légère prédominance masculine de 52,10% et un sex-ratio H/F de 1,09 ; la cinquième a souligné 293 patients (199 patients sans rétinopathie diabétique et 94 patients avec rétinopathie diabétique) avec une moyenne d'âge de 28,26±10,52 ans, une durée du diabète de 10,15±9,06 ans, une légère prédominance masculine de 52,60% et un sex-ratio H/F de 1,10; la sixième a comporté 223 patients (138 patients avec un indice de pression systolique Cheville/Bras (ICB) normal et 85 patients atteints d'un durcissement artériel) avec une moyenne d'âge de 30,70±9,69 ans, une durée du diabète de 11,13±8,95 ans, une légère prédominance féminine de 51,60% et un sex-ratio H/F de 0,93. La deuxième partie a enregistré 143 patients diabétiques de type 1 avec une durée du diabète de 16.40±10.33 ans, et un sex-ratio de 0,78. Cette étude a démontré que le profil athérogène avait un effet significatif sur l'âge (p<0,049), le poids (p<0,050), l'IMC

(*p*<0,031), la PAS (*p*<0,033), et la PAD (*p*<0,005) entre les deux groupes d'étude. Le tabagisme (21,50% des patients avec un profil athérogène ; *p*<0,017) et l'alcoolisme chronique (12,30% des patients avec un profil athérogène ; *p*<0,005) étaient parmi les facteurs de risque principaux rapportés dans notre étude. Les résultats des paramètres biochimiques ont révélé des valeurs significativement élevés de glucose (*p*<0,016), d'HbA1c (*p*<0,001), et du profil lipidique (Apo-A1, Apo-B, CT, LDL-c, HDL-c, TG ; $p<10^{-3}$) chez les patients avec un profil athérogène par rapport aux ceux avec un profil non-athérogène. L'évaluation des ratios lipidiques a dévoilé des taux significativement élevés de CT/HDL-c ($p<10^{-3}$), de LDL-c/HDL-c ($p<10^{-3}$), de TG/HDL-c ($p<10^{-3}$), d'Apo-B/Apo-A1 ($p<10^{-3}$), et d'Apo-A1/HDL-c (*p*<0,032) chez le groupe avec un profil athérogène par rapport au celui avec un profil non-athérogène. La comparaison des ratios lipidiques (en utilisant la régression logistique binaire) selon le profil athérogène a signalé des différences significatives des quartiles de CT/HDL-c ($p<10^{-3}$), de LDL-c/HDL-c ($p<10^{-3}$), de TG/HDL-c ($p<10^{-3}$), et d'Apo-B/Apo-A1 (*p*<0,01) entre les deux groupes. L'analyse du potentiel des ratios lipidiques afin de prédire le risque d'athérosclérose (en utilisant la courbe ROC) selon le profil athérogène a indiqué que le LDL-c/HDL-$c_{(AUC)}$ = 0,999 était un ratio très significatif et efficace pour prédire le risque d'athérosclérose avec une sensibilité à 99,7%, spécificité à 99,1%, VPP à 99,8%, et VPN à 99,5%. Les résultats des paramètres inflammatoires ont montré des valeurs significativement élevés de la VS (*p*<0,009), de la CRP (*p*<0,002), et de l'IL-6 ($p<10^{-3}$) chez les patients avec un profil athérogène par rapport aux ceux avec un profil non-athérogène. L'analyse du potentiel des biomarqueurs inflammatoires afin de prédire le risque d'athérosclérose (en utilisant la courbe ROC) selon le profil athérogène a illustré que l'IL-$6_{(AUC)}$ = 0,999 était un biomarqueur très significatif et robuste pour prédire le risque d'athérosclérose avec une sensibilité à 99,8%, spécificité à 99,9%, VPP à 99,8%, et VPN à 99,5%. L'analyse des corrélations entre les biomarqueurs inflammatoires et les ratios lipidiques (selon la corrélation de Pearson) a démontré des corrélations positivement significatives pour la VS [CT/HDL-c (r=0,391 ; *p*=0,032)], la CRP [CT/HDL-c (r=0,539 ; *p*=0,002), LDL-c/HDL-c (r=0,466 ; *p*=0,009), TG/HDL-c (r=0,487 ; *p*=0,006)], et l'IL-6 [TG/HDL-c (r=0,524 ; *p*=0,031)].

Conclusion: La prise en charge thérapeutique appropriée des complications liées au DT1 est nécessaire, principalement s'il s'agit de l'athérosclérose. De plus, le maintien d'un profil lipidique ainsi qu'inflammatoire bien équilibré exige un contrôle routinier des facteurs

métaboliques suivi d'un mode de vie sain afin de diminuer le risque cardiovasculaire et de prévenir les complications associées au DT1.

Mots-clés: Diabète de type 1, facteurs métaboliques, l'inflammation athérosclérotique, ratios lipidiques, risque cardiovasculaire.

Abstract

Background: Type 1 diabetes (T1D) complications are the result of the disease itself and are associated with risk factors for cardiovascular diseases including hypertension, obesity, sedentary lifestyle, smoking, alcoholism, and dyslipidemia. Among the possible complications in diabetics is vascular damage, which manifests in the form of atherosclerotic lesions. In fact, it has been shown that atherosclerosis can develop from the association of metabolic disorders and chronic inflammatory reactions.

Objectives: The aim of our study was to both examine association between atherosclerotic inflammation and the various diabetic complications defined as diabetic ketoacidosis, dysthyroidism, neuropathy, nephropathy, and retinopathy by using some of the metabolic and atherogenic factors (ratios lipids) in type 1 diabetic patients, and to assess lifestyle parameters, as well as glycemic, lipid and inflammatory parameters such as sedimentation rate, C-reactive protein and the mRNA expression level of the pro-inflammatory cytokine IL-6, in order to demonstrate the main role of these parameters in the prediction of the atherosclerosis-related complications, and to establish whether these parameters are associated with each other. During the experimental part, two groups of type 1 diabetic patients were compared; subjects with an atherogenic profile and non-atherogenic profile.

Patients and Methods: Our study took place in the city of Sidi-Bel-Abbès (located in the North-West region of Algeria). It included two parts, the first is based on a retrospective cross-sectional observational epidemiological research over 10 years (from January 2009 to December 2019), 543 type 1 diabetic patients (55,60% men and 44,40% women), aged 35,81 ± 12,34 years and segregated into six epidemiological studies; study 1 (n=351), study 2 (n=190), study 3 (n=255), study 4 (n=167), study 5 (n=293), study 6 (n=223). The second is based on a prospective experimental epidemiological study during 7 months (from October 2021 to April 2022), 143 patients (44,06% men and 55,94% women), aged 29,13±10,57 years and divided into two groups; type 1 diabetic patients with an atherogenic profile (n=65), and type 1 diabetic patients with a non-atherogenic profile (n=78). Anthropometric and orthostatic parameters were measured. Fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), plasma lipids (total cholesterol "TC", HDL-cholesterol "HDL-c", LDL-cholesterol "LDL-c", triglycerides "TG" and apolipoproteins "Apo-AI and Apo-B"), urea, creatinine, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein were

assessed. Quantification of Il-6 mRNA expression level was performed by real-time RT-PCR. For data collection, we used a structured questionnaire to obtain the necessary information regarding patient identification, lifestyle parameters and diabetes history; in addition, each patient had a blood sample taken at the time of the study. The data was analyzed using SPSS 27 software.

Results: 543 type 1 diabetic patients were included in the first part with duration of diabetes of 18,54±9,61 years and a sex ratio M/F of 1,25. This part has been divided into six studies; the first recorded 351 patients (155 patients with inaugural diabetic ketosis and 196 patients with diabetic ketosis) with an average age of 25,77±8,65 years, duration of diabetes of 5,92±7,57 years, a slight predominance male of 50,43% and a sex ratio M/F of 1,01 ; the second noted 190 patients (73 patients with serum TSH < 2,5 µIU/mL and 117 patients with serum TSH ≥ 2,5 µIU/mL) with an average age of 29,25±11,39 years, a duration of diabetes of 12,20±8,45 years, a slight female predominance of 50,50% and a sex ratio M/F of 0,98 ; the third comprised 255 patients (102 patients with diabetic foot ulceration and 153 patients without diabetic foot ulceration) with an average age of 28,64±10,92 years, a duration of diabetes of 10,40±9,25 years, a male predominance of 54,50% and a sex ratio M/F of 1,19 ; the fourth encompassed 167 patients (101 patients with normoalbuminuria and 66 patients with microalbuminuria) with an average age of 29,55±11,36 years, a duration of diabetes of 12,73±8,14 years, a slight male predominance of 52.10% and a sex ratio M/F of 1,09 ; the fifth highlighted 293 patients (199 patients without diabetic retinopathy and 94 patients with diabetic retinopathy) with an average age of 28,26±10,52 years, a duration of diabetes of 10,15±9,06 years, a slight male predominance of 52,60% and a sex ratio M/F of 1,10; the sixth featured 223 patients (138 patients with a normal ankle-brachial index “ABI” and 85 patients had arterial stiffness) with an average age of 30,70±9,69 years, a duration of diabetes of 11,13±8,95 years, a slight female predominance of 51,60% and a sex ratio M/F of 0,93. The second part recorded 143 type 1 diabetic patients with duration of diabetes of 16,40±10,33 years, and a sex ratio of 0.78. This study demonstrated that the atherogenic profile had a significant effect on age (p<0,049), weight (p<0,050), BMI (p<0,031), SBP (p<0,033), and DBP (p<0,005) between the two study groups. Smoking (21,50% of patients with an atherogenic profile; p<0,017) and alcoholism (12,30% of patients with an atherogenic profile; p<0,005) were among the main risk factors reported in our study. The results of the biochemical parameters revealed significantly elevated values of glucose (p<0,016), HbA1c (p<0,001), and lipid profile

(Apo-A1, Apo-B, TC, LDL-c, HDL-c, TG; $p<10^{-3}$) in patients with an atherogenic profile compared to those with a non-atherogenic profile. The evaluation of lipid ratios revealed significantly elevated levels of TC/HDL-c ($p<10^{-3}$), LDL-c/HDL-c ($p<10^{-3}$), TG/HDL-c ($p<10^{-3}$), Apo-B/Apo-A1 ($p<10^{-3}$), and Apo-A1/HDL-c ($p<0,032$) in the group with an atherogenic profile compared to that with a non-atherogenic profile. The comparison of lipid ratios (using binary logistic regression) according to the atherogenic profile reported significant differences in quartiles of TC/HDL-c ($p<10^{-3}$), LDL-c/HDL-c ($p<10^{-3}$), TG/HDL-c ($p<10^{-3}$), and Apo-B/Apo-A1 ($p<0,01$) between the two groups. The analysis of the potential of lipid ratios to predict the risk of atherosclerosis (using the ROC curve) according to the atherogenic profile indicated that LDL-c/HDL-c$_{(AUC)}$ = 0,999 was a very significant and effective marker to predict the risk of atherosclerosis with sensitivity of 99,7%, specificity of 99,1%, PPV of 99,8%, and NPV of 99,5%. The analysis of inflammatory biomarkers showed significantly elevated values of ESR ($p<0,009$), CRP ($p<0,002$), and IL-6 ($p<10^{-3}$) in patients with an atherogenic profile compared to those with a non-atherogenic profile. The analysis of the potential of inflammatory biomarkers to predict the risk of atherosclerosis (using the ROC curve) according to the atherogenic profile illustrated that IL-6$_{(AUC)}$ = 0,999 was a very significant and robust biomarker to predict the risk of atherosclerosis with sensitivity of 99,8%, specificity of 99,9%, PPV of 99,8%, and NPV of 99,5%. The analysis of correlations between inflammatory biomarkers and lipid ratios (according to Pearson correlation) demonstrated a positive significant correlations for ESR [TC/HDL-c (r=0,391; p=0,032)], CRP [TC/HDL-c (r=0,539; p=0,002), LDL-c/HDL-c (r=0,466; p=0,009), TG/HDL-c (r=0,487; p=0,006)], and IL-6 [TG/HDL-c (r=0,524; p=0,031)].

Conclusion: Appropriate therapeutic management of T1D-related complications is necessary, especially if it is atherosclerosis. Moreover, maintaining a well-balanced lipid and inflammatory profile requires routine control of metabolic factors followed by a healthy lifestyle to reduce cardiovascular risk and prevent further diabetes-related complications.

Keywords: atherosclerotic inflammation, cardiovascular risk, lipid ratios, metabolic and atherogenic factors, type 1 diabetes.

الملخّص

الخلفية: مضاعفات مرض السكري من النوع الأول هي نتيجة للمرض نفسه وترتبط بعوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم والسمنة و الخمول والتدخين وإدمان الكحول وخلل في نسب الدهون. من بين المضاعفات المحتملة لمرضى السكري، يوجد تلف الأوعية الدموية، والذي يتجلى على شكل تصلب الشرايين. في الواقع ، لقد أثبت بأن تصلب الشرايين يمكن أن يتطور من الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالتفاعلات الالتهابية المزمنة.

الأهداف: يتمثل الهدف من دراستنا ، في الوقت نفسه، في فحص العلاقة بين التهاب تصلب الشرايين ومضاعفات مرض السكري المختلفة (كالإحماض الكيتوني السكري، قصور الغدة الدرقية، الاعتلال العصبي، اعتلال الكلية، اعتلال الشبكة البصرية)، عن طريق إدراج بعض العوامل الأيضية و المتعلقة بتصلب الشرايين (كفسب الدهون) عند مرض السكري من النوع الأول، بالإضافة إلى تقييم معايير نمط الحياة، و كذلك نسب الغلوكوز و الدهون في الدم و العوامل الالتهابات كمعدل الترسيب (VS) والبروتين التفاعلي (CRP) ومعدل التعبير عن mRNA للسيتوكين الالتهابي IL-6، من أجل إظهار من جهة، الدور الرئيسي لهذه المعاملات في التنبؤ بالمضاعفات المرتبطة بتصلب الشرايين، ومن جهة أخرى، لإبراز ما إذا كانت هذه المعاملات مرتبطة ببعضها البعض. خلال المرحلة التجريبية، تمت مقارنة مجموعتين من مرضى السكري النوع الأول، المرضى المعرضين لتصلب الشرايين و الغير معرضين.

المرضى و المنهجية: أجريت دراستنا في مدينة سيدي بلعباس (الواقعة في المنطقة الشمالية الغربية من الجزائر). تتضمن الدراسة مرحلتين، الأولى تعتمد على مسح وبائي عرضي بأثر رجعي على مدى 10 سنوات (من جانفي 2009 إلى ديسمبر 2019). شملت الدراسة 543 مريض السكري من النوع الأول (55.60٪ رجال و 44.40٪ نساء)، تبلغ أعمارهم 35.81±12.34 عاما، مقسمة إلى ستة دراسات وبائية؛ دراسة 1 (ن =351)، دراسة 2 (ن =190)، دراسة 3 (ن =255)، دراسة 4 (ن =167)، دراسة 5 (ن =293)، دراسة 6 (ن =223). تتمثل المرحلة الثانية في دراسة وبائية تجريبية لمدة 7 أشهر (من أكتوبر 2021 إلى أبريل 2022)، بحيث شملت 143 مريضًا (44.06٪ رجال و 55.94٪ نساء)، تبلغ أعمارهم 29.13±10.57 عامًا وينقسمون إلى مجموعتين؛ مرضى السكري من النوع 1 المعرضين لتصلب الشرايين (ن =65)، ومرضى السكري من النوع 1 الغير معرضين لتصلب الشرايين (ن =78). تم قياس المعاملات الأنثروبومترية والتقويمية. قمنا بفحص عناصر الدم التالية: جلوكوز الدم الصائم ، الهيموجلوبين السكري (HbA1c) ، الدهون (الكوليسترول الكلي "CT"، البروتينات الذهنية عالية الكثافة "HDL-c"، البروتينات الذهنية منخفضة الكثافة " LDL-c"، الدهون الثلاثية "TG" والبروتينات الذهنية "Apo-AI و Apo-B")، بالإضافة إلى اليوريا، الكرياتينين، معدل الترسيب ، والبروتين C التفاعلي. تم إجراء القياس الكمي لمستوى إبانة mRNA الخاص ب IL-6 بواسطة RT-PCR في الوقت الفعلي. لجمع البيانات، استخدمنا استبيانًا منظمًا للحصول على المعلومات اللازمة بشأن تحديد المرضى، عاداتهم العامة، و مرضهم السكري؛ بالإضافة إلى ذلك، أخذ من كل مريض عينة دم في وقت الدراسة. تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS 27.

النتائج: تم تسجيل 543 مريضا بالسكري من النوع الأول في الجزء الأول و تراوحت مدة إصابتهم بالسكري حوالي 18.54±9.61 سنة، بمعدل الذكور للإناث 1.25. تم تقسيم هذا الجزء إلى ستة دراسات؛ تضمنت الدراسة الأولى 351

مريضًا (155 مريضًا يعانون من الحالة الكيتونية لمرض السكري الافتتاحي و 196 من مرضى يعانون من الحالة الكيتونية للسكري) بمتوسط عمر 25.77±8.65 سنة، ومدة مرض السكري 5.92±7.57 سنة، ونسبة غلبة ذكورية (50.43٪) بمعدل الذكور للإناث 1.01؛ الدراسة الثانية شملت 190 مريضاً (73 مريضاً لديه قيمة TSH أقل من 2.5 ميكرولتر/مل و 117 مريضاً لديه قيمة TSH أكبر أو تساوي 2.5 ميكرولتر/مل) بمتوسط عمر 29.25±11.39 سنة، ومدة مرض السكري من 12.20±8.45 سنة، ونسبة هيمنة للإناث (50.50٪) بمعدل الذكور للإناث 0.98؛ الدراسة الثالثة تمحورت حول 255 مريضا (102 مريضا يعانون من تقرح القدم السكرية و 153 مريضا بدون تقرح القدم السكرية) بمتوسط عمر 28.64±10.92 سنة ، ومدة داء السكري 10.40±9.25 سنة ، ونسبة غلبة للذكور (54.50٪) بمعدل الذكور للإناث 1.19؛ الدراسة الرابعة ضمت 167 مريضاً (101 مريضاً لا يعانون من الألبومينيريتي و 66 مريضاً يعانون من الألبومينيريتي) بمتوسط عمر 29.55±11.36 سنة، ومدة داء السكري 12.73±8.14 سنة، وهيمنة طفيفة للذكور (52.10٪) بمعدل الذكور للإناث 1.09؛ الدراسة الخامسة سلطت الضوء على 293 مريضاً (199 مريضاً غير مصابين باعتلال الشبكية البصريتي و 94 مريضاً مصاباً باعتلال الشبكية البصريتي) بمتوسط عمر 28.26±10.52 سنة، ومدة داء السكري 10.15±9.06 سنة، ونسبة غلبة طفيفة للذكور(52.60٪) بمعدل الذكور للإناث 1.10؛ تضمنت الدراسة السادسة 223 مريضاً (138 مريضاً بمؤشر ضغط انقباضي للكاحل/الذراع طبيعي و 85 مريضاً بتصلب الشرايين) بمتوسط عمر 30.70±9.69 سنة ، ومدة داء السكري 11.13±8.95 سنة ، ونسبة غلبة طفيفة للإناث (51.60٪) بمعدل الذكور للإناث 0.93. سجل الجزء الثاني 143 مريضا بالسكري من النوع الأول وكانت مدة إصابتهم بالسكري تقدر بحوالي 16.40±10.33 سنة، و بمعدل الذكور للإناث 0.78. أظهرت هذه الدراسة أن المظهر الجانبي لتصلب الشرايين كان له تأثيرا ملحوظا على العمر ($p<0.049$)، الوزن ($p<0.050$)، مؤشر كتلة الجسم ($p<0.031$)، ضغط دم الانقباضي ($p<0.033$)، و ضغط الدم الانبساطي ($p<0,005$) بين مجموعتي الدراسة. كان التدخين (21.50٪ من المرضى المعرضين لتصلب الشرايين؛ $p<0.017$) وإدمان الكحول المزمن (12.30٪ من المرضى الذين المعرضين لتصلب الشرايين؛ $p<0.005$) من بين عوامل الخطر الرئيسية التي تم إدراجها في دراستنا. كشفت نتائج تحاليل البيوكيميائية عن قيم مرتفعة بشكل ملحوظ لسكر الدم ($p<0.016$)، الهيموجلوبين السكري ($p<0.001$)، و الدهون (Apo-A1، Apo-B، CT، LDL-c، HDL-c، TG؛ $p<10^{-3}$) في المرضى المعرضين لتصلب الشرايين مقارنة مع أولئك الغير معرضين. أشار تقييم نسب الدهون عن مستويات مرتفعة بشكل ملحوظ لكل من HDL-c/CT ($p<10^{-3}$)، HDL-c/LDL-c ($p<10^{-3}$)، HDL-c/TG ($p<10^{-3}$)، ApoA1/Apo-B ($p<10^{-3}$)، وHDL-c/Apo-A1 ($p<0.032$) في المجموعة المعرضة لتصلب الشرايين مقارنةً بالمغير معرضة. أدلت مقارنة نسب الدهون (باستخدام الانحدار اللوجستي الثنائي) وفقًا لخطر تصلب الشرايين عن اختلافات كبيرة في أرباع كل من HDL-c/CT ($p<10^{-3}$)، HDL-c/LDL-c ($p<10^{-3}$)، HDL-c/TG ($p<10^{-3}$)، و Apo-A1/Apo-B ($p<10^{-3}$) بين مجموعتي الدراسة. أظهر تحليل إمكانية نسب الدهون للتنبؤ بخطر الإصابة بتصلب الشرايين (باستخدام منحنى ROC) أن HDL-c/LDL-c$_{(AUC)}$ = 0.999 ، كان مؤشر مهم جدًا وفعال للتنبؤ بخطر الإصابة بتصلب الشرايين بحساسية 99.7٪، خصوصية 99.1٪، PPV 99.8٪، NPV 99.5٪. أبدت نتائج المعاملات الالتهابية ارتفاعًا ملحوظًا في قيم VS ($p<0.009$)، CRP ($p<0.002$)، و IL-6 ($p<10^{-3}$) لدى المرضى المعرضين لتصلب الشرايين مقارنةً بالمرضى الغير معرضين . أوضح تحليل احتمالية المؤشرات الحيوية الالتهابية للتنبؤ بخطر الإصابة بتصلب الشرايين (باستخدام منحنى ROC) أن IL-6$_{(AUC)}$ = 0.999، كان مؤشرًا حيويًا مهمًا جدًا وفعالا للتنبؤ بخطر الإصابة بتصلب الشرايين بحساسية 99.8٪، خصوصية 99.9٪، PPV

99.8٪، VPN 99.5٪. كشف تحليل الارتباطات بين المؤشرات الحيوية الالتهابية ونسب الدهون (وفقًا لعلاقة Pearson) ارتباطات ذات دلالة إحصائية إيجابية لـ VS [CT/HDL-c (r=0.391; p=0.032)]، CRP [CT/HDL-c (r=0.539 ; p=0.002), LDL-c/HDL-c (r=0.466 ; p=0.009), TG/HDL-c (r=0.487 ; p=0.006)]، و IL-6 [TG/HDL-c (r=0.524; p=0.031)].

الخلاصة: يعتبر العلاج المناسب للمضاعفات المرتبطة بمرض السكري من النوع الأول ضروري، خاصةً إذا كانت هذه المضاعفات تتمثل في تصلب الشرايين. بالإضافة إلى ذلك، يتطلب الحفاظ على توازن الدهون و المؤشرات الحيوية الالتهابية مراقبة روتينية للعوامل الغذائية متبوعة بنمط حياة صحي لتقليل مخاطر القلب والأوعية الدموية ومنع المضاعفات المرتبطة بمرض السكري.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع الأول، مخاطر القلب والأوعية الدموية، التهاب تصلب الشرايين، العوامل الأيضية، نسب الدهون.

Tables des matières

Page

Avant-propos ..... **III**

Dédicaces..... ..... **V**

Résumé..... **VI**

Abstract..... **X**

الملخّص.....**XIII**

Tables des matières ..... **XVI**

Liste des tableaux.....**XXIV**

Liste des figures .....**XXVI**

Liste des abréviations.....**XXX**

Introduction.....**1**

Rappels bibliographiques

Chapitre 1 Diabète de type 1

1.1 Généralités **4**

1.1.1 Cellule bêta pancréatique 6

1.1.1.1 Les îlots de Langerhans 6

1.1.1.2 Biosynthèse et structure de l'insuline 8

1.1.1.3 Sécrétion de l'insuline 9

1.1.1.4 Mécanisme d'action de l'insuline 12

1.1.1.5 Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles 14

1.2 Diagnostic et classification du diabète **18**

1.2.1 Historique 18

1.2.2 Définition 20

1.2.3 Epidémiologie 20

1.2.3.1 Prévalence 20

1.2.3.2 Mortalité 20

1.2.3.2 Impact économique du diabète 21

1.2.4 Critères de diagnostiques du diabète 21

1.2.5 Classification étiologique des diabètes sucrés 21

1.3 Diabète de type 1 23

1.3.1 Définition 23

1.3.2 Epidémiologie 23

1.3.2.1 Incidence 23

1.3.2.2 Prévalence 24

1.3.2.3 Mortalité 24

1.3.3 Diagnostic du DT1 24

1.3.3.1 Phase préclinique (présymptomatique) 25

1.3.3.2 Phase clinique (symptomatique) 25

1.3.4 Étiopathologie du DT1 27

1.3.4.1 Facteurs immunologiques 27

1.3.4.2 Facteurs génétiques 28

1.3.4.3 Facteurs environnementaux 29

1.3.5 Immunopathologie du DT1 32

1.3.6 Complications du DT1 34

1.3.6.1 Complications métaboliques aigue 35

1.3.6.2 Complications métaboliques chronique 41

1.3.6.3 Autres complications 52

1.3.6.4 Maladies auto-immunes associées 52

1.3.7 Prise en charge du DT1 55

1.3.7.1 Protocoles de prévention primaires et secondaires 55

1.3.7.2 Protocoles de prévention tertiaire 57

1.4 Diabète et le système vasculaire 59

1.4.1 L'impact du DT1 sur l'endothélium vasculaire 59

1.4.1.1 Complications liées aux DT1 et risque d'athérosclérose 60

Chapitre 2 Athérosclérose

2.1 Généralités sur les artères 61

2.1.1 Structure histologique 61

2.1.1.1 Tuniques de la paroi artérielle normale 61

2.1.1.2 Matrice extracellulaire 64

2.2 L'athérosclérose 64

2.2.1 Définition 64
2.2.2 Épidémiologie 65
2.2.3 Classification 65
2.2.4 Diagnostic 67
2.2.5 Etiologie 69
2.2.6 Physiologie 70
2.2.6.1 Corps lipidiques 70
2.2.6.2 L'oxyde nitrique 78
2.2.6.3 Forces de cisaillement 78
2.2.7 Physiopathologie 79
2.2.7.1 Évolution des lésions athéromateuses 80
2.2.7.2 Rupture de lésions athéromateuses 85
2.2.8 Complications cliniques 86
2.2.9 Traitement 87
2.2.9.1 Traitement Chirurgical 88
2.2.9.2 Traitement médicamenteux 91
2.3 L'athérosclérose une pathologie immuno-inflammatoire 93
2.3.1 Interleukine 6 93
2.3.1.1 Cytokine de la famille de l'IL-6 93
2.3.1.2 Structure et régulation du gène codant pour l'IL-6 93
2.3.1.3 Structure de l'ARNm et stabilité 96
2.3.1.4 Structure de la protéine et production 97
2.3.1.5 Complexe récepteur de l'IL-6 98
2.3.1.6 Mode de signalisation induits par l'IL-6 100
2.3.1.7 Voies de signalisation induites par l'IL-6 101
2.3.1.8 Terminaison du signal de l'IL-6 104
2.3.2 Effets de l'IL-6 sur le DT1 104
2.3.2.1 L'IL-6 et l'acidocétose diabétique 105
2.3.2.2 L'IL-6 et la néphropathie diabétique 106
2.3.2.3 L'IL-6 et la rétinopathie diabétique 107
2.3.2.4 L'IL-6 et la neuropathie diabétique 107

2.3.3 Effets de l'IL-6 sur les lipides 108
2.3.3.1 L'IL-6 et CT 108
2.3.3.2 L'IL-6 et LDL-C 108
2.3.3.3 L'IL-6 et HDL-C 109
2.3.3.4 L'IL-6 et TG 109
2.3.3.5 L'IL-6 et Apo-B 110
2.3.3.6 L'IL-6 et Apo-AI 111
2.3.4 L'IL-6 et l'athérosclérose 111

Chapitre 3 Impact des facteurs métaboliques et hygiène de vie

3.1 Généralités 116
3.2 Durée du diabète 116
3.3 Control glycémique 117
3.4 Hypertension artérielle 118
3.5 Obésité 119
3.6 Dyslipidémie 120
3.6.1 Lipides 120
3.6.2 Ratios lipidiques 122
3.6.2.1 CT/HDL-c 122
3.6.2.2 LDL-c/HDL-c 123
3.6.2.3 TG/HDL-c 123
3.6.2.4 Apo-B/Apo-AI 123
3.6.2.5 Apo-AI/HDL-c 124
3.7 L'alcool 124
3.8 Tabagisme 125
3.9 Activité physique 126
3.10 Stress 128
3.11 Alimentation 129

Partie expérimentale

Chapitre 4 Patients et Méthodes

4.1 Objectif de l'étude 130
4.2 Organisation de l'étude 130

4.2.1 Description et localisation de l'étude 130
4.2.1.1 Présentation de la zone d'étude 130
4.2.1.2 Durée et population de l'étude 130
4.2.1.3 Modalité des recueils des données 131
4.3 Sélection des participants 132
4.3.1 Critères d'inclusion 132
4.3.2 Critères d'exclusion 132
4.3.2 Critères de non-inclusion 132
4.4 Composition de l'échantillon 132
4.5 Considérations éthiques 133
4.6 Paramètres étudiés et techniques de dosage 133
4.6.1 Appareillage 133
4.6.2 Matériel 134
4.6.3 Paramètres anthropométriques 134
4.6.4 Mesure de la pression artérielle 135
4.6.5 Prélèvements sanguins 136
4.6.6 Analyses biochimiques 136
4.6.6.1 Détermination des teneurs plasmatiques en glucose 136
4.6.6.2 Hémoglobine glyquée (HbA1c) 137
4.6.6.3 Détermination des teneurs plasmatiques en cholestérol total 137
4.6.6.4 Détermination des teneurs plasmatiques en cholestérol-HDL 138
4.6.6.5 Détermination des teneurs plasmatiques en cholestérol-LDL 139
4.6.6.6 Détermination des teneurs plasmatiques en triglycérides 139
4.6.6.7 Détermination des teneurs plasmatiques en Apolipoprotéines A1 140
4.6.6.8 Détermination des teneurs plasmatiques en Apolipoprotéines B 140
4.6.6.9 Détermination des teneurs plasmatiques en urée 141
4.6.6.10 Détermination des teneurs plasmatiques en créatinine 141
4.6.6.11 Détermination qualitative de protéine C-réactive (CRP) 142
4.6.6.12 Mesure de la vitesse de sédimentation (VS) 142
4.6.7 Test de Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) en temps réel 143
4.6.7.1 Primers 143

4.6.7.2 Extraction d'ARNm 144
4.6.7.3 RT-PCR en temps réel 144
4.6.7.4 Normalisation 146
4.6.7.5 Calcul de l'expression relative du gène 147
4.7 Analyses statistiques 148
4.7.1 Écart type 148
4.7.2 Test *t* d'échantillons indépendants 149
4.7.3 Test de Khi-2 149
4.7.4 Odds Ratio 149
4.7.5 Courbe ROC (receiver operating characteristic) 150
4.7.6 Corrélation de Pearson 151
4.7.7 Détermination des ratios d'athérogénicité 152
4.7.8 Critères de jugement pour les ratios d'athérogénicité 152
Chapitre 5 Résultats et Interprétations
5.1 Première partie (Interprétation des résultats des articles) 153
5.1.1 Description de l'étude 1 154
5.1.1.1 Méthodologie 166
5.1.1.2 Résultats 166
5.1.2 Description de l'étude 2 168
5.1.2.1 Méthodologie 177
5.1.2.2 Résultats 177
5.1.3 Description de l'étude 3 179
5.1.3.1 Méthodologie 192
5.1.3.2 Résultats 192
5.1.4 Description de l'étude 4 194
5.1.4.1 Méthodologie 204
5.1.4.2 Résultats 204
5.1.5 Description de l'étude 5 206
5.1.5.1 Méthodologie 214
5.1.5.2 Résultats 214
5.1.6 Description de l'étude 6 216

5.1.6.1 Méthodologie 226
5.1.6.2 Résultats 226
5.2 Deuxième partie (Partie expérimentale) 228
5.2.1 Paramètres anthropométriques et pressions artérielles 229
5.2.1.1 Comparaison des paramètres anthropométriques 229
5.2.1.2 Comparaison des pressions artérielles 230
5.2.2 Données recueillies par questionnaires 231
5.2.2.1 Age et sexe 231
5.2.2.2 Résidence 232
5.2.2.3 Statut marital 233
5.2.2.4 Niveau d'étude 234
5.2.2.5 Statut professionnel 235
5.2.2.6 Durée du diabète 236
5.2.2.7 Évaluation des facteurs déclenchant du diabète et leurs impacts 237
5.2.2.8 Répartition du traitement insulinique 238
5.2.2.9 Évaluation du suivi glycémique 239
5.2.2.10 Les antécédents familiaux 240
5.2.3 Mode de vie 241
5.2.3.1 Évaluation du statut pondéral 241
5.2.3.2 Évaluation de l'activité physique 242
5.2.3.3 Évaluation du tabagisme actif 243
5.2.3.4 Évaluation d'alcoolisme 244
5.2.3.5 Évaluation de l'adhérence au régime alimentaire 245
5.2.3.6 Évaluation diététique 246
5.2.4 Analyse des paramètres biochimiques 248
5.2.4.1 Évaluation des paramètres biochimiques 248
5.2.4.2 Évaluation des ratios lipidiques 249
5.2.5 Étude des facteurs de risque associé aux indicateurs d'athérosclérose 254
5.2.5.1 Facteurs de risques associés au ratio CT/HDL-c 254
5.2.5.2 Facteurs de risques associés au ratio LDL-c/HDL-c 256
5.2.5.3 Facteurs de risques associés au ratio TG/HDL-c 258

5.2.5.4 Facteurs de risques associés au ratio Apo-B/Apo-A1 260
5.2.6 Analyse des biomarqueurs inflammatoires 261
5.2.6.1 Évaluation des biomarqueurs inflammatoires 261
5.2.6.2 Évaluation de l'expression d'IL-6 264
5.2.7 Étude des biomarqueurs inflammatoires associé aux indicateurs d'athérosclérose 265
5.2.7.1 VS associés aux indicateurs d'athérosclérose 265
5.2.7.2 CRP associés aux indicateurs d'athérosclérose 266
5.2.7.3 IL-6 associés aux indicateurs d'athérosclérose 267
Discussion générale 268
- **Première partie (discussion des résultats des articles) 268**
  - Discussion de l'étude 1 268
  - Discussion de l'étude 2 271
  - Discussion de l'étude 3 275
  - Discussion de l'étude 4 278
  - Discussion de l'étude 5 281
  - Discussion de l'étude 6 285
- **Deuxième partie (discussion des résultats pratiques) 288**

Conclusion 303
Références bibliographiques 305
Annexes

LISTE DES TABLEAUX

		Page
Tableau 1.1	Proposition de classification étiologique du diabète sucré	22
Tableau 1.2	Paramètres biologiques de l'ACD	35
Tableau 1.3	Catégories d'albuminurie dans l'insuffisance rénale chronique	41
Tableau 1.4	Classification des néphropathies diabétiques	43
Tableau 1.5	Classification et stades de la neuropathie diabétique	49
Tableau 2.1	Séquence d'évolution des lésions athéroscléroses de type I à VI selon la classification de Stary	67
Tableau 2.2	Définition des principaux facteurs de risque athérosclérotiques	70
Tableau 2.3	Résumé des caractéristiques des lipoprotéines	73
Tableau 3.1	Classification des dyslipidémies selon Fredrickson	120
Tableau 3.2	Rapports des facteurs de risque athérosclérotiques	122
Tableau 4.1	Classification de l'IMC	135
Tableau 4.2	Classification de pression artérielle	136
Tableau 4.3	Valeurs standards de la VS chez l'être humain	142
Tableau 4.4	Amorces utilisées pour les mesures d'ARNm en qRT-PCR	143
Tableau 4.5	Solution mix de la qRT-PCR	145
Tableau 5.1	Comparaison des paramètres anthropométriques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	229
Tableau 5.2	Comparaison des pressions artérielles systolique et diastolique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	230
Tableau 5.3	Évaluation des facteurs déclenchant du diabète et leurs impacts en fonction du profil athérogène	237
Tableau 5.4	Évaluation de suivi glycémique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	239
Tableau 5.5	Évaluation des antécédents familiaux entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	240
Tableau 5.6	Évaluation du statut pondéral entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	241
Tableau 5.7	Évaluation de l'activité physique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	242

Tableau 5.8	Comparaison du statut tabagique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	243
Tableau 5.9	Comparaison de la consommation d'alcool entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	244
Tableau 5.10	Caractéristiques diététiques des patients à profil athérogène et non-athérogène	246
Tableau 5.11	Comparaison des paramètres biochimiques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	248
Tableau 5.12	Comparaison des ratios lipidiques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	249
Tableau 5.13	Comparaison des Odds Ratios bruts entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	251
Tableau 5.14	Comparaison du potentiel de différents ratios lipidiques pour prédire le risque athérogène	252
Tableau 5.15	Comparaison des facteurs de risques associés au ratio CT/HDL-c	254
Tableau 5.16	Comparaison des facteurs de risques associés au ratio LDL-c/HDL-c	256
Tableau 5.17	Comparaison des facteurs de risques associés au ratio TG/HDL-c	258
Tableau 5.18	Comparaison des facteurs de risques associés au ratio Apo-B/Apo-A1	260
Tableau 5.19	Comparaison des biomarqueurs inflammatoires entre les patients à profil athérogène et non-athérogène	261
Tableau 5.20	Comparaison du potentiel de différents biomarqueurs inflammatoires pour prédire le risque athérogène	262
Tableau 5.21	Corrélations entre les ratios lipidiques et la vitesse de sédimentation	265
Tableau 5.22	Corrélations entre les ratios lipidiques et la protéine C-réactive	266
Tableau 5.23	Corrélations entre les ratios lipidiques et l'IL-6	267

LISTE DES FIGURES

		Page
Figure 1.1	Principaux acteurs de la régulation de la glycémie	4
Figure 1.2	Développement et plasticité de la masse de cellule bêta pancréatique	5
Figure 1.3	Schéma d'un ilot pancréatique (ilot de Langerhans) et des acini environnants	7
Figure 1.4	Coupe de pancréas de chien colorée par la l'hématoxyline chronique phloxine de Gomori	7
Figure 1.5	Représentation schématique de la synthèse de l'insuline	9
Figure 1.6	Mécanismes impliqués dans la détection de la glycémie par la cellule bêta pancréatique et la réponse à différents sécrétagogues	11
Figure 1.7	Schéma du récepteur de l'insuline	12
Figure 1.8	Principales voies de signalisation de l'insuline	14
Figure 1.9	Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles	15
Figure 1.10	Action de l'insuline dans le foie en condition physiologique	16
Figure 1.11	Action de l'insuline dans le muscle strié en condition physiologique	17
Figure 1.12	Action de l'insuline dans le tissu adipeux en condition physiologique	18
Figure 1.13	Léonard Thompson en 1922 avant et après 3 mois de l'insulinothérapie	19
Figure 1.14	Destruction des cellules β par les lymphocytes	24
Figure 1.15	Les différents phases d'évolution du DT1	26
Figure 1.16	Phase effectrice de la réponse immune au cours du DT1	27
Figure 1.17	Composition génétique détaillée sur les gènes HLA incriminés dans le DT1	28
Figure 1.18	Rôle pathogène potentiel des agents infectieux dans le déterminisme	29
Figure 1.19	Immunopathologie du DT1	32
Figure 1.20	Physiopathologie de l'acido-cétose	35
Figure 1.21	L'algorithme de prise en charge du patient avec diabète connu débalancé à l'urgence	36
Figure 1.22	Schéma des complications du DT1	40
Figure 1.23	Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique	44

Figure 1.24	Aspect des différents stades de la rétinopathie diabétique au fond d'œil	47
Figure 1.25	Concepts de prévention primaire, secondaire et tertiaire dans le DT1	54
Figure 2.1	Organisation de la structure d'une artère	62
Figure 2.2	Exemple d'images d'échodoppler	69
Figure 2.3	Structure chimique du cholestérol	71
Figure 2.4	Structure chimique du triglycéride.	71
Figure 2.5	Structure générale d'une lipoprotéine	72
Figure 2.6	Différents types de lipoprotéines	72
Figure 2.7	Métabolisme des lipoprotéines	77
Figure 2.8	Illustration des différents types de flux sanguins (A) et des types de forces de cisaillement (B) qui surviennent dans les vaisseaux sanguins.	79
Figure 2.9	Evolution de la plaque d'athérome et complications cardiovasculaires associées	80
Figure 2.10	Illustration d'une strie lipidique	82
Figure 2.11	Illustration de la plaque fibreuse	83
Figure 2.12	Illustration de la plaque compliquée	84
Figure 2.13	Illustration de la différence entre une plaque stable et instable	84
Figure 2.14	Manifestations cliniques de l'athérosclérose en fonction du territoire vasculaire touché	87
Figure 2.15	Étapes de la chirurgie d'endartériectomie, selon les deux approches majeures	89
Figure 2.16	Procédure chirurgicale d'angioplastie avec pose de stent	90
Figure 2.17	Pontages aorto-coronarien	91
Figure 2.18	Structure du gène et du promoteur de l'IL-6 humain	94
Figure 2.19	Région promotrice du gène de l'IL-6 humain	95
Figure 2.20	Structure de l'IL-6	97
Figure 2.21	Schéma des structures d'IL-6Rα et gp130	98
Figure 2.22	Signalisation classique et la trans-signalisation de l'IL-6	101
Figure 2.23	Schéma de la transduction du signal de l'IL-6 via son récepteur (IL-6R) et la glycoprotein 130 (gp130)	102

Figure 2.24	Voie de signalisation JAK-STAT médiée par la gp130	103
Figure 2.25	Effet de l'IL-6 sur le métabolisme lipidique	110
Figure 2.26	Effet de l'IL-6 sur la production de la CRP et du fibrinogène	112
Figure 2.27	Rôle de l'IL-6 dans le processus athéromateuse	115
Figure 4.1	Analyseurs utilisées pour l'analyse médicale	133
Figure 4.2	Matériels consommables	134
Figure 4.3	Équipements de laboratoire	134
Figure 4.4	Préparation des amorces par Primer-BLAST	143
Figure 4.5	Création des amorces par Primer-BLAST	144
Figure 4.6	Réglage de la température de fusion pour les cycles de la qRT-PCR	145
Figure 4.7	Thermocycleur 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems®)	146
Figure 4.8	Optimisation du test de qRT-PCR	147
Figure 4.9	Représentation graphique des courbes ROC	150
Figure 4.10	Quelques types de liaisons entre 2 variables	151
Figure 5.1	Organigramme qui représente les études de la première partie	153
Figure 5.2	Organigramme qui représente l'étude de la deuxième partie	228
Figure 5.3	Répartition des patients en fonction de leur âge, sexe et profil athérogène	231
Figure 5.4	Répartition des patients en fonction de leur résidence et profil athérogène	232
Figure 5.5	Répartition des patients en fonction de leur statut marital et profil athérogène	233
Figure 5.6	Répartition des patients en fonction de leur niveau d'éducation et profil athérogène	234
Figure 5.7	Répartition des patients en fonction de leur niveau professionnel et profil athérogène	235
Figure 5.8	Répartition des patients en fonction de leur durée de diabète et profil athérogène	236
Figure 5.9	Répartition des patients en fonction de leur traitement insulinique et profil athérogène	238
Figure 5.10	Répartition des patients en fonction de leurs antécédents familiaux	240
Figure 5.11	Répartition des patients en fonction de leur adhérence au régime alimentaire	245

Figure 5.12 Comparaison des ratios lipidiques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène selon le sexe 250
Figure 5.13 Les courbes caractéristiques du potentiel de différents ratios lipidiques pour prédire le risque athérogène 253
Figure 5.14 Comparaison des biomarqueurs inflammatoires entre les patients à profil athérogène et non-athérogène selon le sexe 262
Figure 5.15 Les courbes caractéristiques du potentiel de différents biomarqueurs inflammatoires pour prédire le risque athérogène 263
Figure 5.16 Évaluation de l'expression d'IL-6 selon le profil athérogène 264
Figure 5.17 Corrélations entre les ratios lipidiques et la VS selon le profil athérogène 265
Figure 5.18 Corrélations entre les ratios lipidiques et la CRP selon le profil athérogène 266
Figure 5.19 Corrélations entre les ratios lipidiques et l'IL-6 selon le profil athérogène 267

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABCA1	ATP-binding cassette A1
ABD	Ankle-Brachial pressure difference
ABI	Ankle-Brachial Index
ACD	Acidocétose diabétique
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ADA	American Diabetes Association
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AGE	Advanced Glycation End-Products
AGL	Acides gras libres
AGNE	Acides gras non estérifiés
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
Anti-TPO	Anticorps anti-thyroperoxydase
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AP	Activité physique
Apo-A1	Apolipoprotéines A1
Apo-B	Apolipoprotéines B
Apo-C	Apolipoprotéines C
Apo-E	Apolipoprotéines E
ARE	Adenine-Uracil rich elements
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATP	Adénosine triphosphate
AUF-1	A+U-Rich Element Binding Factor 1
AVC	Accident vasculaire cérébral
BCR	B cell receptor

CBM	Cytokine Binding Module
CD	Clusters de différenciation
CDI	Cétose diabétique inaugurale
CM	Chylomicron
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CP	Crossing point
CRP	C-reactive protein
Ct	Cycle threshold
CT	Cholestérol total
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
ERα	Estrogen receptors
ERK	Extracellular signal regulated kinase
FID	Fédération internationale du diabète
GADA-65	Glutamic acid decarboxylase autoantibody 65
GLUT	Glucose Transporter
GP80	Glycoprotéine 80
GP130	Glycoprotéine 130
GPDH	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
GRB2	Growth factor receptor binding protein 2
GSK-3	Glycogen synthase kinase-3
HbA1c	Hémoglobine glyquée A1c
HDL-c	High density lipoproteins cholesterol
HLA	Human leucocyte antigen

HSS	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IA-2A	Anti-insulinoma associated antigen-2
IAA	Insulin Autoantibodies
ICA	Islet cell antibody
ICB	Index de pression systolique Cheville/Bras
ICAM-1	InterCellular Adhesion Molecule 1
IDL-C	Intermediate density lipoprotein cholesterol
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IFN-γ	Interféron-γ
IGF2	Insulin-Like Growth Factor 2
IL-1	Interleukine-1
IL-6	Interleukine-6
IL-8	Interleukine-8
IL-12	Interleukine-12
IMC	Indice de masse corporelle
INS	Insuline
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRF-1	Interferon regulatory factor 1
IRS	Insulin-receptor substrats
JAK	Janus Kinase
LB	Lymphocytes B
LDL-c	Low density lipoproteins cholesterol
LIF	Leukemia inhibitory factor
LOX-1	Lectin-like ox-LDL-c receptor-1
LT	Lymphocytes T
M1	Macrophage 1 pro-inflammatoire

M2	Macrophage 2 anti-inflammatoire
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MAPA	Maladie artérielle périphérique asymptomatique
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MC	Maladie cœliaque
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MCVs	Maladies cardiovasculaires
MEC	Matrice extracellulaire
MEK	Mitogen-activated protein Kinase
NADH	Nicotinamide adénine di-nucléotide
NFκB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	Nitric oxide
NOD	Non-obese diabetic
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDK-1	PI-3-K-dependent kinase
pH	Potentiel hydrogène
PH	Pleckstrin Homology
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase
PIP2	Phosphoatidylinositol-2-phosphate
PIP3	Phosphoatidylinositol-3-phosphate
PP	Polypeptide pancréatique
qRT-PCR	Quantitative Reverse Transcription PCR

RER	Réticulum endoplasmique rugueux
Rn	Normalized reporter
ROS	Reactive oxygen species
sdLDL-c	Small dense low-density lipoprotein-cholesterol
SH2	Src Homology 2
sIL-6R	Soluble IL-6 receptor
SOCS3	Suppressor of cytokine signalling 3
SR-A	Scavenger Receptor Class A
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TBP	TATA binding protein
TCR	T cell receptor
TEUA	Taux d'excrétion urinaire d'albumine
TG	Triglycérides
TGLRP	Triglyceride-rich lipoproteins
TLR	Toll-like receptor
Tm	Melting temperature
TNFα	Tumor necrosis factor alpha
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TYK2	Tyrosine kinase 2
UTR	Untranslated region
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VDR	Vitamin D receptor
VLDL-c	Very low density lipoprotein cholesterol
VS	Vitesse de sédimentation
VSMC	Vascular smooth muscle cells
ZnT8A	Zinc Transporter 8 Auto-antibodies

Introduction

Introduction

Le diabète touche 536,6 millions de personnes à travers le monde. Il s'agit d'une maladie chronique évolutive devenue pandémique **(IDF, 2021)**. Le diabète est caractérisé soit par un défaut d'action et/ou de production de l'insuline qui entraîne une hyperglycémie chronique chez les patients **(OMS, 2019)**. Il existe différents types de diabètes, mais le diabète de type 1 (DT1) est la forme la moins étudiée, car elle concerne 10% des sujets diabétiques **(OMS, 2019)**.

Le DT1 est une maladie auto-immune spécifique du pancréas qui affecte les cellules β des ilots de Langerhans **(Atkinson *et al.*, 2014)**. Selon la fédération internationale du diabète en 2021, environ 8,4 millions de patients diabétiques de type 1 ont été enregistrés à l'échelle mondiale **(IDF, 2021)**. Le traitement de référence établie pour le DT1 est l'insulinothérapie, qui contrôle la glycorégulation dans les normes. Ainsi la réduction du risque de complications micro- et macrovasculaires est associée à l'hyperglycémie **(Marchand & Thivolet, 2016)**. Cependant, ce traitement peut être sous l'influence de plusieurs facteurs qui aggravent le profil métabolique des patients diabétiques y compris la sédentarité, l'infection, l'alimentation, le stress, le tabagisme, l'alcoolisme …etc **(Stein *et al.*, 2015 ; Wu *et al.*, 2013 ; Diabetes, 2017)**.

Parmi les complications possibles chez le diabétique, 60% des patients ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires (MCVs) se manifestant par des atteintes vasculaires. Ces MCVs constituent la première cause de mortalité chez les patients diabétiques de type 1 **(IDF, 2019)**. D'ailleurs, la survenue fréquente des MCVs ainsi que l'augmentation du risque athérosclérotique font un problème majeur de santé publique. Il a été montré que 35% des patients diabétiques de type 1 développent des lésions athérosclérotiques dans les zones privilégiées que sont les artères coronaires, fémorales et carotides **(Jenkins *et al.*, 2019)**.

Quel que soit le type de diabète, l'athérosclérose entraîne de lourdes complications chez les patients. Elle affecte notamment le système vasculaire au niveau micro- et macrovasculaires **(Roberts & Porter, 2013)**. Ainsi, son expression clinique a des retentissements sur divers organes. En effet, l'athérosclérose se développe à la suite des troubles métaboliques associés aux réactions inflammatoires chroniques qui aboutissent finalement à une MCV mortelle **(Domingueti *et al.*, 2016)**.

Parmi ces troubles métaboliques, il s'inclut la dyslipidémie. Du point de vue quantitatif, il est souvent rencontré, au cours d'une dyslipidémie, une augmentation des triglycérides (TG), du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de faible densité (LDL-c), et d'apolipoprotéine B (Apo-B) accompagnée d'une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL-c), et d'apolipoprotéine A1 (Apo-A1) **(Truswell, 2010)**. Ces anomalies quantitatives reflètent généralement un profil lipidique plus athérogène caractérisé par des valeurs élevées de ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, Apo-B/Apo-AI, et Apo-AI/HDL-c) qui possèdent un potentiel de diagnostic permettant d'évaluer le risque athérogène chez le patient diabétique de type 1 et de prédire le risque de développer des MCVs **(James, 2006)**.

De manière intéressante, le risque athérosclérotique peut être augmenté par d'autres facteurs expliquant 90,4 % des MCVs. Ces facteurs comprennent l'hypertension artérielle, l'obésité, la sédentarité, le stress, le tabagisme, l'alcoolisme et les pratiques diététiques **(Miller *et al.*, 2018 ; Wang *et al.*, 2019 ; Wang & Xu, 2017 ; Csordas & Bernhard, 2013)**. En revanche, il existe d'autres facteurs considérés comme protecteurs notamment la consommation des légumes et de fibres, la pratique régulière d'exercice physique, et le suivi d'un régime alimentaire sain **(Poggio *et al.*, 2017)**. Ainsi, l'influence de ces paramètres sur le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose mérite d'être analysée afin d'élaborer un mode de vie optimale.

D'autre part, la réaction inflammatoire chronique (l'inflammation systémique) se définit comme une augmentation modérée (de 2 à 4 fois) des concentrations circulantes de cytokines pro-inflammatoires (dont l'interleukine-6), et des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP) **(Mercier, 2016)**. Cet état inflammatoire chronique est fortement associé à un risque accru de MCVs chez les diabétiques de type 1. Des études exploratoires ont suggéré que les niveaux d'interleukine-6 (IL-6) ; une cytokine à l'activité pléiotropique qui induit la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire acquise sont élevés dans l'inflammation athérosclérotique **(Ziegler, 2020)**.

Les rapports décrivant le profil athérogène des patients diabétiques gravement atteints d'athérosclérose suggèrent une hyperactivation de la voie immunitaire y compris l'IL-6 comme médiateur critique du dysfonctionnement endothélial. Ainsi, la

caractérisation de cette dérégulation des réponses immunitaires de l'IL-6 est importante, car elle peut agir comme une cible pour la thérapeutique **(Zheng *et al*., 2022)**.

L'objectif de notre thèse a été ségrégé en deux parties. La première partie décrira les études épidémiologiques portant sur l'évaluation de l'association entre l'inflammation athérosclérotique et les comorbidités diabétiques (acidocétose diabétique, dysthyroïdie, neuropathie, néphropathie, et rétinopathie), en référant à certains facteurs métaboliques et athérogéniques (ratios lipidiques) chez les patients diabétiques de type 1. Ensuite, à travers une partie pratique, nous nous attacherons à comparer deux groupes de patients atteints du diabète de type 1 (avec un profil athérogène et profil non-athérogène), en évaluant les paramètres de mode de vie, ainsi que les paramètres biochimiques et inflammatoires tels que la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive et le taux d'expression d'ARNm de la cytokine pro-inflammatoire d'IL-6.

Rappels bibliographiques

Chapitre 1 : Diabète de type 1

1.1 Généralités 4

1.2 Diagnostic et classification du diabète 18

1.3 Diabète de type 1 23

1.4 Diabète et le système vasculaire 59

1.1 Généralités

Le glucose est la principale source d'énergie pour le corps humain. Absorbé par les cellules de l'ensemble des organes, il fournit leur bon fonctionnement. Il permet de maintenir le corps actif en participant, entre autres, à la production d'ATP qui est la principale forme d'énergie directement utilisée par les cellules.

Au cours d'une journée, la consommation corporelle en glucose varie selon les besoins énergétiques de base du corps et le niveau d'activité physique. Il existe donc un équilibre entre apports en glucides lors des repas et consommation du glucose par notre organisme. La concentration en glucose dans le sang, appelée glycémie, est toujours maintenue stable : entre 4 et 6 mmol/L environ 0,71 et 1,15 g/L c'est ce que l'on nomme l'homéostasie glucidique.

Notre organisme doit constamment détecter la glycémie et déclencher des mécanismes aboutissant à sa régulation. Il existe en effet, une régulation fine et constante de la glycémie, orchestré par différents organes. Une dérégulation de la glycémie peut entraîner le développement de complications métaboliques telles que le diabète.

La régulation de la glycémie se fait grâce à des cellules canalisant le glucose, appelées «glucostats» et via une communication faisant intervenir des messages métaboliques, nerveux et endocriniens (Figure 1.1).

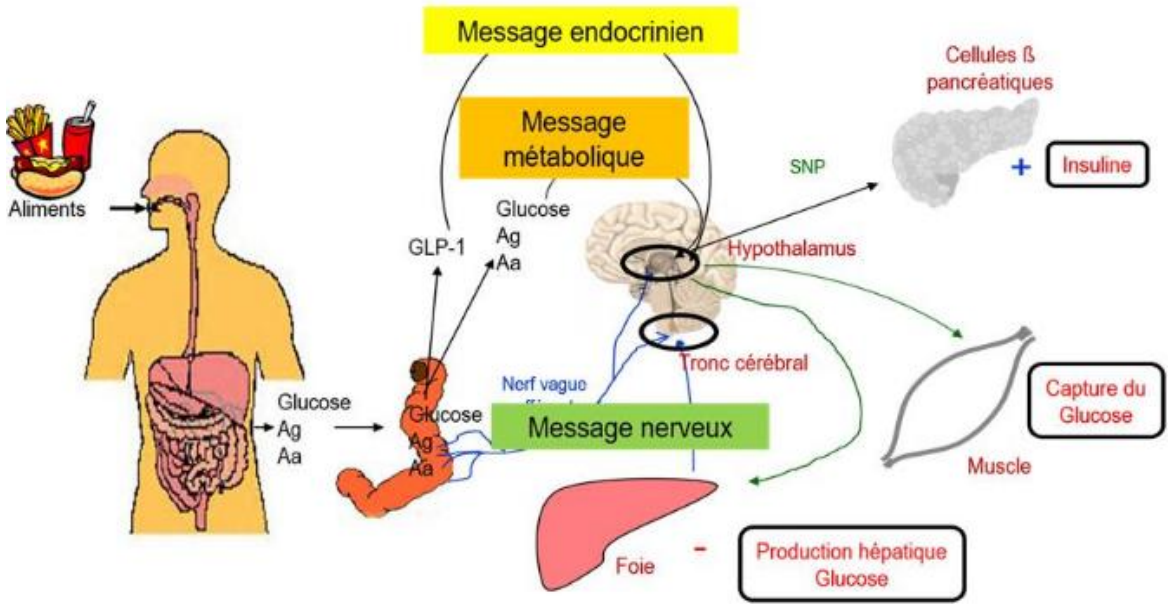


Figure 1.1 Principaux acteurs de la régulation de la glycémie **(Roder *et al.*, 2016)**. Aa: *Acides aminés*. Ag: *Acides gras libres*. GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*. SNP: *Système nerveux parasympathique*.

En période postprandiale, le glucose est assimilé puis stocké par des organes tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. Inversement, en période de jeûne, l'organisme se tourne vers les réserves de glucose, principalement présentes dans le foie sous forme de glycogène. Lorsque les réserves de glycogène seront consommées, le glucose est alors produit par néoglucogénèse à partir de composés non-glucidiques. Les différents mécanismes de mise en réserve de glucose sont principalement orchestrés par l'action de l'insuline, seule hormone hypoglycémiante de l'organisme qui est sécrétée par les cellules bêta du pancréas endocrine au niveau de groupes de cellules formant les « îlots de Langerhans » **(Roder *et al.*, 2016)**.

Les cellules bêta β produisant l'insuline forment entre 50 et 80 % des cellules totales des îlots de Langerhans. Outre une variation liée à l'espèce, cette masse varie en fonction de changements physiologiques survenant au cours du développement prénatal et postnatal. Durant la vie embryonnaire et jusqu'au sevrage, l'acquisition d'une masse adéquate de cellules bêta et d'une bonne sécrétion d'insuline est indispensable à l'équilibre glucidique à l'âge adulte. Cette masse de cellules bêta peut par la suite être soumise à différents remodelages notamment lors de changements physiologiques, par exemple dans le cas de la grossesse, ou au cours de cas pro-pathologiques, tels que l'obésité et aussi pathologiques, comme le diabète. C'est pourquoi la compréhension des mécanismes mis en jeu lors du développement et du maintien de cette masse dans différentes conditions physiologiques et physiopathologiques suscite actuellement de nombreuses recherches (Figure 1.2) **(Fischer *et al.*, 2021)**.

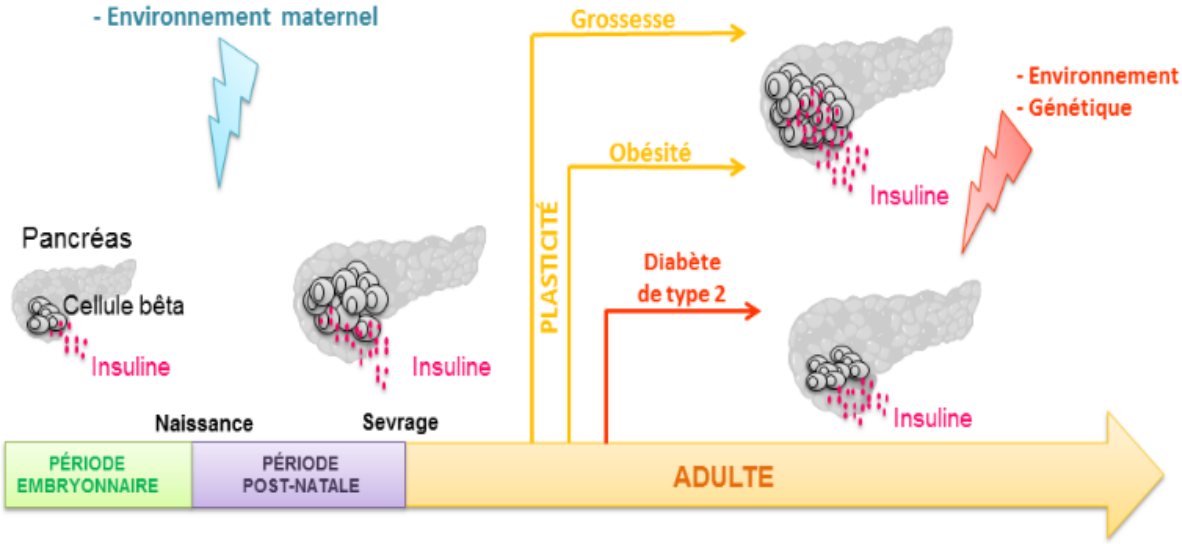


Figure 1.2 Développement et plasticité de la masse de cellule bêta pancréatique **(Roder *et al.*, 2016)**.

1.1.1 Cellule bêta pancréatique

1.1.1.1 Les îlots de Langerhans

Le pancréas est une glande annexe du tube digestif située derrière l'estomac. Il se divise en 4 parties : la tête, l'isthme, le corps et la queue allant du duodénum à la rate. Le pancréas est composé de deux principaux tissus, le tissu dit exocrine et le tissu dit endocrine, ce qui en fait une glande amphicrine.

Le pancréas exocrine représente plus de 98% de la masse totale du pancréas et est constitué de cellules sécrétant des enzymes déversées dans le duodénum et participant à la digestion comme l'amylase, la lipase et le trypsinogène.

Le pancréas endocrine représente 1 à 2 % de la masse totale du pancréas. Il se présente sous forme d'amas de cellules regroupées, composant une unité fonctionnelle appelée «îlot de Langerhans». Ces amas de cellules sécrètent des hormones dites pancréatiques essentielles pour le maintien de l'homéostasie glucidique. Ces îlots de Langerhans sont constitués de différents types cellulaires. Parmi ces cellules, on retrouve principalement les cellules bêta qui sécrètent de l'insuline, seule hormone hypoglycémiante du corps et les cellules alpha qui sécrètent du glucagon, hormone hyperglycémiante. Les îlots de Langerhans contiennent également des cellules PP, delta et epsilon sécrétant respectivement le polypeptide pancréatique (PP), la somatostatine et la ghréline. Des nerfs sympathiques ainsi que parasympathiques et une forte vascularisation permettent le contrôle neuro-hormonal des différents groupes cellulaires constituants les îlots de Langerhans **(Fischer *et al.*, 2021)**.

La structuration de l'îlot de Langerhans en termes de pourcentages des différents types cellulaires qui le compose et d'organisation de ses types cellulaires à l'intérieur de l'îlot est très variable selon l'espèce étudiée. Chez l'humain, il a été montré que la masse des cellules bêta représente environ 50 % de la masse totale de l'îlot quand la masse de cellules alpha représente elle environ 30%. Chez l'humain, la répartition des différents types cellulaires au sein de l'îlot de Langerhans est assez variable. Chez les rongeurs, les cellules bêta, représentant environ 80% de l'îlot, sont principalement situées au centre de l'îlot et les cellules alpha, représentant environ 7% de l'îlot, sont quant à elles situées principalement en périphérie **(Steiner *et al.*, 2010)**.

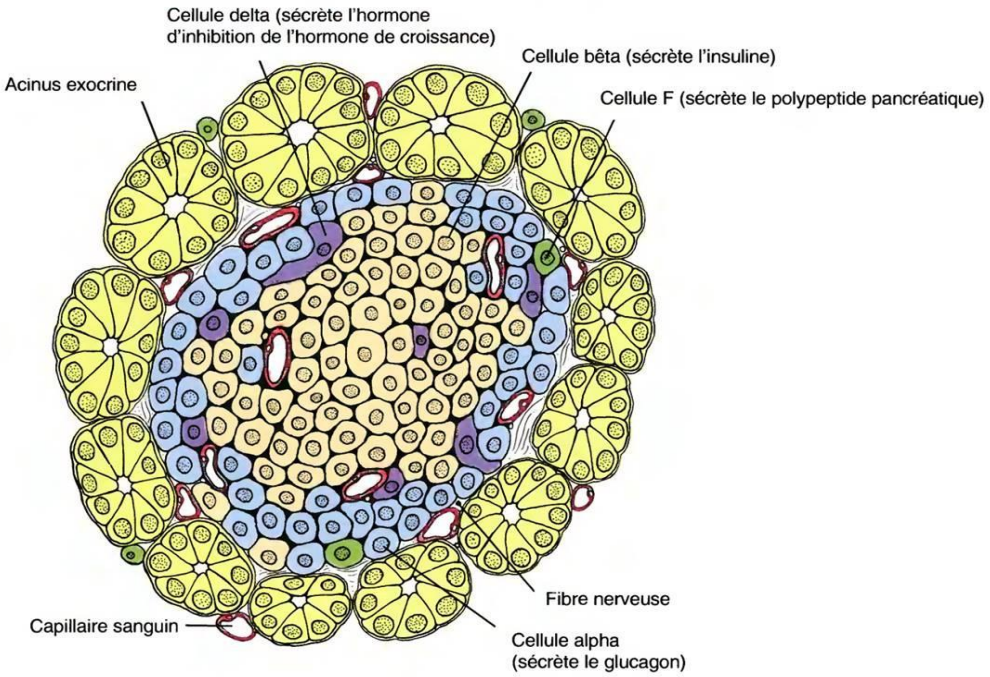


Figure 1.3 Schéma d'un ilot pancréatique (ilot de Langerhans) et des acini environnants **(AMAR, 2014).**

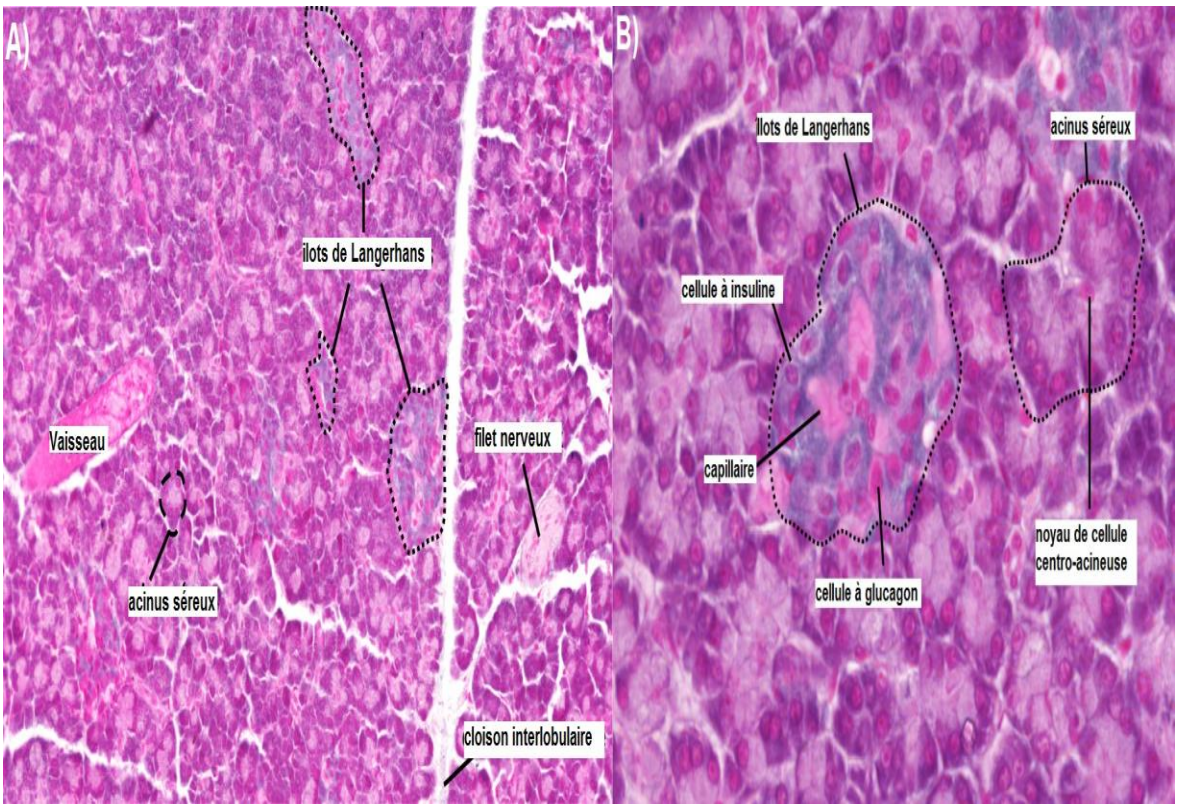


Figure 1.4 Coupe de pancréas de chien colorée par la l'hématoxyline chronique phloxine de Gomori **(LHE, 2015).** A) Coupe de pancréas d'un grossissement (Objectif X 4). B) Coupe de pancréas d'un grossissement (Objectif X 40). Dans les îlots de Langerhans, à sécrétion endocrine, la méthode de Gomori permet de distinguer deux types cellulaires (les cellules alpha, colorées en rouge, sécrètent le glucagon ; et les cellules bêta, colorées en bleu, synthétisent l'insuline). Les îlots sont séparés de la portion exocrine par une capsule conjonctive.

Les hormones sécrétées par le pancréas endocrine ont un rôle précis à jouer dans la régulation de l'homéostasie glucidique. Le glucagon augmente la glycémie tandis que l'insuline la diminue. La somatostatine a, elle, un rôle paracrine de régulation de la sécrétion du glucagon et de l'insuline **(Fischer *et al.*, 2021)**.

Le PP est sécrété en période post-prandiale. Il n'a pas de rôle actuellement bien défini dans la régulation de la glycémie, il a été montré comme étant impliqué dans la régulation de la sécrétion pancréatique endocrine et exocrine **(Khandekar *et al.*, 2015)**. Le rôle de la somatostatine n'est pas clair, il a été montré qu'elle avait un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline, de glucagon, du PP et d'elle-même. La sécrétion de la ghréline et du glucagon est stimulée par une hypoglycémie **(Khandekar *et al.*, 2015)**. En revanche, leur sécrétion est inhibée par une hyperglycémie et par l'insuline. La sécrétion du glucagon est inhibée par une forte concentration en glucose mais aussi par l'insuline, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la somatostatine ainsi que par d'autres nutriments. Inversement une faible concentration de glucose augmente la sécrétion du glucagon **(Quesada *et al.*, 2008)**.

1.1.1.2 Biosynthèse et structure de l'insuline

La molécule d'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 kDa. C'est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11. Il contrôle la synthèse d'un précurseur de 11,5 kDa, la pré-pro-insuline **(Rutter *et al.*, 2015)**.

Les 25 premiers acides aminés de la molécule représentent une séquence signal qui permet la pénétration du peptide au cours de la synthèse dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux (RER). Dès que cette séquence a traversé la membrane du RER, elle est éliminée par des peptidases spécifiques. Reste donc, dans les citernes du RER, le peptide tronqué : la proinsuline, de 86 acides aminés, contenant l'insuline (51 acides aminés) et un autre segment, le peptide-C, reliant la fin de la chaîne A au début de la chaîne B **(Science Magazine, 2016)**.

Il existe une maturation post-traductionnelle de la pro insuline qui implique le fonctionnement coordonné du RER et de l'appareil de Golgi. Elle aboutit au stockage de l'insuline dans des vésicules sécrétoires lisses, matures, stockées dans le cytosol puis libérées par exocytose au niveau de la membrane plasmique **(Science Magazine, 2016)**.

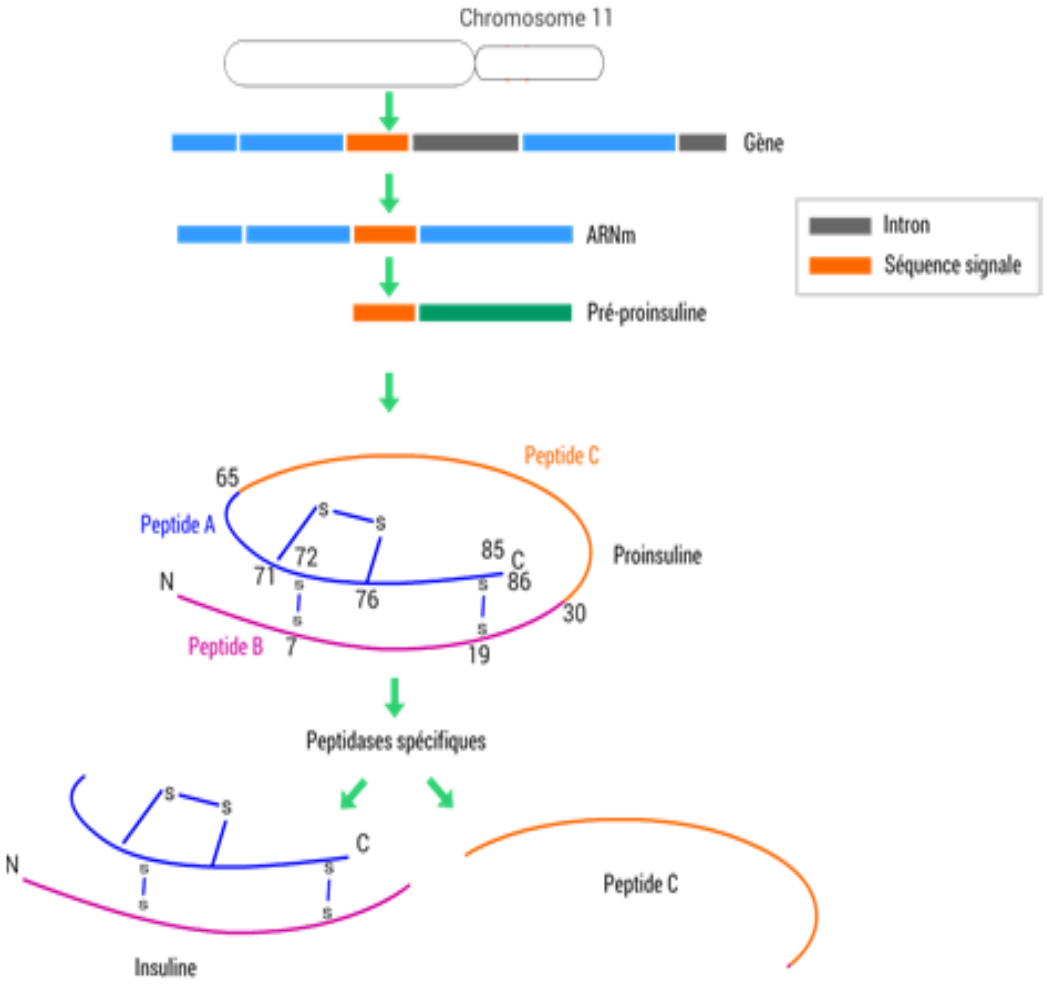


Figure 1.5 Représentation schématique de la synthèse de l'insuline **(Science Magazine, 2016)**. ARNm: *Acide ribonucléique messager*.

1.1.1.3 Sécrétion de l'insuline

La régulation de la production d'insuline et de sa sécrétion est ajustée à toute heure de la journée via des interactions métaboliques et des signalisations très précises. L'insuline est sécrétée en réponse à différents stimuli dont le principal est le glucose. Mais des hormones telles que le GLP-1, la prolactine, la GH, la leptine ou encore des acides aminés, des acides gras, ainsi que le système nerveux parasympathique peuvent aussi moduler et induire son expression et sa sécrétion. La libération de l'insuline par exocytose des vésicules matures dans la lumière des capillaires, est contrôlée par une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline **(Diabète & Nutrition, 2013)**.

En phase post-prandiale, la glycémie est élevée et le glucose va pénétrer dans la cellule grâce à son transporteur (GLUT).

Il existe plusieurs isoformes du transporteur de glucose et chacune est spécifique du type cellulaire :

- GLUT-4 pour le muscle cardiaque et squelettique et les adipocytes, GLUT-2 dans les cellules béta-pancréatiques et les hépatocytes ;
- GLUT-1 dans les érythrocytes et les cellules du cerveau.

Dans la cellule béta, l'isoforme exprimée est le GLUT-2 et elle présente une forte affinité pour le glucose par rapport aux autres transporteurs GLUT. Ceci facilite l'entrée du glucose dans la cellule béta et conduit à un équilibre de la concentration du glucose de part et d'autre de la membrane plasmique. Le flux entrant de glucose est uniquement régulé par la différence de concentration du glucose de part et d'autre de la membrane plasmique **(Rutter, 2015)**.

Une fois sécrétée, l'insuline agit principalement sur le foie, les muscles et le tissu adipeux via son récepteur où de façon générale elle favorise la captation et le stockage du glucose sous forme de glycogène et de lipides. Dans les cellules hépatiques et musculaires, l'insuline stimule la glycogenèse et le stockage du glucose sous forme de glycogène. Dans ces mêmes cellules, elle inhibe aussi la glycogénolyse, c'est-à-dire la formation de glucose à partir du glycogène. D'autre part, elle limite la gluconéogenèse dans le foie et le rein qui est à l'origine de la formation du glucose à partir de lipides et des acides aminés. Au niveau du tissu adipeux, elle inhibe la lipolyse limitant ainsi la libération d'acides gras et de glycérol. De même, concernant les protéines, l'insuline augmente l'assimilation des acides aminés par les hépatocytes et les cellules musculaires, elle stimule la synthèse protéique et inhibe la protéolyse **(Mosbah & Andreelli, 2015)**.

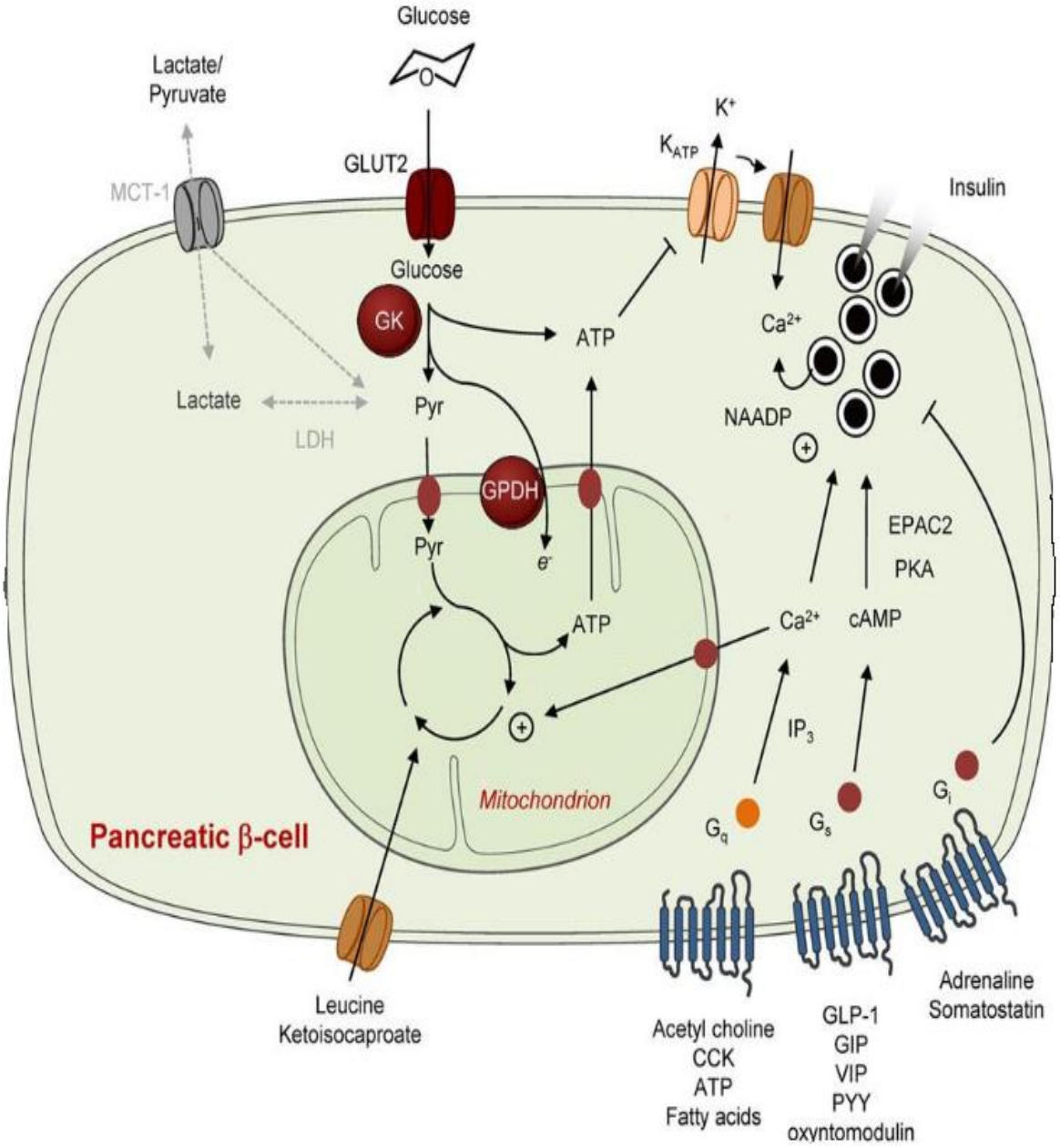


Figure 1.6 Mécanismes impliqués dans la détection de la glycémie par la cellule bêta pancréatique et la réponse à différents sécrétagogues **(Rutter, 2015)**. Le glucose est transporté dans la cellule β, où il est alors pris en charge par une hexokinase qui le phosphoryle en glucose-6-phosphate (G6P) et métabolisé en pyruvate par la glycolyse. Le pyruvate pénètre ensuite dans la mitochondrie où il est transformé en acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs, aboutissant à une production d'équivalents réducteurs (NADH). Ces réducteurs subissent des phosphorylations oxydatives au niveau de la chaîne respiratoire, constituée des complexes I, II, III et IV et la GPDH mitochondriale. Ces complexes en parallèle expulsent des protons provoquant un gradient de protons qui est nécessaire à la production d'ATP par l'ATP synthase (ATPase). La production d'ATP induit une augmentation du rapport ATP/ADP dans la mitochondrie et le cytosol. Suite à cette augmentation, les canaux KATP se ferment et provoquent la dépolarisation de la membrane plasmique. Les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC) s'ouvrent alors et permettent l'entrée massive des ions Ca2+, ce qui déclenche l'exocytose des vésicules contenant l'insuline. ATP: *Adénosine triphosphate*. cAMP: *Adénosine monophosphate cyclique*. CCK: *Cholécystokinine*. EPAC2: *Exchange Protein directly Activated by cAMP*. GIP: *Gastric inhibitory polypeptide*. GK: *Glucokinase*. GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*. GLUT2: *Transporteur de glucose 2*. GPDH: *Glycérol-3-phosphate déshydrogénase*. LDH: *Lactate déshydrogénase*. MCT-1: *Monocarboxylate transporter 1*. NAADP: *Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate*. PKA: *Protéine kinase A*. PYY: *Peptide YY*. VIP: *Vasoactive Intestinal Peptide*.

1.1.1.4 Mécanisme d'action de l'insuline

Pour expliquer les effets métaboliques de l'insuline, il existe un récepteur spécifique localisé dans la membrane plasmique. Il appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine kinase dans leur domaine intracellulaire. Le récepteur est formé de deux chaînes α extracellulaires reliées par des ponts disulfures à deux chaînes β transmembranaires. On peut considérer le récepteur comme un hétéro-dimère pré-associé dans la membrane. Chaque sous-unité α possède un domaine complet de liaison de l'hormone situé de part et d'autre d'une séquence riche en cystéines permettant l'établissement de ponts disulfure structurant ce domaine. Cependant, une seule molécule d'insuline, en se liant avec une haute affinité sur les deux sous-unités α, va permettre d'activer complètement le récepteur **(Gondoin *et al.*, 2014)**.

Chaque sous-unité β porte un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire possédant une boucle régulatrice qui occlut le site catalytique tyrosine kinase et le maintient à l'état inactif. Lors de l'activation du récepteur, la liaison de l'ATP sur son site consensus permet le dépliement de cette boucle et sa transphosphorylation (c'est-à-dire la phosphorylation d'une sous-unité β par l'autre) sur des résidus tyrosine (résidus 1146, 1150 et 1151) **(Gondoin *et al.*, 2014)**.

Le domaine tyrosine kinase est alors complètement activé et peut ainsi phosphoryler d'autres tyrosines présentes sur les chaînes β, conduisant à une autophosphorylation du récepteur, mais aussi sur des protéines substrats **(Gondoin *et al.*, 2014)**.

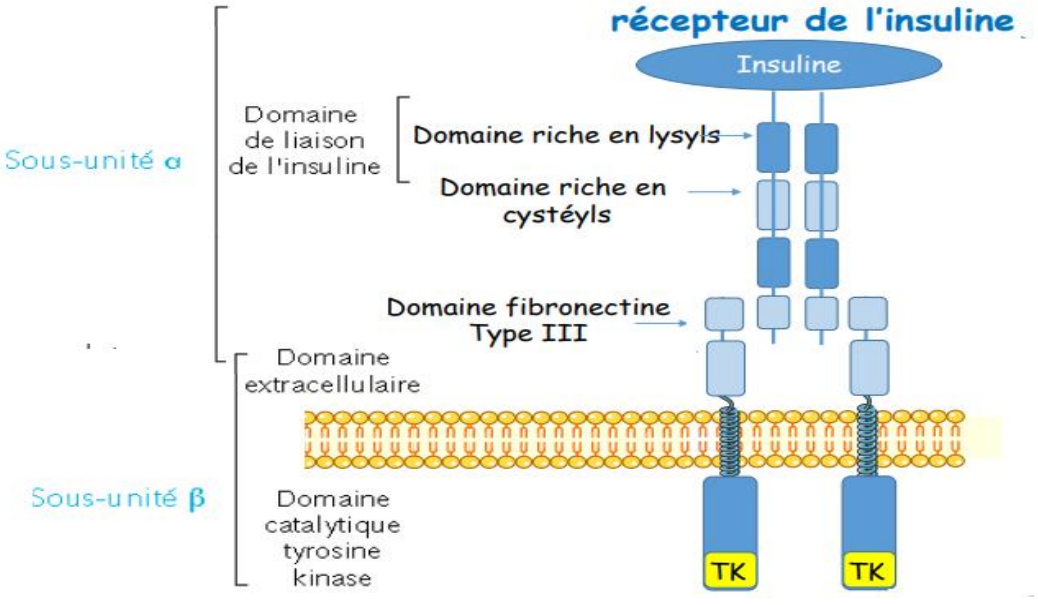


Figure 1.7 Schéma du récepteur de l'insuline (**Gondoin *et al.*, 2014**). TK: *Tyrosine kinase*.

La phosphorylation sur un résidu tyrosine en position 960 crée un motif de reconnaissance pour l'ancrage des effecteurs cellulaires protéiques IRS-1 et IRS-2 (Insulin receptor substrats).

Les IRS sont ancrés à la membrane plasmique à proximité du récepteur grâce à un domaine PH (Pleckstrin Homology) localisé dans leur région N-terminale. Leur interaction avec le récepteur de l'insuline activé induit la phosphorylation de plusieurs résidus tyrosyl de leur région C-terminale permettant la fixation de protéines possédant un domaine SH2 comme l'unité p85 du complexe p85/p110 de la PI3-K (phosphatidyl inositol-3-kinase) et le GRB2 (Growth factor receptor binding protein 2). Ces deux protéines sont les médiateurs des fonctions de l'insuline sur le métabolisme et la croissance cellulaire, respectivement **(Gondoin *et al.*, 2014)**.

a. Voies de signalisation intracellulaires de l'insuline

L'insuline active de nombreuses voies de signalisation intracellulaire représentées schématiquement dans la figure 1.8.

La transduction du signal initiée par la fixation de l'insuline mobilise plusieurs seconds messagers possédant des domaines SH2. La tyrosine kinase activée recrute une famille de protéines d'accostage telles que IRS 1-6, Shc, Gab1, dont les tyrosines, phosphorylées par le récepteur, lient une variété de molécules de signalisation **(Gondoin *et al.*, 2014)**.

On distingue classiquement deux grandes voies de signalisation : la voie des MAPkinases d'une part, et la voie PI3kinase.

- La première cascade de signalisation, impliquant la voie de la PI-3 kinase, concerne essentiellement les effets métaboliques de l'hormone. Après son activation par les IRS, la PI-3 kinase induit la production de PIP3 (phosphoatidylinositol 3, 4, 5 phosphate) qui se lie au domaine PH de la PDK-1 (PI-3-K-dependent kinase). À son tour, celle-ci phosphoryle et active la sérine/thréonine kinase B ou Akt, ainsi que les isoformes atypiques de la Protéine Kinase C. Ces deux isoformes sont impliquées dans la translocation du transporteur de glucose GLUT4 exprimé dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Akt phosphoryle également GSK-3 (glycogen synthase kinase-3), qui, en inhibant l'effet freinateur de cette enzyme sur la glycogène synthase, stimule directement la glycogénogénèse **(Roques, 2015)**.

- L'autre voie, associée aux effets de l'insuline sur la croissance, met en jeu le système MAP Kinase (mitogen-activated protein Kinase) via l'activation de Grb2 et aboutit au recrutement des ERK-1 et ERK-2 (extracellular signal regulated kinase), responsables de la phosphorylation de facteurs de transcription, dont Elk-1 **(Roques, 2015)**.

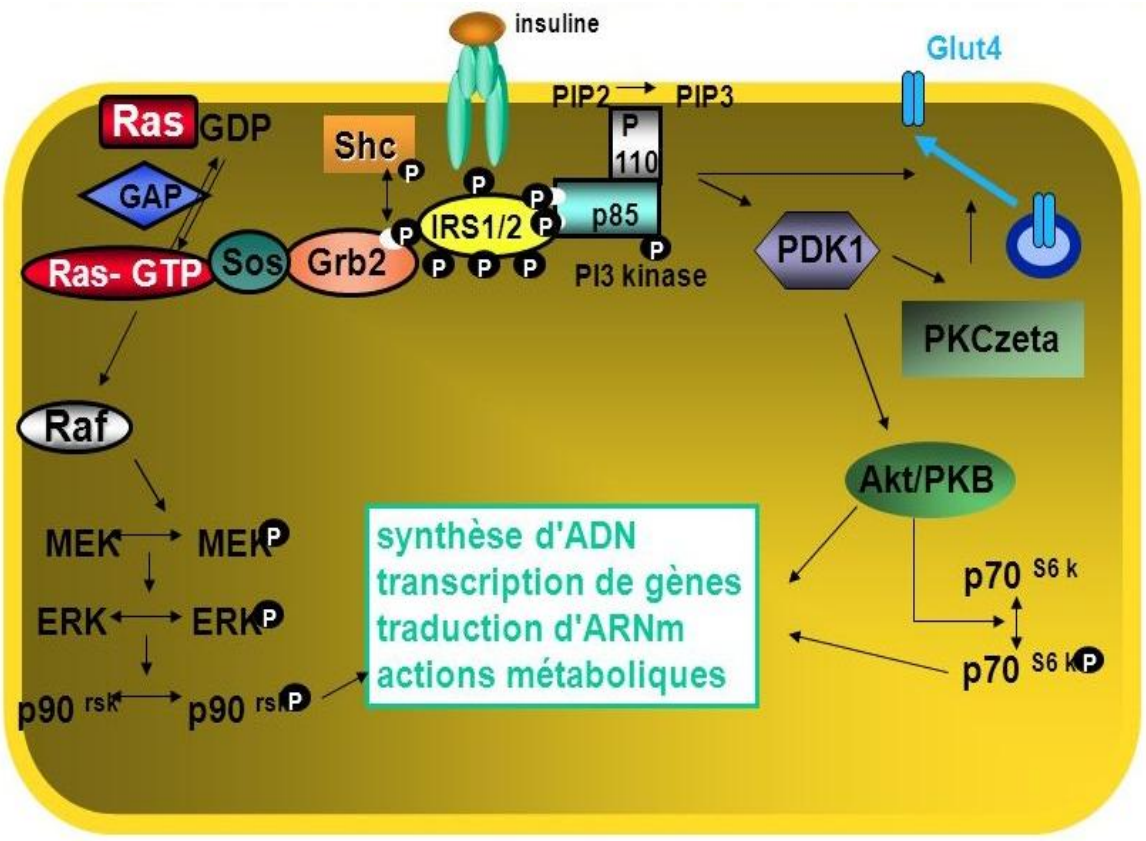


Figure 1.8 Principales voies de signalisation de l'insuline **(Roques, 2015)**. La liaison de l'insuline à son récepteur augmente l'activité tyrosine kinase de ce récepteur. Cette activité tyrosine kinase permet la phosphorylation du récepteur, mais aussi de substrats intracellulaires tels qu'IRS. Une fois phosphorylés sur tyrosine, les IRS jouent le rôle de protéines d'ancrage de protéines portant au moins un domaine SH2 (ce domaine reconnaît les tyrosines phosphorylées). Par ce type d'interaction, l'insuline active la voie PI3 kinase, impliquée dans des actions métaboliques (en particulier le transport de glucose, la synthèse de glycogène) et dans la régulation d'expression de gènes et de traduction. La voie des MAP-kinases est majoritairement impliquée dans les actions mitogènes de l'insuline. ERK: *Extracellular signal regulated kinase*. GAP: *Guanosine monophosphate*. GDP: *Guanosine diphosphate*. GLUT4: *Transporteur de glucose 4*. Grb2: *Growth factor receptor-bound protein 2*. GTP: *Guanosine triphosphate*. IRS1/2: *Insulin receptor substrate 1/2*. MEK: *Mitogen-activated protein Kinase*. PDK1: *3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1*. PIP2: *Phosphatidylinositol bisphosphates*. PIP3: *Phosphatidylinositol trisphosphates*. PKC: *Protéine kinase C*. Shc: *Src homologous and collagen protein*.

1.1.1.5 Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles

A travers ses actions intégrées sur le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides, l'insuline joue un rôle fondamental sur la régulation de l'homéostasie glucidique. Ses effets glucorégulateurs s'exercent essentiellement sur le foie, le muscle et le tissu adipeux **(Larivière, 2016)**.

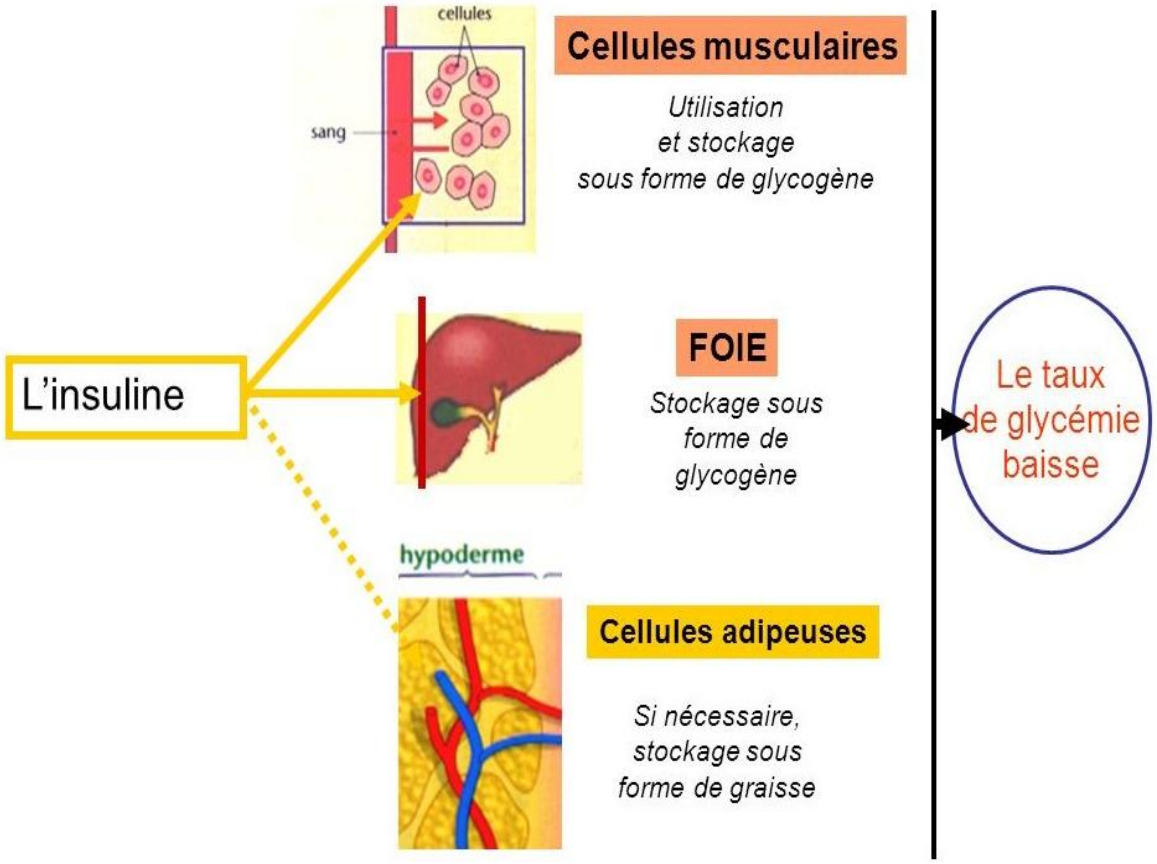


Figure 1.9 Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles **(Larivière, 2016)**.

a. Effets sur le foie

Les effets hépatiques de l'insuline sont principalement observés pendant la première phase de la sécrétion hormonale **(Maxicours, 2017)**.

Un des effets les plus importants de l'insuline sur le foie, est la stimulation de la glycogénogenèse dans les cellules hépatiques. Les enzymes clés qui sont activées et stimulées par l'insuline sont les glucokinases, qui phosphorylent le glucose en glucose-6-phosphate, et la glycogène-synthétase pour former le glycogène. En même temps, l'insuline inhibe les enzymes responsables de la néoglucogenèse (Glucose-6- phosphatase, fructose 1-6 diphosphate phosphatase, pyruvate carboxylase et phospho-enolpyruvate carboxykinase) et de la glycogénolyse (glycogène phosphorylase). En activant la phospho-fructo-kinase et la pyruvate-kinase, l'insuline stimule la glycolyse d'une infime partie du glucose en excès dans la cellule **(Maxicours, 2017)**.

Simultanément, l'insuline diminue les concentrations intra-hépatocytaires d'acides α- aminés et inhibe les enzymes responsables de la gluconéogenèse afin de limiter la concentration cellulaire en glucose **(Maxicours, 2017)**.

Quand la quantité de glucose excède les besoins métaboliques et la capacité de stockage, l'insuline stimule la conversion du glucose excédentaire en acides gras et triglycérides (lipogenèse), en inhibant la carnitine acyl-transferase (enzyme clé du catabolisme intramitochondrial des acides gras permettant leur transfert dans la mitochondrie) **(Maxicours, 2017)**.

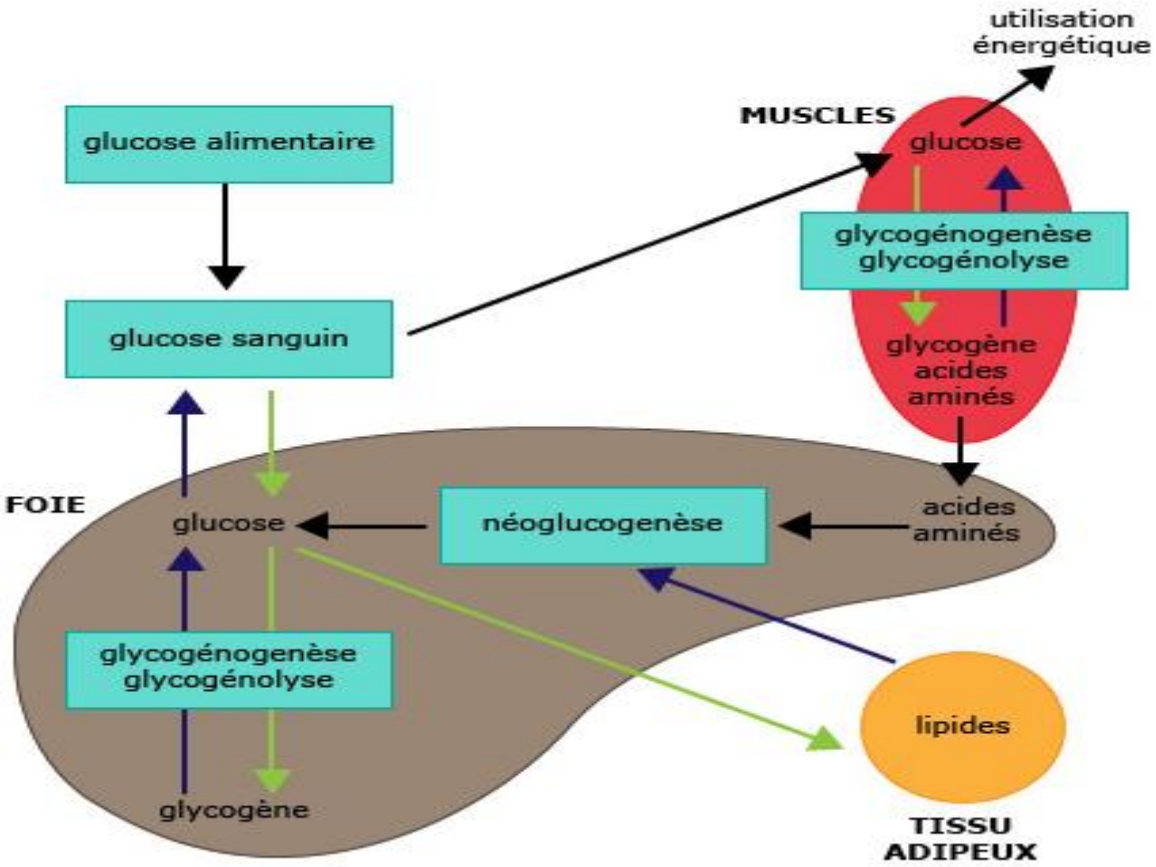


Figure 1.10 Action de l'insuline dans le foie en condition physiologique **(Maxicours, 2017)**.

b. Effets sur le muscle strié

Quantitativement, la masse musculaire est le plus grand tissu cible de l'insuline et le site majeur de dépôts des nutriments en excès. L'insuline stimule la consommation par le muscle d'une grande quantité du glucose circulant et dans une moindre mesure, des acides α-aminés **(Larivière, 2016)**.

Une grande partie du glucose entrant dans les myocytes, est stockée sous forme de glycogène grâce à l'activation par l'insuline du glycogène synthase. Le reste du glucose est catabolisé au cours de la glycolyse, du cycle de Krebs. Cela participe entre autres à la formation de la créatine phosphate, forme de réserve d'énergie rapidement utilisable par le muscle **(Maxicours, 2017)**.

Lorsque la concentration sanguine en acides α -aminés est élevée, le muscle devient le site majeur de leur stockage. L'insuline stimule le transport actif des acides α- aminés circulants à travers la membrane cellulaire des myocytes et promeut les synthèses protéiques dans les myocytes et les autres cellules. L'insuline est aussi un inhibiteur potentiel de la protéolyse. Les mécanismes d'action de l'insuline sur les acides α-aminés restent néanmoins peu connus.

Cette capacité de l'insuline à stimuler les synthèses protéiques la rend autant indispensable à la croissance de l'organisme que l'hormone de croissance **(Maxicours, 2017)**.

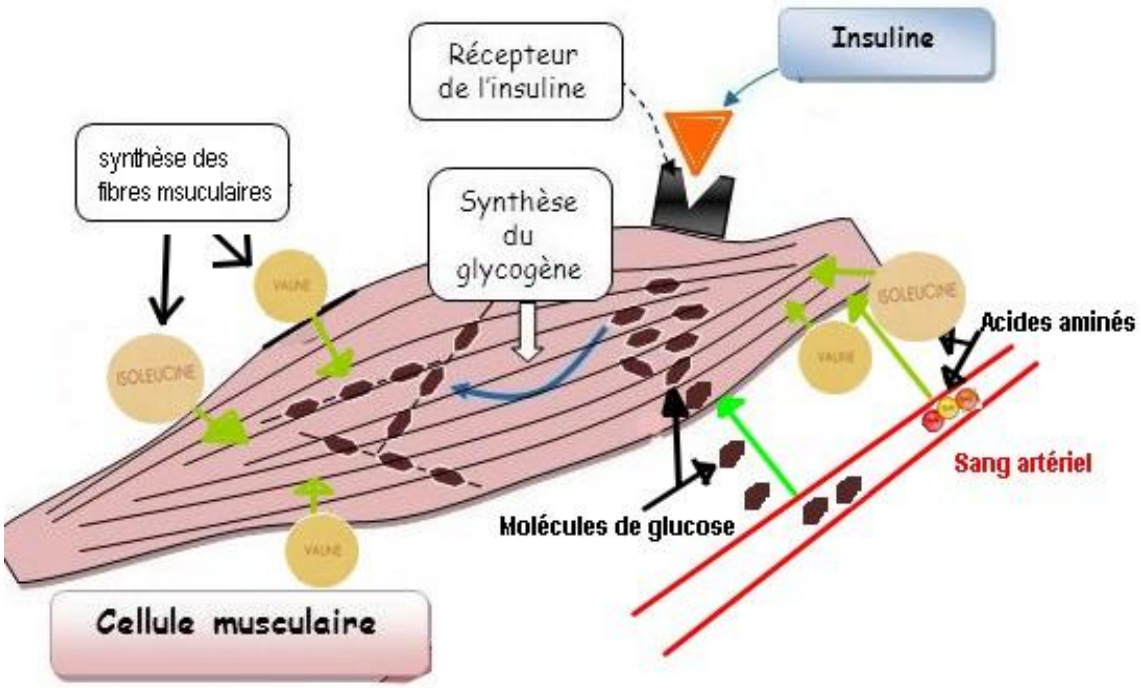


Figure 1.11 Action de l'insuline dans le muscle strié en condition physiologique **(Maxicours, 2017)**.

c. Effets sur le tissu adipeux

Un autre site d'action majeur de l'insuline est le tissu adipeux, dans lequel elle stimule la formation et le stockage des graisses sous forme de triglycérides. Elle permet la capture du glucose sanguin par l'adipocyte, son utilisation dans la glycolyse, conduisant à l'obtention d'acétyl-coA par décarboxylation oxydative du pyruvate et l'oxydation de ce dernier dans le cycle de Krebs **(Lewis *et al.*, 2012)**.

Ainsi, les concentrations des intermédiaires métaboliques, dont le citrate, augmentent, rendant ainsi possible des transferts de substrats entre les différents compartiments cellulaires. Le citrate mitochondrial en excès est, en effet, échangé contre

du L-malate d'origine cytosolique grâce a la présence d'un antiport membranaire citrate/malate. Dans le cytosol, le citrate subit une scission oxydative catalysée par la citrate lyase qui libère de l'oxaloacetate et de l'acetylcoA. Cette dernière molécule est les précurseurs de la lipogenèse (formation d'acides gras non estérifiés (AGNE)). De plus, l'insuline stimule de nombreuses enzymes impliquées dans cette voie métabolique (pyruvate deshydrogenase, acetyl-coA carboxylase et acide gras synthase **(Lewis *et al.*, 2012)**.

L'insuline favorise ensuite l'estérification des acides gras (issus de la synthèse de novo et du sang) sur le glycerol-3-phosphate et la formation de triacylglycérols. Comme dans toutes les autres cellules de l'organisme sensibles à l'insuline, cette dernière y a un effet inhibiteur de la lipolyse **(Lewis *et al.*, 2012)**.

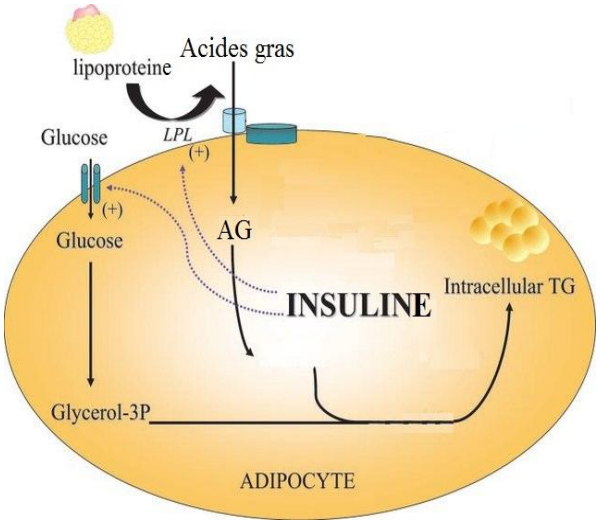


Figure 1.12 Action de l'insuline dans le tissu adipeux en condition physiologique **(Lewis *et al.*, 2012)**. AG: *Acides gras*. LPL: *Lipoprotéine lipase*. TG: *Triglycérides.*

1.2 Diagnostic et classification du diabète

1.2.1 Historique

La toute première description du diabète pourrait être celle de l'Egyptien Papyrus en 1500 avant Jésus-Christ. Au sixième siècle avant Jésus-Christ, le médecin hindou Sushruta décrit une maladie avec polyurie, polydipsie et urines sucrées, existant sous deux formes : l'une chez le jeune enfant rapidement mortelle et l'autre chez l'adulte obèse plus lentement mortelle.

Dans la Perse médiévale, Ibn Sina (Avicenne) (980-1037) a fourni un traité détaillé sur le diabète dans « Le Canon de la médecine », décrivant l'appétit anormal et l'effondrement des fonctions sexuelles et a documenté le goût sucré de l'urine des

diabétiques. Il a reconnu un diabète primaire et un diabète secondaire. Il a également décrit le pied diabétique (gangrène), et l'a traité en utilisant un mélange de lupin, Trigonella (fenugrec), et des semences zédoaire, qui réduisent l'excrétion du sucre, un traitement qui est prescrit actuellement. Avicenne a également décrit très précisément le diabète insipide pour la première fois. Plus tard, Johann Peter Frank (1745-1821) a été le premier à distinguer entre le diabète sucré et le diabète insipide.

En 1847, Etienne Lancereaux, médecin français a proposé deux formes fondamentales de présentation : « le diabète pancréatique » et « le diabète gras » **(Lancereaux, 1847)**. Dans les années 1940, C. Wesley Dupertuis, anthropologue physicien, a suggéré les termes Ṛ le groupe diabète" sur les deux phénotypes principaux de la maladie. Cette classification n'a pas été adoptée par la communauté scientifique à ce moment-là.

A la fin du 19ème siècle, les chercheurs se sont aperçus que c'était le pancréas qui était responsable du contrôle du sucre. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétiques. Les chercheurs canadiens, Frédéric Grant Banting et Charles Herbert Best ont réussi à isoler le facteur responsable de la baisse du taux de sucre et à mettre au point une méthode de préparation des extraits pancréatiques à la fois sûre et efficace pour la production d'insuline. Cette préparation fut découverte en 1921, ce qui leur a valu le prix Nobel. Le 11 janvier 1922, de l'insuline fut injectée à Léonard Thompson, garçon de 14 ans en état d'acidocétose (figure 1.13). L'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour, des milliers d'êtres humains sont traités à l'insuline pour contrôler leur diabète. Ce fut une découverte très importante pour les diabétiques de type 1 qui purent survivre à l'apparition de leur maladie.

Figure 1.13 Léonard Thompson en 1922 avant et après 3 mois de l'insulinothérapie.

1.2.2 Définition

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le diabète comme un ensemble de troubles métaboliques caractérisés par une hyperglycémie causée par une dérégulation insulinique qui allie une altération de la sécrétion insulinique et un état d'insulinorésistance **(OMS, 2019)**. L'insuline est une hormone hypoglycémiante secrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas **(Tokarz *et al.*, 2018)**. Chez une personne non diabétique, elle est secrétée en petite quantité de manière continue afin de couvrir les besoins de base de l'organisme, c'est la sécrétion basale. Parallèlement, une dose supplémentaire d'insuline, nommée le pic, est secrétée lors des repas, proportionnellement à l'apport glucidique. Mais, dans le cas du diabète, le manque d'insuline remet en cause un déséquilibre glycémique ainsi que le bon fonctionnement de l'organisme et doit alors être compensé par des traitements médicaux substitutifs **(Ferré, 2005)**.

1.2.3 Epidémiologie

1.2.3.1 Prévalence

Le nombre des personnes atteintes de diabète ne cesse d'augmenter. Il est passé de 151 millions en 2000 à 536,6 millions en 2021. Ce chiffre devrait continuer de croître pour atteindre 783,2 millions en 2045. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 5,9 % en 2000 à 10,5 % en 2021. À l'échelle mondiale, la prévalence estimée du diabète chez les femmes (10,2 %) est légèrement inférieure à celui des hommes (10,8 %). En 2021, il y a 17,7 millions d'hommes de plus que femmes vivant avec le diabète **(IDF, 2021)**. Selon l'Atlas 2021, en Algérie, durant la période de 2000-2021, la prévalence estimée du diabète était de 2 013 000 personnes diabétiques âgées de 20-79 ans **(IDF, 2021)**. Le diabète est étroitement lié au surpoids et à l'obésité, qui progressent également : en 2021, plus d'un adulte sur trois était en surpoids et plus d'un sur dix était obèse.

1.2.3.2 Mortalité

Le diabète et ses complications sont des causes majeures de mortalité précoce dans la plupart des pays. En 2021, la fédération internationale du diabète (FID) a estimé que 6,7 millions de décès étaient directement dû au diabète et que 2,5 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie. À l'échelle mondiale, il y a plus de décès associés à diabète chez les femmes (3,9 millions) que chez les hommes (2,3 millions) **(IDF, 2021)**. En Algérie, durant la période de 2000-2021, la FID estime que les décès à cause du diabète étaient en environ 21,749 cas morts **(IDF, 2021)**.

1.2.3.2 Impact économique du diabète

En 2021, le montant total dépensé dans le cadre de la prise en charge du diabète s'élève à 966 milliards de dollars dans le monde. L'impact économique du diabète va probablement continuer à s'alourdir dans les années à venir en projetant une prise en charge de 1 053 milliards de dollars en 2045 **(IDF, 2021)**. En Algérie, le diabète figure en première place de prise en charge par la Sécurité Sociale en tant que maladie chronique (1 736 millions de dollars concernent les coûts liés au diabète en 2021) **(IDF, 2021)**. Les dépenses liées au diabète ont un impact significatif sur les budgets de santé dans la majorité des pays du monde.

1.2.4 Critères de diagnostiques du diabète

Selon les critères de l'OMS, un sujet est considéré comme diabétique si l'un des critères suivants est présent (glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l ; ou glycémie à la 2ème heure d'une après une charge de 75 g de glucose prise par voie orale (HGPO) ≥ 2g/l ; ou l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) ≥ 6,5% lors de mesures répétées) **(OMS, 2019)**. Il existe quelques symptômes communs associés avec le diabète, incluant la polydipsie (soif excessive), polyurie (urines abondantes), polyphagie (faim excessive), fatigue, perte de poids inhabituel, infections vaginales pour les femmes atteintes de cette maladie, irritabilité, vision floue.

1.2.5 Classification étiologique des diabètes sucrés

Le diabète dépend du mécanisme de destruction des cellules β ou de la résistance a l'action de l'insuline et donc du type de diabète dont le patient est atteint. Bien qu'il existe plusieurs autres formes de diabète (ex. diabète gestationnel, diabète MODY, etc.) et qu'elles se caractérisent toutes par une élévation du taux de sucre dans le sang **(Goldenberg & Punthakee, 2013)**. La classification du diabète en type 1 et type 2 est la plus communément utilisée. Malgré des critères bien précis, la distinction entre ces deux types de diabète n'est pas toujours aisée et les cas de superposition de ces deux classes apparaissent de plus en plus fréquemment. Les adultes entre 20 et 40 ans sont les patients présentant le plus souvent des formes intermédiaires de diabète et sont ainsi les plus à risque d'erreur de classification (Tableau 1.1) **(OMS, 2019)**.

Selon l'OMS, le diabète a été classé en (voir le tableau 1.1) :

Tableau 1.1 Proposition de classification étiologique du diabète sucré **(OMS, 2019)**

Type de diabète	Brève description
Diabète de type 1	Destruction des cellules β (essentiellement à médiation immunitaire) et déficit absolu en insuline ; début le plus courant dans l'enfance et au début de l'âge adulte.
Diabète de type 2	Type le plus courant, divers degrés de dysfonctionnement des cellules β et de résistance à l'insuline ; souvent associé au surpoids et à l'obésité.
Formes hybrides de diabète	
Diabète immunomédié à évolution lente de l'adulte	Similaire au type 1 à évolution lente chez les adultes, mais présente plus souvent des caractéristiques du syndrome métabolique, un seul auto-anticorps anti-GAD et conserve une plus grande fonction des cellules β.
Diabète de type 2 sujet à la cétose	Présente une cétose et une carence en insuline, mais n'a plus besoin d'insuline par la suite ; épisodes courants de cétose, non à médiation immunitaire.
Diabète monogénique - Défauts monogéniques de la fonction des cellules β - Défauts monogéniques de l'action de l'insuline	- Causée par des mutations génétiques spécifiques, présente plusieurs manifestations cliniques nécessitant un traitement différent, certaines survenant au cours de la période néonatale, d'autres au début de l'âge adulte. - Causé par des mutations génétiques spécifiques; présente des caractéristiques de résistance sévère à l'insuline sans obésité ; le diabète se développe lorsque les cellules β ne compensent pas la résistance à l'insuline.
Maladies du pancréas exocrine	Diverses affections affectant le pancréas peuvent entraîner une hyperglycémie (traumatisme, tumeur, inflammation, etc.).
Troubles endocriniens	Se produit dans les maladies avec une sécrétion excessive d'hormones qui sont des antagonistes de l'insuline.
D'origine médicamenteuse ou chimique	Certains médicaments et produits chimiques altèrent la sécrétion ou l'action de l'insuline, certains peuvent détruire les cellules β.
Diabète lié à une infection	Certains virus ont été associés à la destruction directe des cellules β.
Formes spécifiques peu fréquentes de diabète à médiation immunitaire	Associé à des maladies rares à médiation immunitaire.
Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète	De nombreuses maladies génétiques et anomalies chromosomiques augmentent le risque de diabète.
Diabète non classé	Utilisé pour décrire le diabète qui ne rentre pas clairement dans d'autres catégories. Cette catégorie doit être utilisée temporairement lorsqu'il n'y a pas de catégorie de diagnostic claire, en particulier à proximité du moment du diagnostic.
Hyperglycémie détectée pour la première fois pendant la grossesse	
Diabète sucré pendant la grossesse	Diabète de type 1 ou de type 2 diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.
Diabète sucré gestationnel	Hyperglycémie inférieure aux seuils diagnostiques du diabète pendant la grossesse.
• **Critères diagnostiques du diabète**: glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/L ou glycémie post-charge 2 heures ≥ 11,1 mmol/L ou HbA1c ≥ 48 mmol/mol ; • **Critères diagnostiques du diabète gestationnel**: glycémie à jeun 5,1–6,9 mmol/L ou glycémie post-charge 1 heure ≥ 10,0 mmol/L ou glycémie post-charge 2 heures 8,5–11,0 mmol/L.	

Anti-GAD: *Anticorps anti-acide glutamique décarboxylase*. HbA1c: *Hémoglobine glyquée*.

1.3 Diabète de type 1

1.3.1 Définition

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune souvent diagnostiqué chez les enfants et les jeunes adultes, mais peut également se manifester à un âge plus avancé. À cause de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux, tels que les infections virales, obésité infantile, ou facteurs diététiques, des auto-anticorps se forment contre les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas producteurs d'insuline. Ce processus immunologique conduit à une destruction totale de ces cellules ainsi à l'arrêt de la production d'insuline et éventuellement la nécessité d'un traitement insulinique à vie immune **(Atkinson *et al.*, 2014)**. Le DT1 est souvent diagnostiqué en raison de symptômes plus légers causés par l'hyperglycémie, comme la polydipsie, la polyurie et l'amaigrissement. Mais parfois L'acidocétose, qui nécessite un traitement en unité de soins intensifs, est la première manifestation de la maladie. Les auto-anticorps, tels que l'acide glutamique décarboxylase, l'antigène des îlots 2 et les anticorps anti-insuline peuvent être détectés des mois, voire des années avant le diagnostic, et lorsque l'hyperglycémie est détectée, des auto-anticorps sont trouvés dans 85% à 90% des patients **(Bingley *et al.*, 2010)**.

1.3.2 Epidémiologie

1.3.2.1 Incidence

Au cours des dernières décennies, l'incidence du DT1 a augmenté à l'échelle mondiale, probablement en raison d'une prévalence accrue de l'obésité infantile et de facteurs environnementaux, tels que l'amélioration de l'hygiène de vie associée à une baisse de maladies infectieuses et modifications du microbiote intestinal **(Ferrara *et al.*, 2017 ; Xia *et al.*, 2019)**. Selon la FID en 2021, 149 500 nouveaux cas de DT1 (moins de 20 ans) ont été recensés globalement **(IDF, 2021)**. Selon les données statistiques communiquées en 2019, l'Algérie est classée parmi le top 5 mondial dans le DT1, avec une augmentation d'incidence pédiatrique évaluée à 3500 nouveaux cas d'enfants âgés de moins de 15 ans diagnostiqués annuellement **(Fatima, 2020)**. Dans la région de l'ouest de l'Algérie, une étude épidémiologique réalisée par Touhami *et al.* sur une période de 44 ans (1973 jusqu'à 2017), a enregistrée 2358 nouveaux cas diagnostiqués par le DT1 avec une prévalence de 12,78 % pour les moins de 15 ans **(Touhami et *al.*, 2019)**. Selon l'Atlas 2021, en Algérie,

durant la période de 2000-2021, l'incidence moyenne des 21 ans (2000-2021) était de 6,5 pour 1000 **(IDF, 2021)**.

1.3.2.2 Prévalence

Selon la FID, en 2021, il a été estimé que 8,4 millions de personnes dans le monde souffraient de DT1, et ce nombre pourrait atteindre 17,4 millions d'ici 2040. Par ailleurs, 1,21 million d'enfants et d'adolescents (moins de 20 ans) étaient atteints de DT1, ce qui correspond à une prévalence de 13 % des cas de diabète **(IDF, 2021)**. Selon l'Atlas 2021, en Algérie, durant la période de 2000-2021, la prévalence estimée du DT1 était de 50 800 personnes diabétiques de type 1 âgées moins de 20 ans **(IDF, 2021)**.

1.3.2.3 Mortalité

À partir des données disponibles, la modélisation a estimé qu'en 2021, il y avait 175 000 décès dus au DT1, dont 35 000 (20%) étaient attribués à un mauvais diagnostic. D'ailleurs, l'Afrique subsaharienne (14500 cas morts) et l'Asie du Sud (8700 cas morts) avaient des nombres élevés cas de décès mal diagnostiqués **(IDF, 2021)**.

1.3.3 Diagnostic du DT1

Chez le sujet diabétique de type 1, il résulte de la destruction des cellules β des îlots pancréatiques, une insulinopénie et par conséquent le glucose ne pénètre plus dans les cellules et s'accumule dans le sang provoquant ainsi une hyperglycémie **(Kahanovitz *et al.*, 2017)**.

Le début du DT1 se produit quand la destruction des cellules β pancréatiques a progressé à un niveau où l'insuline produite est insuffisante pour régler la glycémie. Le début du diabète est associé à une insulite, à une infiltration de CD8, CD4, lymphocytes T, lymphocytes B, et de macrophages **(Kahanovitz *et al.*, 2017)**.

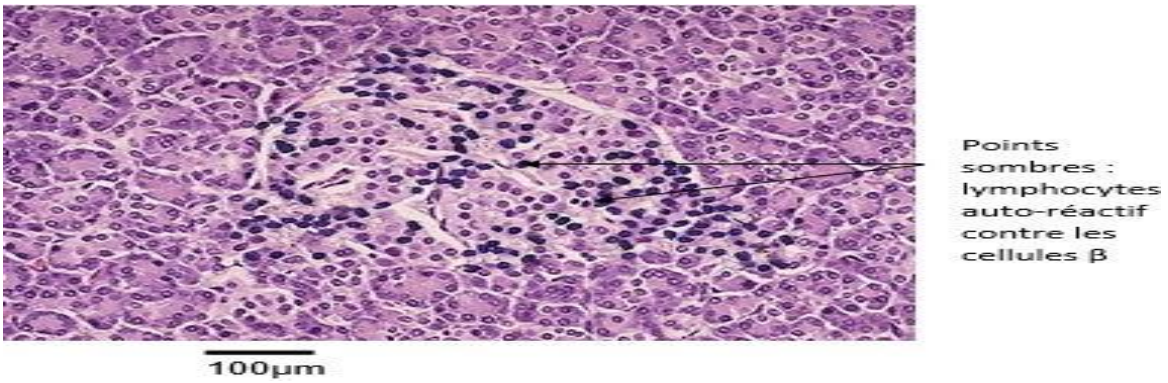


Figure 1.14 Destruction des cellules β par les lymphocytes **(Guérin, 2013)**. (Les petits grains noirs correspondent à des lymphocytes qui détruisent les cellules β jusqu'à disparition totale).

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives (figure 1.15), 1) une phase de latence, caractérisée par une prédisposition génétique, 2) une phase préclinique, silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules des îlots (insulite) et par la destruction progressive des cellules β et 3) une phase clinique, hyper glycémique, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage (entre 10 et 50 %) de cellules β fonctionnelles **(Kahanovitz *et al.*, 2017)**.

1.3.3.1 Phase préclinique (présymptomatique)

La maladie demeure silencieuse et peut durer des mois voire des années. Cependant, au cours de cette période, l'on peut détecter une série d'auto-anticorps ainsi qu'une diminution progressive de la sécrétion d'insuline. Pendant cette phase, même si la glycémie semble normale, le processus auto-immunitaire est en cours ; l'on peut déjà mettre en évidence une diminution progressive de la réponse insulinique précoce à l'injection intraveineuse de glucose. Lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % du nombre de cellules initiales, une hyperglycémie apparaît et la maladie devient symptomatique **(Inserm, 2014)**.

1.3.3.2 Phase clinique (symptomatique)

Chez les personnes jeunes, l'apparition de la maladie est souvent brutale, caractérisée par un état continu d'hyperglycémie qui est à l'origine de l'apparition de plusieurs symptômes. Ainsi, le diagnostic est souvent envisage face au syndrome cardinal (une polyurie, une polydipsie et un amaigrissement malgré la polyphagie) **(Roche *et al.*, 2005)** ou devant une acidocétose (complication aigue caractérisée par une trop grande acidité du sang), qui apparaît lorsque le diabète n'a pas été repéré suffisamment tôt. Le syndrome cardinal correspond à l'apparition associée de plusieurs symptômes **(Kahanovitz *et al.*, 2017)** :

- une polyurie-polydipsie (sensation de soif intense et urines abondantes, voire une énurésie nocturne) qui est observée dans plus de 95 % des cas ;
- une polyphagie (sensation de faim permanente, excessive avec une absence de sensation de satiété, qui peut entraîner des troubles du comportement alimentaire) associe e a un amaigrissement dans 61 % des cas ;
- une asthénie (fatigue physique intense) qui est rapportée dans 52 % des cas ;
- des douleurs abdominales qui sont observées dans 23 % des cas ;
- ou une altération de la conscience, qui est rapporte e dans 11 % des cas.

- Amaigrissement majeur et rapide allant jusqu'à une perte de 5 à 10 kg sur 1 à 2 mois dû à la fonte musculaire, contrastant avec un appétit conservé (attrait par le sucre).

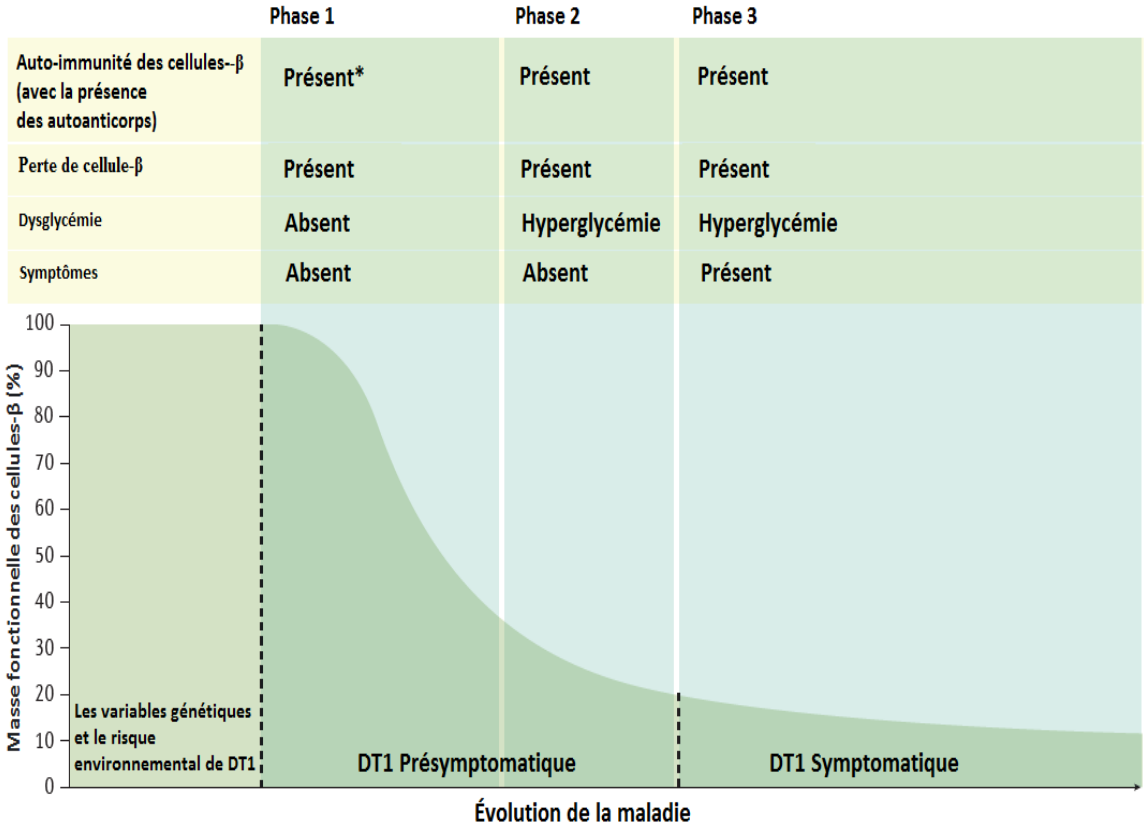


Figure 1.15 Les différents phases d'évolution du DT1 **(Katsarou *et al.*, 2017)**. Ainsi la maladie est décrite en trois phases : une phase de latence, définie par la prédisposition génétique, une phase préclinique silencieuse, caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules β d'îlots (au cours de laquelle, les autoanticorps sont détectables), une phase clinique hyperglycémique, modulée par l'intervention de facteurs environnementaux.

1.3.4 Étiopathologie du DT1

Le DT1 est considéré comme une maladie multifactorielle qui peut durer plusieurs années. Cette maladie apparaît associée à la conjonction de gènes de prédisposition, de facteurs environnementaux, et de facteurs immunologiques. Elle ne se manifeste cliniquement, en termes de façon brutale, qu'après une longue évolution préclinique (phase dite de "pré-diabète") que l'on identifie essentiellement grâce à des marqueurs immunologiques (il existe cependant des sous-types de DT1 sans marqueurs immunologiques associés, dits idiopathique) **(Marchand & Thivolet, 2016)**.

1.3.4.1 Facteurs immunologiques

L'examen histologique du pancréas au moment de l'éclosion clinique du DT1 montre au sein des îlots de Langerhans une réduction drastique des cellules β ainsi qu'un infiltrat invasif des différents leucocytes, constitué des lymphocytes T (CD4+ et surtout

CD8+), de macrophages et de lymphocytes B. Cette inflammation nommée « insulite » correspond à la réaction auto-immune dirigée contre certains antigènes exprimés, entre autres, par les cellules β des îlots.

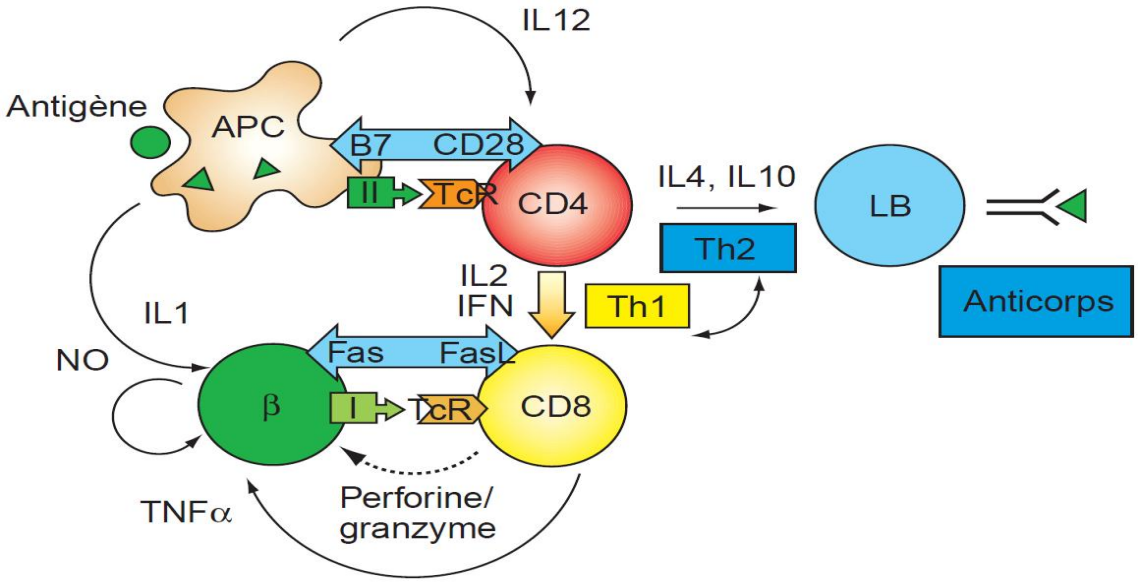


Figure 1.16 Phase effectrice de la réponse immune au cours du DT1 **(Dubois-Laforgue, 2007).** La cellule présentatrice d'antigène présente des peptides antigéniques au lymphocyte T CD4. L'activation de ce dernier nécessite l'interaction spécifique entre son récepteur (TcR) et le complexe CMH II/peptide d'une part et entre des molécules co-activatrices (B7, CD28) d'autre part. Deux types d'activation sont ensuite possibles, selon les cytokines produites : la voie Th2 induit l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps. La voie Th1, majoritaire dans le DT1, induit l'activation de lymphocytes CD8 cytotoxiques. La destruction de la cellule ß fait suite à la production de perforine et de granzyme par les lymphocytes T CD8, à l'action de cytokines cytotoxiques (TNFα, IL-1) produites par les lymphocytes T CD8 et les macrophages, à la production d'oxyde nitrique par les macrophages et les cellules β elles-mêmes. APC: *Cellule présentatrice d'antigène*. CD4: *Lymphocyte* T_{CD4}. CD8: *Lymphocyte* T_{CD8}. IFN: *Interféron*. IL : *Interleukine*. LB: *Lymphocyte B*. NO: *Oxyde nitrique*. TcR: *T cell Receptor*. Th1/2: *Lymphocyte T helper1/2*. TNFα: *Tumor necrosis factor alpha*.

1.3.4.2 Facteurs génétiques

Le DT1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Actuellement, plusieurs familles de gènes de susceptibilité au DT1 sont formellement identifiés : les gènes qui codent pour les HLA de classe II (human leucocyte antigen), le gène de l'insuline (*INS*), le gène de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (*CTLA4*) **(Concannon *et al.*, 2009)**. Une grande partie du risque génétique est associée au système HLA sur le bras court du chromosome 6 (région 6p21). Deux haplotypes sont plus fréquemment associés avec le DT1 : il s'agit de l'haplotype DR3 (DRB1*03-DQB1*0201-DQA1*0501) et de l'haplotype DR4 (DRB1*04-DQB1*0302-DQA1*0301). La fréquence des hétérozygotes DR3/DR4 est plus importante lorsque le diabète est de survenue précoce. Dans la population générale, la combinaison de ces deux haplotypes ne s'accompagne que de 5 % de risque absolu de diabète contre 20 % dans les familles de

diabétiques de type 1. Cela souligne l'importance d'autres régions génétiques en dehors du système HLA **(Concannon *et al.*, 2009)**. De nombreux gènes, en dehors du système HLA, contribuent à la susceptibilité génétique du DT1, avec notamment la région promoteur du gène *INS* (région 11p15, IDDM2) expliquant 10 % de la susceptibilité génétique, avec un allèle prédisposant (classe I) et un allèle protecteur (classe III), le gène *CTLA4* (région 2q33, IDDM12), et le gène *LYP/PTPN22* (région 1p13). Il existe par ailleurs plus de 40 loci de prédisposition décrits dans les études d'association pangénomique (*genome-wide association study* [GWAS]) **(Noble & Erlich, 2012)**.

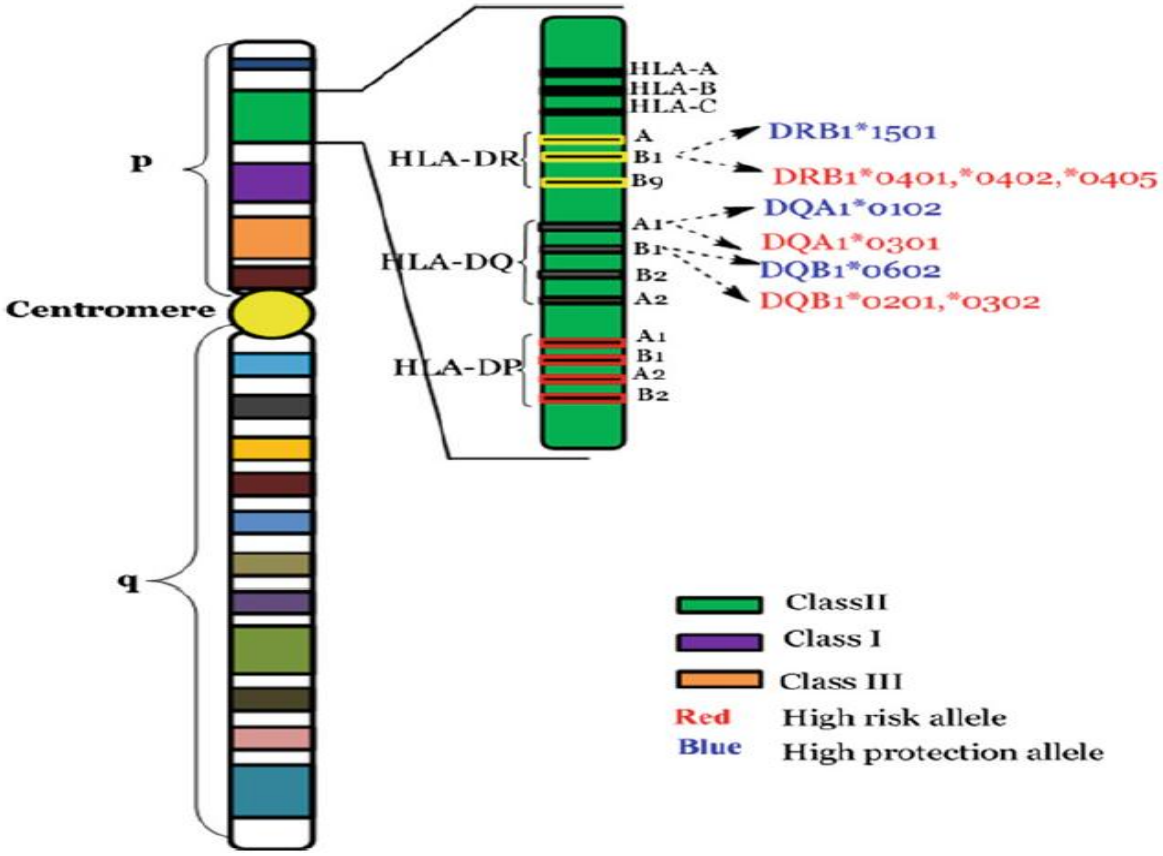


Figure 1.17 Composition génétique détaillée sur les gènes HLA incriminés dans le DT1 **(Prachi, 2016)**. HLA: *Human leucocyte antigen*.

1.3.4.3 Facteurs environnementaux

À côté de ces facteurs constitutionnels sur lesquels il est évidemment impossible d'intervenir, il existe plusieurs facteurs déclenchants ou modulateurs de la réaction et/ou tolérance immunitaire liés à l'environnement :

a. Infections virales

La piste virale est suspectée depuis longtemps à cause de l'apparition classique du DT1 chez l'enfant au décours de certaines affections virales (le virus *Coxsackie B*, les

oreillons, la *rubéole*, le *cytomégalovirus*, parvovirus, les *rotavirus*, le virus d'*Epstein Barr*, et les *entérovirus*) **(Wu *et al.*, 2013)**. Une méta-analyse utilisant des analyses moléculaires et sérologiques a révélé que la probabilité d'une infection par *entérovirus* était dix fois plus importante chez un patient atteint de DT1 par rapport à un sujet contrôle non diabétique, et quatre fois plus importantes en cas d'auto-immunité anti-cellules β **(Yeung et *al.*, 2011)**. Toutefois, il est peu vraisemblable que les virus soient directement à l'origine de la perte des cellules β par un mécanisme cytolytique. On suspecte plutôt une inflammation chronique facilitant l'activité des cellules du système immunitaire, ou bien une homologie de structure d'un épitope de l'agent pathogène avec celui d'un auto-antigène β **(Schneider & von Herrath, 2014)**.

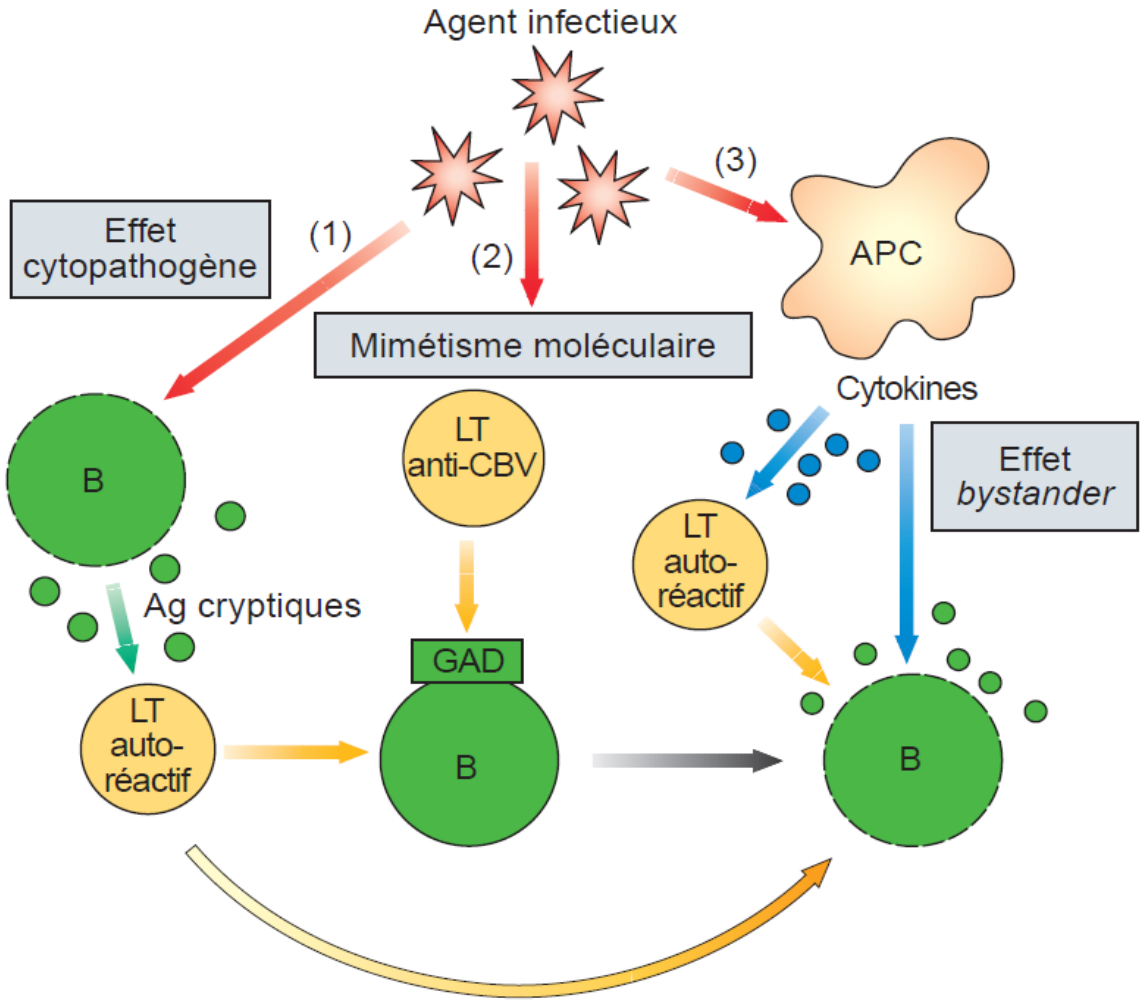


Figure 1.18 Rôle pathogène potentiel des agents infectieux dans le déterminisme du DT1 **(Dubois-Laforgue, 2007)**. Les agents infectieux sont susceptibles d'induire : (1) un effet cytopathogène direct, conduisant à la libération d'antigènes cryptiques avec activation secondaire de lymphocytes T (LT) ; (2) une réponse croisée par mimétisme moléculaire entre des antigènes viraux (ici le virus coxsackie B [CBV]) et des antigènes exprimés par la cellule β (ici la décarboxylase de l'acide glutamique [GAD]) ; (3) : une activation non spécifique de lymphocytes T quiescents par libération de cytokines (effet bystander), ces dernières pouvant exercer également un effet cytopathogène direct. Ag: *Antigène*. APC: *Cellule présentatrice d'antigène*. CBV: *Coxsackie B virus*. GAD: *Glutamic acid décarboxylase*. LT: *Lymphocyte T*.

b. Microbiote intestinal

La colonisation bactérienne intestinale à la naissance et dans l'enfance est un élément clé dans le développement de l'immunité innée et adaptative. Le contexte génétique, le mode d'accouchement, le sevrage du lait maternel, l'introduction des aliments solides puis le mode alimentaire, l'usage ou non d'antibiotiques, les conditions d'hygiène sont des facteurs qui contribuent à façonner le microbiote intestinal. La diversité de la flore semble assez stable notamment en ce qui concerne le rapport des familles Bacteroides et Firmicutes **(Voreades et *al.*, 2014)**. Alors que la taxonomie des espèces bactériennes est stable au cours de l'enfance, l'analyse de la flore d'enfants finlandais à haut risque génétique de DT1 a révélé sur les trois premières années de vie une réduction de la diversité bactérienne dès l'apparition des auto-anticorps associés au DT1, puis un profil inflammatoire avec une augmentation de l'expression de la bêta-défensine 2 à la révélation clinique du diabète **(Kostic et *al.*, 2015)**. Cette réponse inflammatoire peut modifier la perméabilité de la muqueuse intestinale et la réponse immunitaire.

c. Facteurs alimentaires

Différents facteurs nutritionnels peuvent déclencher le développement du DT1. Ainsi, l'allaitement, le lait de vache, la caséine, l'huile de foie de morue ou l'insuline bovine pourraient influencer l'apparition de la maladie **(Casnin, 2019)**. Dans l'étude finlandaise DIPP, l'apparition de plusieurs auto-anticorps chez 265 enfants sur 6069 était associée avec l'introduction de légumes racines (pommes de terre, carotte, navet) **(Virtanen *et al.*, 2011)**. En conclusion, les preuves reliant l'alimentation du nouveau-né et le DT1 sont parfois contradictoires. Les recommandations sont de maintenir l'allaitement maternel et d'introduire des aliments solides entre 4 et 6 mois.

d. Facteurs psychologiques

Plusieurs études épidémiologiques indiquent le rôle des facteurs de stress psychologiques, dont la dépression, l'anxiété, et les troubles d'extériorisation dans la physiopathologie du DT1. Divers mécanismes ont été proposés, dont hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), l'influence du système nerveux sur les cellules immunitaires et l'insulinorésistance **(Sharif *et al.*, 2018)**.

e. Facteurs climatiques

La saisonnalité du diagnostic de la maladie est bien connue et a été confirmée par l'étude Eurodiab qui a montré l'existence d'un pic hivernal dans tous les pays d'Europe, pour les deux sexes et au niveau de toutes les tranches d'âge entre 0 et 14 ans **(Eurodiab,**

2014). Cette variation saisonnière renforce l'hypothèse d'une origine virale du diabète de type 1, essentiellement l'hypothèse du rôle de l'infection à entérovirus. Ce qui peut s'expliquer par la fréquence des infections virales en hiver.

L'étude finlandaise « The Finnish Diabetes Prediction and Prevention study » met en évidence des variations saisonnières de l'apparition des auto-anticorps spécifiques du diabète avec une fréquence plus importante en automne **(Lorber *et al.*, 2013)**.

f. Vitamine D

La vitamine D est connue pour réguler la croissance et la différenciation de certains tissus et pour agir sur le système immun. Ses effets sont médiées par le récepteur de la vitamine D (VDR). Le VDR est retrouvé dans 30 tissus différents, dont quelque variants dans les cellules des îlots du pancréas. Plusieurs études ont souligné l'existence d'une relation entre le DT1 et un des quatre polymorphismes du gène du VDR. Ce facteur environnemental spécifique pourrait modifier le gène du VDR chez des enfants ayant une déficience en vitamine D **(Eurodiab, 2014)**.

1.3.5 Immunopathologie du DT1

La présence d'auto-anticorps circulants à la découverte du diabète permet de faire le diagnostic positif de DT1A. Depuis la caractérisation initiale des anticorps anti-îlots (*islet cell antibody* [ICA]) par immunofluorescence indirecte, l'utilisation de tests dirigés contre des auto-antigènes de la cellule bêta a grandement facilité les études cliniques avec de larges populations de sujets. Il s'agit du dosage des anticorps anti-glutamate 65 (GADA-65), *anti-insulinoma associated antigen-2* (IA-2A), anticorps anti-insuline (IAA) et anti-transporteur de zinc T8 (ZnT8A) **(Wenzlau & Hutton, 2013)**. Ces auto-anticorps n'ont pas eux-mêmes de rôle pathogène majeur, mais sont des marqueurs du processus auto-immun pathologique. Au moins, l'un des auto-anticorps circulants suivants est détectable dans 90 % des cas au diagnostic **(Wu *et al.*, 2013)**.

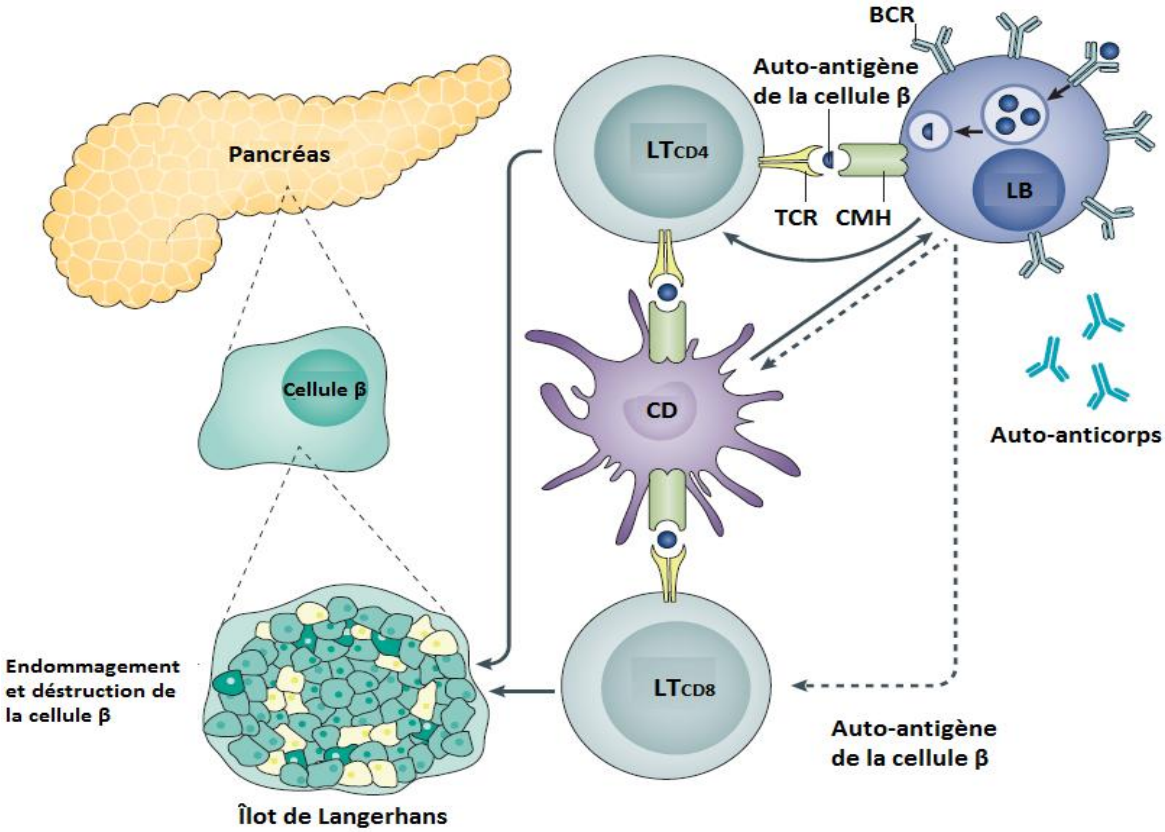


Figure 1.19 Immunopathologie du DT1 **(Katsarou *et al.*, 2017)**. DT1 est une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes B (LB) activées qui interagissent avec les lymphocytes TCD4 (LTCD4) et CD8 (LTCD8), ainsi qu'avec les cellules dendritiques (CD). La présentation de l'antigène par les LB et les CD entraîne l'activation des LT spécifiques des cellules β. En outre, l'exposition des LB aux auto-antigènes des cellules β conduit à la production d'auto-anticorps ciblant les îlots, qui servent comme biomarqueurs de maladie asymptomatique. Les flèches en pointillés indiquent les interactions potentielles entre les LB et les cellules T CD8 et entre les LB et les CD. BCR: *Récepteur des lymphocytes B*. CD: *Cellule dendritique*. CMH: *Complexe majeur d'histocompatibilité*. LB: *Lymphocyte B*. LT_{CD4}: *Lymphocyte* T_{CD4}. LT_{CD8}: *Lymphocyte* T_{CD8}. TCR: *Récepteur des lymphocytes T*.

- **Les auto-anticorps anti-insuline (IAA):** l'insuline et la pro-insuline étaient considérées comme les seuls auto-antigènes spécifiques de la cellule β. En fait, elles sont aussi exprimées dans le thymus. Chez l'homme, les IAA sont les premiers à apparaître au cours de la phase préclinique chez l'enfant et sont fortement associés à une évolution vers le DT1. Des études expérimentales chez la souris non-obèse diabétique (NOD mice) ont mis en évidence des épitopes très immunogènes portés par la chaîne β en position B9-23. Des concentrations élevées d'IAA sont rencontrées avant l'âge de 5 ans et sont associées à une forme agressive de destruction, contre moins de 50 % des sujets de plus de 15 ans qui développent un diabète. D'après les études prospectives chez les enfants de mères diabétiques, les IAA sont les premiers auto-anticorps spécifiques à se positiver ;

- **Les auto-anticorps anti-cellules d'îlots (ICA):** ces auto-anticorps reconnaissent des antigènes insulaires identifiés, sont détectés chez la majorité des patients au moment du diagnostic. Ils disparaissent généralement dans le décours de la maladie. Ils ne sont qu'exceptionnellement observés à titres faibles, dans une population générale. Les ICA mis en évidence par technique d'immunofluorescence sont dirigés contre des constituants antigéniques des cellules β ;
- **Les auto-anticorps GAD-65 (glutamate acide décarboxylase):** ces auto-anticorps sont dirigés contre une enzyme présente dans des microvésicules des cellules neuroendocrines. Les anti-GAD-65 sont présents dans 70 à 80 % des sérums de nouveaux diabétiques de type 1 et dans 7 à 10 % des diabétiques ayant un phénotype proche du diabète de type 2 et représentant un sous-groupe de patients intitulé « DT1 à marche lente » (diabète LADA). La valeur prédictive des anti-GAD-65 positifs de façon isolée est faible. En revanche, cette valeur prédictive augmente de façon notable en présence d'un autre auto-anticorps ;
- **Les auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase (anti-IA2):** ces auto-anticorps sont dirigés contre l'antigène IA2 d'origine neuroendocrine qui correspond à une forme inactive de la famille de la tyrosine phosphatase (enzyme impliquée dans la régulation de la sécrétion d'insuline). La protéine IA2 et sa portion transmembranaire, appelée phogrine ou IA2-β, sont localisées préférentiellement dans les granules de sécrétion d'insuline. Les IA2A sont présents chez 60 à 80 % des diabétiques de type 1 ;
- **Les auto-anticorps anti-transporteur 8 du Zinc (anti-ZnT8):** La famille des transporteurs de zinc est fortement exprimée dans les cellules β et joue un rôle physiologique important, du fait de l'implication du zinc dans le stockage de l'insuline. Le DT1 est associé avec des auto-anticorps dirigés contre la protéine du transport du zinc (ZnT8). Les ZnT8A sont retrouvés chez 60 % des patients diabétiques de type 1 à la découverte. Leur positivité permet de classer en DT1A 10 à 20 % des nouveaux diabétiques avec phénotype évident de DT1 et anti-GAD-65 et IA2A négatifs **(Marchand & Thivolet, 2016)**.

1.3.6 Complications du DT1

Le diabète prédispose les patients à des infections opportunistes, des pathologies vasculaires et neurales. Basé sur sa physiopathologie, les complications du diabète sucré peuvent être aigues ou chroniques.

1.3.6.1 Complications métaboliques aigue

a. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique (ACD) est une complication aiguë grave du diabète, survenant dans plus de 90 % des cas diabétique. Elle résulte d'un déficit complet ou relatif en insuline et de l'effet des hormones contre-régulatrices (hormone de croissance, cortisol, catécholamines, glucagon) **(Kitabchi *et al.*, 2011)**. Au cours de laquelle la carence absolue en insuline conduit à l'hyperglycémie, une lipolyse excessive suivie par une oxydation des acides gras qui aboutit à la production hépatique de corps cétoniques (β-hydroxybutyrate et acétoacétate). Elle apparaît quand la concentration des acides cétoniques dépasse 7 mmol/l. Elle est définie par un pH inférieur à 7,30, des bicarbonates inférieurs à 15 mmol/l, une glycémie plasmatique supérieure à 2,5 g/l, la présence d'une cétonémie et d'une cétonurie supérieures à ++ (mesurée à l'aide d'une bandelette urinaire réactive) **(Savage *et al.*, 2011)**.

❖ ***Diagnostic***

Le diagnostic d'ACD et du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (SHH) repose sur l'association d'anomalies biologiques. L'ACD est caractérisée par une hyperglycémie et une acidose métabolique organique due à une hyper cétonémie **(Kitabchi *et al.*, 2011)**. Le SHH est caractérisé par une hyperglycémie, une hyper-osmolarité supérieure à 320 mos/kg (milli osmol/kilogramme) et une absence de cétose. Bien que l'hyper cétonémie soit un élément du diagnostic d'ACD, le dosage de celle-ci est souvent remplacé en pratique par le dosage semi-quantitatif de la cétonurie.

C'est une méthode fiable, mais il faut en connaître les limites et les pièges. Les bandelettes urinaires ne détectent que l'acétoacétate et l'acétone. Or le corps cétonique plasmatique le plus abondant est la beta hydroxybutyrate, et ce d'autant plus que l'ACD est grave. C'est pourquoi il n'est pas rare de constater une faible cétonurie dans les cas les plus graves d'ACD. Lors du traitement, on observe fréquemment une augmentation de la cétonurie. Celle-ci ne résulte pas d'une aggravation, mais d'une augmentation de l'élimination des corps cétoniques détectés par les bandelettes urinaires **(Buithieu *et al.*, 2020)**.

L'expression clinique se caractérise par une polyurie et polydipsie, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, une altération de la conscience et la classique

dyspnée de Küssmaul dans l'ACD. Les troubles de la conscience ne sont ni constants ni corrélés à la gravité des anomalies biologiques **(Buithieu *et al.*, 2020)**.

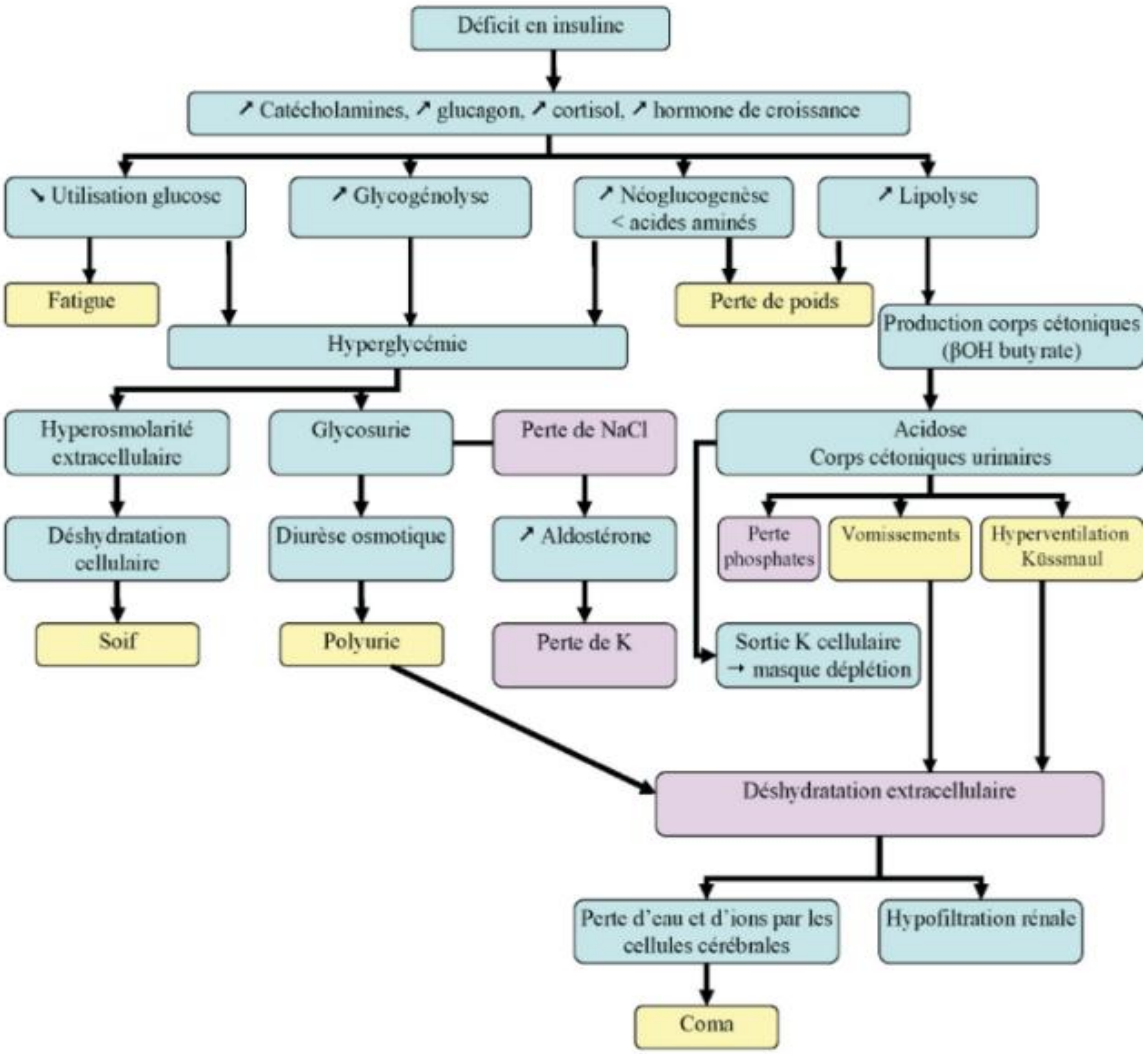


Figure 1.20 Physiopathologie de l'acido-cétose **(Close *et al.*, 2013)**. (En jaune les signes cliniques, en mauve les désordres hydro-électrolytiques).

❖ ***Classification***

Les paramètres biologiques de l'ACD sont précisés, selon sa sévérité dans le tableau 1.2.

Tableau 1.2 Paramètres biologiques de l'ACD **(Kitabchi *et al.*, 2011)**

Sévérité de l'ACD	Adultes	Enfants
Sévère	pH artériel < 7,0 Bicarbonates < 10	pH veineux < 7,1
Modérée	pH artériel 7,0 à < 7,25 Bicarbonates 10 à < 15	pH veineux 7,1 – 7,2
Mineure	pH artériel 7,25 à 7,30 Bicarbonates 15 à 18	pH veineux 7,2 – 7,3

ACD: *Acidocétose diabétique*. pH: *Potentiel hydrogène*.

❖ ***Traitement***

La prise en charge devant une acidocétose diabétique est démontrée dans la figure ci-dessous (figure 1.21).

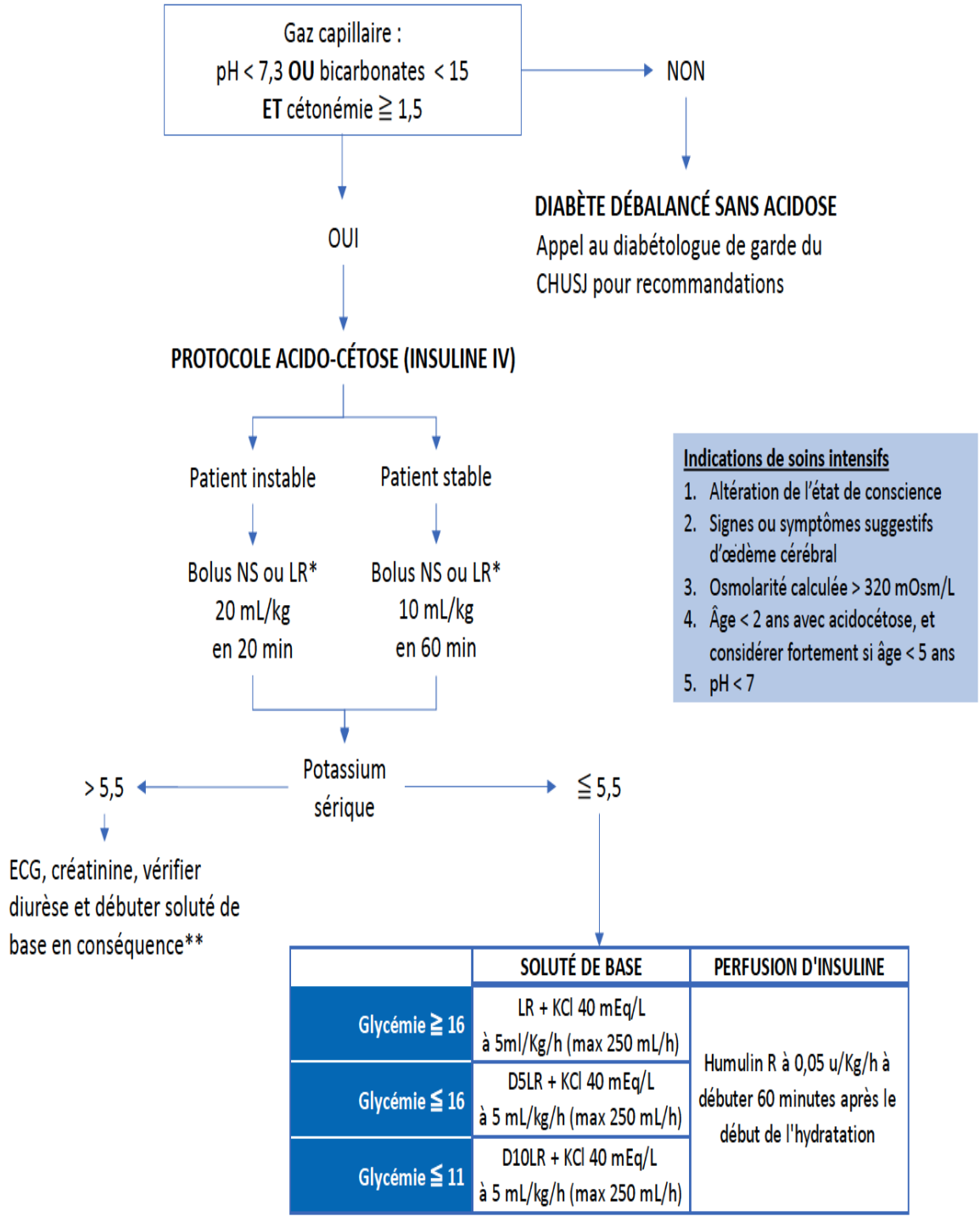


Figure 1.21 L'algorithme de prise en charge du patient avec diabète connu débalancé à l'urgence **(Buithieu *et al.*, 2020).** (NS = NaCl 0,9%, LR = lactate ringer, D5LR = dextrosé 5% avec lactate ringer, D10LR = dextrosé 10% avec lactate ringer. Le LR est le soluté favorisé comme soluté de base pour diminuer le risque d'hyperchlorémie. Si potassium > 5,5 : controler le potassium en macrométhode et voir guide hyperkaliémie si l'hyperkaliémie réelle. S'assurer de diurèse et créatinine normales et de l'absence d'ondes T pointures à l'ECG avant d'ajouter KLC 40 mEq/L au soluté de base. pH: *Potentiel hydrogène.*

❖ ***Prévention***

La prise en charge d'une ACD n'est complète que si sa cause a été identifiée et traitée :

- Prévenir l'omission d'insuline, accidentellement ou délibérément ;
- Insister sur l'auto-surveillance glycémique et urinaire ;
- S'il y aura une panne de pompe à insuline, avoir toujours une alternative disponible à la pompe (stylo, seringue) ;
- Éviter et traiter toute infection ;
- Prise en charge correcte des DT1 avec des soins post-hospitaliers appropriés par une équipe et une ligne d'assistance téléphonique 24h/24 ;
- Un assistant social psychiatrique ou un psychologue clinicien devrait être consulté pour identifier les raisons psychosociales de l'ACD **(Buithieu *et al*., 2020)**.

b. Hyperglycémie sévère

❖ ***Définition***

L'insulinopénie absolue ou relative associée à l'augmentation des hormones de contre régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance) est responsable d'une hyperglycémie par l'intermédiaire de trois mécanismes :

• Une accélération de la glycogénolyse ;

• Une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose ;

• Une augmentation de la néoglucogenèse.

Cette dernière est la principale cause de l'hyperglycémie et elle est facilitée par l'augmentation des précurseurs de la néoglucogenèse (acides aminés, lactate et glycérol) due aux hormones de contre-régulation. L'hyperglycémie entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution de la perfusion rénale. Cela aboutit à la diminution de l'excrétion rénale du glucose qui est un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie **(OMS, 2019)**.

❖ ***Diagnostic***

Si des signes d'hyperglycémie apparaissent, un contrôle de la glycémie est indispensable. Il peut être réalisé de différentes manières : Un auto-contrôle de la glycémie chez les sujets diabétiques (glycémie capillaire) ; Une bandelette urinaire pour détecter la présence de glucose dans les urines (glycosurie) ; Une glycémie à jeun à partir d'une prise de sang **(ADA, 2014)**.

Au-delà d'une glycémie de 2.00 grammes par litre de sang, une partie du glucose en excès est éliminée par les urines. Il est alors possible de détecter du glucose dans les urines par des bandelettes urinaires ou une analyse d'urines **(ADA, 2014)**.

❖ ***Traitement***

Chez les sujets diabétiques, la détection d'hyperglycémies répétées ou évolutives doit amener à revoir la prise en charge du diabète : Ajuster les doses de l'insulinothérapie ou le traitement par les médicaments antidiabétiques oraux ; Surveiller l'alimentation pour éviter certains écarts alimentaires à l'origine d'une augmentation de la glycémie ; Pratiquer une activité physique régulière **(ADA, 2014)**.

En cas d'hyperglycémie sévère, associée à la présence de corps cétoniques, une prise en charge médicale en urgence est indispensable pour prévenir tout risque de déshydratation et de coma **(ADA, 2014)**.

c. Hypoglycémie sévère

❖ ***Définition***

Les personnes qui souffrent de DT1 doivent connaître parfaitement les signes d'une éventuelle hypoglycémie. Après quelques années de maladie, il est fréquent que les personnes diabétiques soient moins sensibles et moins attentifs aux signes de l'hypoglycémie, ce qui les expose à des crises plus sévères.

Plus simplement, l'hypoglycémie qualifie un taux trop bas de glucose dans le sang (glycémie < 0,6 g/l). Elle affecte principalement le cerveau, dont le fonctionnement est pendant d'un apport continu de glucose. En effet, elle peut engendrer une perte de connaissance, des chutes et des accidents (par exemple, accident de la voie publique). Dans les cas les plus graves, elle peut conduire au coma, voire au décès, bien que cela repose sur la prise en charge hospitalière **(OMS, 2019)**.

❖ ***Classification***

- **Hypoglycémie grave** : Une hypoglycémie majeure nécessite une intervention extérieure pour sa correction, soit en aidant à l'ingestion de glucides, soit, si la conscience est profondément altérée, en effectuant du glucagon en intramusculaire ou du sérum glucosé en intraveineux. Elle correspond en général à des symptômes de neuroglycopénie, et est détectée par l'entourage devant des modifications du comportement, une altération

de la conscience, un coma ou des convulsions. L'hypoglycémie sévère est définie chez l'enfant par une perte de connaissance ou des convulsions, confirmée par une glycémie inférieure à 2.8 mmol/L (50 mg/dl) **(OMS, 2019)**.

- **Hypoglycémie modérée** : Caractérisée par des symptômes typiques nécessitant l'aide d'une autre personne et l'administration du glucagon ou de perfusion de sérum glucosé, mais sans perte de conscience confirmée par une glycémie inférieure à 3.3 mmol/L (60 mg/dl) **(OMS, 2019)**.
- **Hypoglycémie légère** : Une hypoglycémie mineure est perçue par le sujet lui-même, qui absorbe des glucides pour la corriger. Elle correspond en général à des symptômes de réaction neurologique (adrénergiques et cholinergiques) : sueurs, palpitations, tremblements, sensation de faim, anxiété...Les symptômes d'hypoglycémie sont corrigés par un simple resucrage par voie orale sans perte de conscience confirmée si la glycémie est inférieure à 3.9 mmol/L (70 mg /dl) **(OMS, 2019)**.
- **Hypoglycémie asymptomatique** : Définie par une glycémie inférieure à 50 mg/dl sans symptômes reconnaissables. Les hypoglycémies asymptomatiques résultent d'une réponse sympathoadrénergique altérée, responsable de l'absence de signes neurologiques d'hypoglycémie (palpitations, tremblements, anxiété, faim...). Les hypoglycémies sont dès lors constatées uniquement au stade de neuroglycopénie. Ceci est associé à un risque accru d'hypoglycémies sévères. Chez le jeune enfant, l'hypoglycémie mineure n'est pas toujours verbalisée, et c'est la modification du comportement qui alerte l'entourage. Chaque famille apprend à reconnaître assez rapidement les signes synonymes d'hypoglycémie (pâleur, somnolence, léthargie, agitation) **(OMS, 2019)**.

❖ ***Traitement***

Pour les épisodes d'hypoglycémie non-sévère, l'ingestion d'hydrates de carbone par le patient suffit à corriger l'hypoglycémie. Cet effet est transitoire et la prise doit être suivie par un repas. En cas d'hypoglycémie sévère, la voie parentérale est utilisée. Il s'agit d'injection de 20 à 40 ml de soluté glucosé à 30%. Comme pour la voie orale, il faut continuer l'administration de glucose par voie parentérale afin d'éviter la récidive hypoglycémique, on peut aussi utiliser le glucagon en intramusculaire **(ADA, 2014)**.

d. Coma hyperosmolaire:

Si la concentration de sucre dans le sang devient très élevée, et plus particulièrement en présence d'autres facteurs tels qu'une infection, les patients atteints de DT1 peuvent présenter une déshydratation intense, une chute de la pression artérielle, des épisodes de confusion et d'étourdissements, voire un coma dit « coma hyperosmolaire ». Cette complication peut entraîner la mort : elle nécessite une hospitalisation et une réhydratation en urgence **(VIDAL, 2009)**.

1.3.6.2 Complications métaboliques chronique

La persistance d'une hyperglycémie endommage silencieusement les parois des micro-vaisseaux ainsi que celles des artères et favorise leur occlusion. Les principales conséquences du diabète sont liées à une atteinte des vaisseaux sanguins qu'on appelle angiopathie. Le fort taux de glucose sanguin perturbe l'homéostasie de l'endothélium vasculaire, principalement par la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires, qui altèrent le statut rédox des cellules endothéliales **(Roberts & Porter, 2013)**.

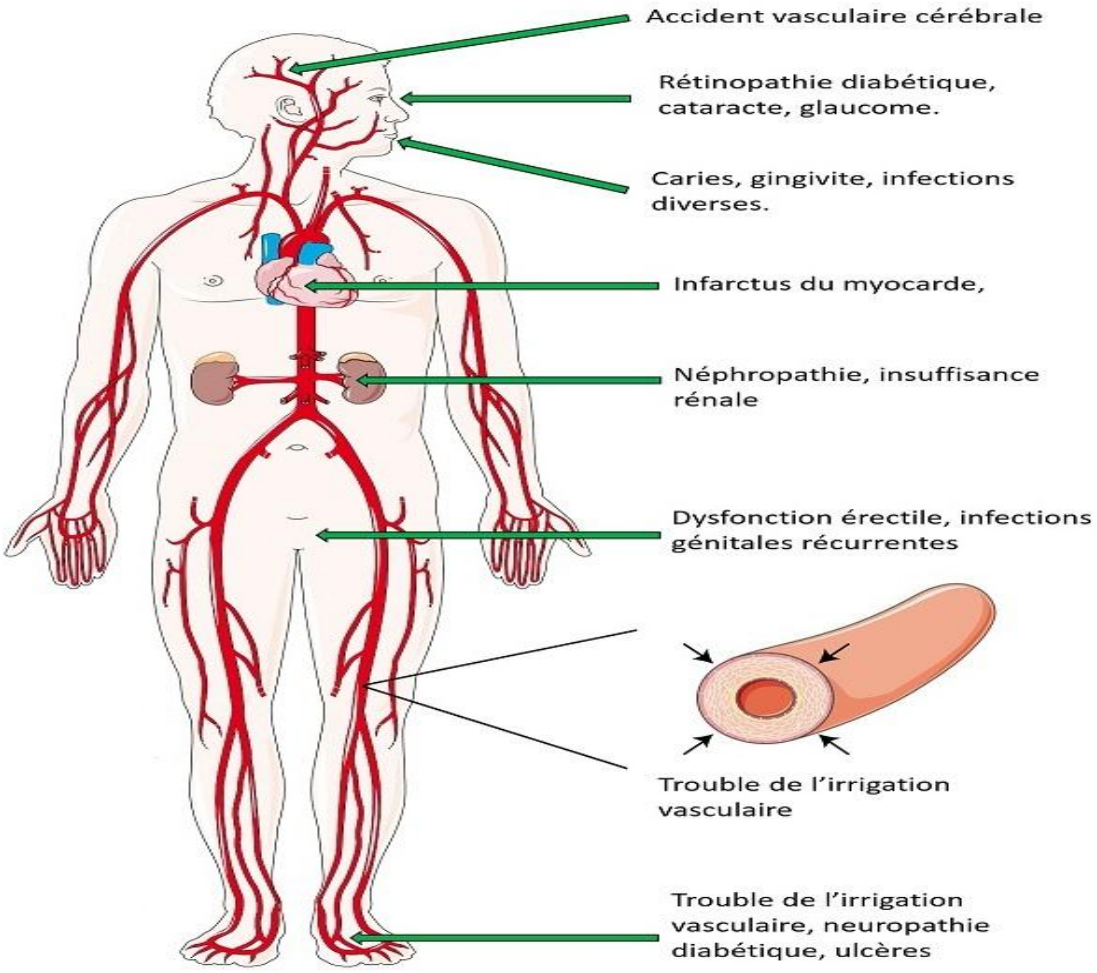


Figure 1.22 Schéma des complications du DT1 **(Diabète & Nutrition, 2013)**

a. Microangiopathie:

La microangiopathie est spécifique du diabète et atteint surtout les capillaires sanguins, mais aussi les artérioles et veinules. Plus le diabète est ancien et sévère, plus le risque de microangiopathie est élevé. Selon l'organe concerné, la pathologie sera différente. La destruction des péricytes, cellules murales de la lame basale des capillaires, entraîne des micro-anévrysmes, qui sont des dilatations localisées du vaisseau en forme de petite poche qui se remplit de sang, à l'origine de rétinopathies. L'altération des capillaires au niveau glomérulaire participe à l'installation d'une néphropathie diabétique **(IDF, 2021)**.

Parmi les complications microangiopathiques du diabète, il existe :

❖ ***Microangiopathie rénale (néphropathie diabétique)***

- **Définition**

La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale terminale et de la mortalité chez les jeunes atteints du DT1 **(IDF, 2021)**. Elle est identifiée cliniquement par l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (albuminurie) et/ou par la réduction de la fonction rénale mesurée par un taux de filtration glomérulaire (< 60 ml/min pour 1,73 m^2) **(NKF, 2012)**. L'albuminurie est évaluée à l'aide d'un échantillon d'urine nocturne, ou de 24h ou en fonction du rapport albumine/créatinine-urinaire dans les échantillons d'urine localisés. Les différentes catégories d'albuminurie sont démontrées ci-dessous (tableau 1.3) :

Tableau 1.3 Catégories d'albuminurie dans l'insuffisance rénale chronique **(NKF, 2012)**

Catégorie	Normal (Normalbuminurie)	Modérément augmenté (Microalbuminurie)	Sévèrement augmenté (Macroalbuminurie)
Échantillon d'urine sur 24h	<30 mg/24 h	30–300 mg/24 h	>300 mg/24 h
Échantillon d'urine nocturne	<20 µg/min	20–200 µg/min	>200 µg/min
Échantillon d'urine localisée (rapport albumine/créatinine)	<3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	>30 mg/mmol

- **Diagnostic**

Le diagnostic repose sur :

- **Les signes néphrologiques** : succession microalbuminurie, protéinurie (syndrome néphrotique dans 10 % des cas) et hypertension artérielle (HTA), puis insuffisance rénale, absence habituelle d'hématurie, reins de taille normale ou légèrement augmentée lors de l'insuffisance rénale chronique (IRC).
- **La durée d'évolution du diabète** : 5 ans après le diagnostic du diabète (en moyenne 10-15 ans).
- **Les signes associés** : Mauvais contrôle glycémique sur une longue période ; la rétinopathie diabétique, constante dans le DT1, est présente dans 75 % des cas dans le diabète de type 2 (DT2) en cas de néphropathie diabétique ; les complications cardio-vasculaires touchant les artères de gros calibre (macroangiopathie) sont fréquentes dans les deux types de diabète, mais sont plus précoces dans le type 2 ; en cas de protéinurie sans rétinopathie, chercher une autre cause d'atteinte rénale ; les autres complications du diabète doivent être recherchées : neuropathies, gastroparésie…etc.
- **La biopsie rénale** : Le diagnostic de néphropathie diabétique est habituellement clinique. Une biopsie rénale peut être proposée lorsque le diagnostic de glomérulopathie diabétique isolée est peu plausible ou s'il existe des arguments pour une maladie rénale surajoutée nécessitant un traitement spécifique : diabète récent (moins de 5 ans), hématurie, protéinurie ou insuffisance rénale, rapidement progressives, absence de rétinopathie, présence de signes extrarénaux non liés au diabète, gammapathie monoclonale… etc **(CEEDMM, 2018)**.

Selon les recommandations de l'ADA, le dépistage de la néphropathie diabétique doit avoir lieu chaque année en mesurant les taux d'excrétion urinaire d'albumine ainsi que celle de filtration glomérulaire chez toutes les personnes atteintes de DT1 qui ont une durée de diabète ≥ 5 ans **(ADA, 2019)**.

- **Classification**

L'atteinte rénale du DT1 a des différents stades évolutifs :

- **Stade initial** : Dès le début du diabète, il existe une augmentation du débit de filtration glomérulaire (appelée «hyperfiltration glomérulaire») avec augmentation

parallèle de la taille des reins. Cette hyperfiltration glomérulaire dépend en grande partie du degré du contrôle glycémique.

- **Stade intermédiaire** : après une dizaine d'années, 25 % des patients ont une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure ou égale à 30 mg/24 heures soit un ratio Albuminurie/Créatininurie ≥ 30 mg/g ([A/C] ≥ 30 mg/g) (« microalbuminurie ») ; en l'absence de traitement efficace, l'albuminurie s'aggrave progressivement jusqu'à une protéinurie détectable à la bandelette réactive urinaire (albumine > 300 mg/j) et une HTA s'installe ; le délai entre l'apparition de la microalbuminurie et celle de la protéinurie peut être compris entre 2 et 5 ans ; l'intensification des traitements antidiabétique par insuline et anti-hypertenseur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) permet de prolonger significativement cet intervalle et retarde l'apparition des phases ultérieures de l'atteinte rénale.
- **Stade avancé** : au stade de la protéinurie et de l'HTA, la filtration glomérulaire diminue rapidement en l'absence de traitement ; une insuffisance rénale terminale peut dans ces conditions s'installer en moins de 5 ans **(CEEDMM, 2018)**.

Tableau 1.4 Classification des néphropathies diabétiques **(CEEDMM, 2018)**

	Stade 1	**Stade 2**	**Stade 3**	**Stade 4**	**Stade 5**
	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
Années après le diagnostic	1 an	2 à 6 ans	7 à 15 ans	15 à 20 ans	20 à 30 ans
Albuminurie	Normale	Normale	Microalbuminurie (30-300mg/j ou 20-200mg/L)	Protéinurie (albuminurie >300mg/j ou 200mg/L)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression artérielle	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Élevée (de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10mL/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée

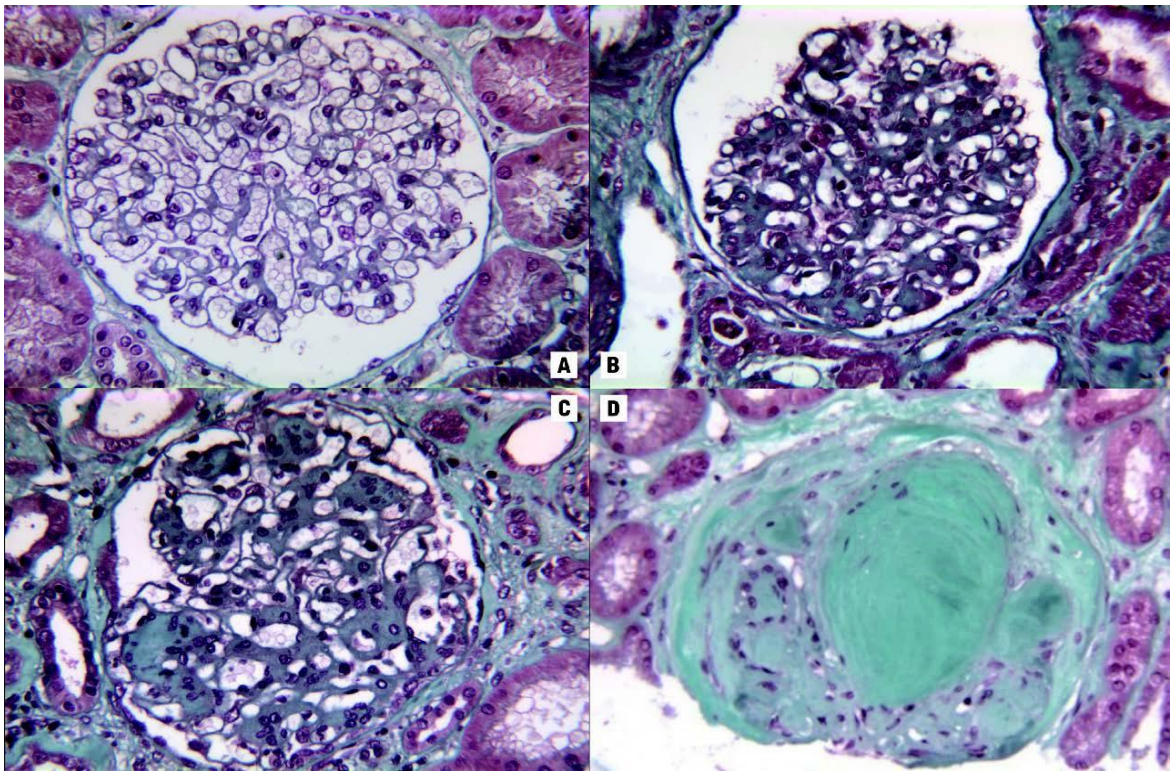


Figure 1.23 Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique **(CEEDMM, 2018)**. **A** : Glomérule normal (Objectif X 40) ; **B** : Expansion mésangiale sans nodule (stade II) (Objectif X 40) ; **C** : Sclérose nodulaire (nodule de Kimmelstiel–Wilson) dans au moins un glomérule (stade III) (Objectif X 40) ; **D** : Glomérulosclérose globale (> 50 % glomérules) (stade IV) (Objectif X 40).

- **Traitement et prévention**

La prévention primaire et secondaire de la néphropathie diabétique consiste en :

- **Un contrôle glycémique** optimal par des injections multiples d'insuline ou par pompe, qui diminue le risque de néphropathie chez des patients diabétiques de type 1. L'intérêt d'un contrôle rigoureux de la glycémie est probable dans le DT2. L'objectif métabolique recommandé pour la plupart des patients est une HbA1c ≤ 7 % et notamment en cas de microalbuminurie rénale chronique (MRC) stade 3 et seulement ≤ 8 % en cas de MRC stade 4 ou 5. La cible de 6,5 % est réservée aux patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué et sans complications.
- **Le traitement antihypertenseur** qui prévient la néphropathie diabétique ou ralentit sa progression. Chez le diabétique de type 2 hypertendu, les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) diminuent le risque d'apparition d'une microalbuminurie. Pour les patients sans

microalbuminurie ([A/C] < 30 mg/g), une cible tensionnelle < 140/90 mmHg est acceptée.

- **L'arrêt du tabac**, souvent négligé, diminuerait de 30 % le risque de survenue et d'aggravation de la microalbuminurie dans les 2 formes de diabète **(CEEDMM, 2018)**.

Une prise en charge adaptée peut permettre d'arrêter la progression lorsque la néphropathie diabétique est débutante alors qu'au stade de néphropathie diabétique avérée, la protéinurie est difficilement contrôlable et, dans la majorité des cas, le traitement proposé ne permet malheureusement que de ralentir l'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale **(ADA, 2014)**.

❖ ***Microangiopathie oculaire (rétinopathie diabétique)***

- **Définition**

La rétinopathie diabétique est une manifestation microangiopathie diabétique. Cette affection conduit à l'éclatement des capillaires sanguins et à un manque d'oxygène des zones de la rétine. Pour contrer cette perte, la rétine crée de nouveaux vaisseaux plus faibles. Le phénomène s'amplifie et s'étend jusqu'à la macula (zone au milieu de la rétine), où se situe le centre de la vision. La macula s'épaissit, et il se produit alors un œdème maculaire responsable d'une baisse de l'acuité visuelle qui peut être très importante et que partiellement réversible. Elle est considérée comme la première cause de cécité chez l'adulte. Les complications ophtalmologiques possibles au cours de cette maladie sont: l'atteinte du cristallin, de l'iris, ou de glaucome **(Corcóstegui *et al.*, 2017)**.

- **Diagnostic**

En pratique, le diagnostic de cette maladie repose sur l'angiographie du fond d'œil et de la rétine. Le dépistage est recommandé pour les personnes atteintes de DT1 5 ans après son diagnostic puis tous les 1 à 2 ans par la suite. **(Corcóstegui *et al.*, 2017)**.

- **Classification**

Elle est classée en quatre différents stades en fonction de la gravité des modifications vasculaires de la rétine (non-proliférante modérée, non-proliférante sévère et proliférante).

- **La rétinopathie débutante** est la rétinopathie diabétique non-proliférante modérée, caractérisée par la présence :

1) De micro anévrismes spécifiques à la rétinopathie diabétique, avec hémorragies pré- et intra rétiniennes, dont le nombre augmente progressivement avec le temps ;

2) D'exsudats mous et des exsudats durs comportant des micro-infarctus de protéines et de lipides respectivement ;

3) D'anomalies de la dilatation micro vasculaire intra rétinienne, avec constriction et tortuosité des vaisseaux. À ce stade, la rétinopathie ne menace pas la vision **(Corcóstegui *et al.*, 2017)**.

- **La rétinopathie pré-proliférante** : l'ischémie rétinienne périphérique apparaît et s'étend progressivement. Lorsque l'ischémie est déjà très étendue, mais qu'il n'y a pas encore de néo vaisseaux, on parle de rétinopathie diabétique non-proliférante sévère (ou pré-proliférante). Elle est caractérisée par une obstruction vasculaire, des anomalies micro vasculaires intra rétiniennes progressives et des infarctus des fibres nerveuses rétiniennes causant des taches d'ouate **(Corcóstegui *et al.*, 2017)**.
- **La rétinopathie proliférante** : Lorsque des néo vaisseaux sont déjà apparus à la surface de la rétine ou de la papille, on parle de rétinopathie proliférante. Ce sont les néo-vaisseaux qui sont responsables des complications pouvant entraîner la cécité : ils peuvent saigner, entrainant une hémorragie à l'intérieur de l'œil (hémorragie intra vitréenne), et/ou se rétracter et provoquer un décollement de la rétine. À un stade ultime de la rétinopathie diabétique proliférante, lorsque l'ischémie rétinienne est très étendue, des néo vaisseaux peuvent même proliférer à la surface de l'iris (rubéole iridienne) et conduire à un glaucome néo vasculaire, particulièrement grave pour l'avenir visuel de l'œil atteint **(Corcóstegui *et al.*, 2017)**.

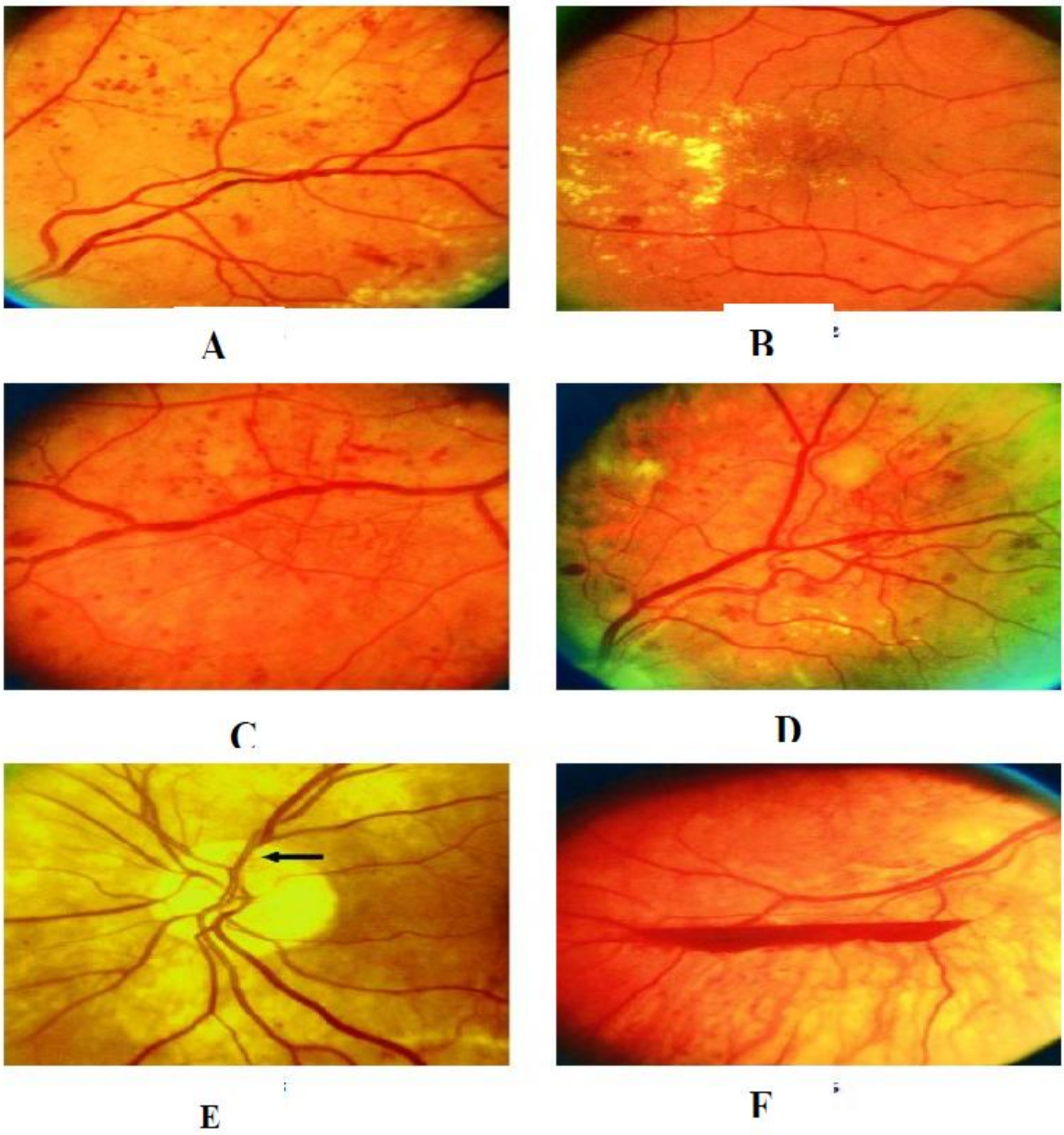


Figure 1.24 Aspect des différents stades de la rétinopathie diabétique au fond d'œil **(Corcóstegui *et al.*, 2017)**. **A** : Les hémorragies et les tache de micro anévrismes. **B** et **C**: Exsudats graves. Œdème maculaire associé, peut être apprécié par biomicroscopie de fond ou avec la stéréophotographie. **D** : Exsudats durs et exsudats mous. **E** : Limite inférieure de la néovascularisation modérée **F** : Hémorragie pré rétinienne.

- **Traitement**

Le traitement de la rétinopathie une fois dépistée repose sur la photo coagulation de la rétine par le laser. Il a été démontré que la photo coagulation réduit la progression vers la cécité de plus de 50% chez les patients présentant la rétinopathie proliférative. La photo coagulation n'est pas indiquée dans la rétinopathie non-proliférante légère ou modérée. Les complications de la thérapie par laser sont des hémorragies vitréales et choroïdes ou des conséquences visuelles des rayonnements mal visées **(HUG, 2020)**.

❖ ***Microangiopathie neurologique (neuropathie diabétique)***

- **Définition**

Elle est considérée comme la complication répandue du diabète dont la plus fréquente est l'atteinte des nerfs du pied exposant au risque de mal perforant plantaire. Elle peut toucher le système nerveux périphérique ou autonome (végétatif). Elle s'exprime de façon très variable selon les nerfs atteints, et peut être symptomatique, provoquant des manifestations gênantes susceptibles d'altérer la qualité de vie **(Pop-Busui *et al.*, 2017)**.

- **Diagnostic**

Le dépistage clinique est simple mais indispensable et doit être effectué au moins une fois par an chez le patient à bas risque et à chaque consultation pour le patient à haut risque. L'examen neurologique est également complété par un test de la sensibilité des membres inférieurs, car les polynévrites sont les plus fréquentes de ces complications : le patient, les yeux fermés, doit dire lorsqu'il sent ou non la stimulation cutanée réalisée avec un petit filament : on parle de test au monofilament **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**.

- **Classification**

On distingue deux catégories (Tableau 1.5) : les neuropathies subcliniques et les neuropathies cliniques, parmi ces dernières, on retrouve :

- **Les neuropathies localisées** incluent : des mono neuropathies telles que le syndrome du canal carpien, la paralysie du nerf périnéal, la paralysie du troisième nerf crânien et d'autres atteintes proximales des nerfs (par exemple amyotrophie diabétique) **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**.
- **La poly-neuropathie** sensorimotrice distale symétrique, manifestation la plus commune de la neuropathie, est une poly neuropathie diffuse à tous les systèmes nerveux périphériques, moteurs, sensoriels et autonomes. Les symptômes les plus généralement rapportés sont les dys-, para-, hypo-, ou hyperesthésies, et la douleur superficielle ou profonde **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**.
- **La neuropathie autonome** incluent l'hypotension orthostatique, les vomissements, la diarrhée, la vessie neurogène, le dysfonctionnement érectile, et des anomalies de la transpiration. Les signes cliniques peuvent être la tachycardie, la gastroparésie, le myosis, et réduction du reflexe photo-moteur **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**.

Tableau 1.5 Classification et stades de la neuropathie diabétique **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**

<table>
<tr><th colspan="3">Classe I : Neuropathie subclinique</th></tr>
<tr><td>Tests diagnostiques électriques anormaux :
1. Diminution des vitesses de conduction nerveuse ;
2. Diminution de l'amplitude musculaire ou des potentiels évoqués.</td><td>Tests sensoriels quantitatifs anormaux :
1. Vibratoire, tactile ;
2. Thermo-algésique ;
3. Autres.</td><td>Troubles des tests de la fonction autonome :
1. Trouble du rythme sinusal ;
2. Trouble de la fonction sudoripare ;
3. Retard du reflexe pupillaire.</td></tr>
<tr><th colspan="3">Classe II : Neuropathie clinique</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">Polyneuropathie sensitivo motrice distale symétrique</td><td>Neuropathie primaire des petites fibres</td></tr>
<tr><td>Neuropathie primaire des grosses fibres</td></tr>
<tr><td>Neuropathie mixte</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="6">Neuropathie autonome</td><td>Fonction pupillaire anormale</td></tr>
<tr><td>Trouble de la fonction sudoripare</td></tr>
<tr><td>Neuropathie autonome génito-urinaire</td></tr>
<tr><td>Neuropathie autonome gastro-urinaire</td></tr>
<tr><td>Neuropathie autonome cardio-urinaire</td></tr>
<tr><td>Malaises hupoglycémiques</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="5">Neuropathie localisée</td><td>Mononeuropathie</td></tr>
<tr><td>Mononeuropathie multiples</td></tr>
<tr><td>Plexopathie</td></tr>
<tr><td>Radiculopathie</td></tr>
<tr><td>Neuropathie crânienne</td></tr>
</table>

- **Traitement et prévention**

Le traitement de la neuropathie diabétique implique un rééquilibre glycémique optimal. Généralement, cela permet de stabiliser l'évolution de la maladie et d'en empêcher l'aggravation. Un traitement de la douleur est adapté à chaque cas, avec des molécules agissant sur les douleurs d'origine nerveuse. Une prise en charge par un kinésithérapeute permet une rééducation si besoin **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**.

L'équilibre glycémique prévient la neuropathie, car celle-ci est fortement corrélée à l'équilibre de la glycémie. Lorsqu'elle est déjà installée, il permet de la stabiliser, voire de la corriger. Il améliore également la conduction nerveuse et la sensibilité **(Kuntzer & Ruiz, 2014)**.

b. Macroangiopathie:

La macroangiopathie concerne les artères de moyen et gros calibre. Elle n'est pas spécifique du diabète, mais ce dernier en est un facteur de risque important. Elle peut toucher les artères coronaires, carotidiennes ou périphériques le plus souvent des membres inférieurs. Elle se caractérise principalement par des lésions athérosclérotiques ou thrombotiques au sein de média et l'intima des artères qui sont associées à des calcifications. Ces lésions entraînent un risque élevé d'accident vasculaire cérébral, qui représente la première cause de mortalité parmi la population diabétique **(Thompson *et al.*, 2013)**.

Parmi les complications macroangiopathiques du diabète, il existe celles les plus connus sous la forme d'artériosclérose et qui englobent essentiellement les maladies cardiovasculaires (MCVs):

- ***Maladie coronarienne:***

Elle est causée par l'accumulation des plaques d'athérome à l'intérieur de la paroi des artères coronaires conduisant à des phénotypes cliniques allant de douleurs thoraciques jusqu'à l'infarctus aigu du myocarde, selon la gravité de la maladie. Elle est considérée comme la principale cause de toutes les mortalités liées aux MCVs **(Roth *et al.*, 2017)**.

- ***Insuffisance cardiaque***

Est définie comme un «syndrome clinique résultant de tout trouble cardiaque structurel ou fonctionnel qui altère la capacité du ventricule à remplir ou à éjecter le sang». En fonction de la capacité systolique ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque peut être divisée en deux catégories : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée et insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite **(Roger *et al.*, 2013)**.

- ***Accident vasculaire cérébral (AVC)***

Selon l'OMS, elle est définie comme «des signes cliniques rapidement développés de perturbation focale (ou globale) de la fonction cérébrale, durant plus de 24 heures ou entraînant la mort, sans autre cause apparente que d'origine vasculaire» **(Aho *et al.*, 1980)**. L'étiologie de cette maladie peut être ischémique (infarctus cérébral) ou hémorragique (hémorragie intracrânienne ou hémorragie sous-arachnoïdienne). À l'échelle mondiale, l'AVC est la deuxième cause de décès après la maladie coronarienne, causant 5,5 millions de décès annuellement **(Lindsay *et al.*, 2019)**.

❖ ***Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)***

Elle est causée par l'athérosclérose des artères des membres inférieurs, entraînant une altération du flux sanguin et éventuellement des symptômes ischémiques dans les membres inférieurs. Cependant, la plupart des patients atteints sont asymptomatiques (diagnostiqués par l'indice tibio-brachial), par rapport aux symptômes atypiques diffus des jambes **(Hirsch *et al.*, 2001)**. Seules les formes les plus sévères de la maladie entraînent une ulcération, une gangrène ou même une amputation. Elle est associée à un risque environ 3 fois plus élevé de mortalité cardiovasculaire **(Fowkes *et al.*, 2008)**.

1.3.6.3 Autres complications

a. Lipodystrophie (lipoatrophie et lipohypertrophie)

La lipoatrophie est actuellement rarement observée avec l'utilisation de l'insuline humaine. Certaines études récentes ont décrit la lipoatrophie chez des patients traités par pompe à insuline lispro et chez des patients traités par la glargine, elle reste toujours un effet secondaire rare **(Swelheim *et al.*, 2012)**.

La lipohypertrophie est une complication fréquente de l'insulinothérapie. Sa fréquence est de 48% chez les patients DT1, elle est associée à un taux élevé d'HbA1c, aux injections nombreuses, à la durée d'action plus longue, mais pas à la longueur d'aiguille. La non-rotation des sites d'injection est un facteur de risque indépendant de la lipohypertrophie. L'insuline peut être absorbée de manière imprévisible au niveau des lipohypertrophies **(Snouffer, 2012)**.

b. Nécrobiose lipoïdique diabétique

Ce sont des lésions rougeâtres hypertrophiques bien limitées évoluant parfois vers l'ulcération centrale, siégeant habituellement dans la région pré-tibiale. L'étiologie est indéterminée. Elle a été associée à des complications micro vasculaires. De nombreux traitements ont été utilisés chez les adultes sans résultat bénéfique : corticoïdes par voie générale ou locale, aspirine, cyclosporine, mycophénolate, bécaplermin, l'excision et la greffe, la chirurgie au laser, la barothérapie à l'oxygène et la photochemothérapie UVA **(Halimi *et al.*, 2014)**.

1.3.6.4 Maladies auto-immunes associées

Parallèlement aux anticorps comme les ICA, les GAD, les IA-2 et les IA-2ß qui sont présents chez la majorité écrasante d'enfants en phase pré- clinique du DT1. Il a été constaté également que d'autres anticorps sont présents chez les enfants DT1 en proportion

plus importante par rapport à la population générale (exemples : anticorps anti-transglutaminases, anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO), anticorps anti-surrénaliens.…). Par ailleurs, des études ont aussi montré que les membres de la famille des enfants DT1 présentent plus d'anticorps des maladies auto-immunes que la population générale **(Nederstigt *et al.*, 2019)**.

a. Maladie cœliaque

L'augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque (MC) dans la population diabétique, tant chez l'adulte que chez l'enfant a été rapporté dans plusieurs études. Cette association varie selon les pays. Dans la plupart des séries anciennes, la MC avait été diagnostiquée dans sa forme typique patente avec diarrhée chronique, ballonnement abdominal, ou à l'occasion du mauvais équilibre du diabète avec de nombreux épisodes d'hypoglycémies parfois profondes **(Nederstigt *et al.*, 2019)**.

Actuellement, dans les études faisant appel au dépistage sérologique systématique, les formes symptomatiques deviennent moins fréquentes laissant place surtout aux formes pauci- ou asymptomatiques. Dans ce cas, il est nécessaire d'instaurer un régime sans gluten afin de s'assurer d'un équilibre glycémique et d'une croissance physiologique normale. Le dépistage de la maladie cœliaque est recommandé lors de la découverte du diabète **(Echchad *et al.*, 2021)**.

b. L'atteinte thyroïdienne

La thyroïdite est une maladie auto immune qui peut être associée au DT1. Dans la majorité des cas (30%) de dysthyroïdies, trois fois plus fréquentes chez les DT1 que dans la population générale **(Oh *et al.*, 2016)**. Il s'agit, entre autres, de la maladie de Basedow ou la thyroïdite d'Hashimoto. Il est important de spécifier qu'une dysthyroïdie complique le contrôle strict des glycémies du diabétique du fait que celle-ci rend instable le taux de glucose sanguin et a une répercussion sur les complications cardiovasculaires du patient **(Oh *et al.*, 2016)**.

❖ *Hypothyroïdie*

L'hypothyroïdie primaire due à la thyroïdite auto-immune est retrouvée chez 4 à 10%, des enfants et adolescents DT1. Les anticorps antithyroïdiens sont présents pendant les premières années du diabète chez 22% d'individus DT1 et prédictifs pour le développement de l'hypothyroïdie clinique **(Shun *et al.*, 2014)**.

Les anticorps anti thyroïde sont plus fréquemment retrouvés chez les filles que chez les garçons DT1. Les signes cliniques peuvent comprendre un goitre indolore, un surpoids, un retard de croissance, une asthénie, une léthargie, une frilosité et une bradycardie. Le contrôle glycémique n'est pas sensiblement affecté. L'hypothyroïdie est confirmée par un taux bas de thyroxine libre et un taux élevé de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). L'hypothyroïdie compensée peut être dépistée chez un individu asymptomatique avec un niveau normal de thyroxine et un taux de TSH discrètement élevé. Le traitement est basé sur l'administration de la L-thyroxine orale [T4] pour normaliser des niveaux de TSH et ceci permet la régression du goitre s'il est présent **(Oh *et al.*, 2016)**.

- ***Hyperthyroïdie***

L'hyperthyroïdie est moins fréquente que l'hypothyroïdie chez les patients DT1. Elle peut être due à la phase d'hyperthyroïdie de la thyroïdite d'Hashimoto. L'hyperthyroïdie devrait être soupçonnée devant la difficulté inexpliquée à maintenir le contrôle glycémique, l'amaigrissement sans anorexie, l'agitation, la tachycardie, le tremblement, les bouffées de chaleur, goitre ou l'exophtalmie. Le traitement est basé sur les antithyroïdiens de synthèse (carbimazole ou le propylthiouracile). Les principaux auto-anticorps anti-thyroïdiens sont les anti-TPO, antithyroglobuline (AATG) et anti-récepteurs de la TSH. Le dépistage de la thyroïdite (TSH et anticorps anti TPO, AATG et anti-récepteurs de la TSH) est recommandé au diagnostic du diabète et, tous les deux ans chez les sujets asymptomatiques **(Talha *et al.*, 2020)**.

c. Vitiligo

Le vitiligo est un désordre pigmentaire acquis caractérisé par une perte de mélanocytes, il en résulte des taches blanches cutanées. C'est un état auto-immun fréquent lié au DT1 et présent chez environ 6% d'enfants diabétiques. Le traitement est difficile et des thérapies multiples ont été essayées avec peu de succès **(Marmouch *et al.*, 2015)**.

d. Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison)

Elle est définie par un déficit de sécrétion de la glande surrénale, dû à une réaction auto-immune. Une sécrétion insuffisante de cortisol est à l'origine d'hypoglycémie plus fréquente et plus sévère, pouvant mener à des comas hypoglycémiques. Le diagnostic est basé sur le test dynamique d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui montre une réponse faible du cortisol. Le traitement à base de glucocorticoïdes est urgent et à vie. Dans certains cas, le traitement doit être complété par des minéralocorticoïdes. Chez les enfants

asymptomatiques avec des anticorps positifs diagnostiqués par dépistage, une ACTH élevée suggère un cortex surrénalien en évolution vers le développement de l'insuffisance surrénalienne primaire **(Dalhoum *et al.*, 2021)**.

1.3.7 Prise en charge du DT1

Depuis longtemps, de multiples tentatives ont été entreprises pour la prévention du diabète dans les populations à risque (soit porteur d'un gène HLA à risque, soit apparenté du premier degré d'un diabétique), mais aussi pour améliorer la fonction des cellules β après le diagnostic du DT1 et favoriser les rémissions cliniques. Au cours de cette période, de nombreux progrès ont été obtenus dans la caractérisation des patients, dans l'étude des biomarqueurs immunologiques et génétiques. Du fait de l'hétérogénéité clinique et immunogénétique des patients porteurs d'un DT1, il n'est pas surprenant d'observer une variabilité dans la réponse clinique aux immunothérapies. Certaines approches apparaissent parfois plus efficaces dans des sous-groupes de patients **(Marchand & Thivolet, 2016)**.

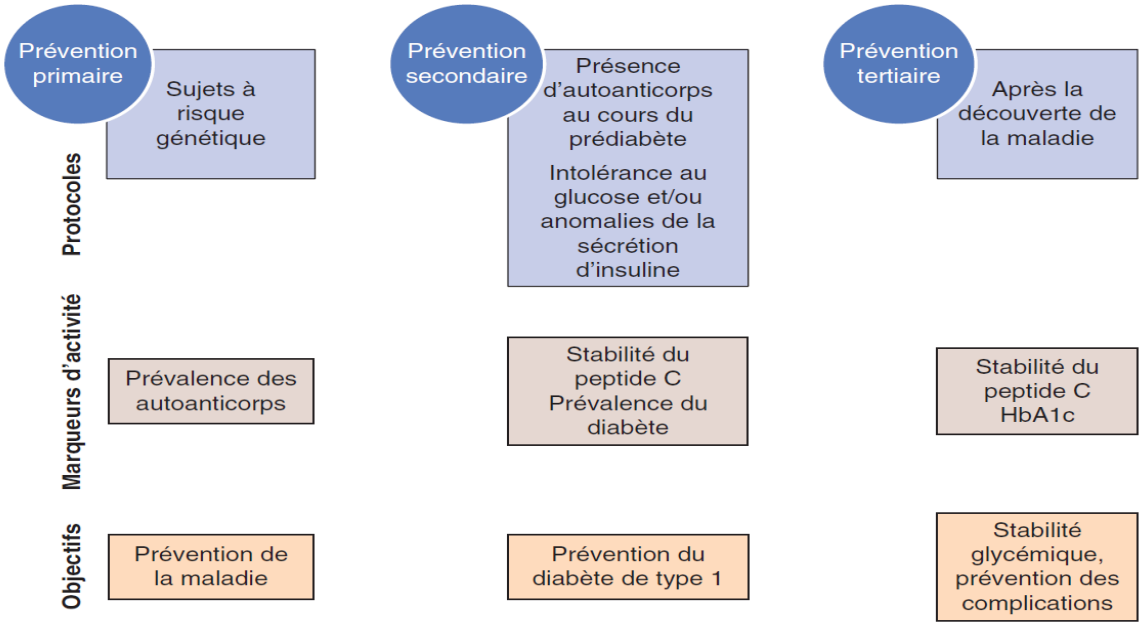


Figure 1.25 Concepts de prévention primaire, secondaire et tertiaire dans le DT1 **(Marchand & Thivolet, 2016)**

1.3.7.1 Protocoles de prévention primaires et secondaires

a. Insuline (voies sous-cutanée et orale)

L'effet de l'administration d'insuline a été évalué dans une très large étude prospective randomisée (Diabetes Prevention Trial-1 [DPT-1]), à partir d'un dépistage effectué chez presque 100 000 apparentés du premier et du second degré de diabétiques de type 1. Cette étude n'a pas retrouvé d'efficacité de l'administration sous-cutanée de

l'insuline pour la prévention du DT1 clinique. Il est possible ainsi d'extrapoler que les effets bénéfiques de l'insulinothérapie au début du DT1 sur la fonction endocrine des cellules bêta et l'augmentation des rémissions sont plus de nature métabolique qu'immunologique. Dans un sous-groupe d'apparentés à plus faible risque, l'administration orale d'insuline ne s'est pas non plus accompagnée d'effets sur l'incidence du diabète. Toutefois, des analyses secondaires ont identifié une efficacité de l'insuline orale dans un sous-groupe de sujets à fort taux d'IAA. Cela donne lieu actuellement à un nouvel essai thérapeutique de prévention dans le cadre du maintien glycémique **(Krischer *et al.*, 2017)**. La discordance entre le modèle de la souris NOD et les études chez l'homme s'explique en partie par un choix de doses dix fois plus faibles et l'absence de témoins immunologiques confirmant l'induction d'une tolérance. Cela pose, plus généralement, la question de l'utilité du modèle murin comme préalable à la validation des stratégies de prévention. L'administration d'insuline par voie nasale a également été testée.

b. Interventions nutritionnelles

- **Hydrolysat de lait de vache :** devant l'apparition très précoce des auto-anticorps chez les apparentés, ainsi que l'observation de la survenue de l'insulite chez la souris NOD après le sevrage et l'introduction des protéines alimentaires, l'hypothèse d'un rôle de facteurs alimentaires comme déterminant et/ou accélérateur de l'auto-immunité a conduit à plusieurs études cliniques, notamment en Finlande. Dans une étude prospective randomisée, menée chez 230 enfants présentant dès la naissance une prédisposition génétique (DQB1*02, *0301, *0302, and *0602/3), l'administration, dans les premiers mois, d'une formule de lait hydrolysé avec un retard d'introduction des protéines de lait de vache de quelques mois, s'est accompagnée, à 10 ans, d'une réduction de l'ordre de 50 % de l'incidence des auto-anticorps spécifiques **(Knip *et al.*, 2010)**.
- **Régime sans gluten :** Selon l'hypothèse que l'exposition précoce au gluten altère l'immunotolérance, le régime sans gluten a été testé en prévention primaire et secondaire. Dans l'étude BABYDIET, 150 enfants allemands avec une histoire familiale de DT1 au premier degré et un génotype HLA à risque ont été randomisés en deux groupes : exposition tardive au gluten (à partir de 12 mois) et exposition standard (6 mois). Cependant, l'étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes sur l'apparition d'auto-anticorps et sur la survenue de diabète **(Hummel *et al.*, 2011)**.

- **Nicotinamide :** L'administration de nicotinamide qui possède des actions anti-oxydantes et prévient le diabète expérimental, n'a pas donné d'efficacité en prévention secondaire chez l'homme. En effet dans l'étude multicentrique internationale European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), 552 enfants apparentés de premier degré à un patient diabétique de type 1 avec anticorps anti-îlots positifs, ont été randomisés entre nicotinamide et placebo pendant cinq ans sans démontrer de différence sur l'incidence de diabète **(Gale *et al.*, 2004)**.

1.3.7.2 Protocoles de prévention tertiaire

a. Ciclosporine

Les premiers essais de prévention tertiaire qui ont prouvé qu'une immunothérapie pouvait retarder la progression du DT1 remontent aux années 1980, avec notamment différentes études impliquant la ciclosporine (anti-lymphocytes T). Cependant, il existait une toxicité néphrologique importante, et le bénéfice du traitement ne perdurait pas après l'arrêt de ce dernier (avec donc seulement une immunosuppression « temporaire », et non pas une immunomodulation). Mais ces études ont ouvert la voie à d'autres essais de prévention tertiaire **(Laporte-Daube, 2013)**.

b. GAD65

Fortement argumentées par des résultats probants chez la souris NOD, les stratégies vaccinales utilisant la GAD65 avec des sels d'aluminium comme adjuvant ont été utilisées chez l'homme dans des études de phase II et de phase III. Les études initiales de phase II chez des patients avec un diabète LADA, ainsi qu'une étude de phase IIb chez des diabétiques de type 1, d'âge compris entre 10 et 18 ans, ont donné des résultats prometteurs, tant sur le plan immunologique avec une réorientation du système immunitaire vers une activité Th2 (réponse immunitaire de type humoral), que métabolique avec des taux plus élevés de peptide C. Cet enthousiasme n'a pas été confirmé par des études récentes de phase II/III, ni dans une étude randomisée de phase III contre placebo avec deux modalités différentes d'administration **(Wherrett *et al.*, 2011)**. Dans cette dernière étude, il n'y avait aucune différence pour la valeur du peptide C à 15 mois, pour la dose d'insuline quotidienne utilisée et sur les valeurs d'HbA1c, alors que le profil immunitaire a été favorablement modifié, avec une baisse de la quantité de cellules Th1/Tc1 (lymphocytes cytotoxiques de type 1, médiateurs de la réponse immunitaire cellulaire) circulantes **(Ludvigsson *et al.*, 2012)**.

c. Peptides de la protéine de choc thermique Hsp60

À la suite des effets protecteurs spectaculaires observés dans les modèles expérimentaux de diabètes auto-immuns, des essais d'administration sous-cutanée de peptides de Hsp60 ont été initiés en prévention tertiaire. De par la fixation de Hsp60 au TLR2 (Toll-like receptor 2, récepteur médiateur de l'immunité innée), les effets protecteurs ont été associés avec une orientation Th2 du système immunitaire et une action anti-inflammatoire. Plusieurs études ont utilisé un variant du peptide p277 dans lequel deux cystéines sont mutées en valine afin d'améliorer la stabilité (DiaPep277®) avec un effet marginal **(Raz *et al.*, 2014)**.

d. Anticorps anti-CD3

Les anticorps anti-CD3 ont permis des rémissions prolongées de DT1 dans des essais chez la souris NOD. Ces anticorps anti-CD3 ciblent les cellules T et induisent chez la souris une immunotolérance.

- **Otelixizumab :** Dans une étude de phase 2 multicentrique randomisée contre placebo et ayant inclus 80 patients à la découverte du diabète, l'otelixizumab (anticorps monoclonal anti-CD3) a été administré six jours de suite. À 48 mois, les besoins en insuline étaient inférieurs dans le groupe expérimental avec un effet plus marqué après 18 ans et chez les sujets ayant une valeur de peptide C initial plus importante **(Keymeulen *et al.*, 2010)**.
- **Teplizumab :** Un autre anticorps anti-CD3 humanisé, a montré une efficacité dans les études de phase 1 et 2 avec une rémission du diabète jusqu'à 18 mois. Une étude multicentrique de phase 3 (étude Protégé) avec différentes doses contre placebo a inclus et randomisé 516 DT1 au début du diabète (âgés de 8 à 35 ans). Cette étude n'a pas montré de différence significative sur le critère de jugement principal (critère composite ; pourcentage de patients avec dose d'insuline inférieure à 0,5 UI/kg par jour et une HbA1c inférieure à 6,5 % à un an) **(Sherry *et al.*, 2011)**.

e. Anticorps anti-CD20

Les anticorps anti-CD20 (rituximab) ciblent les lymphocytes B (entraînant une déplétion sélective de ces derniers) et inhibent donc l'immunité humorale (ils diminuent la présentation efficace médiée par les lymphocytes B et induisent des cellules régulatrices avec un effet protecteur sur les maladies auto-immunes à médiation cellulaire). Une étude de phase 2 chez 87 patients (8 à 40 ans) à la découverte du DT1 a comparé quatre injections de rituximab versus placebo. À un an, il y avait un niveau plus élevé de peptide

C après stimulation et un niveau inférieur d'HbA1c dans le groupe traité par l'anticorps anti-CD20 **(Pescovitz *et al.*, 2009)**.

f. Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques après immunosuppression

Les cellules souches ont des propriétés immunomodulatrices pouvant permettre de restaurer une tolérance vis-à-vis des auto-antigènes. L'immuno-ablation chimique suivie d'une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques s'est accompagnée dans plusieurs essais cliniques d'une augmentation de la fréquence des rémissions, certaines pendant plusieurs années **(D'Addio *et al.*, 2014)**.

1.4 Diabète et le système vasculaire

L'hyperglycémie, par la formation des produits avancés de glycation (AGE) et de l'induction d'un stress oxydant, affecte les yeux (rétinopathie diabétique) par atteinte des vaisseaux et des nerfs, affecte les reins (néphropathie diabétique) en engendrant l'une des complications les plus sérieuses du diabète. L'exposition prolongée à l'hyperglycémie touche également le système nerveux et peut aussi conduire à une dysfonction érectile, à des problèmes digestifs, urinaires et bien d'autres. Bien que la neuropathie soit l'élément principal de ce que l'on nomme le « pied diabétique », celui-ci se manifeste aussi par une diminution de la circulation sanguine due aux vaisseaux sanguins endommagés. Ces deux facteurs augmentent fortement le risque d'ulcération, d'infection et d'amputation **(IDF, 2021)**.

1.4.1 L'impact du DT1 sur l'endothélium vasculaire

L'endothélium a un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire. Cependant, celui-ci voit son fonctionnement perturbé chez les patients diabétiques. De plus, l'hyperglycémie provoque l'augmentation du stress oxydatif, l'augmentation de la production d'AGE et l'installation de l'inflammation de haut grade. Ces éléments influencent aussi l'endothélium du diabétique en participant à sa dysfonction et en le rendant prothrombotique **(Roberts & Porter, 2013)**.

L'hyperglycémie est établie comme un facteur de risque bien connu de l'athérosclérose, car elle entraîne une altération du tissu vasculaire au niveau cellulaire (dysfonctionnement des cellules endothéliales). Dans le DT1, ces altérations sont causées par une glycosylation non-enzymatique (protéique et lipidique). Cette glycosylation peut provoquer un dysfonctionnement des protéines et des lipides en obstruant l'activité enzymatique et la reconnaissance des récepteurs. De plus, les protéines glycosylées étaient

associées à un récepteur spécifique de cellules liées au processus athéroscléreux, tels que les macrophages dérivés des monocytes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Leur interaction peut augmenter la production de stress oxydatif ainsi que les réponses pro-inflammatoires qui favorisent le développement athéroscléreux **(Domingueti *et al.*, 2016)**.

1.4.1.1 Complications liées aux DT1 et risque d'athérosclérose

a. Effet de l'acidocétose diabétique sur le système cardiovasculaire

Il a été signalé que l'acidocétose peut être associée de manière indépendante au risque cardiovasculaire chez les patients atteints de DT1 en l'absence d'antécédents ou de susceptibilité connue à une pathologie cardiovasculaire **(Kanikarla-Marie *et al.*, 2016)**.

Une association a été signalée entre les taux de corps cétoniques et l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients diabétiques de type 1, et cette augmentation des corps cétoniques serait proportionnel au degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque congestive **(Selvaraj *et al.*, 2020)**.

Une étude menée par Kaefer *et al.* (2019) met l'accent sur l'augmentation de la troponine décrit chez les patients atteints d'acidocétose diabétique et correspond soit à une pathologie coronaire préexistante démasquée par un stress métabolique, soit à la toxicité de l'acidose, de la carence en insuline ou de la présence d'acides gras libres sur le myocyte **(Kaefer *et al.*, 2019)**.

b. Effet de la néphropathie diabétique sur le système cardiovasculaire

La néphropathie diabétique est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCVs). Tout d'abord, Shoji *et al.* (2001) ont rapporté que les patients diabétiques atteints d'une néphropathie sont caractérisé par un profile athérogénique, et que l'insuffisance rénale (caractérisée par une microalbuminurie ou macroalbuminurie) a un impact négatif sur les valeurs de l'IDL, LDL-C, et du HDL-C **(Shoji *et al.*, 2001)**.

Selon l'étude DCCT/EDIC, par rapport aux personnes atteintes de DT1 qui ont un taux d'excrétion urinaire d'albumine (TEUA) normal, la microalbuminurie est associée à un risque presque 2 fois plus élevé de toutes MCVs et la macroalbuminurie est associée à un risque 2 à 3 fois plus élevé **(DCCT/EDIC, 2016)**.

Dans l'étude FinnDiane, les personnes atteintes de DT1 ont été comparées à un groupe témoin (non-diabétique) et les résultats ont montré que la microalbuminurie était

associée à un risque 6 fois plus élevé de maladie coronarienne, la macroalbuminurie était associée à un risque 13 fois plus élevé et l'insuffisance rénale diabétique était associée à un risque jusqu'à 27 fois plus élevé **(Harjutsalo *et al.*, 2018)**.

De même manière, de Boer *et al.* (2016) ont déduit que le risque d'AVC augmentait avec la progression de l'insuffisance rénale diabétique ainsi que le risque de MCV semble rester élevé même après le rétablissement d'une microalbuminurie **(de Boer *et al.*, 2016)**.

c. Effet de la rétinopathie diabétique sur le système cardiovasculaire

La rétinopathie diabétique est également un facteur de risque pour le développement des MCVs. Carbonell *et al.* (2018) ont montré que la sévérité de la rétinopathie diabétique est associée au risque d'athérosclérose plus élevée dans les artères carotides, d'AVC et de mortalité cardiovasculaire **(Carbonell *et al.*, 2018)**.

D'après une étude rétrospective de cohorte sur une période de 13 ans, les deux types de rétinopathie diabétique (non-proliférative et proliférative) étaient associés à un risque accru de MCV, bien que l'association ne soit pas indépendante mais largement expliquée par les facteurs de risque traditionnels de MCV **(Hsu *et al.*, 2021)**.

De plus, un rapport récent de l'étude FinnDiane était établi par Barlovic *et al.* (2018) qui ont rapporté, que la rétinopathie diabétique sévère est associée à un risque élevé de 50 % de toute MCV ou coronarienne et à un risque allant jusqu'à 90 % de maladie artérielle périphérique **(Barlovic *et al.*, 2018)**.

d. Effet de la neuropathie diabétique sur le système cardiovasculaire

La neuropathie diabétique est associée à une mortalité globale plus élevée et à un risque accru de plusieurs complications cardiovasculaires telles que la neuropathie autonome cardiaque, le dysfonctionnement ventriculaire gauche, l'ischémie myocardique silencieuse, l'infarctus du myocarde et peut-être même l'AVC **(Vinik *et al.*, 2018)**. Elle peut être asymptomatique caractérisée par la maladie artérielle périphérique (MAP) infraclinique et peut parfois être identifiée de manière non-invasive par le calcul des rapports de la pression artérielle (PA) des membres inférieurs et supérieurs (ex: indice de cheville-bras ou Ankle Brachial Index «ABI»), bien que l'artériosclérose interfère, par calcification artérielle et par échographie **(Jenkins *et al.*, 2019)**.

Dans une étude transversale portant sur 289 patients atteints de DT1 et présentent des formes asymptomatiques de neuropathie diabétique (avec des pouls des jambes

normaux), des valeurs anormaux d'ABI allant jusqu'à 0,9 ou plus de 1,2 ont été détectés dans 6 et 26% des cas, respectivement. Ceux qui présentaient une ABI anormale ont été évalués par l'indice orteil-brachial et l'échographie pour évaluer la MAP infraclinique et/ou les plaques carotidiennes, avec une prévalence de 12,8% de MAP asymptomatique. Parmi les personnes atteintes de MAP, 4,8 % avaient également une maladie carotidienne ; par conséquent, en utilisant le test ABI, on peut s'attendre à dépister trois patients asymptomatiques atteints de DT1 pour en identifier un avec une MAP infraclinique et sept patients pour en détecter un avec une maladie carotidienne **(Nattero-Chavez *et al.*, 2019)**.

De même, Miller *et al.* (2018) ont examiné les corrélations entre un ABI anormal (supérieur à 1,30 ou une différence de pression cheville-bras «ABD» supérieure à 75 mmHg) et la calcification artérielle médiale des membres inférieurs (avec un aspect typique de « trajet de tramway ») et ils ont trouvé que chez 185 adultes atteints de DT1 (âge moyen et durée de DT1 de 32 et 23 ans, respectivement), 57 % des cas présentent une calcification, et seulement 8 % avaient un ABI élevé par rapport à 8 % qui avaient un ABD supérieur à 75 mmHg. Par conséquent, les adultes atteints de DT1 avec un ABI plus de 1,30 ou un ABD plus de 50 mmHg sont très susceptibles d'avoir une calcification artérielle ce qui facilite l'apparition et le développement de la maladie athéroscléreuse **(Miller *et al.*, 2018)**.

Le DT1 est donc très étroitement lié à la pathologie de l'athérosclérose, que nous allons décrire dans le chapitre suivant.

Chapitre 2 : Athérosclérose

2.1 Généralités sur les artères 62

2.2 L'athérosclérose..... 64

2.3 L'athérosclérose une pathologie immuno-inflammatoire 93

2.1 Généralités sur les artères

Ce sont de gros vaisseaux qui, partant du cœur, se ramifient pour devenir des artérioles. Ils distribuent le sang éjecté du ventricule gauche vers les différents organes et tissus. Les artères qui partent du cœur sont les plus grosses, élastiques ou conductrices telles l'aorte et ses ramifications. Ces artères ont une faible résistance car elles doivent être en mesure de se dilater pour supporter les changements continuels de pression engendrés par les battements cardiaques. Les grosses artères donnent naissance à des artères musculaires ou distributrices dont le diamètre va du petit doigt à celui d'une mine de crayon, qui apportent le sang aux organes et ont un rôle plus actif dans la vasoconstriction que les premières, mais en étant moins extensibles **(Anidjar, 2011)**.

Ainsi, une estimation du rétrécissement de la section de l'artère permettra de détecter des maladies telles que l'athérosclérose.

2.1.1 Structure histologique

2.1.1.1 Tuniques de la paroi artérielle normale

Une artère est constituée de trois tuniques : la plus externe est l'adventice, puis la média et enfin l'intima, chacune séparé des autres par les limitantes externe et interne du média et de l'intima, respectivement (figure 2.1).

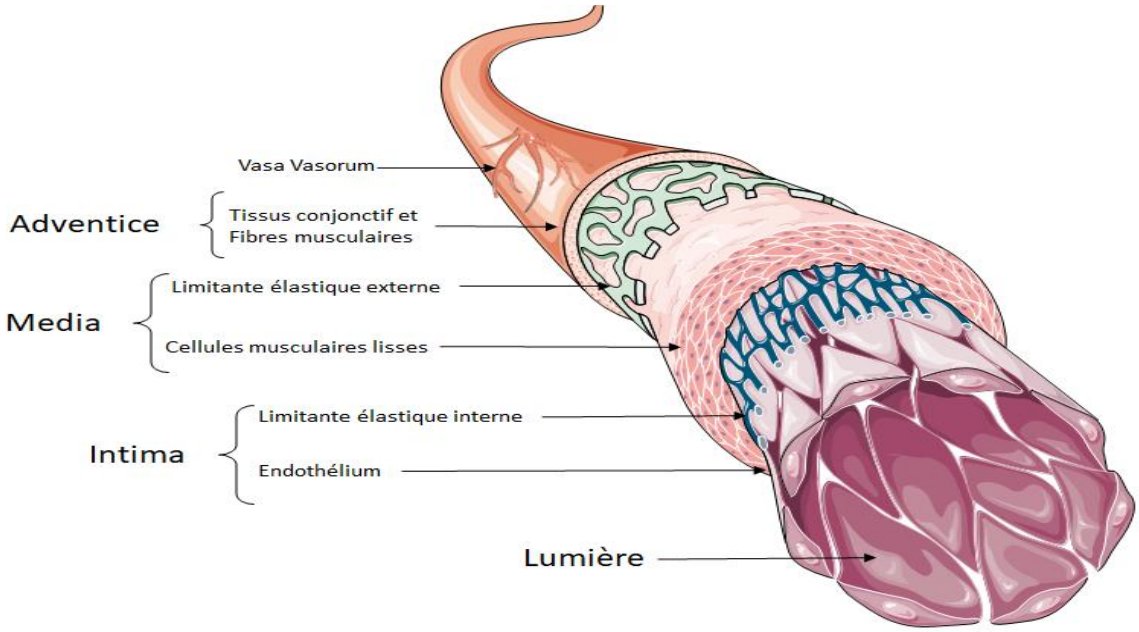


Figure 2.1 Organisation de la structure d'une artère **(Servier Medical Art, 2013).** Elle est composé de trois feuillets, de la lumière vers l'extérieur du vaisseau : l'intima qui sert de barrière entre le tissu et la circulation sanguin, la média qui a un rôle contractile et participe à la contention, et l'adventice qui a un rôle de soutien. La composition de ces trois feuillets dépend de la fonction de l'artère (artères élastiques avec beaucoup de lames élastiques dans la média, artères musculaires avec beaucoup de cellules musculaires lisses et peu de lames élastiques par exemple).

- **Intima (tunique interne) :** C'est la tunique la plus fine, transparente, à peine visible en microscopie optique, constituée par une monocouche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale et possédant un noyau rond ou ovale caractéristique. La couche endothéliale forme un revêtement pavimenteux continu composé de cellules endothéliales aplaties, jointives grâce à des jonctions serrées en forme de losange, et dont le grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement sanguin. C'est la couche sous-endothéliale qui est le site préférentiel du développement des lésions athérosclérotiques. Le tissu conjonctif où se forme la plaque d'athérome contient des fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes (en particulier des héparane-sulfates), du glycogène, de l'élastine et de la laminine ; ainsi qu'un grand nombre de cellules du système immunitaire. La frontière entre intima et media est définie par une lame élastique, particulièrement bien marquée, très épaisse dans les artères de type musculaire : *la limitante élastique interne* **(Stary *et al.*, 1992)**.
- **Media (tunique moyenne) :** C'est la tunique la plus épaisse qui présente des variantes définissant les artères élastiques et les artères musculaires (les fibres élastiques sont nombreuses dans toute la media des artères élastiques qui près du cœur supportent de fortes pressions sanguines – aorte, troncs brachio-céphaliques, carotides primitives, sous-clavières, etc.). Qu'elle soit élastique ou musculaire, la media est constituée d'un seul type cellulaire : la cellule musculaire lisse vasculaire, entourée de macromolécules de la matrice extracellulaire. L'organisation des cellules musculaires lisses est ordonnée sous forme d'unités lamellaires, centrées par une cellule musculaire lisse vasculaire elle-même entourée d'un feutrage de macromolécules matricielles, en particulier les collagènes fibrillaires et limitée de part et d'autre par des fibres élastiques. Ces unités structurelles s'empilent en couches concentriques avec le grand axe de la cellule musculaire lisse perpendiculaire au flux sanguin. La cellule musculaire lisse vasculaire est de type contractile, elle est caractérisée par un cytoplasme chargé de myofilaments **(Cardenas, 2017)**.
- **L'adventice (tunique externe) :** C'est la tunique la plus externe de la paroi artérielle, située entre la media et graisse péri-artérielle. Elle est constituée de collagènes fibrillaires associés parfois à des amas de cellules musculaires lisses. Elle est irriguée et innervée par des les nerfs et les microvaisseaux appelés « vasa

vasorum » (les vaisseaux des vaisseaux). Physiologiquement, les vasa vasorum ne pénètrent pas dans la média (sauf dans le cas de l'artère thoracique). Dans les états pathologiques, on observe constamment une pénétration des vasa vasorum dans la média et l'intima pathologique élargie (vascularisation de la plaque d'athérosclérose) **(André *et al.*, 2008)**.

2.1.1.2 Matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) fournit à la paroi vasculaire sa structure de soutien et ses propriétés d'élasticité et de résistance à l'étirement. Ces dernières sont liées à l'organisation des lames élastiques et des fibres de collagène, à la contractilité des cellules musculaires lisses et à l'interaction entre ces cellules et le réseau constitué par la MEC. Les cellules musculaires lisses contractiles sont responsables du tonus musculaire permanent la vasoconstriction et de la vasorelaxation, mais c'est surtout l'agencement de ces composants matriciels qui détermine les paramètres mécaniques des tissus vasculaires. La composition du MEC évolue le long des axes artériels (gros troncs artériels, artères, artérioles). Elle change également au cours du développement, lors du vieillissement ou au cours de pathologies vasculaires **(Jacob *et al.*, 2001)**.

2.2 L'athérosclérose

2.2.1 Définition

L'athérosclérose, cause principale des angiopathies diabétiques, est considérée comme une maladie liée au style de vie moderne (alimentation riche, sédentarité). Alors que l'espérance de vie a doublé dans les pays développés ses deux derniers siècles, grâce notamment à la maîtrise des maladies infectieuses, l'athérosclérose y est devenue la première cause de mortalité. Pourtant, cette pathologie existe depuis plus de 4000 ans **(Thompson *et al.*, 2013)**.

Elle est définie comme un processus pathologique immuno-inflammatoire des artères à localisation intimale, caractérisé par une association de divers remaniements de la tunique intermédiaire des artères de gros et moyen calibre. C'est une accumulation localisée de lipides, de cellules inflammatoires, de matrice extracellulaire et éventuellement d'une thrombose, qui sera accompagnée d'une modification qualitative du média artériel. L'agent d'agression entrainant la réaction inflammatoire est le cholestérol. C'est le lipide principalement impliqué dans cette pathologie, mais il faut aussi signaler

qu'il est tout de même indispensable pour la synthèse des membranes cellulaires **(Lafon, 2012)**.

2.2.2 Épidémiologie

Dans les pays développés, les pathologies liées à l'athérosclérose constituent la première cause de morbi-mortalité. Les taux les plus élevés sont situés en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, cela est lié à une augmentation de la sédentarité et à des comportements alimentaires déséquilibrés, mais de nos jours, c'est devenu un enjeu de santé publique mondiale **(Boustani, 2017)**.

À noter qu'aux États-Unis et en Europe de l'Ouest, les complications de l'athérosclérose ont diminué de 30% ces trente dernières années à la fois grâce aux progrès de la prévention des facteurs de risque et aux progrès des thérapeutiques à la fois médicamenteuses et interventionnelles **(Mozaffarian *et al.*, 2015)**.

Le nombre total des MCVs à l'échelle mondial a presque doublé, passant de 271 millions en 1990 à 523 millions en 2019, et le nombre de décès par MCV a régulièrement augmenté, allant de 12,1 millions en 1990 à 18,6 millions en 2019 **(Song *et al.*, 2020)**.

En Algérie, environ 26,1% des décès sont liés aux pathologies du cœur, se positionnant ainsi comme première cause de mortalité **(Le quotidien d'Oran, 2014)**.

2.2.3 Classification

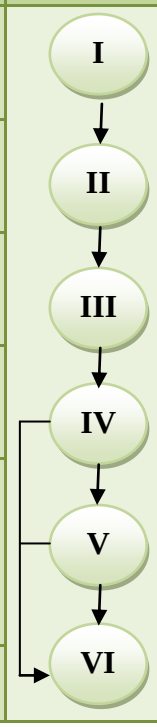
Une classification détaillée des différents stades de l'athérosclérose a été proposée par Stary **(Stary *et al.*, 1995)** et l' « American Heart Association » qui propose une division des évènements pathologiques en six stades de gravité croissante en 1995, puis en huit stades en 2000 **(Stary, 2000)**. Cette classification suggère que les lésions évoluent avec l'âge du sujet en passant successivement d'un type lésionnel au type supérieur. La description anatomopathologique moderne de l'athérosclérose retient 3 stades évolutifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la lésion compliquée (tableau 2.1) **(Sakakura *et al.*, 2013)**.

- La première lésion initiale correspond à ce que l'on appelle la strie lipidique (type I à III dans la classification de Stary). Ce sont des lésions précoces et fréquentes : on peut les rencontrer dès l'enfance et ne sont pas associées à des manifestations cliniques. Ces lésions apparaissent comme des surélévations linéaires, parallèles au flux sanguin et de couleur jaune beurre qui font légèrement saillie dans la lumière

artérielle. Dans le premier stade, des macrophages isolés dans la couche sous-endothéliale accumulent dans leur cytoplasme des lipides et forment ce que l'on appelle des macrophages spumeux. Dans un second temps, les macrophages spumeux se groupent en petits amas dans la couche sous-endothéliale de l'intima où ils forment les stries lipidiques. Dans la phase III, des lipides extracellulaires s'accumulent en faible quantité à côté des macrophages spumeux. Ces stries lipidiques peuvent alors régresser ou évoluer vers la formation de la plaque fibreuse.

- La plaque fibro-lipidique est de taille variable, jaunâtre, elle fait saillie dans la lumière de l'artère. Sa section montre un noyau central lipidique entouré d'une enveloppe fibreuse (type IV et V dans la classification de Stary). Le centre lipidique est un mélange de cellules spumeuses, de débris cellulaires, de lipides extracellulaires et de cristaux de cholestérol aussi appelé noyau nécrotique. La chape fibreuse est constituée de cellules musculaires lisses, d'une matrice riche en collagène fibrillaire et en glycoprotéines. Ces lésions sont également infiltrées de lymphocytes T, de cellules dendritiques, de macrophages et de mastocytes.
- Le stade le plus évolué est la lésion compliquée (type VI dans la classification de Stary). Ce terme désigne des lésions qui présentent des modifications ou remaniements supplémentaires tels qu'hémorragie, thrombose, ulcération ou dépôts calcaires. La rupture de la plaque s'effectue généralement à l'endroit où la chape fibreuse est la plus fine, pauvre en fibres de collagène et en cellules musculaires lisses et où les cellules immunitaires sont les plus nombreuses avec un large noyau nécrotique **(Silvestre-Roig *et al.*, 2014)**. Ces cellules immunitaires induisent une inflammation locale par production de facteurs pro-inflammatoires et d'enzymes protéolytiques. Les lésions compliquées surviennent habituellement après 40 ans et peuvent se traduire par des manifestations cliniques « bruyantes » et potentiellement mortelles.

Tableau 2.1 Séquence d'évolution des lésions athéroscléroses de type I à VI selon la classification de Stary **(Stary *et al.*, 1995)**

Nomenclature et type histologique	Stades de progression	Principale mécanisme de croissance	Date de début	Corrélation clinique
Type I : Lésion initiale (macrophage spumeux isolé)		Croissance de lésion par l'accumulation lipidique	Dès 10 ans	Asymptomatique
Type II : Strie lipidique (plusieurs couches de cellules spumeuses)				
Type III : Intermédiaire Type II et accumulation de lipides extracellulaires			Dès 30 ans	
Type IV : Plaque d'athérome (formation d'un centre lipidique)				Asymptomatique ou symptomatique
Type V : Plaque fibro-lipidique avec ou sans calcifications (noyau nécrotique)		Augmentation du collagène et des cellules musculaires lisses	Dès 40 ans	
Type VI : Lésion compliquées		Thrombose Hématome		

2.2.4 Diagnostic

Avant la survenue d'évènements graves tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ou l'infarctus du myocarde, le développement de plaques athéromateuses est un processus silencieux (asymptomatique) et qui ne présente pas ou peu de signes précurseurs. Ceci rend donc le diagnostic et la prévention primaire relativement compliqués. Néanmoins, il existe une large panoplie d'examens diagnostics permettant de confirmer la présence d'athérosclérose **(Inserm, 2019)**.

La première indication du médecin traitant est un examen biologique annuel par une prise de sang. Cet examen permet de mesurer et de contrôler la concentration des lipides (dosages de LDL-c, triglycérides, cholestérol total, HDL-c) et des glucides (dosage du glucose). Des niveaux en dehors des normes peuvent être le signe de facteurs de risque (dyslipidémies) de l'athérosclérose, entraînant la prescription d'examens complémentaires. Ainsi, dans le cas où le patient présente plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (Tableau 2.2) et d'antécédents familiaux (infarctus du myocarde, mort subite ou AVC chez un parent proche masculin avant 55 ans ou chez un parent proche féminin avant 65 ans) le

médecin traitant va prescrire des examens afin de rechercher la présence de plaques d'athérosclérose dans l'ensemble du territoire vasculaire, notamment par l'intermédiaire d'un échodoppler **(Thanassoulis & Afshar, 2019)**.

L'échodoppler est un examen permettant l'exploration du réseau vasculaire. Il associe l'échographie qui permet de visualiser les vaisseaux d'intérêt, et la fonction « doppler » qui permet d'observer l'écoulement du sang ainsi que son caractère (homogène ou turbulent). C'est un examen de base de la fonction cardio-vasculaire qui est simple, non-invasif et indolore. Néanmoins, en cas de présence d'un seul facteur de risque cardiovasculaire, la pratique de l'échodoppler n'est pas systématique **(Service d'angiologie, 2018)**.

Les examens servant au diagnostic diffèrent en cas de suspicion d'athérosclérose coronarienne ou carotidienne. En effet, en cas d'athérosclérose coronarienne, et ainsi de risque d'infarctus du myocarde ou mort subite, le médecin pourra faire pratiquer une électrocardiographie (ECG), ou alors un test d'effort. Ces trois examens vont permettre au praticien d'évaluer le rythme cardiaque du patient au repos et à l'effort, et ainsi facilement détecter une potentielle anomalie sinusale. Au contraire, en cas d'atteinte carotidienne, le médecin pourra faire pratiquer un échodoppler (comme vu précédemment) des artères carotidiennes et des artères du cou et du cerveau accessibles à l'échographie, ainsi qu'un ECG afin de détecter une anomalie sinusale à l'origine d'une potentielle embolie **(Life Sciences, 2019)**.

Le scanner, ou tomodensitométrie (TDM) est une technique d'imagerie médicale qui utilise les rayons X afin de réaliser des images en coupe de tissus ou d'organes reconstruites par traitement informatique. Pour améliorer la qualité des images, un produit de contraste iodé peut être injecté au patient en amont du scanner. L'angioscanner correspond à un scanner des vaisseaux sanguins (veines ou artères). C'est l'examen majeur dans la prise en charge de maladie des artères, avant la chirurgie **(Life Sciences, 2019)**.

Néanmoins, l'IRM (et l'angio-IRM) devient de plus en plus fréquente dans le diagnostic et la prise de décision chirurgicale. L'IRM est une autre technique d'imagerie médicale impliquant l'interaction entre un champ magnétique et les atomes d'hydrogène de l'organisme du patient. Brièvement, l'IRM est composée d'un aimant très puissant qui en envoyant des ondes, fait vibrer les noyaux atomiques d'hydrogène des différents tissus de l'organisme du patient. En revenant à leur état de stabilité (ou d'équilibre), les noyaux

d'hydrogène vont envoyer un signal dans une antenne réceptrice de l'IRM et ainsi créer les images de l'organisme. De même que l'échodoppler et le scanner, l'IRM est un examen non-invasif et indolore, et ne présente pas de risque pour la santé du patient. Dans le cas du diagnostic de l'athérosclérose, l'IRM va permettre de définir, plus précisément que l'angioscanner, la localisation de la plaque, sa composition et son état de stabilité. En effet, à l'heure actuelle, l'IRM apparaît comme étant la technique d'imagerie la plus efficace pour détecter les facteurs d'instabilité de la plaque d'athérosclérose, et préciser la décision chirurgicale **(Paraskevas, 2017)**.

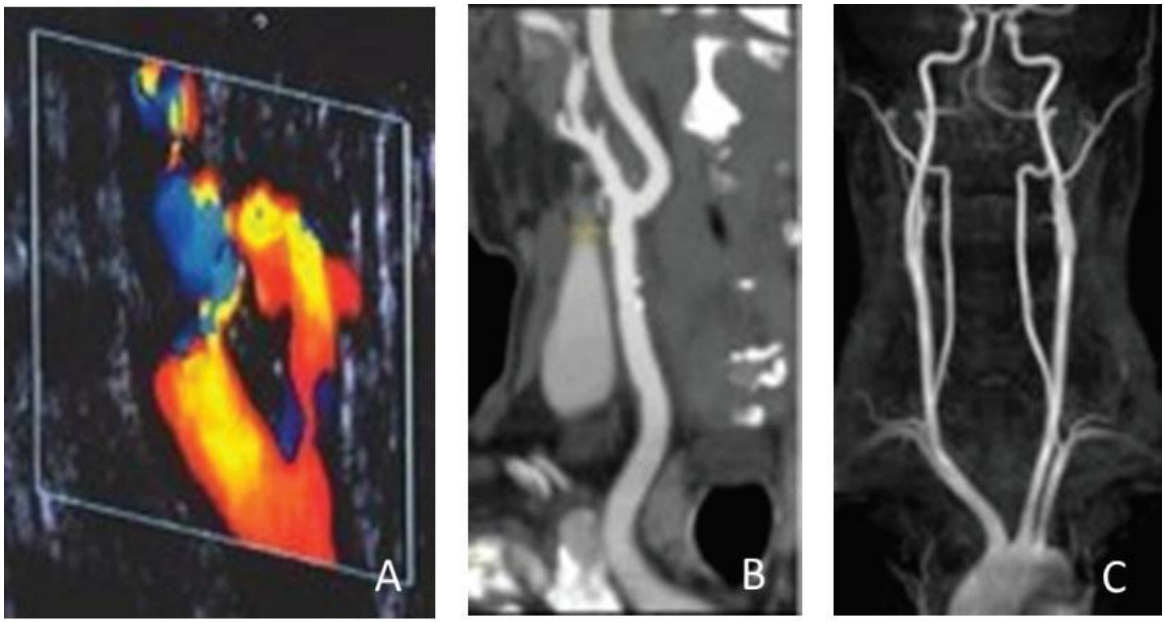


Figure 2.2 Exemple d'images d'échodoppler (A), d'angioscanner (B), et d'angio-IRM (C) carotidiens **(Paraskevas, 2017)**.

2.2.5 Etiologie

Les facteurs de risque de l'athérome ont été déterminés à partir de l'observation de populations, en recherchant les éléments prédictifs de la survenue de maladies liées à l'athérome.

La démarche diagnostique n'est généralement envisagée que lorsque les premiers symptômes se manifestent. L'interrogatoire est indispensable pour identifier les facteurs de risque d'athérosclérose. Certains d'entre eux ne sont pas modifiables comme le sexe, l'âge et les facteurs héréditaires (cardiopathie, dyslipidémies héréditaires). L'athérome survient plus tardivement chez la femme que chez l'homme en moyenne 8 à 10 ans après la ménopause. La fréquence est égalisée dans les deux sexes à partir de 65 ans **(Inserm, 2019)**.

Les facteurs de risque modifiables incluent l'hyperlipidémie (souvent liée aux habitudes alimentaires), la consommation d'alcool, tabagisme, l'hypertension artérielle, diabète et hyperglycémie, l'inactivité physique, et l'obésité viscérale **(Thanassoulis & Afshar, 2019)**.

Tableau 2.2 Définition des principaux facteurs de risque athérosclérotiques **(Inserm, 2019)**.

Facteurs de risque	Caractéristiques
Age	Hommes > 50 ans ; Femmes > 60 ans
Diabète	Glucose à jeun > 1,1 g/L
Hypertension artérielle	> 130/85 mm Hg
Tabagisme	Quotidien ou sevrage <3 ans
Obésité	IMC > 30 kg/cm²
Dyslipidémie	LDL-c > 1,60 g/L et HDL-c < 0,40 g/L
Sédentarité	Comportement sédentaire > 8h/jour

HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IMC: *Indice de masse corporelle.* LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. mm Hg: *Millimètre de mercure.*

2.2.6 Physiologie

2.2.6.1 Corps lipidiques

Les lipides jouent un rôle central dans la pathogenèse de la plaque d'athérosclérose mais les mécanismes impliqués ne sont pas encore bien élucidés. Les données montrent une forte corrélation entre les niveaux plasmatiques de lipide et le risque cardiovasculaire.

a. Cholestérol

Le cholestérol total (CT) joue un rôle majeur en tant que constituant des membranes cellulaires ainsi que dans la synthèse des acides biliaires et dans une moindre mesure des hormones stéroïdes au niveau des glandes surrénales ainsi que de la vitamine D. Mais c'est aussi le principal lipide impliqué dans la formation de la plaque d'athérome, son taux sanguin doit donc être contrôlé. La cholestérolémie sera régulée par trois facteurs : les apports, l'élimination et son transport par les lipoprotéines **(Huff *et al.*, 2020)**.

Les besoins en CT sont fixes, environ 1,5g par jour, ils sont à 80% couverts par la biosynthèse et à 20% par l'alimentation. Le CT possède donc deux origines : exogène par l'alimentation et endogène par la biosynthèse. Son taux chez l'adulte doit être compris entre 4.1 et 5.2mmol/L soit 1.6 et 2g/L **(Cox & García-Palmieri, 1990)**.

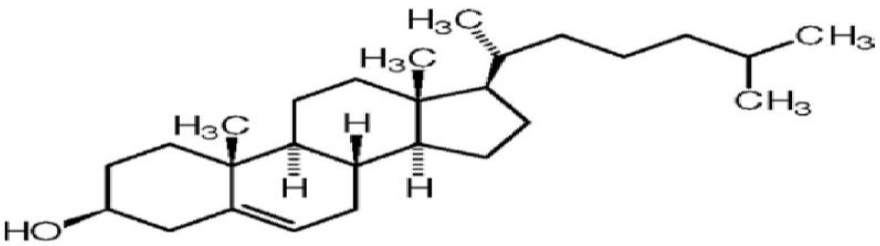


Figure 2.3 Structure chimique du cholestérol **(NCBI, 2020)**

b. Triglycérides

Les triglycérides (TG) sont constitués d'une molécule de glycérol estérifié par trois acides gras. Les TG existent dans le tissu adipeux et le sérum sanguin et sont synthétisés dans les entérocytes avec l'Apo-B48 de l'intestin grêle à partir des corps gras alimentaires digérés d'origine exogène. Les TG possèdent deux origines : exogène par l'alimentation et endogène par la biosynthèse. Ils sont transportés par diverses lipoprotéines en fonction de leur origine. Ils permettent la production indirecte d'ATP (source d'énergie) via l'hélice de LYNEN, c'est la Béta-oxydation mais ils peuvent également être stockés dans les adipocytes des tissus périphériques. Le taux de TG doit être compris entre 0.4 et 1.7mmol/L soit 0.35 et 1.5g/L **(Aussel, 2015)**.

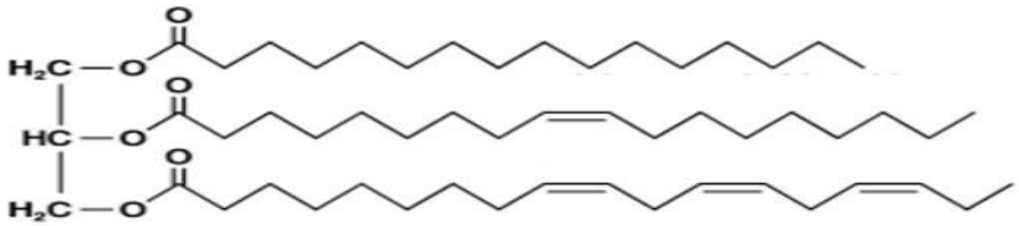


Figure 2.4 Structure chimique du triglycéride **(Aquaportail, 2018)**

c. Les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des macromolécules de taille et de composition variées. Elles sont constituées d'un corps lipidique hydrophobe composé de triglycérides et d'esters du cholestérol, enveloppé d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol non estérifié. La cohésion de ce complexe lipidique est assurée par des apolipoprotéines (Apo) spécifiques qui déterminent le devenir de la lipoprotéine. Leur différence de densité a initialement permis leur isolement par ultracentrifugation. On distingue les différents types de lipoprotéines grâce à: leur densité, leur taille, le type d'apoprotéines portées et la composition en cholestérol ou triglycérides **(Saarinen *et al.*, 2017)**.

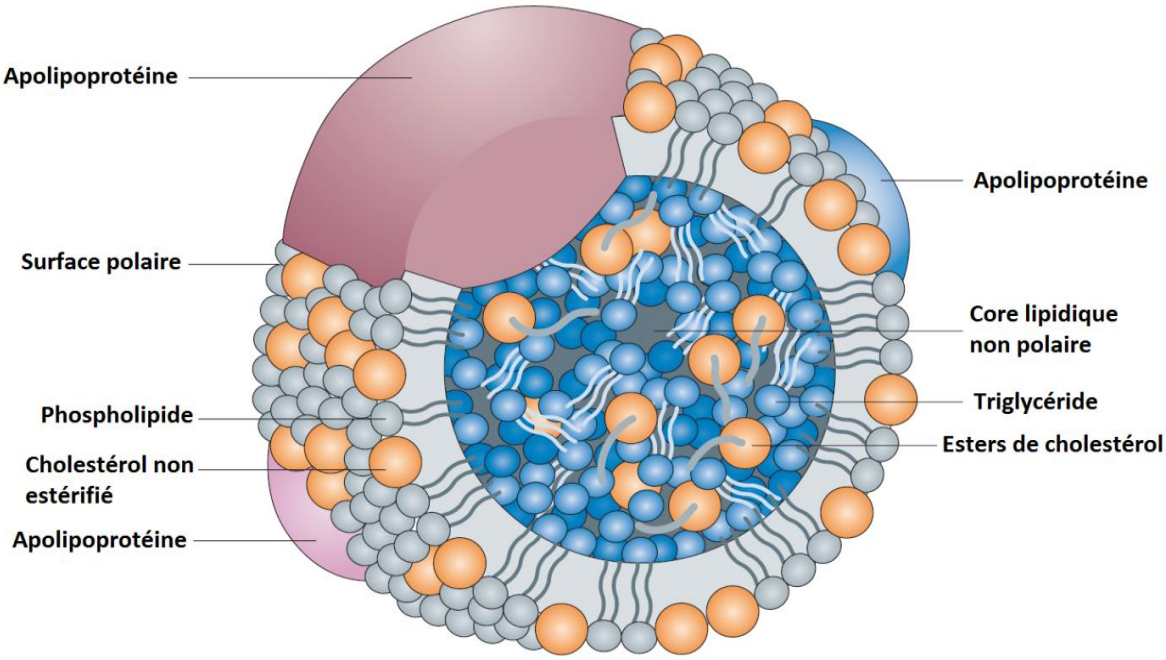


Figure 2.5 Structure générale d'une lipoprotéine **(Wasan *et al.*, 2008)**. Le noyau non polaire est composé principalement de triglycérides et d'esters de cholestérol. La surface polaire est constituée d'une monocouche de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines.

Ainsi, les principales lipoprotéines sont classées par ordre de densité croissante : les chylomicrons, les lipoprotéines de très faible densité ou VLDL-c (*very low density lipoprotein*), les lipoprotéines de densité intermédiaire ou IDL-c (*intermediate density lipoprotein*), les lipoprotéines de faible densité ou LDL-c (*low density lipoprotein*) et les lipoprotéines de haute densité ou HDL-c (*high density lipoprotein*) (Figure 2.6).

Figure 2.6 Différents types de lipoprotéines **(Aussel, 2015)**. HDL-c: *Lipoprotéines de haute densité.* IDL-c: *Intermediate density lipoprotein.* LDL-c: *Lipoprotéines de faible densité.* VLDL-c: *Very low density lipoprotein.*

Les apoprotéines permettent de maintenir l'intégrité structurelle de la particule, mais aussi la reconnaissance par les enzymes et les cellules impliquées dans le métabolisme. On dénombre cinq types d'apoprotéines A, B, C, D et E avec plusieurs sous-types. Il y a cinq catégories de lipoprotéines : chylomicrons, VLDL-c, IDL-c, LDL-c et HDL-c (Tableau 2.3):

Tableau 2.3 Résumé des caractéristiques des lipoprotéines **(Wasan *et al.*, 2008)**. CT: *Cholestérol total.* HDL-c: *Lipoprotéines de haute densité*. IDL-c: *Intermediate density lipoprotein.* LDL-c: *Lipoprotéines de faible densité.* VLDL-c: *Very low density lipoprotein.* TG: *Triglycérides.*

	Taille	Composition	Densité	Rôle	Types d'Apos	Potentiel athéromateux
Chylomicrons	Très élevée	Triglycérides 85% Cholestérol 10% Apoprotéine 2%	Très faible	Transport des TG exogènes vers les tissus	B_{48}, A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III	
VLDL-c	Elevée	Triglycérides 60% Cholestérol 20% Apoprotéine 10%	Faible	Issus du métabolisme hépatique	B_{IOO}, A-l, C-J, C-II, C-III, E	
IDL-c	Moyenne	Triglycérides 60% Cholestérol 15% Apoprotéine 10%	Moyenne	Lipoprotéine intermédiaire entre LDL-c et VLDL-c	B_{100}, C-I, C-II, Cm, E	
LDL-c	Faible	Triglycérides 10% Cholestérol 50% Apoprotéine 25%	Elevée	Transport du CT aux tissus	B_{100}	Athérogène
HDL-c	Très faible	Triglycérides 10% Cholestérol 22% Apoprotéine 50%	Très élevée	Transport du CT au foie	A-I, A-II, A-IV, C-I, E	Protecteur

Apo: *Apolipoprotéine.* CT: *Cholestérol total.* HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IDL-c: *Lipoprotéines de densité intermédiaire*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides.* VLDL-c: *Lipoprotéine de très faible densité.*

❖ ***Les chylomicrons initient la voie entéro-hépatique***

Le chylomicron (CM) est la lipoprotéine la plus volumineuse, mais la moins dense, son rôle est d'assurer le transport des lipides alimentaires, principalement les TG, le CT et les phospholipides dans la lymphe et le plasma jusqu'aux aux tissus. La synthèse des CM s'effectue en deux étapes, la digestion et l'absorption des lipides alimentaires par les entérocytes, puis l'assemblage des CM et la sécrétion dans le système lymphatique. Il est quasiment exclusivement constitué de lipides (98%). Il porte également une très faible quantité d'apolipoprotéines (2%), les Apo-A et Apo-B. Il est synthétisé dans les cellules épithéliales intestinales en période postprandiale grâce à l'association de lipides et d'Apo-B48 **(Wasan *et al.*, 2008)**.

❖ ***Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL-c) : transport des lipides endogènes***

La VLDL-c (*Very Light Density Lypoprotein*) est moins volumineuse mais plus dense que les chylomicrons. Synthétisées et sécrétées par le foie, les VLDL-c initient une nouvelle voie de transport des lipides, dite endogène puisqu'elle permet le transport des TG et du cholestérol synthétisés par le foie vers les tissus périphériques. Ces lipoprotéines sont riches en TG d'origine hépatique et possèdent une fraction protéique, relativement

faible. Celle-ci contient essentiellement de l'Apo-E qui est nécessaire à leur sécrétion, de l'ApoB-100 et de l'ApoC2. Les VLDL-c vont subir un remodelage lipidique très important durant leur transit dans la circulation sanguine. Sous l'action de la LPL endothéliale, les triglycérides vont être hydrolysés et les VLDL-c vont perdre l'ApoC2. Une autre protéine participe à ce remodelage, la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). Cette protéine catalyse le transfert réciproque des triglycérides, des VLDL-c vers les HDL, et des esters de cholestérol, des HDL-c vers les VLDL-c **(Wasan *et al.*, 2008)**.

- ***Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL-c) :***

L'IDL-c (*Intermediet Density Lipoprotein*) est le résultat de la déplétion en triglycérides par la lipoprotéine lipase (LPL) combinée à l'enrichissement en esters de cholestérol par la CETP des VLDL-c. Ces lipoprotéines conservent l'Apo-E et l'ApoB-100 qui leur permettent d'être métabolisées par les tissus, ou éventuellement recaptées par le foie. L'endocytose des IDL-c par le foie nécessite le LDLR, le LRP1 (*Low density lipoprotein Receptor-related Protein 1*) et le VLDLR. La majorité des triglycérides restants sont dégradés par l'action de la lipase hépatique (LH) synthétisée et exprimée par le foie conduisant à la formation de LDL-c **(Wasan *et al.*, 2008)**.

- ***Les lipoprotéines de faible densité (LDL-c) : transport du cholestérol endogène***

La LDL-c (*Light Density Lipoprotein cholesterol*) est moins volumineuse et plus dense que l'IDL-c, elle en est directement issue grâce à l'action des lipases hépatiques. Le coeur hydrophobe des LDL-c est essentiellement constitué d'esters de cholestérol et très peu de triglycérides. Dans la circulation sanguine, sous l'action de la CETP, les LDL-c sont enrichies en esters de cholestérol, et perdent leur teneur en Apo-E, ne conservant plus que l'ApoB-100. Les LDL-c peuvent également subir des modifications chimiques et enzymatiques. En effet, l'excès de LDL-c dans le plasma, associé à une longue demi-vie, va favoriser leur infiltration dans l'intima des vaisseaux sanguins. Une fois infiltrées, les LDL-c subissent alors des modifications telles que l'oxydation, la lipolyse, la protéolyse, et sont capables de s'agréger au sein de l'intima. Les LDL-c sont très hétérogènes dans la distribution de leur taille et de leur densité, mais elles restent toutes très athérogènes **(Wasan *et al.*, 2008)**.

❖ ***Les lipoprotéines de haute densité (HDL-c) : retour du cholestérol au foie***

La HDL-c (*High Density Lipoprotein cholesterol*) est la moins volumineuse et la plus dense. Son rôle est de transporter le cholestérol (22%) des tissus vers le foie, c'est le transport rétrograde. Elle est sécrétée au niveau du foie ou de l'intestin, son origine provient de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL-c. Tout au long de son évolution, elle va se charger de plus en plus en cholestérol. C'est la lipoprotéine qui porte la plus grande proportion d'apolipoprotéines (50%), avec les Apo-A, Apo-C et Apo-E. L'Apo-A1 est majoritaire, elle est indispensable à l'activité de la LCAT (*Lecithin-Cholesterol Acyltransferase*) qui va estérifier le cholestérol et permettre le retour du cholestérol vers le foie **(Wasan *et al.*, 2008)**.

d. Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont des protéines constitutives des lipoprotéines, structures chargées de transporter des molécules hydrophobes (triglycérides, cholestérol) dans le sang, milieu aqueux. Elles assurent la cohésion et la solubilisation des lipoprotéines dans le sang. Elles ont aussi un rôle dans la régulation métabolique (activateur/inhibiteur d'enzymes plasmatiques ou ligands des récepteurs membranaires), on distingue :

❖ ***Les Apolipoprotéines A (Apo-A):***

L'Apolipoprotéine A (Apo-A) est la protéine principale de la particule de HDL cholestérol (bon cholestérol). C'est l'Apo-A qui permet la prise en charge du cholestérol par le HDL-c et qui permet par la suite de l'éliminer dans l'intestin via sa transformation en acide biliaire par le foie. Cette élimination dans l'intestin constitue le seul mécanisme permettant d'éliminer le cholestérol du corps humain. Il existe plusieurs sous classes d'Apo-A comme : isoformes AI, AII, AIV et Apo-AV **(Biron, 2014)**.

En général, les taux d'Apo-A reflètent les taux de HDL-c. Plus votre taux d'HDL-c ou d'Apo-A est élevé, mieux est votre protection contre la MCV. L'effet protecteur des HDL-c peut varier en fonction des proportions de chaque sous-classe. Une augmentation du taux d'Apo-AI est plus étroitement associée à une réduction du risque d'un premier infarctus ou à une meilleure protection par les statines qu'une augmentation du taux d'HDL-c. Même en présence d'un taux d'HDL-c normal, un faible taux d'Apo-AI permet de mieux prédire la présence d'une athérosclérose préclinique (début d'obstruction des artères par les plaques de cholestérol) **(Biron, 2014)**.

❖ ***Les Apolipoprotéines B (Apo-B):***

L'alipoprotéine B (Apo-B) est une protéine qui constitue une part essentielle des VLDL-c et des LDL-c. L'Apo-B maintient l'intégrité structurale des complexes lipoprotéiques et assurent le transport des lipides insolubles dans l'eau (comme le cholestérol et les triglycérides) qui font partie du complexe des VLDL-c ou des LDL-c. L'Apo-B est reconnue par des récepteurs à la surface de nombreuses cellules. Ces récepteurs favorisent la capture du cholestérol dans les cellules. Il y a en réalité deux isoformes d'Apo-B: Apo B-48 et Apo B-100.

L'Apo B-48 est synthétisée par l'intestin. C'est une partie intégrante de la structure des chylomicrons, grosses lipoprotéines qui sont responsables du transport initial des lipides alimentaires vers le foie. Dans le foie, les lipides sont combinés avec l'Apo B-100 (fabriquée par le foie) pour former les VLDL-c riches en triglycérides.

Les concentrations d'Apo B-100 tendent à refléter les concentrations de LDL-c, mais à la différence du LDL-c calculé, les concentrations d'Apo B-100 sont mesurées directement. Beaucoup d'experts pensent que les concentrations d'Apo B-100 pourraient s'avérer être un meilleur indicateur de risque de MCV que le LDL-c **(Labac, 2013)**.

❖ ***Les Apolipoprotéines C (Apo-C):***

L'Apo-C est une protéine principalement produite par le foie. Elle est impliquée dans le métabolisme des triglycérides. C'est un constituant des chylomicrons, des VLDL-c et des HDL-c. Il existe trois isoformes d'Apo-C: Apo-CI, Apo-CII et Apo-CIII. Elle inhibe l'activité de la LPL. Elle serait l'un des mécanismes de l'hypertriglycéridémie, probablement par inhibition du catabolisme des triglycérides. Elle participe également à la formation des VLDL-c dans les cellules hépatiques **(Huff, 2013)**.

❖ ***Les Apolipoprotéines E (Apo-E):***

L'Apo-E est l'apolipoprotéine des chylomicrons, des VLDL-c et des HDL-c, et agit comme un ligand pour la clairance de ces particules via des récepteurs. Les personnes déficientes en Apo-E ont donc des taux élevés de chylomicrons et de VLDL-c, leurs taux plasmatiques de cholestérol sont 4 à 5 fois plus élevés que la normale et développent des lésions d'athérosclérose de manière spontanée **(Schipper, 2013)**.

En conclusion, il faudra clairement distinguer les différentes voies du métabolisme des lipoprotéines (Figure 2.7):

- La voie endogène, ayant lieu après au moins 8h de jeune, assure le transport des lipides depuis le foie vers les tissus, cela fait intervenir les VLDL-c synthétisés au niveau hépatique ;
- La voie exogène, ayant lieu en période postprandiale, assure le transport des lipides depuis les intestins vers les tissus, cela fait intervenir les chylomicrons synthétisés au niveau intestinal ;
- Le transport inverse du cholestérol qui assure le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

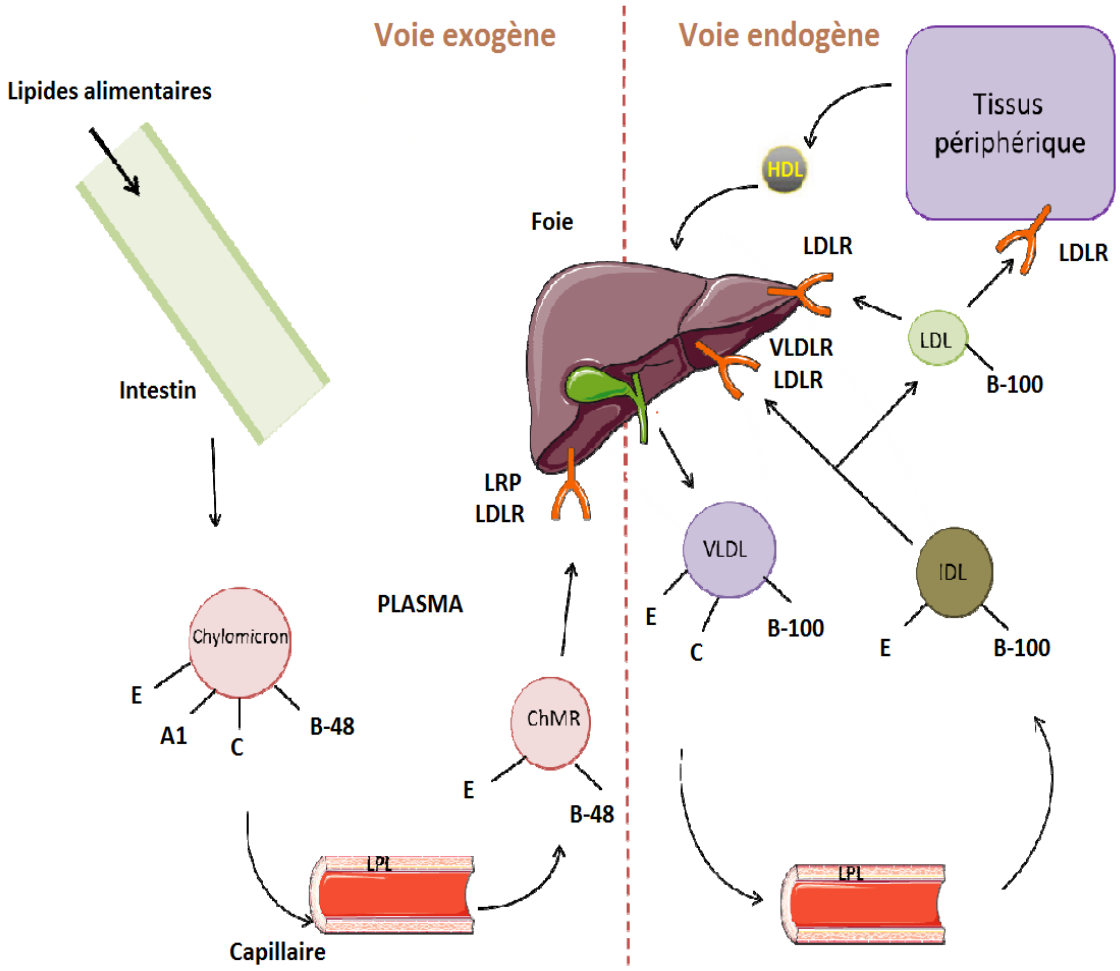


Figure 2.7 Métabolisme des lipoprotéines **(Daniels *et al.*, 2009)**. La voie exogène (des intestins au foie via les chylomicrons), la voie endogène (du foie vers les tissus périphériques via les VLDL-c, IDL-c et LDL-c) et le transport inverse du cholestérol (des tissus vers le foie via les HDL-c). **).** HDL-c: *Lipoprotéines de haute densité*. IDL-c: *Intermediate density lipoprotein*. LDL-c: *Lipoprotéines de faible densité*. LDLR: *Récepteur de lipoprotéines de faible densité*. LRP: *LDL-receptor related protein*. VLDL-c: *Very low density lipoprotein*. VLDLR: *Récepteur de very low density lipoprotein*.

2.2.6.2 L'oxyde nitrique

On définit l'oxyde nitrique (NO) comme étant un composé gazeux formé d'un atome de nitrogène et d'oxygène. Cette substance est naturellement produite dans l'endothélium à une implication signalétique cardiovasculaire. C'est un messager radicalaire généré en permanence par l'endothélium, remplissant localement de nombreuses fonctions, dont la relaxation des cellules musculaires lisses et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire **(Ignarro, 1990).** Le NO est libéré en continu du fait des forces de cisaillement générées par l'écoulement du sang au contact de l'endothélium, phénomène à l'origine d'une vasodilatation dite flux-dépendante **(Furchgott & Zawadzki, 1980)**. Il inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses et la production de leurs dérivés matriciels (principalement le collagène) mais il pourrait aussi contrarier l'encerclement fibromusculaire de la strie lipidique, et donc favoriser l'instabilité de la plaque d'athérome. Physiologiquement, il existe un équilibre permanent entre les facteurs relaxants et contracturants **(Tracey, 2010)**.

2.2.6.3 Forces de cisaillement

Dans les conditions de repos, le flux sanguin est un flux laminaire dont la vitesse est maximale au centre du vaisseau et minimale au niveau de sa paroi. Lorsque cette vitesse augmente, le flux sanguin est alors perturbé et adopte des mouvements de vortex (tourbillons) ou oscillatoires **(Inserm, 2008)**. Les paramètres qui décrivent le flux sanguin sont les suivants :

- Le taux de cisaillement ou « shear rate » représente la différence de vitesse du flux sanguin entre le centre et la paroi du vaisseau ;
- La force de cisaillement ou « shear stress » (ESS) représente la force exercée par le sang sur la paroi vasculaire par unité de surface. Elle est le produit du taux de cisaillement par la viscosité du sang.

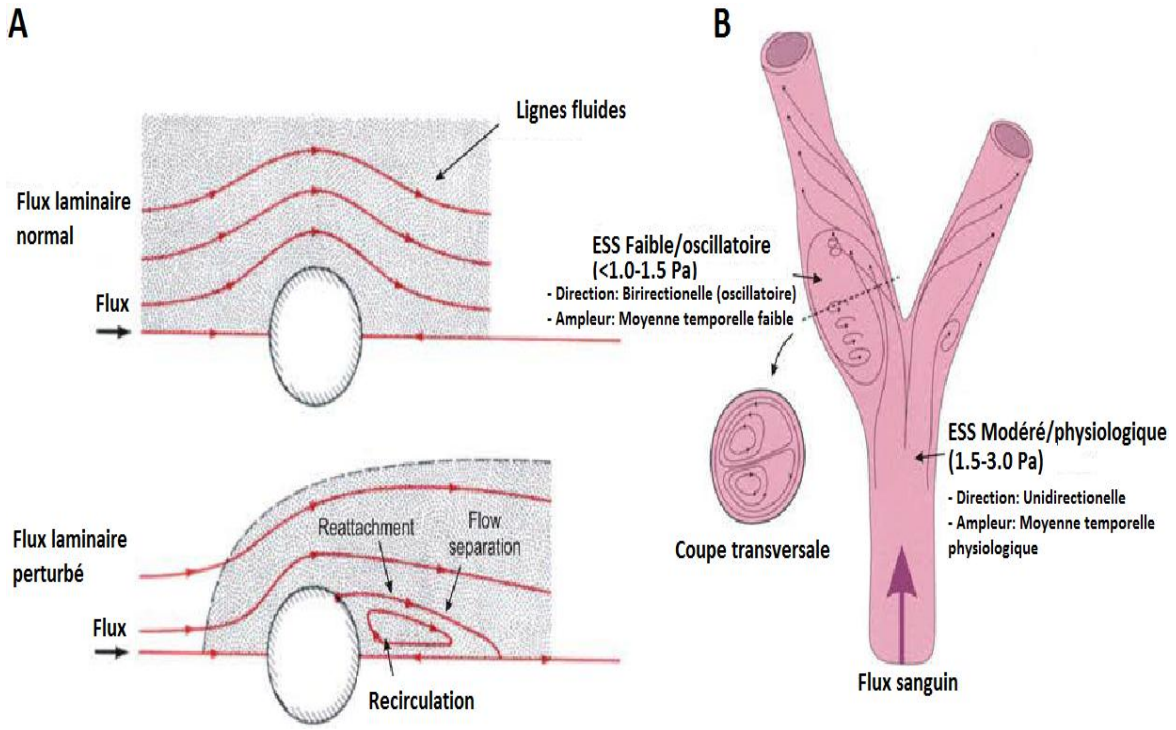


Figure 2.8 Illustration des différents types de flux sanguins (A) et des types de forces de cisaillement (B) qui surviennent dans les vaisseaux sanguins **(Wentzel *et al.*, 2012)**.

Les conditions de flux déterminent ainsi la force de cisaillement appliquée aux parois vasculaires et donc à l'endothélium. Ces conditions peuvent influencer la sécrétion de NO ou d'autres facteurs vasomoteurs, mais aussi l'agrégation plaquettaire au niveau des cellules endothéliales. Par conséquent, les zones où l'endothélium subit des forces de cisaillement trop faibles avec un flux sanguin perturbé par des mouvements oscillatoires et/ou tourbillonnaires sont des zones de prédilections pour l'initiation de la formation de plaques d'athérosclérose. Ces zones correspondent aux courbures ou aux bifurcations présentes dans l'arbre artériel. C'est pourquoi les plaques d'athérosclérose se forment préférentiellement au niveau de l'aorte abdominale, des artères coronaires, des artères ilio fémorales ou encore au niveau des bifurcations carotidiennes **(Wentzel *et al.*, 2012 ; Chatzizisis *et al.*, 2007)**.

2.2.7 Physiopathologie

L'athérosclérose progresse au cours de différentes étapes au cours desquelles se forme puis s'aggrave la plaque d'athérome, jusqu'à se scléroser. Au cours du temps, la plaque peut demeurer stable ou croître et se compliquer par une rupture induisant la formation d'un thrombus (Figure 2.9). Le déséquilibre du métabolisme lipidique, en particulier en faveur des LDL-c joue un rôle essentiel dans l'installation de l'inflammation chronique non résolue qui sous-tend le processus pathogénique de l'athérosclérose.

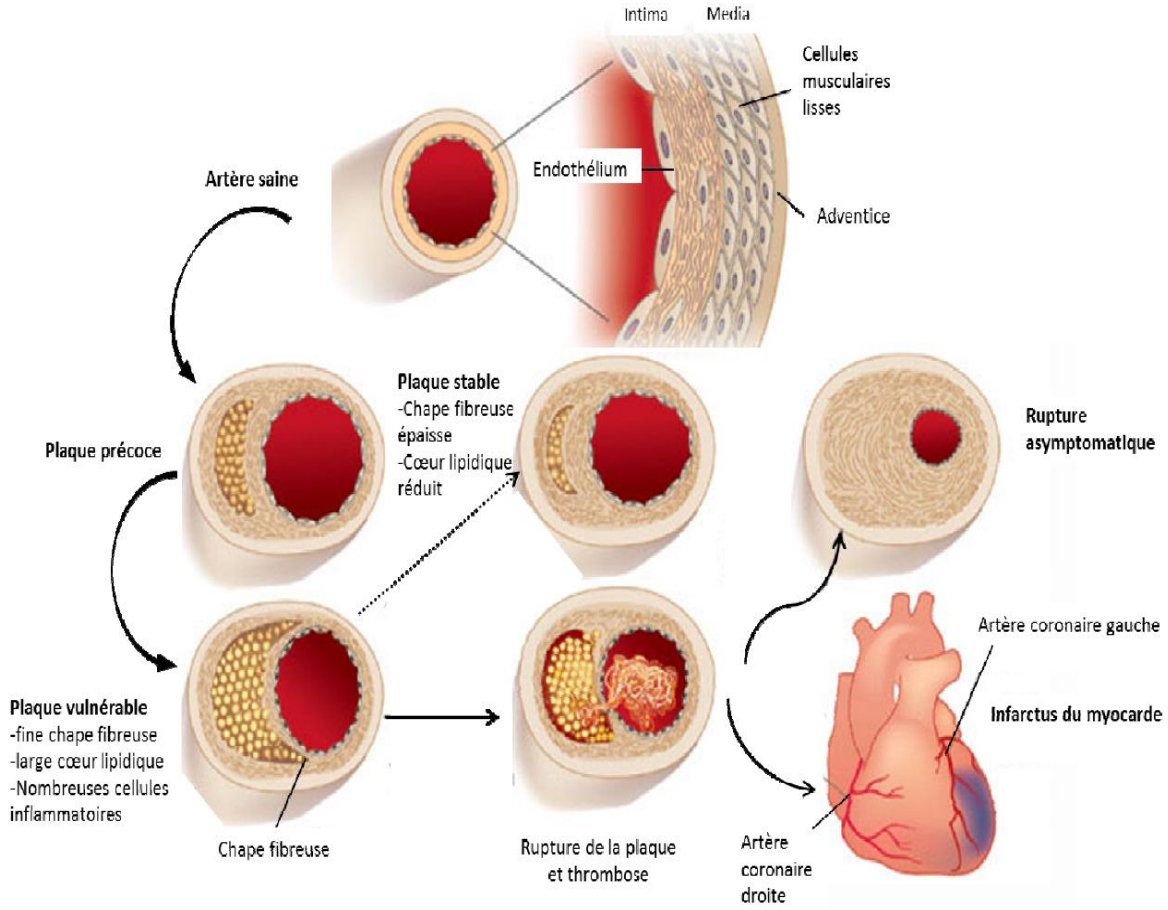


Figure 2.9 Evolution de la plaque d'athérome et complications cardiovasculaires associées **(Mercier, 2016)**.

2.2.7.1 Évolution des lésions athéromateuses

L'athérosclérose évolue sur plusieurs dizaines d'années, mais on peut observer des lésions primitives dès la première décennie de vie. Son développement est préférentiel au niveau des courbures artérielles. Il existe des zones plus favorables à son développement (coronaires, artères cérébrales et fémorales...etc) alors que d'autres sont plus souvent épargnées sans raison apparente.

On peut décomposer l'évolution de cette plaque en plusieurs stades : la strie lipidique, la plaque fibreuse puis la plaque compliquée.

Le premier stade est la strie lipidique, elle est causée par l'accumulation de lipides dans la paroi de l'artère provoquant un épaississement de l'intima. Les monocytes circulants vont profiter d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales pour intégrer la paroi de l'artère. L'endothélium produit diverses substances modulant son fonctionnement, dont le monoxyde d'azote (NO) qui est la molécule impliquée dans la création de la plaque athéromateuse.

Le NO est la plus importante des substances synthétisées, elle possède plusieurs effets bénéfiques :

- Stimulation de la prolifération endothéliale afin de permettre la réparation d'une section agressée de l'endothélium ;
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire sur l'endothélium ;
- Vasodilatation du vaisseau par inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses ;
- Diminution de l'oxydation des LDL-c par un effet antioxydant local **(Stephan *et al.*, 2017)**.

De nombreux événements peuvent affecter la fonction endothéliale, cela diminue la production de NO et donc ses effets protecteurs.

Les LDL-c s'oxydent au niveau de cet endothélium et de l'intima, ces lipoprotéines altérées favorisent le recrutement des monocytes circulant. Ces cellules immunitaires se différencient en macrophage sous l'effet des facteurs de croissance libérés par les cellules musculaires lisses et il va y avoir phagocytose des LDL-c oxydés. A force de phagocyter les LDL-c, les macrophages vont se transformer en cellules spumeuses. Ces lipoprotéines modifiées possèdent une action toxique sur l'endothélium et favorisent la libération de facteurs chimiotactiques par les macrophages. Ensuite, ces cellules chargées en lipides vont intégrer par diapédèse la paroi artérielle et vont coloniser l'intima. Une fois la différenciation en macrophage réalisée, les cellules spumeuses libèrent des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 et TNF alpha) qui vont amplifier la perméabilité des cellules endothéliales et donc la création de nouvelles cellules spumeuses **(Bories & Leitinger, 2017)**.

Dans le cas d'une production normale de NO, l'endothélium empêche l'adhésion et la transformation des monocytes sanguins en macrophages tissulaires. Mais dans le cas d'une dysfonction endothéliale associée à un taux de LDL-c oxydé circulant élevé, les cellules endothéliales expriment à leur surface des marqueurs d'adhésion cellulaire fixant les monocytes. La perméabilité endothéliale permet le passage des lipoprotéines et des cellules immunitaires. Sous l'influence de messagers chimiotactiques, comme la protéine chimiotactique des monocytes-1 (MCP-1), les monocytes traversent l'endothélium et se différencient en macrophages via l'action de la cytokine hématopoïétique nommée M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor). La transformation en cellules spumeuses va

intervenir progressivement lors de l'internalisation des LDL-c oxydés via l'action des récepteurs scavengers **(Bories & Leitinger, 2017)**.

C'est l'accumulation de ces cellules qui va créer la strie lipidique (Figure 2.10), ce phénomène peut démarrer très tôt. En plus des lipides intracellulaires, on pourra observer l'apparition de dépôts extracellulaires de lipides, c'est l'association des lipides internes et externes qui vont former le centre athéromateux de la plaque.

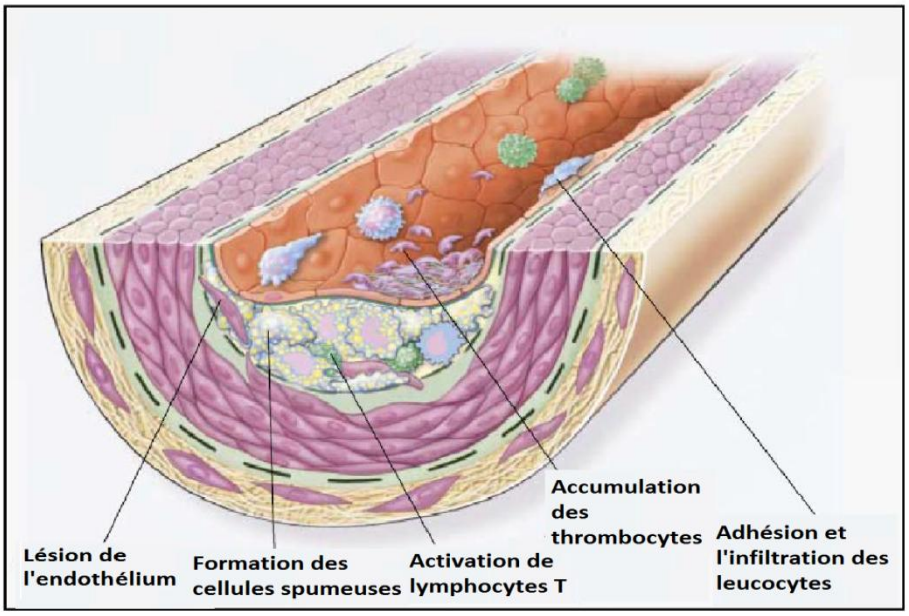


Figure 2.10 Illustration d'une strie lipidique **(Ross, 1999)**

Le noyau lipidique de la plaque est formé de cholestérol libre extracellulaire et de cholestérol estérifié contenus dans les cellules spumeuses qui vont entrer en apoptose par la suite. La croissance progressive de ce noyau va dépendre de ses interactions avec le microenvironnement local. Il existe un système d'épuration du cholestérol au sein de la paroi artérielle, mais il est très rapidement dépassé en l'absence de correction du taux sanguin de LDL-c **(Ross, 1999)**.

La plaque d'athérome se forme alors à l'intérieur de l'intima de la paroi artérielle. L'épaississement de la paroi provient d'une prolifération cellulaire synthétisant des fibres de collagène associé à des dépôts graisseux constitués de cholestérol estérifié. Avec le temps, le cœur lipidique augmente ce qui va réduire progressivement la lumière des vaisseaux. En plus du phénomène athéromateux, les thrombocytes ont tendance à se fixer à la zone lésée ce qui contribue à réduire encore un peu plus la lumière vasculaire. Il va alors se créer un lien étroit entre athérosclérose et thrombose, car on observera souvent une

ulcération de la plaque générant l'agrégation plaquettaire puis un accident vasculaire aigu **(Ross, 1999)**.

En cas de dyslipidémie non contrôlée, la plaque va évoluer vers une plaque fibreuse (Figure 2.11) constituée de cellules spumeuses, d'un cœur lipidique, de cellules musculaires lisses et d'un amas de matrice extracellulaire. La chape fibreuse, est uniquement constituée de cellules musculaires lisses provenant de la media et de matrice extracellulaire **(Ross, 1999)**.

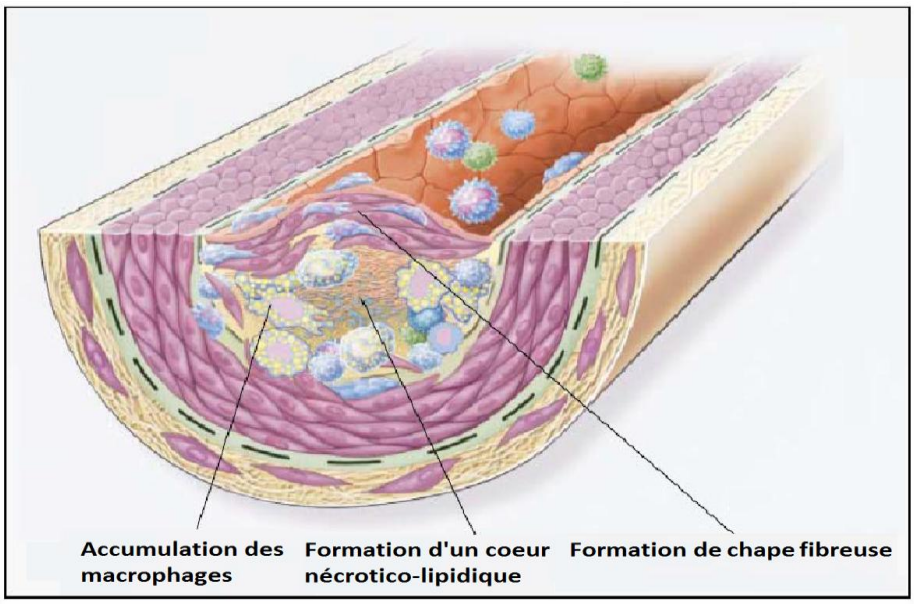


Figure 2.11 Illustration de la plaque fibreuse **(Ross, 1999)**

Ce second stade est marqué par la migration de cellules musculaires lisses de l'intima vers la média. Ce phénomène est favorisé par la sécrétion importante de substances chimiotactiques, s'effectuant sur un mode autocrine. Ce mode de prolifération ne nécessite aucune intervention extérieure, les cellules auto-entretiennent la mitose et le recrutement. Par la suite, il se produit une hypertrophie cellulaire avec une production massive de matrice extracellulaire constituée de : collagène, protéoglycanes, élastine et glycoprotéines. C'est l'association de prolifération cellulaire et de synthèse protéique qui provoque la fibrose et l'augmentation du volume de la plaque **(Ross, 1999)**.

C'est à ce stade que la plaque athéromateuse va devenir dangereuse et cela dépendra de la composition de la chape fibreuse. Le stade suivant est la plaque compliquée instable (Figure 2.12), il se produit une calcification de la paroi avec l'apparition de nombreuses cellules inflammatoires voire d'un thrombus. On différenciera la plaque compliquée stable de la plaque compliquée instable, mais cela dépendra de sa composition **(Ross, 1999)**.

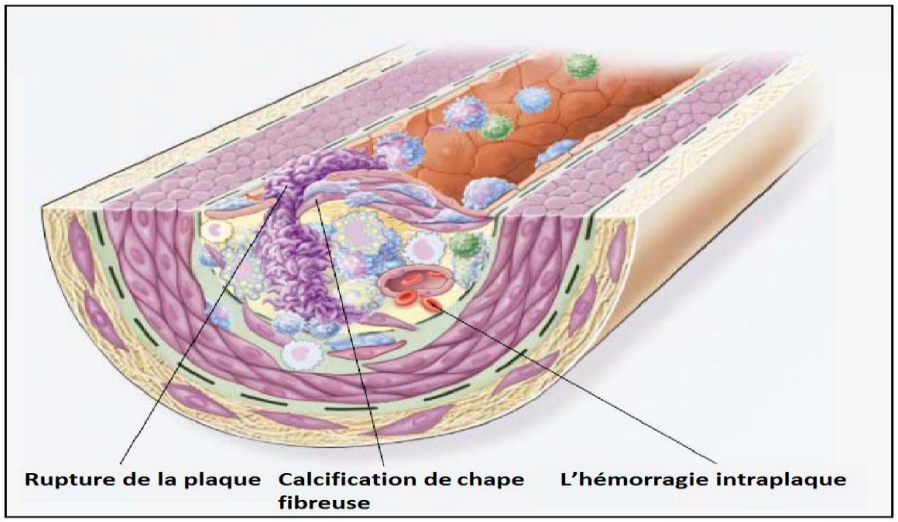


Figure 2.12 Illustration de la plaque compliquée **(Ross, 1999)**

La plaque compliquée stable sera constituée d'une chape fibreuse épaisse et de peu de cellules inflammatoires, le cœur lipidique sera réduit assurant ainsi une certaine intégrité à la structure. Au contraire, une plaque instable possède de nombreuses cellules inflammatoires et une chape fibreuse très fine associée à un cœur lipidique très important. L'amincissement progressif de la chape fibreuse s'effectue par absorption de cholestérol et libération de cytokines pro-inflammatoires. Plus la chape sera constituée de matrice extracellulaire, plus elle sera solide et restera stable malgré les différents événements traumatiques **(Ross, 1999)**.

En dernier lieu, on observera la plaque instable ou compliquée qui constituera un danger réel, elle pourra se rompre en quelques instants. La transformation en plaque compliquée est le résultat de plusieurs phénomènes inflammatoires locaux comme la thrombose ou une calcification (Figure 2.13) **(Sinning & Landmesser, 2017)**.

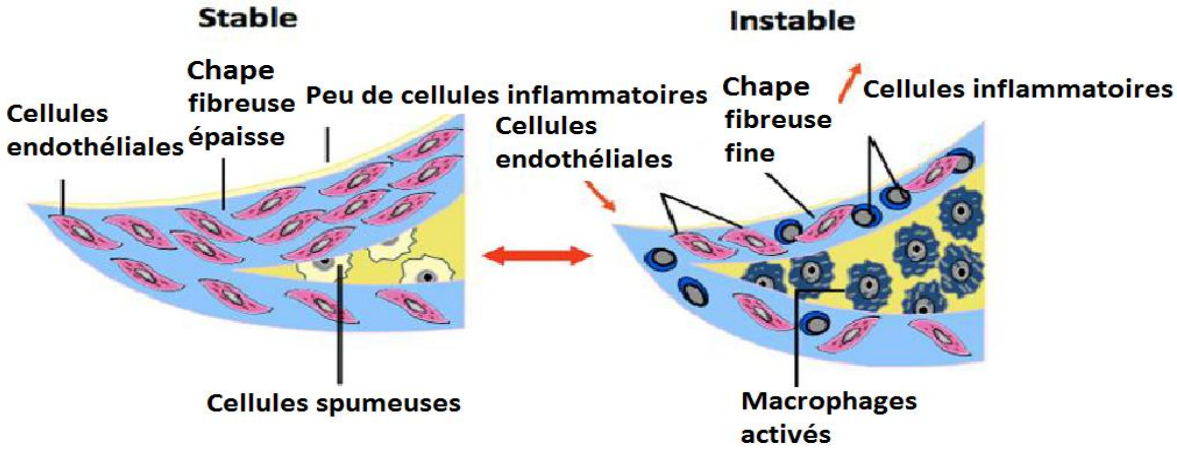


Figure 2.13 Illustration de la différence entre une plaque stable et instable **(Ross, 1999)**

2.2.7.2 Rupture de lésions athéromateuses

Les plaques instables sont de haut potentiel de création d'une occlusion, cette rupture s'effectue par fissuration ou ulcération. Cette complication grave constitue un véritable défi en matière de prévention, il est capital de pouvoir prévoir cet accident vasculaire, alors qu'un autre enjeu est de trouver un moyen de réduire les risques de rupture. Le problème est que ces événements occlusifs peuvent apparaître même en présence de lésions non-significatives, les rendant ainsi peu prévisibles **(Otsuka *et al.*, 2014)**.

Il faut également signaler qu'en plus de la rupture de plaque, il a été mis en évidence un autre mécanisme: l'érosion de plaque sans rupture. La composition de la plaque joue également un rôle important dans sa capacité à s'ulcérer. Ce sont les lésions dites "molles" qui sont le plus haut potentiel de rupture. Ce sont celles qui ont le cœur lipidique le plus important, la chape fibreuse la plus fine et de nombreuses cellules inflammatoires **(Otsuka *et al.*, 2014)**.

La rupture de la plaque est favorisée par une augmentation des forces de cisaillement associée à une contraction des cellules musculaires lisses au point le plus fragile. Généralement, le point de rupture est situé à la jonction entre la chape fibreuse recouvrant le noyau lipidique et la section artérielle saine. C'est à ce niveau que l'on retrouve le plus de cellules inflammatoires, ce sont ces macrophages activés qui vont fragiliser la matrice extracellulaire et donc la plaque. Les substances libérées sont des radicaux libres et des protéases comme des élastases et des collagénases, l'association de ces espèces chimiques digère progressivement la matrice extracellulaire **(Otsuka *et al.*, 2014)**.

La profondeur de rupture de la plaque est un facteur important influençant grandement la formation du thrombus associé. Généralement, c'est l'exposition du collagène qui va provoquer rapidement l'agrégation plaquettaire. De plus, c'est la jonction proximale de la plaque qui constitue la zone la plus intense d'agrégation plaquettaire, car c'est la première à être exposée au flux sanguin **(Otsuka *et al.*, 2014)**.

Dès la fixation des premières plaquettes, le thrombus va évoluer rapidement de deux manières différentes. Soit il va recruter de nouvelles plaquettes sur le lieu de la plaque, alors le thrombus va provoquer une occlusion complète de l'artère impliquant une hypoxie en aval de cette zone. Ou alors le segment d'insertion du thrombus dans la plaque

va céder et le libérer dans la circulation, cela provoque une embolie pouvant obstruer au moins partiellement le courant sanguin **(Otsuka *et al.*, 2014)**.

Il existe également un cas beaucoup plus rare où la fissure est tellement profonde qu'elle atteinte le cœur lipidique de la plaque. À ce moment-là, c'est le mélange athéromateux, constitué de lipides, de cellules spumeuses et de matrice extracellulaire, qui va constituer les emboles et pouvoir obstruer les vaisseaux en aval **(Bentzon *et al.*, 2014)**.

2.2.8 Complications cliniques

La plaque d'athérosclérose se développe dans différents territoires du système vasculaire. Bien que la nature de la complication (rupture/érosion, thrombose, etc.) ne soit pas dépendante du territoire concerné, la manifestation clinique, quant à elle, diffère selon la localisation de l'athérome. On pourra noter trois localisations préférentielles entrainant des manifestations cliniques importantes : les artères coronaires, les artères iliaques et/ou fémorales et les artères carotides **(Inserm, 2019)**.

Une plaque localisée dans une artère carotide peut avoir différentes conséquences cliniques au niveau cérébral, selon le caractère vulnérable à risque embolique de la plaque. Dans le cas d'une occlusion progressive, comme expliqué précédemment, il est parfaitement possible que le patient ne subisse aucune conséquence clinique. À l'inverse, en cas d'occlusion brutale et complète, le patient peut subir un accident vasculaire cérébral pouvant causer la perte de vision d'un œil, ou un déficit moteur selon la localisation cérébrale de l'ischémie **(Thanassoulis & Afshar, 2019)**.

Au niveau du myocarde, une plaque localisée dans une artère coronaire peut également avoir différentes conséquences cliniques. En cas de sténose modérée et de survenue progressive, le patient peut ressentir au repos ou à l'effort, une douleur dans la poitrine appelée angor ou angine de poitrine. L'angine de poitrine correspond à un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène au niveau du myocarde (aussi appelée ischémie myocardique). En revanche, si la sténose s'aggrave brutalement (rupture de plaque) conduisant à une occlusion complète, le patient souffrira d'un syndrome coronarien aigu ou infarctus du myocarde (IM) **(Thanassoulis & Afshar, 2019)**.

Enfin, au niveau des membres inférieurs, une plaque localisée dans une artère iliaque ou fémorale peut également avoir différentes conséquences cliniques. De la même manière que la coronaire, en cas d'occlusion progressive (partielle ou complète), le patient

peut ressentir une douleur à l'effort due à une ischémie à l'effort, que l'on appelle claudication intermittente. Néanmoins, au repos, aucune douleur n'est ressentie. Il est important de noter que si l'occlusion, même complète, intervient progressivement, elle ne causera pas forcément de conséquences cliniques majeures, grâce au développement d'une circulation collatérale permettant ainsi de garantir l'apport de sang oxygéné au reste du membre inférieur. A l'inverse, en cas d'occlusion brutale et complète, le patient peut souffrir d'ischémie aiguë de membre, avec mise en jeu du pronostic du membre inférieur **(Thanassoulis & Afshar, 2019)**.

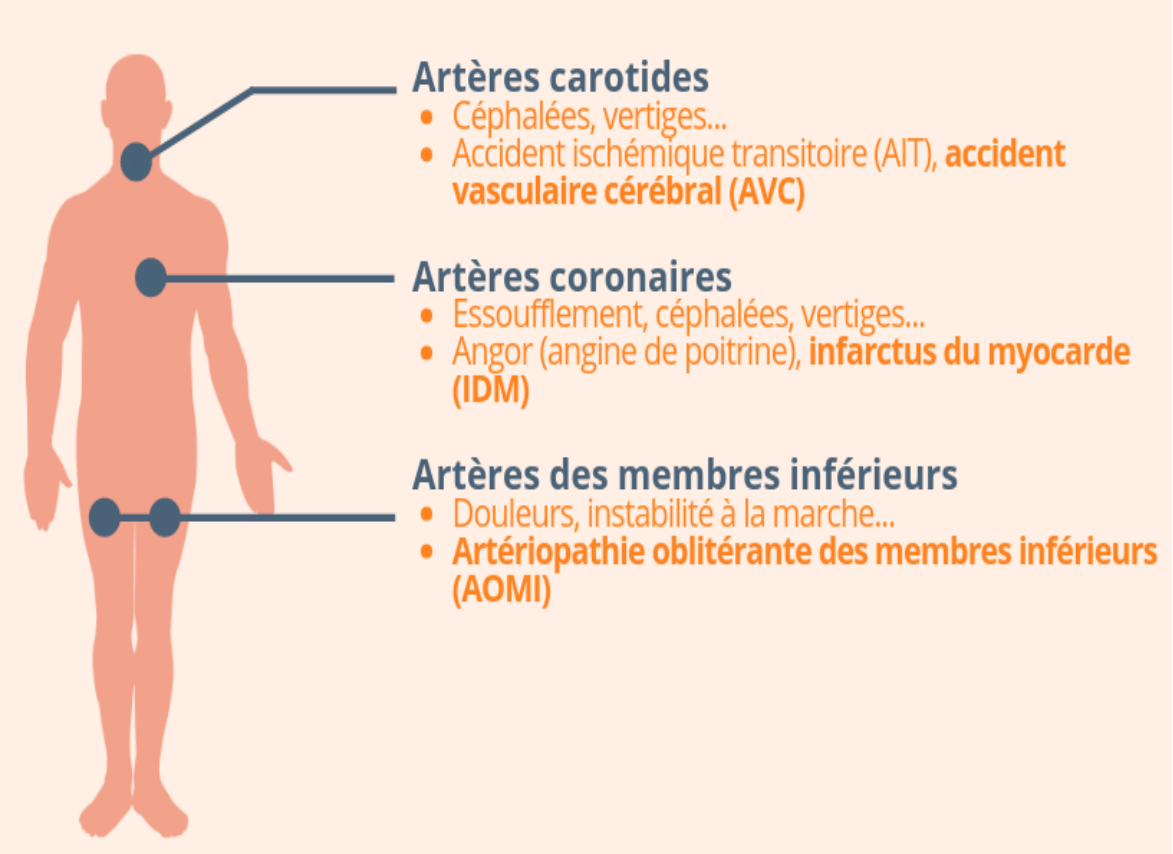


Figure 2.14 Manifestations cliniques de l'athérosclérose en fonction du territoire vasculaire touché **(Inserm, 2019)**

2.2.9 Traitement

Les traitements utilisés dans le cadre de l'athérosclérose vont avoir pour but de supprimer ou de contourner l'obstacle qui crée l'ischémie. Il y aura plusieurs approches, dans les situations d'urgence, les moyens utilisés vont dépendre du délai de prise en charge, on pourra : dissoudre le thrombus obstruant l'artère, supprimer l'obstacle de manière mécanique, dévier le flux sanguin pour contourner l'obstacle.

Ce sont des traitements d'urgence à réaliser dans tous les cas, excepté pour les causes traumatiques en raison du risque hémorragique. En premier lieu, on mettra en place une voie veineuse périphérique et une héparinothérapie intraveineuse est initiée. Le recours aux antalgiques, voire aux opiacés, pourra être débuté pour soulager le patient. On réalisera systématiquement un bilan sanguin incluant : évaluation rénale, enzymes cardiaques, hémostase et biochimie. Un ECG sera également réalisé pour rechercher un dysfonctionnement électrique (sus-décalage ST). L'amélioration rapide de la symptomatologie peut être faussement rassurante, elle ne doit pas modifier ou retarder la suite de la prise en charge **(SCVE, 2021)**.

2.2.9.1 Traitement Chirurgical

a. L'endartériectomie

À l'heure actuelle, dans le monde entier, le principal traitement de l'athérosclérose carotidienne, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique, est le traitement chirurgical, en particulier la chirurgie d'endartériectomie. Cette technique chirurgicale vise à l'ablation de la plaque d'athérome. Pour ceci, deux techniques différentes sont possibles : l'endartériectomie traditionnelle (Figure 2.15A, 2.15B, 2.15C) avec fermeture par patch (afin d'élargir l'artère) ou alors par la technique d'éversion (Figure 2.15D, 2.15E, 2.15F) **(SCVE, 2021)**.

Dans certains cas de figure, il peut être utile de réaliser un pontage (Figure 2.15G). La chirurgie peut se dérouler sous anesthésie locorégionale, ainsi le patient reste éveillé pendant la totalité de la chirurgie. Ceci permet à l'équipe chirurgicale, en particulier l'infirmier anesthésiste, de vérifier qu'aucun problème cérébral, d'ordre neurologique ou ischémique n'intervient durant l'opération, en particulier lors de l'étape du clampage carotidien. De plus, le patient est monitoré pendant la chirurgie (prise de pression artérielle) afin de surveiller de potentiels problèmes de bradycardie et d'hypotension opération-dépendante. La procédure dure en moyenne entre 1h et 2h, et le suivi post-opératoire peut varier entre 3 et 6 jours, selon les suites post-opératoires des patients. La décision de pratiquer ou non la chirurgie d'endartériectomie est basée sur le pourcentage de sténose. Il a été montré que le bénéfice de la chirurgie croit avec le pourcentage de sténose. Dans leur revue, Barnett et al confirment que la chirurgie est effectivement appropriée pour les patients présentant une sténose sévère (>70%) et modérée (50% à 69%) **(SCVE, 2021)**.

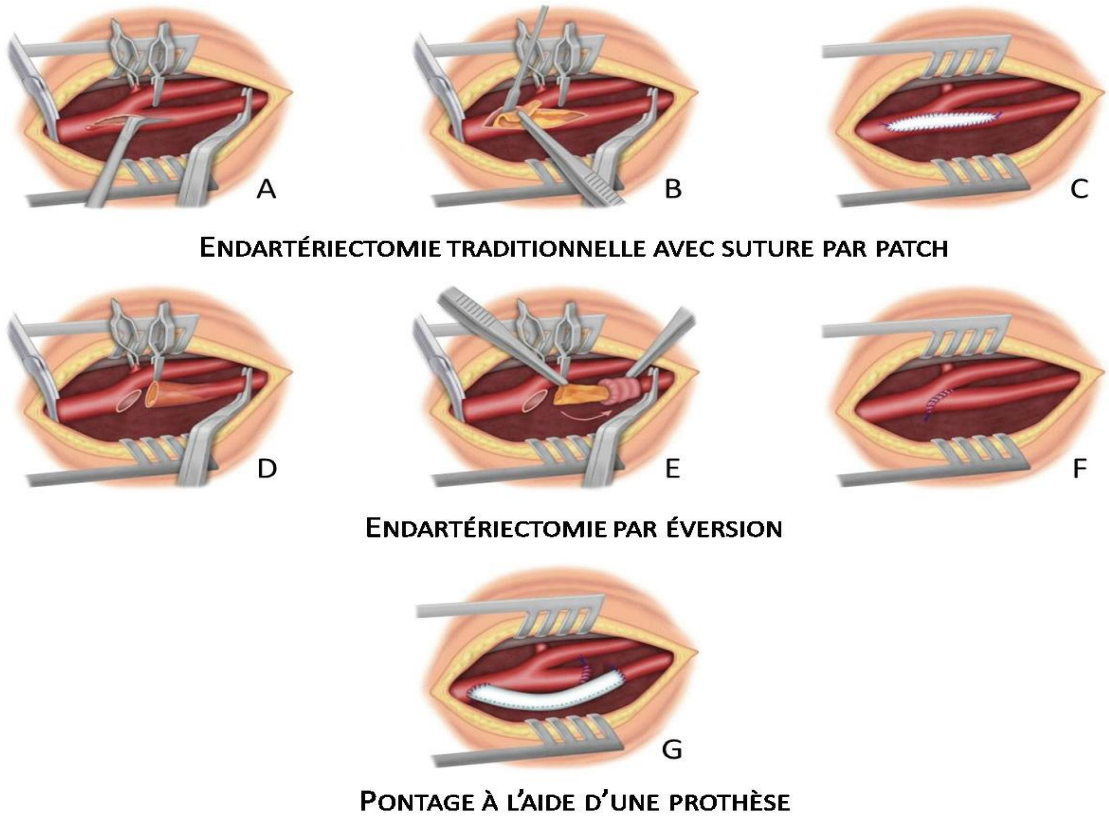


Figure 2.15 Étapes de la chirurgie d'endartériectomie, selon les deux approches majeures **(SCVE, 2021)**. A : ouverture de la carotide ; B : ablation de la plaque ; C : suture par patch carotidien; D : ouverture de la carotide ; E : retrait de la plaque par éversion ; F : suture directe ; G : pontage à l'aide d'une prothèse.

Néanmoins, il existe d'autres pratiques chirurgicales ayant pour but de restaurer le diamètre de la lumière artérielle : l'angioplastie avec ou sans pose de stent (ou endoprothèse) (Figure 2.16) et le pontage à l'aide d'une prothèse (Figure 2.15G).

b. L'angioplastie

L'angioplastie est une procédure chirurgicale réalisée pour dilater une artère obstruée partiellement par une plaque d'athérome à l'aide d'un ballonnet gonflé dans l'artère. Le gonflage du ballon au niveau de la lésion permet d'écraser la plaque responsable de la sténose, et ainsi de restaurer la lumière artérielle. Cependant, cette procédure est assez controversée, car elle induit un important taux de resténose carotidienne (i.e. de récidive de la sténose). Ainsi, une alternative est généralement proposée : la pose de stent. Le stent est un petit dispositif métallique tubulaire qui permet de maintenir l'ouverture de l'artère. Ainsi, lors de l'angioplastie, le stent est placé autour du ballonnet, et lors du gonflage de celui-ci, le stent se dilate et se colle à la paroi artérielle. Ensuite, lorsque le ballon est dégonflé, le stent reste en place, empêchant le retour élastique de la sténose **(Catalan-Massé, 2020)**.

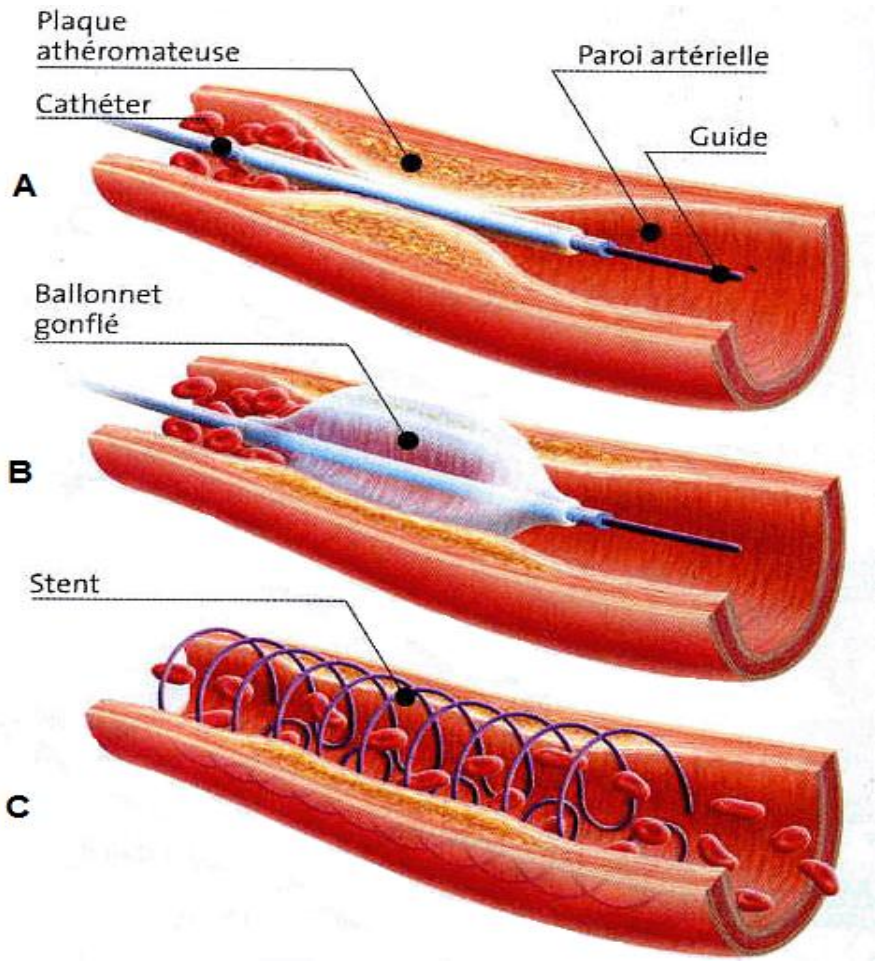


Figure 2.16 Procédure chirurgicale d'angioplastie avec pose de stent **(Catalan-Massé, 2020)**. A : insertion du ballonnet dégonflé avec le stent autour du ballonnet dans l'artère au niveau de la plaque d'athérosclérose ; B : gonflage du ballonnet et dilatation du stent en écrasant la plaque ; C : dégonflage et retrait du ballonnet, le stent reste en place.

c. Le pontage

Le principe du pontage est de court-circuiter l'artère obstruée ou sténosée. Ils peuvent être réalisés à partir d'une veine (veine saphène interne) ou d'une artère (artère mammaire interne, artère radiale), ce sont des auto-greffes très bien tolérées (Figure 2.17). En théorie, les pontages peuvent également utiliser un polymère synthétique (dacron), mais actuellement, ils ne sont pas utilisés en pratique. L'avantage principal de ces prothèses synthétiques est leur disponibilité, alors que les inconvénients sont un plus grand risque de thromboses et un important risque infectieux. Dans le cas où on utilisera une veine, il sera indispensable de dévalvuler le greffon, car la persistance d'une valvule peut constituer le lieu d'une thrombose future **(Chirurgiens cardiaques associés, 2018)**.

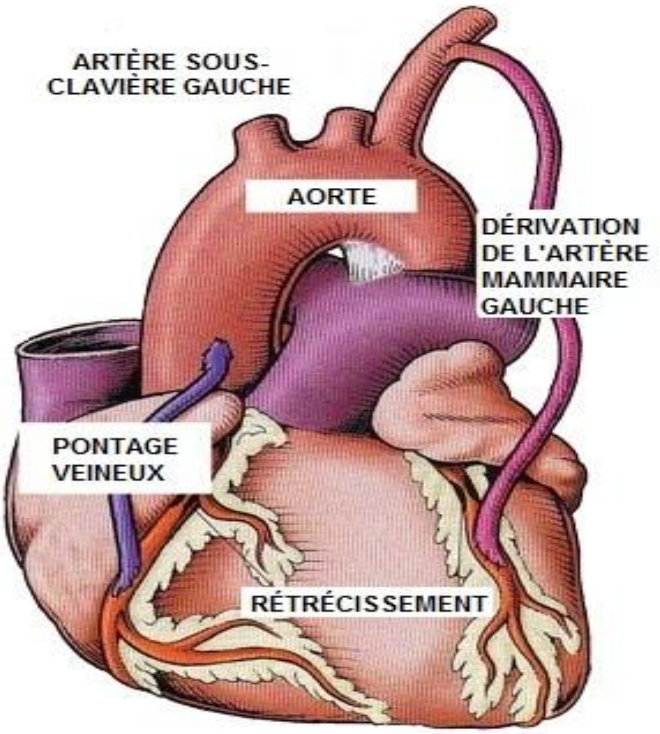


Figure 2.17 Pontages aorto-coronarien **(Chirurgiens cardiaques associés, 2018)**.

On distinguera deux types de pontages :

- les pontages dits anatomiques (aorto-aortiques, fémoropoplités...) ;
- les pontages extra-anatomiques (axillofémoraux, fémorofémoral croisés).

Cette chirurgie doit s'adresser aux patients ayant une ischémie sévère et ne pouvant pas bénéficier d'une procédure plus légère telle qu'une angioplastie transluminale. Pour les pontages du membre inférieur, on ne les réalisera que dans des situations de sauvetage du membre, cela constituera la dernière étape avant l'amputation.

Dans le cas des pontages aorto-coronaires, la stratégie la plus répandue consiste à revasculariser l'artère inter-ventriculaire antérieure par l'artère mammaire interne gauche. En effet, cette technique permet l'utilisation du même abord chirurgical pour le prélèvement et le pontage. L'utilisation des artères radiales impose un abord chirurgical supplémentaire mais le taux de perméabilité reste équivalent pour ces deux artères **(Boustani, 2017)**.

2.2.9.2 Traitement médicamenteux

Malgré le fait que le traitement majeur de l'athérosclérose carotidienne soit la chirurgie d'endartériectomie, il est recommandé d'identifier les patients qui peuvent subir

une chirurgie et les patients pour qui un traitement médicamenteux serait préférable. Il est donc intéressant de détailler précisément la prise en charge médicamenteuse des patients. Cette prise en charge repose essentiellement sur le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires que nous avons évoqué auparavant, et fait intervenir à la fois une médication et une amélioration du style de vie (activité physique suivi par un régime alimentaire) **(Paraskevas, 2017)**.

a. Les thrombolytiques

Cette classe thérapeutique n'est utilisable que dans le cadre d'une ischémie d'origine thrombotique. S'il s'agit d'un AVC hémorragique, alors l'utilisation d'une thérapie thrombolytique va augmenter les dégâts cérébraux, car il n'y aura pas de coagulation qui réduirait l'ischémie cérébrale.

L'utilisation d'un thrombolytique doit se faire idéalement dans les 6 premières heures de la phase aiguë. En fonction des molécules utilisées ce délai pourra s'allonger, et on l'associera systématiquement à un antiagrégant plaquettaire. Les molécules disponibles actuellement sont: l'altéplase (Actilyse®), la ténectéplase (Metalyse®), la rétéplase (Rapilysin®), la streptokinase (Streptase®) et l'urokinase (Actosolv®). Parmi ces molécules, on va distinguer la première génération (streptokinase et urokinase) qui a pour principal inconvénient de ne pas être spécifique du caillot de fibrine. La seconde génération (altéplase, rétéplase et ténectéplase) est beaucoup plus spécifique de la fibrine, de plus, elle peut être utilisée jusqu'à la douzième heure **(Vital Durand & Le Jeune, 2017)**.

Le mécanisme d'action repose sur la transformation du plasminogène inactif en plasmine active détruisant la fibrine, dissolvant ainsi les caillots qui obstruent les vaisseaux. L'efficacité sera d'autant plus importante que le caillot est récent.

La première génération des thrombolytiques n'est pas homogène d'un point de vue de leurs propriétés pharmacodynamiques. La seconde génération des thrombolytiques est issue du génie génétique, elle est peu ou pas immunogène, car elle provient d'une recombinaison de l'activateur tissulaire du plasminogène humain. Avec une grande sélectivité vis à vis de la fibrine, on observera beaucoup moins d'accidents hémorragiques secondaires. Peu importe la génération, les protocoles seront semblables, on mettra en place une administration en IV lente après une possible injection d'un bolus. Dans tous les cas où l'on administre les fibrinolytiques, on associe systématiquement la prescription

d'aspirine dès la phase aiguë. À partir de la quatrième heure après l'administration, on va associer de l'héparine pour renforcer l'action anti-thrombotique **(Kılıç *et al.*, 2017)**.

2.3 L'athérosclérose une pathologie immuno-inflammatoire

Lors de l'évolution des lésions athéromateuses, les macrophages et les lymphocytes Infiltrent la lésion athéroscléreuse en entrainant une réaction inflammatoire chronique. Cette réaction fait intervenir des médiateurs inflammatoires solubles, les cytokines, d'origine mixte, leucocytaire et vasculaire, ainsi que les chimiokines, molécules vasoactives et les facteurs de croissance. Un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque athéroscléreuse, telles que TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, oncostatine-M, interféron (IFN)-γ. Elles peuvent, d'une part, provoquer le recrutement des monocytes en stimulant la libération du MCP-1, par les cellules de la plaque et, d'autre part, favoriser leur adhérence à l'endothélium en induisant l'expression des molécules d'adhérence VCAM-1 et ICAM-1 par les cellules endothéliales **(Mercier, 2016)**.

Parmi ces cytokines pro-inflammatoires incriminées dans le développement de la lésion athéroscléreuse, on note la principale cytokine impliquée dans l'athérogénèse nommée l'Interleukine-6 (IL-6).

2.3.1 Interleukine 6

2.3.1.1 Cytokine de la famille de l'IL-6

L'IL-6 fait partie d'une famille d'interleukines incluant l'IL-11, le LIF (leukemia inhibitory factor), l'OSM (oncostatine M), le CNTF (ciliary neurtrophic factor), la CT-1 (cardiotrophin 1) et le CLC (cardiotrophin-like cytokine). Ces cytokines ont en commun une protéine glycosylée de 130 kDa (gp130) qui intervient dans la transduction du signal au niveau du complexe-récepteur activé. Tous les membres de cette famille induisent l'expression de protéines de la phase aigüe de l'inflammation **(Schaper & Rose-John, 2015)**.

2.3.1.2 Structure et régulation du gène codant pour l'IL-6

Le gène humain de l'IL-6 a été cloné en 1986. Il était désigné, à l'époque, comme le bsf-2 (B cell stimulatory factor 2) pour la capacité de la protéine qui est exprimée à partir de ce gène à induire la différenciation des cellules B. Le nom de ce facteur sera rapidement renommé par le terme « interleukine 6 » afin d'éviter une nomenclature confuse **(Hirano *et al.*, 1986)**.

Le gène humain de l'IL-6 est situé sur le chromosome 7 (7p21) sur une longueur d'environ 5 kb. Le gène humain de l'IL-6 est constitué de quatre introns et de cinq exons et contient trois sites d'initiation de la transcription qui correspondent à 3 séquences TATA-like **(Patil *et al.*, 2004)** (figure 2.18).

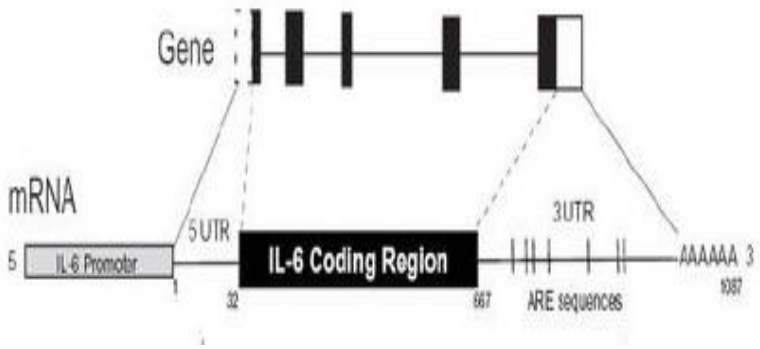


Figure 2.18 Structure du gène et du promoteur de l'IL-6 humain **(Patil *et al.*, 2004)**. ARE: *Adenylate uridylate (AU)-rich Elements.* UTR: *Untranslated Transcribed Region.*

a. Description du promoteur

Le promoteur de l'IL-6 se comporte comme un senseur biologique sophistiqué qui répond au stress environnemental et à l'homéostasie immunologique. Les mécanismes impliqués dans l'activation du promoteur de l'IL-6 ont été largement étudiés depuis des années **(Zhang *et al.*, 1990)**.

Bien que la taille du promoteur du gène de l'IL-6 ne soit pas encore bien définie, il a été démontré qu'un fragment de 1,2 kb de la région 5' flanquante du gène de l'IL-6 contient tous les éléments nécessaires pour sa modulation par une variété de stimuli. Par la suite, les études de caractérisation du promoteur humain de l'IL-6 ont révélé une région de contrôle très conservée, d'une longueur de 300 pb en amont du site d'initiation de la transcription qui contient la plupart, si ce n'est la totalité, des éléments nécessaires pour son induction **(Patil *et al.*, 2004)**.

La région promotrice du gène de l'IL-6 contient un élément liant le facteur de transcription NF-kB entre les positions -73 et -63, un élément de réponse à l'AMPc (CRE) associé à un site de liaison aux facteurs de transcription de la famille CREB entre -173 et -145, et d'un site liant les facteurs de transcription AP-1 localisé entre -283 et -277. Le promoteur du gène de l'IL-6 possède une séquence riche en GC qui contient 3 répétitions du motif CCACC (-108 à - 93). L'IRF-1 (interferon regulatory factor 1) peut lier une séquence localisée à -267 à -254 sur le promoteur de l'IL-6 en réponse au TNF-α. Par

ailleurs, le promoteur du gène humain de l'IL-6 contient trois boîtes TATA qui peuvent être utilisées préférentiellement selon les différents tissus **(Luo & Zheng, 2016)**.

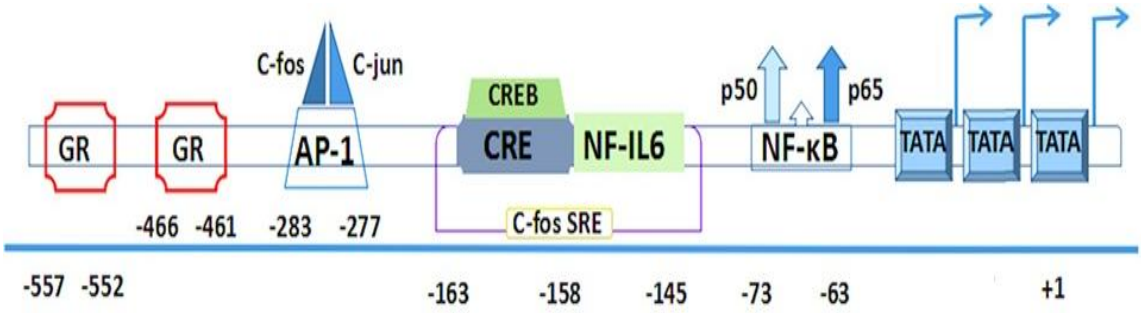


Figure 2.19 Région promotrice du gène de l'IL-6 humain **(Luo & Zheng, 2016)**. AP-1: *Activator protein 1.* CREB: *C-AMP Response Element-binding protein.* GR: *G-rich promoter region.* NF-IL6: *Nuclear factor for IL-6.* NF-kB: *Nuclear factor kappa B.*

b. Activation du promoteur

La production d'IL-6 n'est généralement pas constitutive, mais induite de façon transitoire en réponse à une stimulation appropriée lors d'un stress. Ainsi, les étapes d'induction du gène de l'IL-6 mettent en évidence plusieurs voies de signalisation dont la voie AMPc/PKA, la voie DAG/PKC et la voie IP3/Ca2+/Calmoduline. Les activateurs respectifs de ces voies de signalisation (esters de phorbol, FSK, ionophore calcique) peuvent stimuler la synthèse de l'IL-6. Ces signaux activent des protéine-kinases dont le rôle est de phosphoryler des facteurs qui participent à la transcription de l'IL-6. Leur rôle consiste généralement à faciliter l'assemblage du facteur TBP (TATA binding protein) avec les autres protéines qui forment le complexe d'initiation autour d'une boîte TATA **(Luo & Zheng, 2016)**.

L'introduction de mutations dans les éléments du promoteur placé en amont d'un gène rapporteur (de type chloramphenicol acetyl-transférase ou de type luciférase) et l'analyse de leurs effets lors d'expériences en transfection transitoire ont permis d'identifier les facteurs de transcription impliqués dans la stimulation de l'activité du promoteur de l'IL-6 : NF-kB, NF-IL-6, SP1, CREB et AP-1. Le facteur de transcription NF-kB pré-existe dans les cellules sous une forme inactive. Une fois activé en réponse à de nombreux stimuli, NF-kB migre dans le noyau où il s'associe au site NF-kB du promoteur de l'IL-6. NF-kB constitue un facteur essentiel dans l'activation du gène de l'IL-6. Des travaux ont montré qu'il doit coopérer avec d'autres facteurs comme la protéine SP1 et la protéine IRF-1 pour activer la transcription du gène de l'IL-6 lors d'une stimulation par l'IFN-γ ou le TNF-α **(Luo & Zheng, 2016)**.

c. Répression du promoteur

L'expression de l'IL-6 doit être finement régulée pour éviter que la protéine soit produite en quantité excessive durant un stress et pour empêcher sa synthèse dans des circonstances qui n'exigent pas sa présence. De nombreux mécanismes pour réprimer le promoteur du gène de l'IL-6 ont été caractérisés. Ainsi, la transfection transitoire de mutants du promoteur du gène de l'IL-6 a permis de confirmer le rôle de répresseur de trois protéines : le facteur RBP-Jk, le récepteur aux glucocorticoïdes et le récepteur aux œstrogènes **(Ghosh *et al*., 2010)**.

Dans des conditions basales, la répression du promoteur du gène de l'IL-6 est due, du moins en partie, par l'occupation du site NF-kB par le facteur RBP-Jk qui empêche NF-kB d'accéder au site NF-kB **(Ghosh *et al*., 2010)**.

2.3.1.3 Structure de l'ARNm et stabilité

a. Structure de l'ARNm

L'expression du gène humain de l'IL-6 conduit à l'expression respective d'ARNm d'une taille de 1,2 à 1,3 kb. L'ARNm est générée par deux sites alternatifs de polyadénylation séparés par une distance de 0,6 kb. L'ARNm mature de l'IL-6 code une séquence traduite en un polypeptide de 212 AA chez l'Homme **(Hammacher *et al*., 1994)**.

b. Stabilité

Chez les vertébrés, certains ARNm ont une demi-vie courte comme les ARNm des cyclines, des cytokines, des facteurs de croissance ou encore des proto-oncogènes. Ces ARNm possèdent des séquences riches en résidus adénine (A) et uracile (U), les séquences ARE (AU-rich elements), dans leurs régions 5' UTR (untranslated region/région non traduite), 3' UTR ou parfois dans la région codante. Deux types de ARE ont été identifiés : un type pentamère (5'-AUUUA-3') et un type nonamère (5'-UUAUUUAUU-3'). Ces séquences sont reconnues par des protéines AUBPs (ARE-binding proteins) déstabilisatrices comme la tristétraproline ou AUF-1 («A+U-Rich Element Binding Factor 1»). Ces facteurs agissent en recrutant les enzymes de dégradation (désadénylases, exosome) et activent la dégradation par une accélération de la désadénylation. Dans d'autres conditions, les séquences ARE peuvent lier des protéines stabilisatrices qui entrent en compétition avec les protéines déstabilisatrices ou pourraient inhiber directement la machinerie de dégradation **(Shim & Karin, 2002)**.

La plupart des gènes des cytokines codent pour des transcrits, qui sont instables dans les cellules non-stimulées, mais qui peuvent être considérablement stabilisés après une stimulation cellulaire. Les p38-MAPKs contrôlent l'expression, mais aussi contrôlent les modifications post-transcriptionnelles de la tristetrapoline, un régulateur qui est impliqué dans la stabilité de l'ARNm du l'IL-6. L'expression de l'IL-6 est régulée par divers facteurs, y compris les lipides (LDL-c), à la fois aux niveaux transcriptionnel et post-transcriptionnel **(Wang *et al.*, 2016)**.

2.3.1.4 Structure de la protéine et production

L'IL-6 mature, après la coupure du peptide signal de 28 AA, est une glycoprotéine soluble de 212 acides aminés dont le poids moléculaire avoisine les 21 à 30 kDa et dépend des modifications post-traductionelles comme la glycosylation. La plupart des formes de l'IL-6 sont phosphorylées au niveau de résidus sérine, mais ces modifications post-traductionnelles ont peu ou pas d'incidence sur son activité biologique. Il existe deux sites de N-glycosylation (résidus 45 et 144) et de nombreux sites de O-glycosylation. La forme de 26 kDa est O-glycosylée, tandis que la forme de 28 kDa est O- et N-glycosylée. La glycosylation de l'IL-6 n'a aucune influence ni sur sa sécrétion ni sur son activité **(Schaper & Rose-John, 2015)**.

Il existe également deux ponts disulfures dont l'un est essentiel à l'activité biologique de l'IL-6. La structure tridimensionnelle de l'IL-6 est hélicoïdale à 67 %, contient 15 % de structure β et 18 % d'angle et d'enroulement **(Herati, 2006)** (figure 2.20).

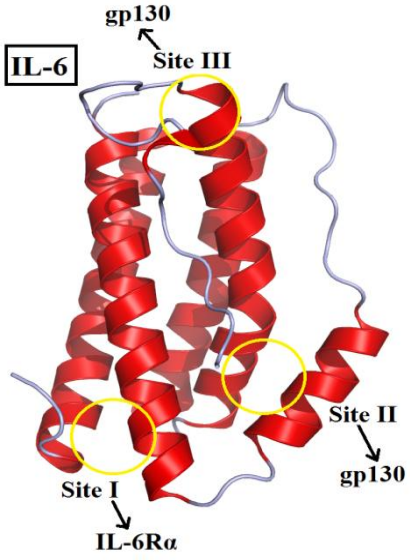


Figure 2.20 Structure de l'IL-6 **(Herati, 2006)**. Les sites de liaison au récepteur de l'IL-6 sont entourés d'un cercle jaune. Gp130: *Glycoprotéine 130.* IL-6Rα: *Interleukine-6 receptor α.*

2.3.1.5 Complexe récepteur de l'IL-6

L'action de l'IL-6 requiert la présence d'un récepteur spécifique, gp 80 (ou IL-6Rα pour l'IL-6 receptor, ou CD126) et d'un récepteur adaptateur ubiquitaire gp 130 (ou IL-6Rβ ou CD130). La gp 80 joue un rôle mineur dans la transduction du signal de l'IL-6, son domaine cytoplasmique ne possédant que 82 acides aminés. La gp 130 une glycoprotéine transmembranaire de 130kDa dont le domaine cytoplasmique contient plusieurs motifs impliqués dans la signalisation intracellulaire, notamment une séquence YSTV SHP-2 pour le recrutement de protéine tyrosine phosphatase-2 et une séquence YxxQ pour le recrutement des Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT). La gp130 induit la formation d'un complexe de haute affinité et lorsque le récepteur est activé, deux molécules de gp130 s'homodimérisent, pour induire la transduction du signal. La gp130 contient également des régions requises pour le recrutement de protéine tyrosine kinase appelées Janus Kinase (JAK). Après activation par une cytokine, le domaine FNIII du récepteur change de conformation et se met dans une position correcte de proximité et d'orientation qui autorise sa trans-phosphorylation par des JAKs **(Schaper & Rose-John, 2015)**.

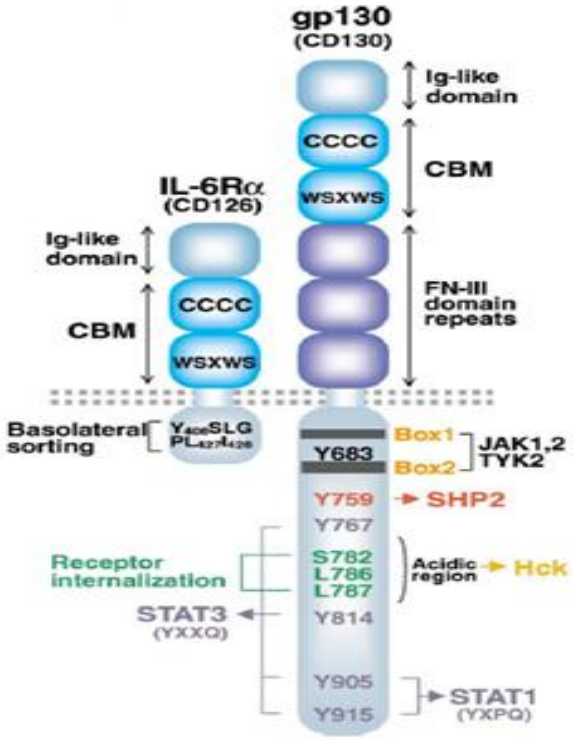


Figure 2.21 Schéma des structures d'IL-6Rα et gp130 **(Banzet, 2007)**. Les acides aminés sont représentés par leur lettre code suivie de leur position dans la séquence. CBM: *cytokine binding domain*. Gp130: *Glycoprotéine 130.* IL-6Rα: *Interleukine-6 receptor α.* JAK: *Janus kinase.* SHP2: *Src homology domain 2-containing tyrosine phosphatase*. STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription*. TYK2: *Tyrosine kinase 2.*

La stoechiométrie du complexe récepteur est un hexamère formé de deux trimères IL-6/IL-6Rα/gp130 qui se dimérisent. Ce trimère peut être également formé à partir d'un dimère d'IL-6/IL-6R soluble (sIL-6R) qui se lie à la gp130 membranaire. Cela induit ensuite la formation d'un hexamère fonctionnel **(Schaper & Rose-John, 2015)**.

a. Récepteur membranaire de l'IL-6

Le récepteur membranaire IL-6R est une glycoprotéine de 468 AA. Il est constitué d'une partie extracellulaire de 358 AA qui comporte un domaine IgG-like (environ 90 AA) qui serait impliqué dans le transport intracellulaire de la protéine en vue de sa sécrétion. Le domaine transmembranaire se situe dans la région 359-386 et le domaine cytoplasmique compte 89 AA **(Banzet, 2007)**.

L'IL-6R lie spécifiquement l'IL-6 avec un Kd relativement faible, de l'ordre de 10^{-9}M. Mais ce complexe interagit avec la gp130 et il en résulte une affinité plus importante de l'ordre de 10^{-11}M. L'IL-6R a une demi-vie à la membrane de 15 à 30 minutes puis, il est internalisé lorsqu'il est complexé à l'IL-6 et dégradé dans les lysosomes. La réapparition d'IL-6R à la membrane nécessite une néosynthèse de la protéine qui peut prendre jusqu'à huit heures. Une désensibilisation des cellules après une stimulation avec de l'IL-6 a été caractérisée. Les cellules pré-stimulées avec de l'IL-6 sont moins sensibles à l'IL-6 pendant plusieurs heures **(Rose-John, 2012)**.

b. Récepteur soluble de l'IL-6

L'IL-6R existe sous forme liée à la membrane, mais également sous forme soluble : le sIL-6R. Il s'agit d'une forme tronquée de 50 kDa, présente dans les liquides biologiques à une concentration d'environ 25-35 ng/mL chez les individus sains, mais dont le niveau est plus élevé dans de nombreux états pathologiques. Par exemple, des taux élevés de sIL-6R sont détectés dans le sérum de patients atteints d'athérosclérose **(Reiss *et al.*, 2017)**. Aussi, dans les cellules qui n'expriment pas l'IL-6R, la gp130 est activée par l'IL-6 en combinaison avec le sIL-6R par un mécanisme de « trans-signaling ». Un tel mécanisme permet aux cellules qui sont dépourvues de l'IL-6R, l'activation des voies de signalisation dépendantes des gp130 (figure 2.21) **(Rose-John, 2012)**.

c. Glycoprotéine 130

La gp130 est une glycoprotéine de 918 AA, d'une masse moléculaire de 101 kDa, puis de 130 kDa après sa glycosylation. Ses 22 premiers AA forment le peptide signal. La protéine mature est constituée de 597 AA dans sa partie extracellulaire, 22 AA dans sa

partie transmembranaire et 277 dans sa partie intracellulaire. Les gp130 sont exprimées de façon ubiquiste et sont phosphorylées sur de nombreux résidus tyrosine (Y683, Y759, Y767, Y814, Y905 et Y915) lorsqu'elles sont activées par les membres de la famille de l'IL-6. De plus, les gp130 s'homodimérisent en réponse à l'IL-6 et à l'IL-11 **(Lokau *et al.*, 2019)**.

d. Formation du complexe récepteur

Les résidus cruciaux pour la liaison de l'IL-6 avec l'IL-6R sont localisés dans le CBM (cytokine Binding Module). Un CBM est caractérisé par une structure fonctionnelle conservée qui comporte des résidus cystéines dans le domaine N-terminal et un motif WSXWS dans le domaine C-terminal. Un complexe hexamèrique est ainsi formé qui comprend deux molécules respectives d'IL-6, d'IL-6R et de gp130 (figure 2.22) **(Banzet, 2007)**.

2.3.1.6 Mode de signalisation induits par l'IL-6

L'IL-6 semble agir via deux modes de signalisation (figure 2.22). Comme il a été rapporté récemment par Morieri *et al,* (2017), la première est la signalisation classique dans laquelle l'IL-6 se lie directement au récepteur de l'IL-6 (R-IL6) qui s'exprime sur la membrane plasmique des cellules et forme un complexe IL-6/R-IL6, auquel s'ajoute le co-recepteur gp130, afin de pouvoir initier la signalisation en aval. La deuxième est la *signalisation Trans* dans laquelle les cellules n'expriment pas de R-IL6. Néanmoins, on n'a la présence d'une forme soluble du R-IL6 (sR-IL6) qui se lie à l'IL-6. Une fois le complexe sR-IL6 et IL-6 formé, il s'associe aux co-recepteurs gp130 afin d'initier le signal et l'activation de la cellule cible. Cette signalisation comporte en plus de la présence des co-récepteurs gp130 membranaires, la présence de la forme soluble du gp130 (sgp130) qui en se liant au complexe sR-IL6 et IL-6, va pouvoir inhiber la signalisation de l'IL-6. Cet autre mécanisme a été observé dans des cardiomyocytes et des cellules endothéliales **(Morieri *et al.*, 2017)**.

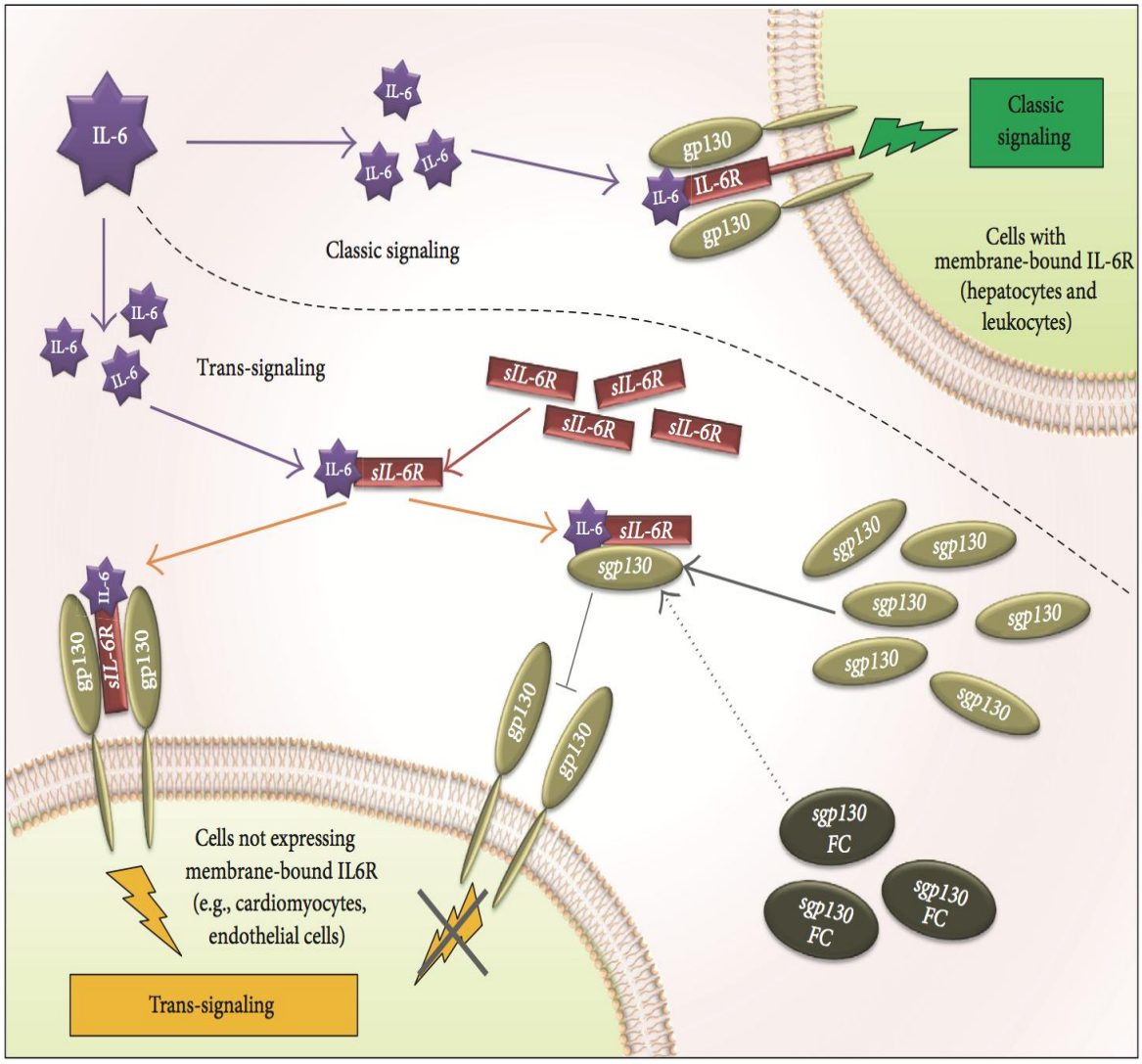


Figure 2.22 Signalisation classique et la trans-signalisation de l'IL-6 **(Morieri et al., 2017).** Schéma montrant les deux formes de signalisation via lesquelles l'IL-6 effectue son activation du signal dans divers types cellulaires. Gp130: *Glycoprotéine 130.* IL-6: *Interleukine-6.* sIL-6R: *soluble interleukine-6 receptor.*

2.3.1.7 Voies de signalisation induites par l'IL-6

Plusieurs mécanismes d'actions ont été démontrés comme intervenant dans le processus inflammatoire de l'IL-6. Reiss *et al.* (2017), ont pu rapporter dans leur article les trois principales voies de signalisations via lesquelles l'IL-6 agirait. Il s'agit de la voie MAP/ERK Kinase (MEK1), la voie du Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT), la voie du phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et la voie du C-Jun N-terminal Kinase (JNK) (figure 2.23) **(Reiss *et al.*, 2017)**.

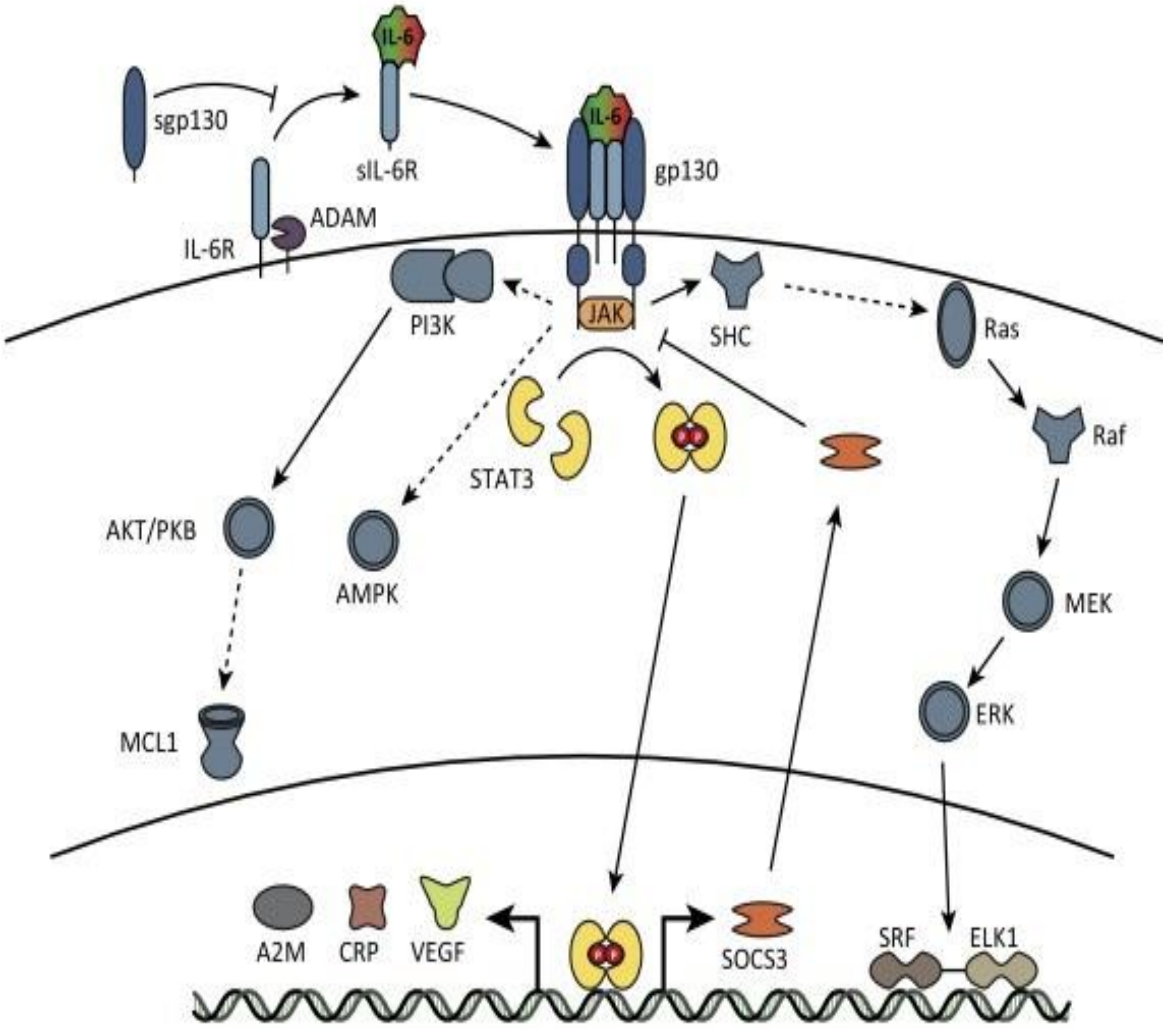


Figure 2.23 Schéma de la transduction du signal de l'IL-6 via son récepteur (IL-6R) et la glycoprotein 130 (gp130) **(Mauer *et al.*, 2015)**. A2M: *α-2-macroglobulin*. ADAM: *A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein*. AKT: *Activator kinase T*. AMPK: *AMP-activated protein kinase*. CRP: *C-reactive protein*. ELK1: *ETS domain-containing 1*. ERK: *Extracellular-signal regulated kinase*. Gp130: *Glycoprotein 130*. IL-6: *Interleukine-6*. JAK: *Janus kinase*. MCL1: *Myeloid cell leukemia 1*. MEK: *Mitogen-activated protein kinase kinase*. PI3K: *Phosphatidylinositide 3 kinase*. PKB: *Protein Kinase B*. SHC: *Src homology domain-containing transforming protein*. sIL-6R: *soluble interleukine-6 receptor*. SOCS3: *Suppressor of cytokine signaling 3*. SRF: *Serum response factor*. STAT3: *Signal transducer and activator of transcription 3*. VEGF: *Vascular endothelial growth factor*.

a. Voie de signalisation JAK-STAT

Le domaine cytoplasmique de la gp130 étant dépourvu d'activité tyrosine kinase intrinsèque, après formation du complexe récepteur, déclenché par l'IL-6, trois membres de la famille des Janus Kinase tyrosines, JAK1, JAK2, et TYK2 (tyrosine kinase 2), qui interagissent fortement avec la gp130 via leur domaine FERM (four-point-one, ezrin, radixin, moesin), sont activés par trans-phosphorylation **(Lokau *et al.*, 2019)**.

Les JAK sont liées au niveau d'une région de la gp130 située près de la membrane qui contient des motifs conservés appelés box1 et box2. Par la suite, les JAK activées

phosphorylent la queue cytoplasmique de la gp130 sur des résidus tyrosines qui permettent le recrutement de protéines pourvues de domaines SH2 (figure 2.24). Les facteurs de transcription STAT possèdent des domaines SH2 qui vont interagir avec les phospho-tyrosine de la gp130, principalement STAT3, mais aussi STAT1. Il y a liaison sur les phospho-tyrosines de la gp130 au niveau de la séquence YXXQ pour STAT3 et YXPQ pour STAT1. Les protéines STAT sont phosphorylées par les JAK sur la tyrosine 705 pour STAT3. Par la présence de leur domaine SH2, les STAT se dimérisent en conformation tête-bêche et transloquent dans le noyau de manière spécifique afin de réguler la transcription de gènes-cibles (figure 2.24) **(Lokau *et al.*, 2019)**.

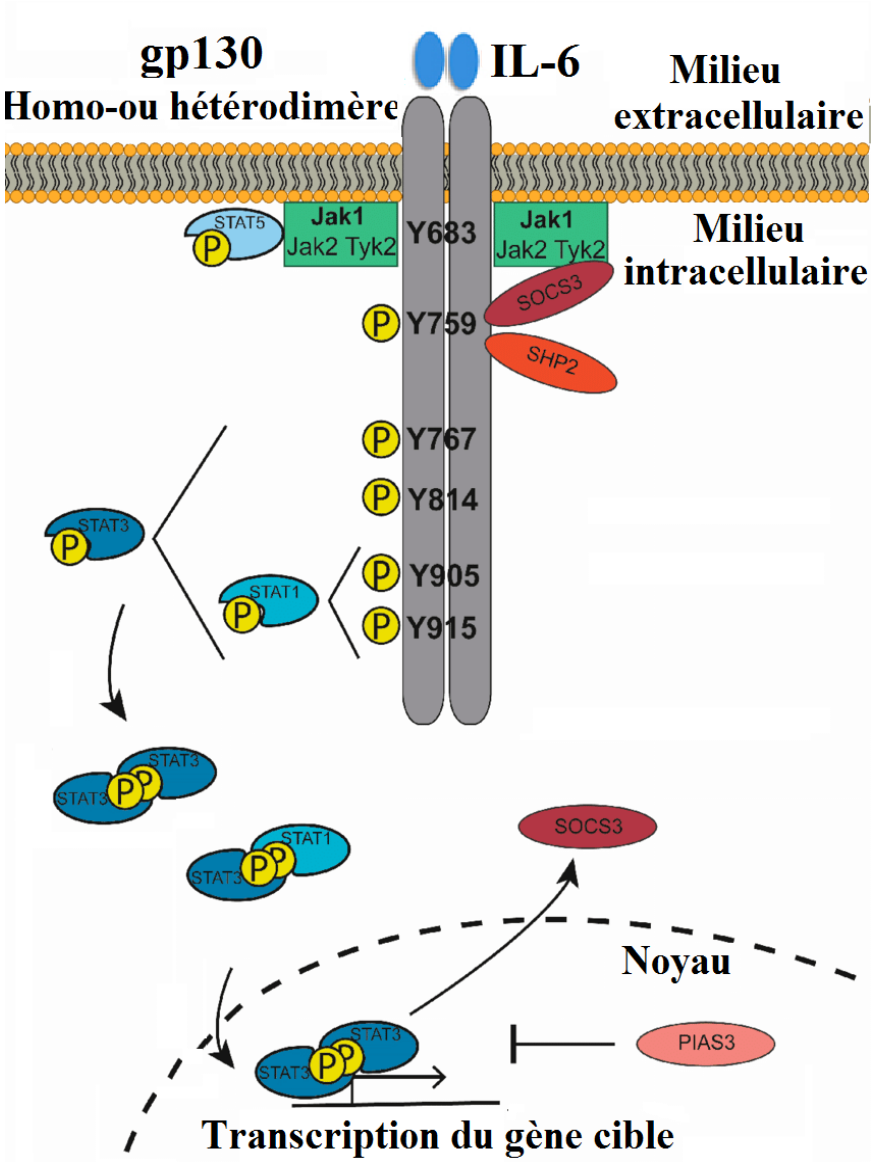


Figure 2.24 Voie de signalisation JAK-STAT médiée par la gp130 **(Lokau *et al.*, 2019)**. Gp130: *Glycoprotein 130*. IL-6: *Interleukine-6*. JAK: *Janus kinase*. PIAS: *Protein Inhibitor of Activated STAT3*. SOCS3: *Suppressor of cytokine signaling 3*. STAT3: *Signal transducer and activator of transcription 3*.

b. Voie de signalisation Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK)

SHP2 est une tyrosine phosphatase dont l'expression est ubiquiste. La présence de deux domaines SH2 au niveau de son extrémité N-terminale permet son recrutement au niveau des motifs phospho-tyrosines de la gp130. Sa liaison avec l'une des deux sous-unités est nécessaire et suffisante pour induire ses effets biologiques. Ainsi, la protéine SHP2 déclenche une cascade d'événements qui aboutissent à la stimulation de la protéine Ras, ce qui conduit à l'activation des MAPK ERK1/2. Ainsi, d'autres facteurs de transcription sont phosphorylés par les ERK1/2 activées comme c-myc, Elk-1, AP-1 (figure 2.23) **(Luo & Zheng, 2016)**.

c. Voie de signalisation Phosphoinositol-3 Kinase (PI3K)/Akt

L'IL-6 par l'intermédiaire de gp130/ R-IL6 peut activer une troisième voie de signalisation : la voie PI3K/Akt. L'activation de cette voie en réponse à l'IL-6 est décrite dans les carcinomes, les myélomes et les hépatomes. La protéine PI3K modifie certains phosphatidylinositides en phosphorylant le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate en phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3). PIP3 à son tour phosphoryle et active la sérine/thréonine kinase PkB/Akt qui est recrutée sur la membrane plasmique. Akt peut être activé par la kinase-1 dépendante des phosphoinositides par phosphorylation, puis phosphoryle plusieurs cibles en aval pour réguler à la hausse les voies de signalisation de la survie cellulaire (figure 2.23) **(Luo & Zheng, 2016)**.

2.3.1.8 Terminaison du signal de l'IL-6

Plusieurs mécanismes impliqués dans la terminaison du signal activé par l'IL-6 sont proposés. Après la formation du complexe-récepteur, l'IL-6R et la gp130 sont co-internalisés. La tyrosine phosphatase SHP2 (SH2 (Src homology domain 2)- containing protein tyrosine phosphatase) est recrutée au niveau du motif phosphotyrosine 759 de la gp130 et neutralise l'activation du récepteur et l'activation des STAT. Enfin, le rétro-contrôle négatif du signal induit par l'IL-6 implique SOCS3 (suppressor of cytokine signalling 3) qui est recruté au niveau du même motif qui inhibe l'activité des JAK (figure 2.23) **(Lokau *et al.*, 2019)**.

2.3.2 Effets de l'IL-6 sur le DT1

L'IL-6 joue un rôle important dans le développement et l'activation des cellules immunitaires, car elle agit comme de molécule de signalisation cellulaire, en particulier dans les maladies auto-immunes, y compris le DT1 **(Schaper & Rose-John, 2015)**.

Il a été démontré par Hundhausen et *al*, (2016) que des taux élevés d'IL-6 augmentent des signaux pSTAT3 dans les lymphocytes T (T_{CD4} et T_{CD8}) des patients atteints de DT1 par rapport aux témoins. Aussi, Les voies de signalisation IL-6/pSTAT1 étaient augmentées dans les lymphocytes T des sujets diabétiques et étaient fortement corrélées avec celles d'IL-6/pSTAT3. Ils ont également trouvé que les réponses immunitaires améliorées des lymphocytes $T_{CD4/CD8}$ à l'IL-6 dans le DT1 sont principalement déterminées par l'augmentation des niveaux d'expression d'IL-6R, car il n'y avait aucune différence dans l'ARNm de l'IL-6 chez les DT1 et les témoins, et semblent être causées par une régulation post-traductionnelle altérée du récepteur **(Hundhausen *et al.*, 2016)**.

En outre, Hundhausen et *al*. (2016) ont également établi que l'IL-6 améliore considérablement l'expression des gènes associés à la migration cellulaire des LT_{CD4} de patients atteints de DT1, en observant une migration accrue de ces cellules stimulées avec l'IL-6 vers CCL5 et CCL19 par rapport aux cellules non stimulées **(Hundhausen *et al.*, 2016)**. Ces résultats suggèrent un lien entre l'IL-6 et la migration cellulaire des lymphocytes $T_{CD4/CD8}$ et renforcent la possibilité que l'IL-6 peut contribuer à la pathogenèse de la maladie en changeant le chimiotactisme de ces cellules vers les sites d'inflammation des îlots pancréatiques. Par ailleurs, une surexpression d'IL-6 dans les cellules β des ilots de Langerhans a conduit à une infiltration accrue des LB et d'autres cellules immunitaires vers ces îlots **(Rajendran *et al.*, 2020)**. Cependant, l'IL-6 peut être aussi une cible thérapeutique particulièrement attrayante. Chez les sujets récemment diagnostiqués avec le DT1, l'administration du tocilizumab (anti-IL-6R) a indiqué qu'elle peut aider à préserver la fonction des cellules β en démontrant l'intérêt de cibler la voie IL-6/IL-6R **(Rajendran *et al.*, 2020)**.

2.3.2.1 L'IL-6 et l'acidocétose diabétique

L'inflammation induite par l'acidocétose diabétique a récemment fait l'objet de recherches. La réponse inflammatoire est médiée par des molécules de signalisation telles que l'IL-6. Il a été suggéré que les corps cétoniques sont directement impliqués dans la promotion des facteurs pro-inflammatoires et le déclenchement de l'inflammation systémique **(Close *et al.*, 2013)**.

Un autre point important à prendre en compte est la fluctuation des niveaux de l'IL-6 avant et pendant le traitement de l'acidocétose diabétique au fil du temps peuvent

également entraîner des perturbations capillaires qui se traduisent par un dysfonctionnement des cellules endothéliales capillaires **(Karavanaki *et al.*, 2011)**.

Le rôle joué par l'acidocétose diabétique dans la production des ROS, l'activation du NF-κB et l'augmentation de la transcription des gènes liés à l'IL-6 et l'inflammation a également été signalé. Il est de plus en plus évident que les niveaux élevés de stress oxydatif auxquels sont soumis les patients diabétiques peuvent accroître l'oxydation des LDL et, par conséquent, favoriser ou augmenter leur risque d'athérosclérose et de MCVs **(Close *et al.*, 2013)**.

Il a été signalé chez les patients atteints de DT1 que les taux élevés de corps cétoniques sont impliqués dans l'activation des macrophages, des lymphocytes, libération de cytokines pro-inflammatoires telle que l'Il-6, et la perturbation des cellules endothéliales qui tapissent les capillaires **(Kanikarla-Marie *et al.*, 2016)**.

2.3.2.2 L'IL-6 et la néphropathie diabétique

L'IL-6 semble jouer un rôle inflammatoire important dans le développement de la néphropathie diabétique. Récemment, Donate-Correa *et al.* (2020) ont montré que l'IL-6 est impliquée dans la glomérulonéphrite, y compris la glomérulonéphrite prolifération mésangiale et que son niveau d'expression (ARNm) est très élevé et associé à l'excrétion d'albumine et à l'hypertrophie rénale chez les patients diabétiques atteins d'une néphropathie **(Donate-Correa *et al.*, 2020)**.

D'après certaines analyses génomiques, les polymorphismes de l'IL-6 (174G>C et 634C>G) ont été suggéré comme étant un facteur susceptible qui contribue au développement du DT1, et qui mène un rôle primordiale dans la néphropathie diabétique **(Ururahy *et al.*, 2015)**.

Senthilkumar *et al.* (2018) ont également examiné les taux d'expression d'ARNm chez les sujets atteins d'une néphropathie diabétique, et ils ont trouvé que le gène codant d'IL-6 était surexprimé et positivement corrélée à la progression vers une macroalbuminurie **(Senthilkumar *et al.*, 2018)**.

Similairement, Araújo *et al.* (2020) ont démontré *in situ* qu'il y avait une augmentation de la production de cytokines y compris l'IL-6 chez les patients atteins d'une néphropathie diabétique, et que l'IL-6 peut avoir un rôle important dans la progression de

l'inflammation interstitielle et la diminution du taux de filtration glomérulaire estimé chez ces patients **(Araújo *et al.*, 2020)**.

2.3.2.3 L'IL-6 et la rétinopathie diabétique

L'IL-6 possède également un rôle inflammatoire crucial dans le développement et la progression de la rétinopathie diabétique. De façon intéressante, Lu *et al.* (2017) ont pu conclure dans leurs travaux chez une population diabétique chinoise que le polymorphisme du gène IL-6(-174 et -572G/C) est associé au développement de la rétinopathie diabétique **(Lu *et al.*, 2017)**.

Comme il a été rapporté précédemment par Mocan *et al.* (2006), chez les patients diabétiques que la production intraoculaire d'IL-6 semble être responsable des taux intravitréniens élevés, et cela engendrait une progression agressive vers un stade prolifération **(Mocan *et al.*, 2006)**.

En supplément, il a été démontré chez les souris diabétiques que l'IL-6 joue un rôle important dans la pathogenèse et l'évolution d'un œdème maculaire en servant comme médiateur de l'inflammation endothéliale par sa régulation de la production de TNF-α **(Rojas *et al.*, 2011)**.

Enfin, une récente méta-analyse comprise 31 articles concernant la relation entre l'IL-6 et la rétinopathie diabétique (contenant 1099 patients atteints d'une rétinopathie diabétique *vs* 1010 témoins) a montré que les taux d'IL-6 étaient plus élevés chez les cas par rapport aux témoins, et que les taux d'IL-6 chez les patients atteints d'une rétinopathie diabétique proliférative étaient également plus élevés que ceux atteints d'une rétinopathie diabétique non-proliférative. Plus particulièrement, cette méta-analyse a permis de montrer que l'inhibiteur de l'IL-6 peut servir comme un traitement bénéfique à administrer pour ces patients **(Yao *et al.*, 2019)**.

2.3.2.4 L'IL-6 et la neuropathie diabétique

L'IL-6 peut également agir lors du processus inflammatoire de la rétinopathie diabétique. D'après Magrinelli *et al.* (2015), les taux sériques d'IL-6 était associé à des lésions des fibres nerveuses, et pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse la neuropathie diabétique **(Magrinelli *et al.*, 2015)**.

De plus, il a été rapporté par Zheng *et al.* (2021) que les taux sériques accrus de facteurs pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6, ont prédit l'incidence de la neuropathie

diabétique chez les patients diabétiques chinois durant la période de suivi de 5 ans **(Zheng *et al.*, 2021)**.

Ainsi, divers de ces études montrent combien l'IL-6 joue un rôle conséquent dans les angiopathies diabétiques. Ce travail va aussi se pencher sur le rôle qu'a IL-6 dans le métabolisme lipidique de cette pathologie.

2.3.3 Effets de l'IL-6 sur les lipides

2.3.3.1 L'IL-6 et CT

Il a été démontré que le polymorphisme du gène d'IL-6 -174 G>C est associé aux concentrations élevées de CT **(Joffe *et al.*, 2014)**. De même, l'IL-6 peut induire la production intracellulaire du CT chez les macrophages présents dans les tissus athéroscléreux en stimulant la transformation d'Acétyl-Coa en CT via la voie des stérols **(Reiss *et al.*, 2017)**.

Cependant, il a été rapporté que l'IL-6 stimule le catabolisme des CT et modifie le métabolisme des phospholipides hépatiques en stimulant l'absorption des lipides via l'induction du VLDLR, en augmentant la lipolyse des tissus hépatiques et adipeux et en diminuant la synthèse des lipides hépatiques (figure 2.24) **(Hashizume & Mihara, 2011)**.

2.3.3.2 L'IL-6 et LDL-C

La reconnaissance et l'internalisation des lipides modifiés par l'oxydation tels que les LDL-C oxydées par les récepteurs scavengers (SR-A) et CD36 exprimés sur les macrophages de la paroi vasculaire est un processus qui conduit à la formation de cellules spumeuses. De plus, il a déjà été démontré que l'IL-6 affecte localement l'expression de ces récepteurs (SR-A et CD36), impliqués dans l'absorption des LDL-C modifiés et favorise ainsi la formation des cellules spumeuses dérivées des macrophages et la progression de lésions athéroscléreuses **(Levitan & Volkov, 2010)**.

D'après Hashizume et Mihara (2012), l'IL-6 favorise l'accumulation de LDL-C oxydés et augmente l'expression de SR-A chez la lignée cellulaire humaine de monocytes/macrophages THP-1. En outre, la production induite par les LDL-C oxydées de la MCP-1 a été augmentée en présence d'IL-6, ce qui est compatible avec son rôle lors de la rupture de la plaque athérosclérotique **(Hashizume & Mihara, 2012)**.

2.3.3.3 L'IL-6 et HDL-C

De manière intéressante, le HDL-c semble d'inhiber la production d'IL-6 dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine en réduisant les niveaux d'ARNm d'IL-6 dans les cellules stimulées pour produire de l'IL-6 par le TNF-α **(Reiss *et al.*, 2017)**. Chez les sujets humains, il a été rapporté que des taux élevés d'IL-6 sont associés à un faible taux de HDL-c, et cette augmentation empêche certaines fonctions athéroprotectrices des HDL-c qui impliquent le transport du cholestérol de l'intima sous-endothéliale vers le sang circulant, des actions antithrombotiques, l'atténuation de l'inflammation et la diminution du stress oxydatif **(El-Mikkawy *et al.*, 2020)**.

Aussi, le HDL-c inhibe également l'induction du phénotype pro-inflammatoire M1 chez les macrophages. L'incubation de macrophages dérivés de monocytes humains dans des conditions qui conduisent à une différenciation M1 (IFN-γ), en présence de HDL-c humain conduit à une diminution de l'expression des cytokines secrétées par le phénotype M1, y compris l'IL-6 **(Lee *et al.*, 2016)**.

2.3.3.4 L'IL-6 et TG

Il a été signalé que l'IL-6 est associée au métabolisme des lipides et elle participe à la production de TG, diminue l'activité de la LPL et de la LPL monomérique dans le plasma, ce qui contribue à augmenter l'absorption des lipides par les macrophages. Dans les plaques d'athérome et les stries graisseuses, les cellules musculaires lisses et les cellules spumeuses des macrophages expriment l'IL-6, ce qui pourrait conférer à cette cytokine un rôle important dans la progression de l'athérosclérose **(Chu *et al.*, 2011)**.

Il a été démontré également dans un certain nombre de modèles expérimentaux que l'IL-6 augmente effectivement la synthèse et la sécrétion hépatique de lipoprotéines riches en TG (TGLRP) et ont suggéré que l'IL-6 est un contributeur majeur à l'élévation des taux de TG plasmatiques **(Bagdade *et al.*, 2011)**.

Certaines données ont indiqué que des concentrations élevées de TG peuvent être corrélés avec les polymorphismes du gène d'IL-6R. D'après Jiang *et al.* (2010), il existe une association accrue entre l'allèle majeur (l'allèle A) de l'IL-6R rs8192284 A/C et l'augmentation des taux de TG chez les patients diabétiques, ce qui est similaire à d'autres résultats **(Jiang *et al.*, 2010)**.

Cependant, il a été rapporté que l'IL-6 stimule le catabolisme des TG et modifie le métabolisme des phospholipides hépatiques en stimulant l'absorption des lipides via l'induction du VLDLR, en augmentant la lipolyse des tissus hépatiques et adipeux et en diminuant la synthèse des lipides hépatiques (figure 2.25) **(Hashizume & Mihara, 2011)**.

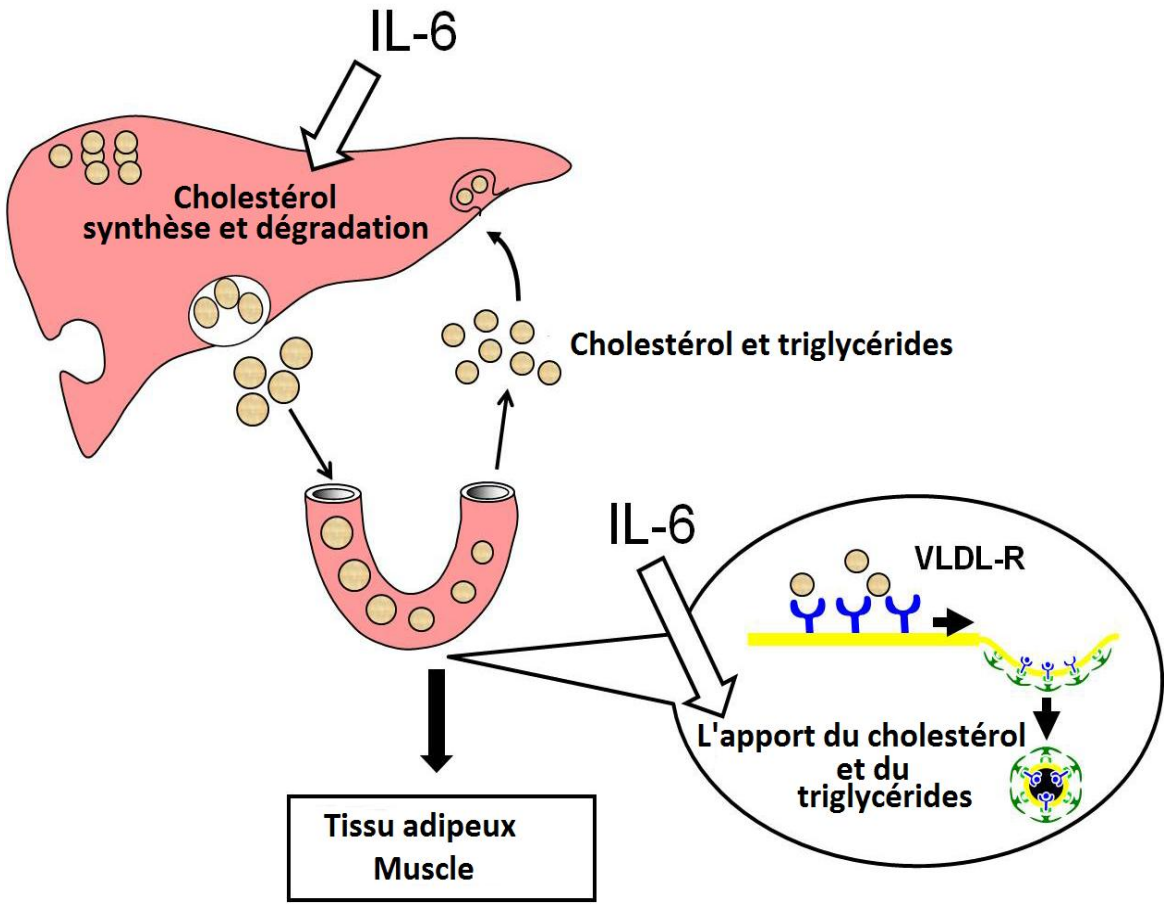


Figure 2.25 Effet de l'IL-6 sur le métabolisme lipidique **(Hashizume & Mihara, 2011).**
IL-6: *Interleukin 6*. VLDL-R: *Very Low Density Lipoprotein Receptor*.

2.3.3.5 L'IL-6 et Apo-B

Il a été montré que l'IL-6 régule le métabolisme des lipides hépatiques et favorise la sécrétion d'Apo-B (considérée comme principale composante protéique de la LDL-c) en augmentant sa disponibilité grâce à des modifications post-transcriptionnelles de l'ARNm du gène *apo-b*, ce qui permet d'accélérer l'exposition à l'athérosclérose **(Sparks *et al.*, 2010)**.

Inversement, il a été anciennement établi que l'IL-6 régule négativement la production d'Apo-B chez les cellules CaCo-2 en provoquant la libération d'EGF qui se lie à son récepteur d'EGF de surface cellulaire (EGFR), ainsi la molécule engendre une diminution de la sécrétion de triacylglycérol et d'Apo-B **(Murthy *et al.*, 1997)**.

2.3.3.6 L'IL-6 et Apo-AI

D'une façon intéressante, l'IL-6 peut également agir de manière athéroprotectrice en augmentant l'efflux de cholestérol vers l'Apo-A1 dans les macrophages en régulant le transporteur de cassette de liaison à l'ATP (ABC) A1. L'ABCA1 médié l'efflux actif du cholestérol des cellules vers les apolipoprotéines (empêche la formation de cellules spumeuses). L'ABCA1 fonctionne comme une protéine contrôlant la vitesse du transport actif dépendant de l'Apo-A1 du cholestérol et des phospholipides **(Reiss *et al.*, 2017)**. Similairement, une augmentation du taux d'IL-6 engendre une sécrétion excessive d'Apo-A1 en entrainant un potentiel élevé de « transport inverse du cholestérol » (Le transport inverse du cholestérol est un mécanisme par lequel le corps élimine l'excès de cholestérol des tissus périphériques et le transmet au foie) **(Reyes-Soffer & Westerterp, 2021)**.

2.3.4 L'IL-6 et l'athérosclérose

Comme le concept d'athérosclérose en tant que maladie inflammatoire chronique était largement accepté, de nombreux chercheurs se sont concentrés sur l'identification des médiateurs potentiels qui initient et maintiennent cette maladie vasculaire. Dans ce contexte, l'IL-6 en tant que l'un des les cytokines pro-inflammatoires les plus importantes représentaient une cible intéressante et son implication dans les processus athérogènes a été largement étudiée. Les facteurs déclencheurs de l'athérosclérose sont multiples, bien que l'un des événements les plus fameux soit l'oxydation des LDL-c dans l'espace sous-endothélial. Ces LDL-c oxydés sont engloutisses après par les monocytes circulants qui se transforment en macrophages pro-inflammatoires sécrétant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 **(Ziegler, 2020)**.

L'IL-6 est soit secrétée localement par les cellules de la lésion athéroscléreuse notamment les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) ou libérée dans la circulation par le tissu adipeux ce qui va exercer plusieurs effets néfastes qui accélèrent l'athérogénèse. L'IL-6 favorise la dysfonction endothéliale, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses ainsi que le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires, perpétuant ainsi l'inflammation vasculaire **(Kang *et al.*, 2019)**.

Il est noté que l'IL-6 joue un rôle crucial dans la régulation de la synthèse hépatique de la protéine C réactive (CRP) et du fibrinogène à travers la voie de signalisation STAT3 **(Tanaka *et al.*, 2014)**. Dans certaines études expérimentales, seuls les animaux dépourvus de gène d'IL-6 ont montré une réponse inflammatoire en phase aiguë altérée. En prenant

ces résultats de considération, l'IL-6 pourrait être une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de l'inflammation associée à l'athérosclérose **(Kim *et al.*, 2019)**. La CRP, un principal facteur dans la phase inflammatoire aiguë, est un biomarqueur participant à l'inflammation systémique. En tant que participant direct à l'athérogenèse, la CRP se lie aux ligands exprimés aux cellules mortes et endommagées afin de libérer des facteurs chimiotactiques, augmentant ainsi la pénétration des cellules inflammatoires. La CRP peut se lier sélectivement au LDL-c par une réaction dépendante du calcium qui est présente dans les plaques d'athérosclérose **(Salari *et al.*, 2021)**. La CRP a une association pronostique avec le risque cardiovasculaire à long terme.

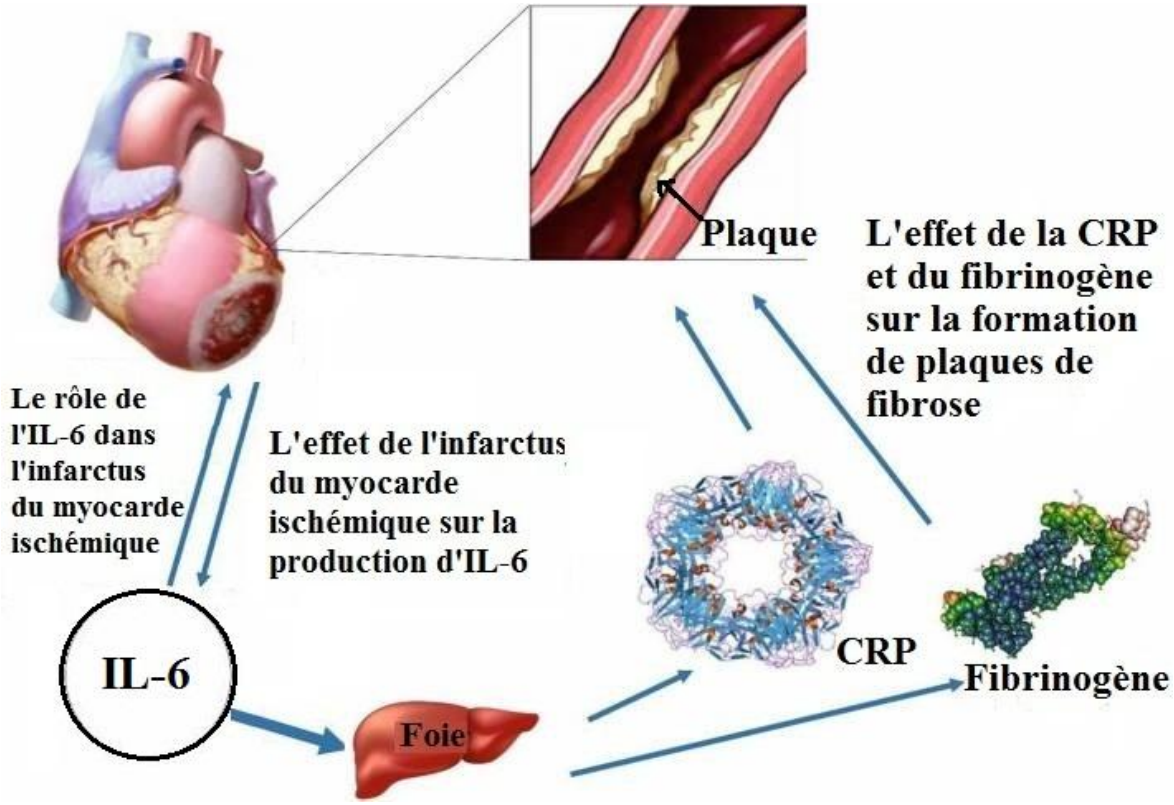


Figure 2.26 Effet de l'IL-6 sur la production de la CRP et du fibrinogène **(Salari *et al.*, 2021)**. L'IL-6 provoque la production de CRP et de fibrinogène. Ces deux substances engendrent la formation de plaque de fibrose dans les artères coronaires. De plus, il a été démontré que l'effet de l'infarctus du myocarde ischémique sur la production d'IL-6 et le rôle de l'IL-6 dans les maladies cardiovasculaires sont bilatéraux. CRP: *C-reactive protein*. IL-6: *Interleukin 6*.

La surexpression d'ARNm du l'IL-6 entraînait une augmentation du stress oxydatif et réduirait la phosphorylation d'oxyde nitrique synthase (eNOS) « enzyme qui catalyse la production du NO » contribuant ainsi à l'athérogénèse **(Lee *et al.*, 2017)**.

Lors de développement d'une lésion athéroscléreuse, l'IL-6 est en grande partie responsable de recrutement de plusieurs leucocytes en élaborant avec des chimiokines et en

augmentant l'expression des ICAM-1 et VCAM-1, qui ensemble permettent la transmigration intimale des leucocytes **(Lin *et al.*, 2013)**.

Il a été prouvé par Senchenkova *et al*, (2013) que l'IL-6 a une activité procoagulante significative, principalement en agissant directement sur les mégacaryocytes pour augmenter la production de thrombocytes ce qui va accélérer la formation plaquettaire **(Senchenkova *et al.*, 2013)**. Cette élaboration d'IL-6 comme facteur tissulaire permet la formation d'un thrombus et donc un infarctus du myocarde au site de l'athérosclérose. Cependant, ce rôle peut être inhibé par l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-IL6 qui entraînent un blocage significatif de la cascade de coagulation **(Kang *et al.*, 2019)**. L'IL-6 renforce le nombre de plaquettes dans la circulation sanguine et les active par le métabolisme de l'acide arachidonique *in vitro* **(Omoigui, 2007)**. De plus, l'IL-6 augmente le fibrinogène plasmatique et diminue la concentration de protéine S libre. Ainsi, ces modifications induites par l'IL-6 des plaquettes et de la phase coagulante du mécanisme de coagulation peuvent entraîner une thrombose pathologique suivie d'une instabilité de la plaque d'athérosclérose **(Omoigui, 2007)**.

D'après Liu *et al*, (2014), l'IL-6 est également sécrétée à différents niveaux en fonction de la différenciation et la polarisation des macrophages. Les monocytes qui transmigrent dans l'espace sous-endothélial de l'artère peuvent se différencier soit en sous-type de macrophage classique M1 (pro-inflammatoire) ou M2 (anti-inflammatoire). Le phénotype M1, lié à l'augmentation du taux d'IL-6, a été associé au développement de l'athérosclérose en produisant des cytokines inflammatoires qui déclenchent une inflammation aiguë **(Liu *et al.*, 2014)**.

Il a été rapporté par Wang *et al*, (2003) que l'IL-6 peut induire l'activation de la voie du facteur nucléaire kappa B (NFκB) **(Wang *et al.*, 2003)**. De façon intéressante, l'activation de la transduction du signal médiée par la voie NFκB a été établie à différents stades de l'athérosclérose, depuis la formation de la plaque jusqu'à sa déstabilisation et sa rupture **(Bonomini *et al.*, 2017)**.

Il est connu que l'IL-6 peut activer la voie du PI3K qui régule l'apoptose des cellules endothéliales, l'accumulation et le transport des lipides, l'autophagie des macrophages, la transition phénotypique M1/M2, la prolifération excessive des muscles lisses et l'expression des molécules d'adhésion impliquées dans la réponse inflammatoire.

Dans le cas d'athérosclérose, cette voie (PI3K) est essentielle pour la production du MCP-1 ainsi la médiation de la formation des cellules spumeuses **(Zhao *et al.*, 2021)**.

Comme il a été déjà démontré, le STAT 3 est activé dans les VSMC de rat via l'IL-6 et que le blocage de JAK 2 entraîne une inhibition partielle de STAT 3 ainsi qu'une réduction de la production de MCP-1 et de la prolifération des VSMC en réponse à l'IL-6. Bien qu'il soit connu que l'IL-6 stimule la synthèse de MCP-1 et d'ADN dans des VSMC, il est indiqué que ces effets sont en partie médiés par la voie de signalisation JAK/STAT. L'augmentation de la production des MCP-1 dans les VSMC peut être l'un des premiers événements de l'athérosclérose et semble jouer un rôle très important dans l'hyperplasie néointimale (l'infiltration des vaisseaux par les leucocytes). Par conséquent, l'IL-6 jour un rôle crucial dans la régulation des MCP-1 et la différenciation des VSMC, contrôlant un changement phénotypique qui peut être important dans l'athérosclérose **(Watanabe *et al.*, 2004)**.

La modification oxydative transforme les LDL-c en une molécule plus athérogène (LDL-c oxydés) qui active le complément et transforme les macrophages présents dans les lésions athérosclérotiques précoces. Les LDL-c oxydés s'accumulent dans les VSMC, où elles stimulent l'expression de la gp130, la chaîne de transduction du signal de la famille des IL-6R, et la sécrétion d'IL-6. L'IL-6/sIL-6R provoque la surexpression de l'ARNm de la gp130 et de ceux des protéines exprimées à la surface des VSMC. Ceci s'accompagne d'une sécrétion d'IL-6 par les cellules, de sorte qu'une boucle de stimulation autocrine s'enchainée. Une fois déclenchée, une induction et une sécrétion sélective de la MCP-1, une surexpression d'ICAM-1 et une prolifération des VSMC se crée **(Ziegler, 2020)**.

Comme décrit ci-dessous (figure 2.27), la trans-signalisation de l'IL6 participe à la transition de l'inflammation aiguë à chronique de la paroi vasculaire et contribue à une réaction inflammatoire athéroscléreuse prolongée. De plus, la trans-signalisation de l'IL6 active les VSMC et via la surexpression de leurs gp130 exprimé à leurs surfaces cellulaires, la sécrétion d'IL6 s'améliore, constituant ainsi une boucle de rétroaction autocrine qui provoque la sécrétion des MCP-1 et la prolifération des VSMC **(Ziegler, 2020)**.

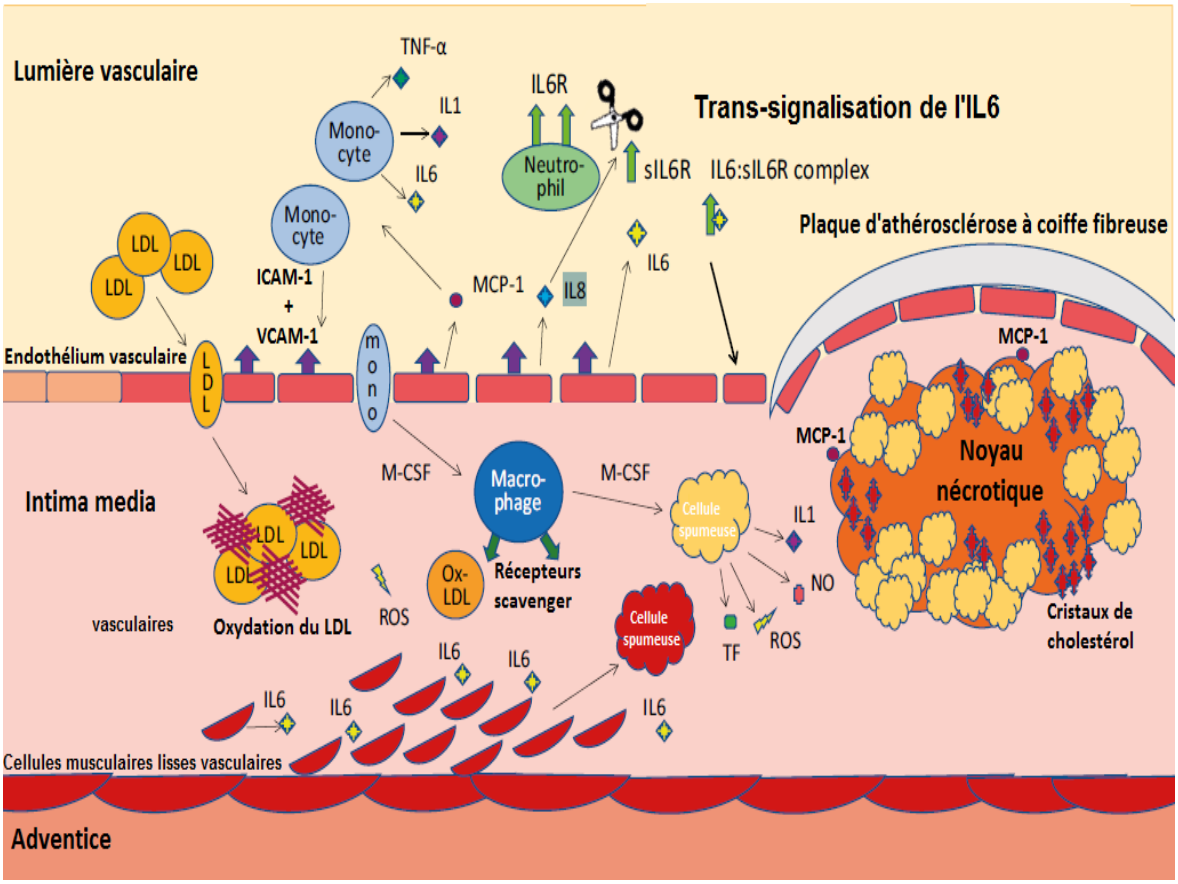


Figure 2.27 Rôle de l'IL-6 dans le processus athéromateuse **(Ziegler, 2020)**. IL: *Interleukine*. IL6R: *Interleukin 6 receptor*. MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein 1*. M-CSF: *Macrophage colony stimulating factor*. Mono: *Monocyte*. NO: *Nitric oxide*. Ox-LDL: *Oxidised low-density lipoprotein cholesterol*. ROS: *reactive oxygen species*. sIL6R: *soluble interleukin 6 receptor*. TF: *tissue factor*. TNF-α: *tumour necrosis factor-α*. VCAM-1: *vascular cell adhesion protein* 1.

Ce travail va aussi se pencher sur l'impact des paramètres d'hygiène de vie sur le développement de cette pathologie.

Chapitre 3 : Impact des facteurs métaboliques et hygiène de vie

3.1 Généralités 116

3.2 Durée du diabète 116

3.3 Control glycémique 117

3.4 Hypertension artérielle 118

3.5 Obésité 119

3.6 Dyslipidémie 120

3.7 L'alcool 124

3.8 Tabagisme 125

3.9 Activité physique 126

3.10 Stress 128

3.11 Alimentation 129

3.1 Généralités

La santé de nos vaisseaux est mise à rude épreuve tout au long de notre vie. Plusieurs facteurs (ex : inflammation, produits toxiques) peuvent affecter les parois intérieures de nos vaisseaux résultant en des obstructions menant à de graves conséquences (ex : infarctus du myocarde). Les vaisseaux sanguins sont le véhicule qui amène les nutriments et l'oxygène essentiels à la vie des tissus qu'ils irriguent. Un déséquilibre métabolique associé par une mauvaise qualité de vie constitue une forme sévère qui affecte la structure des vaisseaux sanguins.

3.2 Durée du diabète

Les différences dans la durée du diabète peuvent contribuer significativement au développement des micro/macro-angiopathies car, ceux qui développent un DT1 pendant la puberté sont prédisposés plus à risque de complications tardives, alors une attention particulière doit leur être accordée **(Salardi *et al.*, 2012)**.

D'après l'étude DCCT/EDIC, le risque de toutes MCVs augmente à 25 % par rapport au risque d'événement cardiovasculaire athéroscléreux majeur qui augmente à 33 % avec chaque 5 ans de durée de diabète **(DCCT/EDIC, 2016)**. Une autre étude basée sur le registre suédois du diabète a montré qu'un âge précoce d'apparition du DT1 (0 à 10 ans) est associé à un risque plus élevé de MCVs allant jusqu'à 5 fois supérieures à un âge de diagnostic plus avancé (26 à 30 ans) **(Rawshani *et al.*, 2018)**.

De la même manière, Reis *et al.* (2018) ont rapporté que les durées de diabète et de prédiabète sont à la fois indépendamment associées à l'athérosclérose subclinique et à la dysfonction systolique et diastolique ventriculaire gauche chez les adultes **(Reis *et al.*, 2018)**.

Similairement, cette association positive a été étudiée par des chercheurs hollandais dans le contexte de l'évolution de la plaque d'athérosclérose, et ils ont trouvé que les lésions athéroscléreuses sévèrement calcifiées restent élevées et inchangées chez les patients diabétiques de longue durée (plus de 10 ans de diabète) **(Van Koeverden *et al.*, 2019)**.

Ces observations ont également été confirmées par Noh *et al.* (2017) dans une étude de cohorte qui comprend 3136 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 50 ans, en concluant que les patients qui ont une durée de diabète plus longue avaient un risque

plus élevé de développer certains événements cardiovasculaires majeurs tels qu'une sténose de l'artère carotidien par rapport à ceux qui ont une durée de diabète plus courte **(Noh *et al.*, 2017)**.

Ces 4 études ont ainsi montré à travers une longue durée de diabète, une augmentation de risque de MCVs chez ces sujets âgés donc potentiellement un risque élevé d'athérosclérose.

3.3 Control glycémique

L'impact du control glycémique et le risque athérosclérotique chez les personnes atteintes de DT1 a été bien établie à partir des résultats concordants de différentes études en suggérant que la glycation des lipides et d'autres protéines pourraient contribuer au développement de l'athérosclérose chez les personnes diabétiques via la formation des produits terminaux de glycation **(Poznyak *et al.*, 2020)**.

Généralement, l'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) est le reflet de ce control glycémique. Tandis que la glycémie capillaire et la glycémie à jeun sont des instantanés de l'état glycémique, l'HbA1c permet, par un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur une plus longue période (environ deux à trois mois). Le résultat de cet examen permet d'avoir une vision de l'équilibre diabétique. Exprimée en pourcentage, HbA1c est fonction de l'équilibre glycémique des deux à trois mois précédents, et elle est considérée comme équilibré si son taux est inférieur ou égal à 7%. Au-delà, le risque de développer des complications à long terme augmente **(Fédération Française des Diabétiques, 2010)**.

Selon les conclusions de l'étude DCCT/EDIC, le traitement insulinique intensif initial était associé à une réduction de 42 % de risque de toute maladie cardiovasculaire à 20 ans de suivi et à une réduction de 30 % de risque à 30 ans. Aussi, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs a été réduit de 57 % à 20 ans de suivi et de 32 % à 30 ans de suivi **(DCCT/EDIC, 2016)**. En plus, la même étude (DCCT/EDIC) a montré qu'une réduction de 2.5 % de la valeur d'HbA1c (de 9 % à 6.5 %) au cours de la période d'étude de 6,5 ans a été associée à une réduction de 20 % du risque athérosclérotique au cours des 20 ans de suivi **(DCCT/EDIC, 2016)**. La différence était principalement due à la diminution des valeurs d'HbA1c au cours de la période d'étude. Similairement, l'étude de Pittsburgh a conclu que chaque augmentation de 1 % de la valeur de l'HbA1c était associée

à un risque de 1,26 (intervalle de confiance à 95 % : 1,07-1,45) de maladie coronaire **(Miller *et al.*, 2018)**.

Non seulement l'HbA1 est un marquer prédictif du développement athéroscléreux chez les sujets diabétiques, mais aussi chez les individus non-diabétiques (individus normo-glycémiques). D'après une étude coréenne menée sur 1133 participants qui avaient une glycémie à jeun inférieure à 1 g/L et un taux d'HbA1c inférieur à 6.5% (sujets non-diabétiques), leurs taux de HbA1c étaient positivement associés à l'athérosclérose carotidienne et le risque d'athérosclérose semblait augmenter linéairement en fonction de leurs taux d'HbA1c **(Lee *et al.*, 2017)**.

3.4 Hypertension artérielle

L'hypertension est l'un des principaux facteurs de risque de développement de complications micro- et macrovasculaires tels que l'athérosclérose chez les personnes atteintes de DT1. En Algérie, selon une étude Step-OMS (organisation mondiale de la santé) de 2017, la prévalence de l'hypertension (pression artérielle ≥140/90 mmHg ou prise de médicaments antihypertenseurs) était de 23,6 était de 23,6%, et atteint 62% dans la tranche d'âge se situant entre 60 et 69 ans **(Sanofi, 2020)**.

Des résultats récents de l'étude Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (Pittsburgh EDC) ont montré que l'hypertension était associée à un risque accru de plus de 3 fois de toutes événements cardiovasculaires athérosclérotiques majeurs (infarctus du myocarde mortel ou non-mortel ou AVC) au cours du suivi de 25 ans **(Miller *et al.*, 2018)**.

Une étude menée sur 1441 patients atteints de DT1 et dépourvus d'antécédent de MCVs a montré que la pression artérielle est associée à un risque significativement accru de tous les maladies cardiovasculaires mortels ou non-mortels et que le risque de maladie coronarienne athérosclérotique, d'insuffisance cardiaque, d'AVC et de maladie artérielle périphérique augmentait de 25 à 45 % pour chaque augmentation de 20 mmHg en pression artérielle systolique (PAS) **(DCCT/EDIC, 2016)**.

Dans une étude rétrospective transversale menée sur 140 patients atteints de DT1, l'hypertension détectée par un diagnostic ambulatoire de la PA (diastolique et systolique) était fréquente (25 %) et était associée à une augmentation de la rigidité artérielle **(Jenkins *et al.*, 2019)**.

En basant sur des résultats récents de l'étude FinnDiane qui a inclus 4105 patients atteints de DT1, la PAS était associé à un risque élevé d'AVC ischémique et hémorragique, ainsi que d'autres maladies cardiovasculaires athérosclérotiques **(Hägg-Holmberg, 2019)**.

3.5 Obésité

L'obésité et l'augmentation du tissu adipeux influencent la pathogenèse de l'athérosclérose. Le tissu adipeux, qui est en fait un organe dynamique, associé aux systèmes métaboliques et inflammatoires, et possède des effets protecteurs sur l'homéostasie énergétique. Le tissu adipeux sécrète des peptides et des protéines qui agissent en régulant les conditions biologiques et physiologiques et jouent un rôle important dans l'obésité, la résistance à l'insuline, les fonctions inflammatoires et immunitaires, l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires **(Cercato & Fonseca, 2019)**.

L'obésité est considérée comme un état d'inflammation avec augmentation du tissu adipeux, ce qui limite sa capacité à inhiber les processus inflammatoires, perpétuant ainsi l'état inflammatoire. En outre, elle entraîne un dysfonctionnement endothélial dû à la formation de produits métaboliques dérivés de lipides, d'hormones et de cytokines pro-inflammatoires, ce qui engendre des affections cardiovasculaires, comme l'athérosclérose **(Iscan *et al.*, 2017)**.

L'obésité est traditionnellement mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC), calculé comme le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres carrés. La définition de l'obésité est un IMC 30,0 kg/m^2, tandis que le surpoids est défini comme un IMC de 25,0 à 29,9 kg/m^2. Un IMC optimal semble être de 22,5 à 25,0 kg/m^2 et chaque IMC supérieur de 5 kg/m^2 est associé à une mortalité vasculaire globale de 30 % **(OMS, 2021)**.

Chez les patients atteints de DT1, le poids, tour de taille et l'IMC sont tous associés au risque d'athérosclérose **(Wang *et al.*, 2019)**. Selon une étude récemment publiée, l'obésité était un facteur de risque significatif qui déclenche l'athérosclérose et chaque augmentation de 5 kg/m^2 d'IMC augmentait le risque des maladies cardiovasculaires de 35 % **(Jenkins *et al.*, 2019)**.

D'après l'étude DCCT/EDIC, la prise de poids excessive et l'obésité étaient associées à un traitement hypoglycémiant intensif. De plus, un gain de poids excessif était également associé à un score de calcium coronaire plus élevé et à l'intima/média plus

épaisse, indiquant un risque d'athérosclérose plus élevé **(Purnell *et al.*, 2013)**, donc la prise de poids excessive doit être limitée lors d'un traitement hypoglycémiant intensif.

3.6 Dyslipidémie

Une dyslipidémie se définit comme une modification qualitative et quantitative d'un ou plusieurs des paramètres sanguins suivants : CT, HDL-c, LDL-c, TG, Apo-A1, et Apo-B. Ces perturbations des lipides plasmatiques jouent un rôle prépondérant dans le développement des MCVs telles que l'athérosclérose ; s'agissant de la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Ceci conduit à mettre en place, des mesures thérapeutiques, préventives, et efficaces afin de maintenir un profil lipidique non-athérogène **(Truswell, 2010)**.

3.6.1 Lipides

Une classification des dyslipidémies a été proposée par Fredrickson (voir tableau 3.1). Il convient d'y ajouter les baisses du HDL-c, isolées ou associées à d'autres troubles lipidiques.

Tableau 3.1 Classification des dyslipidémies selon Fredrickson **(Truswell, 2010)**.

Type	Cholestérol	Triglycérides	Lipoprotéines	Athérogénicité	Fréquence	Type
I	↑	↑↑↑	CM	-	<1%	Hypertriglycéridémie majeure
II-a	>2,5 g/l	Normal	LDL-c	+++	10%	Hypercholestérolémie majeure
II-b	↑	↑	VLDL-c + LDL-c	+++	40%	Dyslipidémie mixte
III	↑	↑↑↑	IDL-c	+++	<1%	Dyslipidémie mixte
IV	Normal	↑↑↑	VLDL-c	+	45%	Hypertriglycéridémie majeure
V	↑	↑↑↑	VLDL-c + CM	+	5%	Hypertriglycéridémie majeure

CM: *Chylomicron*. IDL-c: *Lipoprotéines de densité intermédiaire*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. VLDL-c: *Lipoprotéine de très faible densité*.

Les hyperlipidémies sont classées ainsi:

TYPE I: Dans ce type 1) les triglycérides sont augmentés, 2) le cholestérol total est normal, 3) la fraction lipoprotéique élevée est représentée par l'augmentation des chylomicrons. Ce type d'hyperlipidémie est très rare, c'est une hypertriglycéridémie exogène, dont dépendant des graisses alimentaires. Le régime doit apporter moins de 15g de lipides par jour en évitant les acides gras saturés et polyinsaturés. En cas d'excès pondéral, un régime hypocalorique sera institué simultanément **(Fredrickson, 2011)**.

TYPE II - a: Dans ce type: 1) les triglycérides sont normaux, 2) le cholestérol total est augmenté, 3) la fraction lipoprotéique élevée est représentée par l'augmentation du bêta LDL-C. C'est une hypercholestérolémie pure. Le régime doit éviter les graisses animales et privilégier les huiles végétales contenant des acides gras polyinsaturés, donc éviter les acides gras saturés et le cholestérol. Le régime doit comporter moins de 300 mg de cholestérol par jour. En cas d'excès pondéral, un régime hypocalorique sera institué simultanément **(Fredrickson, 2011)**.

TYPE II - b: Dans ce type: 1) les triglycérides sont modérément augmentés, 2) le cholestérol est augmenté, 3) la fraction lipoprotéique élevée est représentée par les pré-bêta et les bêta VLDL-c et LDL-c. C'est une hypercholestérolémie mixte. Il faut corriger les erreurs alimentaires évidentes (sucres rapides, alcool, lipides cachés). Le régime évitera les graisses animales donc les acides gras saturés et privilégiera les huiles végétales riches en acides gras polyinsaturés. En cas d'excès pondéral, un régime hypocalorique sera prescrit simultanément **(Fredrickson, 2011)**.

TYPE III: Dans ce type: 1) les triglycérides sont augmentés, 2) le cholestérol total est augmenté, 3) la fraction lipoprotéique élevée est représentée par des bêta anormales LDL-c. C'est une hypercholestérolémie modérée et une hypertriglycéridémie modérée. Ce type est rare. Le régime à adopter sera un régime hypolipidique modéré et surtout hypoglycémique. En cas d'excès pondéral, un régime hypocalorique sera prescrit simultanément **(Fredrickson, 2011)**.

TYPE IV: Dans ce type: 1) les triglycérides sont augmentés, 2) le cholestérol total est normal, 3) la fraction lipoprotéique élevée est représentée par les pré-bêta VLDL-c. C'est une hypertriglycéridémie endogène liée à une anomalie du métabolisme lipidique. Le régime devra rectifier les graves erreurs constatées. Il faut diminuer très fortement la prise de sucres rapides et la suppression de l'alcool devra être totale. Le régime devra privilégier les acides gras mono et polyinsaturés. Un régime hypoglucidique sera institué. En cas d'excès pondéral, un régime hypocalorique sera prescrit simultanément **(Fredrickson, 2011)**.

TYPE V: Dans ce type: 1) les triglycérides sont augmentés, 2) le cholestérol est modérément augmenté, 3) la fraction lipoproétique élevée est représentée par les chylomicrons et les pré-bêta VLDL-c. C'est une hypertriglycéridémie mixte (endogène et exogène). Le régime sera hypolipidique, hypoglycémique et la suppression de l'alcool sera

impérative. En cas d'excès pondéral, un régime hypocalorique sera prescrit simultanément. Il faut savoir que plus les rapports CT/HDL-c ou Apo-B/Apo-A sont élevés, plus le risque athérogène est grand. L'interprétation des résultats doit être fonction de l'âge, du sexe, du régime des jours précédents et de la prise éventuelle de médicaments hypolipémiants. Le régime sera toujours institué en première intention. Le traitement médicamenteux ne s'impose que si le cholestérol total dépasse 7,8 mmol/litre, en sachant que le HDL-C inférieur à 0,9 mmol est un facteur de risque. Le traitement repose sur l'administration de fibrates, voire de colestyramine, certaines huiles de poisson riches en acides gras oméga 3 polyinsaturés, de vitamine E **(Fredrickson, 2011)**.

3.6.2 Ratios lipidiques

Un ratio lipidique est un rapport lipide/lipide adopté pour évaluer le risque athérogène, et d'identifier un éventuel facteur de risque pour le fonctionnement cardiaque en dosant les différentes lipoprotéines et en comparant leurs quantités **(ProActiv, 2012)**.

Tableau 3.2 Rapports des facteurs de risque athérosclérotiques **(James, 2006)**.

Ratios lipidiques	Description
CT/HDL-c	Cholestérol total/Cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-c)
LDL-c/HDL-c	Cholestérol associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL-c)/ Cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-c)
TG/HDL-c	Triglycérides sériques/Cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-c)
Apo-B/Apo-AI	Apolipoprotéine-B/Apolipoprotéine-AI
Apo-AI/HDL-c	Apolipoprotéine-AI/ Cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-c)

Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*.

3.6.2.1 CT/HDL-c

Le rapport CT/HDL-c connu par l'indice de Castelli est le plus fréquemment utilisé pour exprimer les influences respectives des fractions de cholestérol qui ont des effets cardiovasculaires divers. Les deux composants du rapport CT/HDL-c sont mesurés directement **(James, 2006)**. Un nombre important et varié d'études a démontré la supériorité du rapport CT/HDL-c comme indice de risque d'athérosclérose en comparaison au LDL-c/HDL-c ou au TG/HDL-c. Elles ont comparé l'importance relative des mesures du rapport CT/HDL-c comme indices de risque coronarien du fait qu'il combine deux indices fortement associés au ce risque. Inversement, quand les taux de cholestérol sont

comparables, mais les rapports CT/HDL-c différents, il y a une différence significative du risque de maladie coronarienne. Donc, le rapport CT/HDL-c apporte un plus à la prédiction du risque en comparaison au cholestérol total (ou du LDL-c) **(Calling *et al.*, 2021)**. Pour un bon état de santé, le CT/HDL-c doit être inférieur de 4 **(Health Encyclopedia, 2013)**.

3.6.2.2 LDL-c/HDL-c

Le rapport LDL-c/HDL-c est constitué des deux lipides simples qui sont établis comme les facteurs de risque principaux d'athérosclérose. De plus, les études cliniques montrant l'efficacité du traitement des dyslipidémies ont surtout ciblé le LDL-c et, dans une moindre mesure, le HDL-c **(Hao & Friedman, 2014)**. Ainsi, les mesures thérapeutiques qui sont proposées pour modifier les lipides sériques visent essentiellement ces deux lipides. Le désavantage de ce rapport est qu'il emploie un composant, le LDL-c, qui n'est pas mesuré directement en routine, mais plutôt calculé. Ce dernier est donc sujet à erreur, surtout quand les TG sériques sont élevés, et chez le patient diabétique. Pour un faible risque cardiovasculaire, le LDL-c/HDL-c doit être inférieur de 2,5 **(Millán *et al.*, 2009)**.

3.6.2.3 TG/HDL-c

Ce rapport a été proposé comme indice du milieu métabolique associé à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique, en révélant que ces deux derniers sont des facteurs de risque importants de maladie coronarienne **(McLaughlin *et al.*, 2005)**. Un nombre limité d'études a examiné le rapport TG/HDL-c comme indice de risque cardiovasculaire. Une étude expérimentale a montré une forte association entre le rapport TG/HDL-c et le risque coronarien aussi bien chez les hommes que les femmes **(da Luz *et al.*, 2008)**. Cette conclusion est confirmée par une étude du suivi chez des participants iraniens. L'étude a identifié le rapport TG/HDL-c comme un facteur de risque de maladie coronarienne indépendant du CT ou du LDL-c. Le rapport s'est révélé un fort indice de risque à des maladies coronariennes et de la mortalité cardiovasculaire **(Hadaegh *et al.*, 2009)**. Pour un état de santé bien équilibré, le TG/HDL-c doit être inférieur de 3 **(Sigurdsson, 2014)**.

3.6.2.4 Apo-B/Apo-AI

Ce rapport tient sa raison du fait que l'Apo-B est la protéine structurelle des LDL-c et des VLDL-c et l'Apo-AI est la protéine structurelle des HDL-c. Donc, l'Apo-B porte le cholestérol considéré athérogène (associé aux LDL-c et aux VLDL-c) tandis que l'Apo-AI

porte le cholestérol dit anti-athérogène (associé aux HDL-c). Il y a de fortes corrélations entre les concentrations des apolipoprotéines et le cholestérol associé aux différentes sous-classes de lipoprotéines. Ainsi, la quantification de l'Apo-B ou de l'Apo-AI servirait de marqueur des sous-fractions de cholestérol. Les dosages des apolipoprotéines et leurs rôles dans le bilan cardiovasculaire sont devenus un sujet d'actualité **(James, 2006)**. Le rapport Apo-B/Apo-A1 s'est montré supérieur au LDL-c comme indice de risque cardiovasculaire dans plusieurs études **(Millán *et al.*, 2009 ; Tian *et al.*, 2019)**. Millán et et. (2009) ont également démontré que le rapport était statistiquement supérieur aux rapports CT/HDL-c et LDL-c/HDL-c pour prédire le risque cardiovasculaire **(Millán *et al.*, 2009)**. Mais malgré ça, le dosage des apolipoprotéines reste une analyse supplémentaire chez des patients où un bilan cardiovasculaire plus approfondi est requis vu son coût supplémentaire, sauf si les dosages des apolipoprotéines remplacent ceux des lipides simples. Pour un profil lipidique non-athérogène, l'Apo-B/Apo-A1 doit être inférieur de 0,8 **(Mayo, 2021)**.

3.6.2.5 Apo-AI/HDL-c

Concernant le mécanisme potentiel de l'association observée entre le ratio d'ApoA1/HDL-c, les paramètres cardiométaboliques et les résultats cliniques, la relation peut être considérée comme causale et attribuable à une diminution du transport inverse du cholestérol, au dysfonctionnement des particules (y compris les sous-classes pro-oxydantes et pro-athérogéniques) et au déséquilibre entre les HDL-c athéroprotecteurs, athéroneutres et proathérogéniques. Le rapport pourrait également représenter un marqueur inclusif d'autres MCVs, telles que le syndrome métabolique ou l'athérosclérose, tous deux associés à des complications micro- et macrovasculaires **(Jian *et al.*, 2013)**. En plus, ce modèle conceptuel de division de la concentration de HDL-c par la concentration d'Apo-A1 peut refléter une variation de la quantité de cholestérol par particule de HDL-c et peut présenter comme un biomarqueur clinique important qui estime la fonction cardiaque ainsi que prédit le risque cardiovasculaire **(San Mauro-Martín *et al.*, 2015)**. Pour un statut lipidique bien contrôlé, l'Apo-A1/HDL-c doit être inférieur de 3,43 **(Jian *et al.*, 2013)**.

3.7 L'alcool

L'alcool désigne généralement des boissons contenant de l'éthanol. L'alcool est ancré dans de nombreuses cultures, et est connu pour ses effets délétères sur la santé en cas de consommation chronique massive. De plus, chez les patients diabétiques, une association linéaire est retrouvée entre la consommation excessive d'alcool et le risque cardiovasculaire dans de nombreuses études **(Diabetes, 2017)**.

Des études de grande ampleur ont également montré que chez les hommes diabétiques, le risque de mortalité coronarienne augmente avec la consommation d'alcool, mais le risque de morbidité coronarienne semble rester similaire, même avec une consommation plus élevée. Cependant, chez les femmes diabétiques, non seulement le risque de mortalité coronarienne, mais aussi le risque de morbidité augmente avec l'augmentation de la consommation d'alcool et de manière plus marquée que chez les hommes **(Ronksley *et al.*, 2011)**.

Une étude finlandaise basée sur une population diabétique qui comprend 736 cas a montré que la consommation excessive d'alcool était associée à une progression athéroscléreuse accrue pendant une période de suivi de 11 ans. La progression de l'athérosclérose a augmenté chez les hommes qui ont consommé 6 verres ou plus occasionnellement **(University of Eastern Finland, 2013)**.

Bishop *et al.* (2009) ont montré, dans une étude cas-témoin regroupant 1306 individus (582 sujets diabétiques de type 1 vs 724 sujets non-diabétiques), une augmentation de 32% du risque cardiovasculaire athérosclérotique chez les consommateurs de vin diabétiques.

3.8 Tabagisme

La fumée de cigarette est un mélange de plus de 4000 produits chimiques différents dont beaucoup sont impliqués dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Le monoxyde de carbone et la nicotine ont des effets nocifs sur le système vasculaire en déclenchant l'hypoxémie et vasoconstriction causées par l'activation du système nerveux sympathique. La nicotine est également la principale substance fumée de cigarette qui provoque une dépendance. Cependant, d'autres composés, tels que différents oxydants, jouent un rôle plus crucial dans la formation de la plaque athérogène, par le biais d'un dysfonctionnement et de lésions endothéliales, d'une inflammation accrue et d'une agrégation plaquettaire **(Csordas & Bernhard, 2013)**.

De même manière, le tabagisme affecte plusieurs stades de formation de plaques d'athérogène par l'activation des voies de coagulation et fibrinolytiques en augmentant les taux de facteur tissulaire, de thrombine, de fibrinogène et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), entraînant un risque accru de complications thromboemboliques **(Csordas & Bernhard, 2013)**.

Il a été démontré que le tabagisme est associé à une activation inflammatoire accrue, associée à des niveaux plus élevés de CRP, de leucocytes, d'Il-6 et de fibrinogène chez les fumeurs actifs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé. De plus, les diabétiques de type 1 qui étaient des fumeurs actifs présentaient un nombre de leucocytes plus élevé que les personnes n'ayant jamais fumé, ce qui indique une activité inflammatoire sévère **(McEvoy *et al.*, 2015)**.

Chez les personnes diabétiques, l'effet athérogène du tabagisme sur les valeurs lipidiques est similaire à celui d'une population générale. Kar *et al.* (2016) ont trouvé, dans une méta-analyse combinant six études de cohortes (fumeurs et non-fumeurs) des personnes atteintes de DT1 et de DT2, que les fumeurs avaient un profil athérogénique caractérisé par des taux de LDL-c plus élevés et de HDL-c plus basses que les non-fumeurs **(Kar *et al.*, 2016)**. Bishop *et al.* (2009) ont montré également le caractère athèrogénique du tabagisme avec un odd ratio de 0.91 (OR=0.9, 95% IC: 0.8–0.996, p=0.045) pour le risque d'engendrer une calcification d'artère coronaire **(Bishop *et al.*, 2009)**.

D'après Campagna *et al.* (2019), le tabagisme était associé à un risque presque 3 fois plus élevé d'infarctus du myocarde aigu chez les diabétiques fumeurs par rapport aux non-fumeurs, et le risque augmente linéairement avec l'augmentation du nombre de cigarettes fumées par jour. Ils ont noté également que, pour les patients diabétiques, le tabagisme augmente le risque relatif (RR) combiné pour les MCVs à 1,44, les maladies coronariennes à 1,51, les AVC à 1,54 et l'insuffisance cardiaque à 1,43. Aussi, le risque de maladie artérielle périphérique était 2 fois plus élevé chez les patients diabétiques qui fument (RR = 2,15) **(Campagna *et al.*, 2019)**.

3.9 Activité physique

Le comportement sédentaire est un des principaux facteurs de risque, il est donc indispensable que l'activité physique (AP) est prise en compte dans le processus thérapeutique de l'athérosclérose. De nombreuses études, dont certaines de très grande ampleur, apportent les preuves que pratiquer une AP régulière réduit le risque d'AVC. Récemment, une étude impliquant plus de 3 millions de personnes a démontré que les personnes engagées dans une pratique physique régulière avaient 20% de risque en moins de développer une sténose artérielle et plus particulièrement 16% de risque en moins de développer une maladie carotidienne. **(Stein *et al.*, 2015)**.

La sédentarité est un facteur de risque à part entière à combattre par la pratique d'une AP régulière (ou chronique). Mais l'AP est bénéfique pour la lutte de tous les autres facteurs de risque cardiovasculaires mentionnés. En effet, l'AP est bénéfique pour le contrôle de la pression artérielle. Ce bénéfice peut être expliqué par différentes hypothèses telles que l'amélioration de la vasodilatation endothéliale, la diminution des résistances périphériques de l'artère ou encore une amélioration des paramètres carotidienne **(Zguira, 2014)**.

L'AP englobe notamment les loisirs, les déplacements (par exemple la marche ou le vélo), les activités professionnelles, les tâches ménagères, les activités ludiques, les sports ou l'exercice planifié, dans le contexte quotidien, familial ou communautaire. Actuellement, selon les recommandations de l'OMS (destinées pour les catégories d'âge : les enfants « de 5 à 17 ans », les adultes « de 18 à 64 ans » et les seniors « plus de 65 ans »), il est recommandé de pratiquer au minimum 150min d'activité d'endurance d'intensité modérée par semaine ou 75min d'activité d'endurance de forte intensité par semaine. Il est surtout important d'augmenter progressivement la durée d'AP par semaine jusqu'à 300min d'AP modérée par semaine (ou 150min d'AP intense) pour des bénéfices supplémentaires **(OMS, 2014)**.

À l'heure actuelle, les recommandations faites par l'OMS ne semblent pas être les plus adaptées pour limiter la mortalité cardiovasculaire. En effet, elles ont été remises en question à plusieurs reprises où la quantité d'AP adaptée a été qualifiée de non-optimale pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Ainsi, une récente étude a montré une réduction de la morbidité associée à la maladie coronarienne lorsque les patients pratiquaient au moins 45min d'AP modérée par jour **(Zhao *et al.*, 2016)**.

Il a également été montré par la suite qu'un niveau d'AP inférieur à 80min d'AP modérée par jour contribuait à 29% des décès dus à une cardiopathie ischémique et à 21% des décès dus à un AVC ischémique dans une cohorte de près de 25 000 sujets **(Poggio *et al.*, 2017)**.

Concernant le contrôle du diabète, l'AP est également primordiale. En effet, une pratique physique régulière permet le contrôle du poids, mais également de l'indice glycémique, à la fois par une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution du pic hyperglycémique post-prandial et du besoin en insuline. De plus, pendant l'AP, les muscles sollicités consomment du glucose, ce qui permet une régulation directe de la

glycémie pendant la pratique physique et pendant quelques heures après l'exercice physique **(Diabète LAB, 2019)**.

L'activité physique a été montrée pour avoir des effets bénéfiques sur l'ensemble de ces paramètres, et ainsi améliorer le profil lipidique. Dans leur étude, Wang & Xu (2017) ont pu démontrer après 6 mois d'AP régulière chez des sujets en surcharge pondérale, une diminution du taux de LDL-c et de TG ainsi qu'une amélioration du taux de HDL-c. Il est également à noter que ces changements étaient proportionnels au niveau d'AP réalisée, et que même une activité modérée induisait des améliorations du profil lipidique **(Wang & Xu, 2017)**.

3.10 Stress

Le stress est caractérisé par une réaction systémique non-spécifique qui se produit lorsque le corps est stimulé par divers facteurs négatifs internes et externes sur une longue période comme le stress au travail, le malheur conjugal, la surcharge de la prestation de soins ou la perception d'être traité injustement. La réponse physiologique à l'exposition chronique au stress est reconnue depuis longtemps comme un puissant modulateur de l'apparition de l'athérosclérose. Le stress est omniprésent lors d'événements négatifs de la vie et peut entraîner la formation d'une plaque d'athérosclérose. Plusieurs études épidémiologiques prospectives ont montré que le stress durant le travail ou dans la vie privée est associé à une augmentation de 40 à 50 % des maladies coronariennes, et l'ont considéré comme est un facteur de risque indépendant de développement de maladies vasculaires et d'augmentation de la morbidité et de la mortalité chez ces patients **(Steptoe & Kivimäki, 2012)**.

Un mécanisme possible de ce processus est que le stress provoque une lésion endothéliale, activant directement les macrophages, favorisant ainsi la formation des cellules spumeuses et générant la formation de plaque athérosclérotique. Ce mécanisme implique de nombreuses variables, notamment l'inflammation, les voies de signalisation, le métabolisme des lipides et la fonction endothéliale **(Hinterdobler *et al.*, 2021)**.

Le stress provoque également la sécrétion des hormones de stress telles que le cortisol et les catécholamines pour réguler le flux sanguin et la pression artérielle, entraînant des lésions endothéliales, le forage plaquettaire et la prolifération des cellules souches hématopoïétiques. En plus, la libération de catécholamines à la suite d'une

excitation sympathique provoque non seulement une contraction de l'artère coronaire, mais provoque également la rupture de plaques vulnérables **(Yao *et al.*, 2021)**.

3.11 Alimentation

L'alimentation apporte la plupart des éléments (à l'exception de l'oxygène) nécessaires à l'organisme et elle fait partie intégrante de l'hygiène de vie. Elle constitue un apport énergétique et fournit tout un ensemble des substances indispensables au fonctionnement de l'organisme tel que les lipides, protides, glucides, minéraux, et les vitamines. Pour cela, de bonnes habitudes alimentaires ont un certain effet inhibiteur sur le développement de l'athérosclérose **(de Oliveira *et al.*, 2012)**.

Récemment, les recommandations alimentaires ont confirmé l'importance des habitudes alimentaires et de la consommation alimentaire globale par rapport aux effets sur l'athérosclérose, et ont accordé une grande attention à l'examen du régime alimentaire déséquilibré (schémas alimentaires et combinaisons d'aliments en tant que prédicteurs de la maladie) **(Wirfält *et al.*, 2013)**.

De plus, des conseils alimentaires spécifiques sont proposés afin de limiter le risque athérosclérotique, en visant à abaisser la consommation du sodium en dessous de 3,5 g/jour de sodium, d'augmenter l'apport du potassium quotidien au-dessus de 3,15 g /jour, de s'abstenir la consommation d'alcool, de privilégier la consommation des aliments riches en fibres vue qu'ils ralentissent l'absorption du glucose et limitent le passage des graisses dans le sang, d'inhiber la consommation des aliments gras et sucrés (frites et viennoiseries), et de manger du poisson dont la quantité des acides gras insaturés est importante **(Wei *et al.*, 2021)**.

Ainsi, l'ensemble de ces informations laisse à penser que l'analyse de ces paramètres pourrait favoriser l'identification de patients à risque pour l'athérosclérose et autres maladies cardiovasculaires.

Partie expérimentale

Chapitre 4 : Patients et Méthodes

4.1 Objectif de l'étude 130

4.2 Organisation de l'étude 130

4.3 Sélection des participants 132

4.4 Composition de l'échantillon 132

4.5 Considérations éthiques 133

4.6 Paramètres étudiés et techniques de dosage 133

4.7 Analyses statistiques 148

4.1 Objectif de l'étude

Les travaux de cette thèse avaient deux principaux objectifs : le premier était d'examiner l'association entre l'inflammation athérosclérotique et les différentes complications diabétiques (acidocétose diabétique, dysthyroïdie, neuropathie, néphropathie et rétinopathie), en considérant certains facteurs métaboliques et athérogéniques (ratios lipidiques) chez les patients diabétiques de type 1. Le deuxième objectif consistait à comparer deux groupes de sujets atteints du diabète de type 1 (avec un profil athérogène et profil non-athérogène), en évaluant les paramètres de mode de vie, ainsi que les paramètres biochimiques et inflammatoires tels que la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive et le taux d'expression d'ARNm de la cytokine pro-inflammatoire d'IL-6. Ceci dans le but d'étudier l'effet des variations de ces paramètres dans la prédiction des événements liés à l'athérosclérose et, d'autre part, pour voir si ces paramètres sont associés entre eux.

4.2 Organisation de l'étude

4.2.1 Description et localisation de l'étude

4.2.1.1 Présentation de la zone d'étude

Notre étude a été réalisée au niveau de la ville de Sidi-Bel-Abbès (Nord-Ouest algérien). Il s'agit d'une enquête épidémiologique sur le DT1 composée en deux parties (la première partie épidémiologique est observationnelle transversale et rétrospective ; la deuxième est expérimentale de type prospective) au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Hassani Abd El Kader, service d'endocrinologie ainsi que la « Maison du Diabétique » de la polyclinique Larbi Ben Mhidi (ex-GAMBETA) à Sidi-Bel-Abbès.

4.2.1.2 Durée et population de l'étude

Afin de réaliser la première partie de notre enquête, une étude rétrospective a été effectuée sur les dossiers médicaux des patients suivis au niveau du service d'endocrinologie (CHU de Sidi-Bel-Abbès) et la Maison du Diabétique de Sidi-Bel-Abbès durant la période allant de Janvier 2010 jusqu'au Décembre 2020. Cette enquête a été réalisée sur une population de 543 patients âgés de plus de 13 ans, résidants à Sidi-Bel-Abbès et pour eux un DT1 est confirmé.

Cependant, pour la deuxième partie, une étude prospective a été réalisée auprès des patients diabétiques de type 1, par interview « face-à-face », au niveau du CHU de Hassani

Abd El Kader, service d'endocrinologie de Sidi-Bel-Abbès entre le mois d'Octobre 2021 et le mois d'Avril 2022. L'entretien avec les patients a été effectué soit lors d'une période d'hospitalisations ou d'une consultation sur rendez-vous. Un ensemble de 143 patients âgés de plus de 13 ans, résidents à Sidi-Bel-Abbès avec un DT1 confirmé a participé à cette étude.

4.2.1.3 Modalité des recueils des données

Pour la première partie, une fiche clinique a été établie pour chacun des patients comprenant les paramètres suivants :

- Données sociodémographiques (sexe, âge, statut matrimonial, habitat) ;
- Antécédents personnels, familiaux et consanguinité ;
- Variables anthropométrique (taille, poids, tour de taille et l'indice de masse corporel) ;
- Mode de vie (consommation du tabac et d'alcool, activité physique et régime alimentaire) ;
- Analyses biochimiques (paramètres glucidiques, lipidiques, rénaux, et inflammatoires) ;
- Complications liées au diabète ;
- Traitement (nombre des doses d'insuline et la quantité administrée).

Afin de procéder à la partie expérimentale, un formulaire comprenant toutes les questions nécessaires et qui répondent à l'objectif de notre étude a été établi. Le questionnaire est organisé en trois parties comme suit **(voir Annexe1)** :

- Partie identification : comprenant les données sociodémographiques (nom, prénom, sexe, âge, habitat, niveau d'étude, profession, et statut matrimonial) ;
- Partie historique et mode de vie: dans cette partie nous avons étudié l'historique de la maladie diabétique, l'activité physique du patient, la présence de facteurs héréditaires et la présence de facteurs de risque telle que l'obésité et la sédentarité ;
- Partie comportement alimentaire et traitement: le type et la quantité des aliments consommés, le traitement antidiabétique, et les complications liées aux diabètes.

De plus, une fiche clinique qui comprend les paramètres anthropométriques, la tension artérielle et les bilans sanguins a été associée à chaque questionnaire.

Les mesures du taux d'expression d'ARNm pour la cytokine pro-inflammatoire d'IL-6 ainsi que les analyses biochimiques et inflammatoires ont été réalisées sur des échantillons de sang total prélevé après consentement éclairé signé auprès de chaque patient.

4.3 Sélection des participants

4.3.1 Critères d'inclusion

- Sujet atteint d'un diabète de type 1 confirmé ;
- Âgés de 13 ans et plus ;
- Sans aucune complication cardiovasculaire ;
- Possédant un dossier médical complet ;
- Patient favorable à répondre au questionnaire ;
- Habitant de la Wilaya de Sidi-Bel-Abbès.

4.3.2 Critères d'exclusion

- Sujet atteint d'un autre type de diabète ;
- Âgés moins de 13 ans ;
- Ayant une complication cardiovasculaire confirmée ;
- Patient non apte à répondre au questionnaire ;
- Patient avec un dossier médical incomplet.

4.3.2 Critères de non-inclusion

- Patient ayant refusé de participer à l'étude ;
- Patient perdu de vue ;
- Habitant hors de la Wilaya de Sidi-Bel-Abbès.

4.4 Composition de l'échantillon

L'échantillon de notre étude est composé de :

- Pour la première partie : 543 patients diabétiques de type 1 suivis au niveau du service d'endocrinologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès et de Maison du Diabétique de l'année de Janvier 2010 jusqu'à Décembre 2020.

- Pour la deuxième partie : 143 patients diabétiques de type 1 admis au niveau du service d'endocrinologie du CHU de Sidi-Bel-Abbès de l'année de d'Octobre 2021 jusqu'à Avril 2022.

4.5 Considérations éthiques

Tous les patients sélectionnés sont informés sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement. Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées **(voir Annexe 2)**.

4.6 Paramètres étudiés et techniques de dosage

4.6.1 Appareillage

Le dosage quantitatif du glucose, CT, HDL-c, LDL-c, TG, Apo-A1, Apo-B, urée, et de la créatinine a été réalisé directement depuis le plasma sur des analyseurs semi automatique de biochimie Mindray® BA-88A et DIRUI® DR-7000D, alors que celle du HbA1c a été réalisée directement depuis le sang avec l'automate Medconn® MQ-2000PT (figure 4.1).

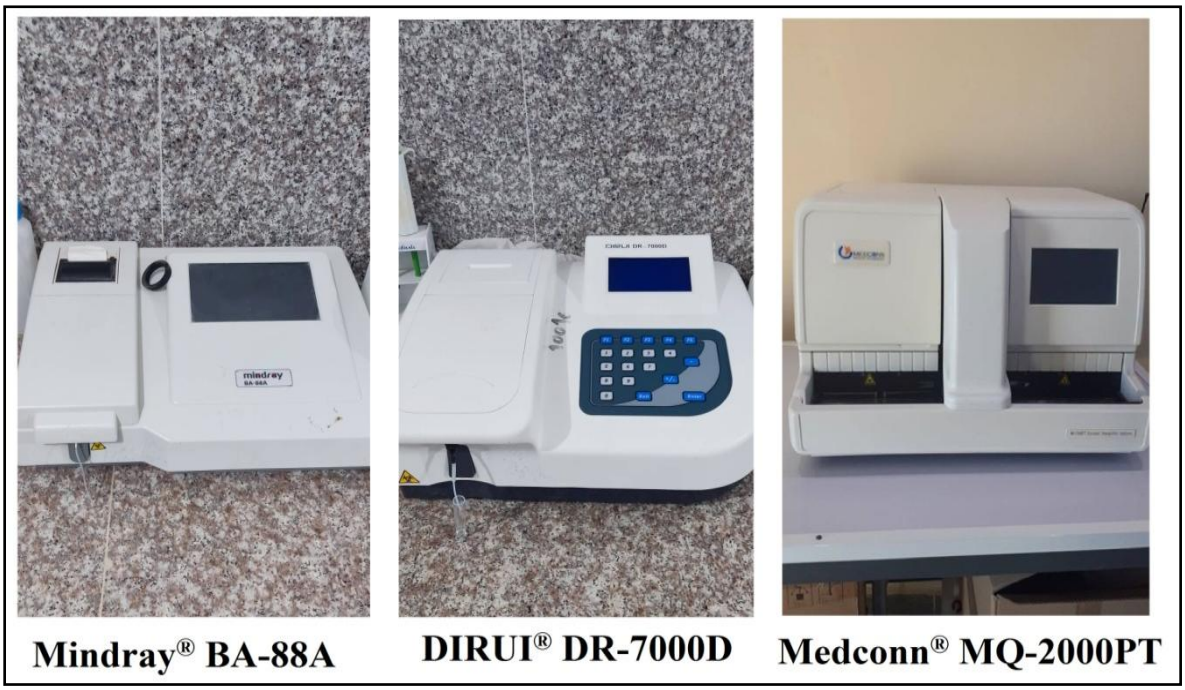


Figure 4.1 Analyseurs utilisées pour l'analyse médicale.

4.6.2 Matériel

- **Consommables**

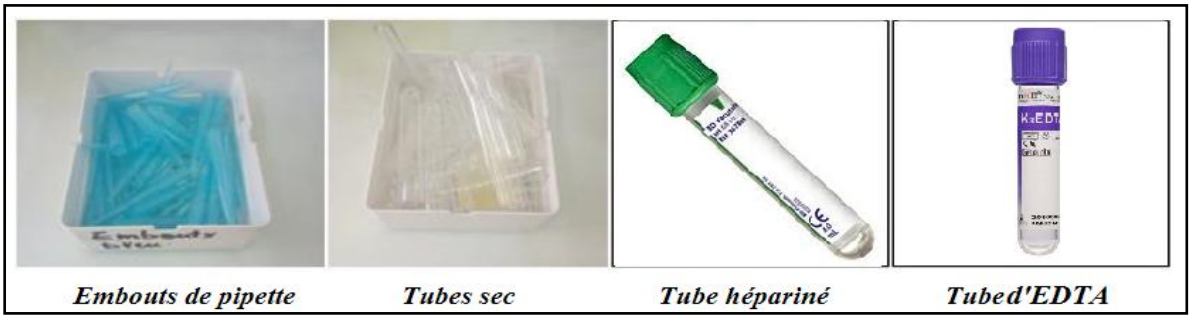


Figure 4.2 Matériels consommables.

- **Équipements**

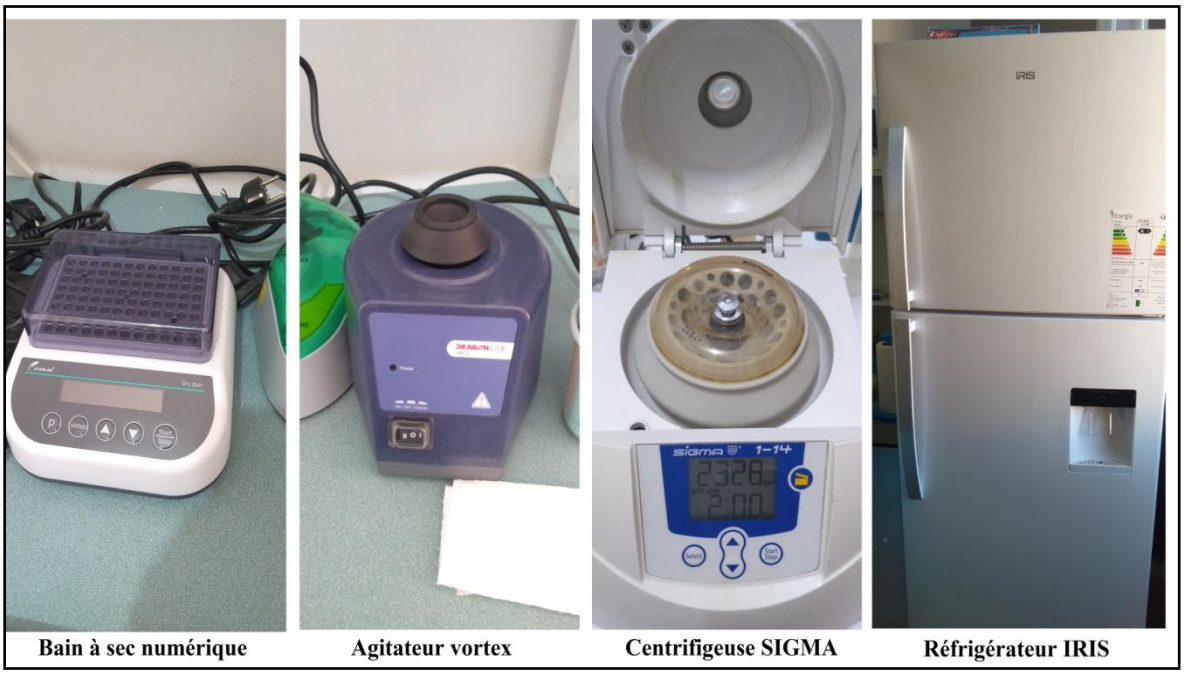


Figure 4.3 Équipements de laboratoire.

4.6.3 Paramètres anthropométriques

Le poids (en kilogrammes avec 1 chiffre après la virgule) a été mesuré à l'aide d'une balance électronique de marque SECA780® identique pour chaque patient. Lors de la prise du poids, le patient devait être pieds nus et être le moins habillé possible, et il devait se tenir debout immobile au centre du plateau de la balance, son poids réparti également sur ses deux pieds.

La taille (en mètre avec 2 chiffres après la virgule) a été mesurée en utilisant une toise identique pour chaque patient. Pour la mesure de la taille, le patient devait être pieds

nus et devait se tenir debout sur une surface plane, le poids réparti également sur les deux pieds, talons joints et la tête placée de sorte que la ligne de vision soit perpendiculaire au corps.

À partir du poids et la taille, nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC) en rapportant le poids (en kg) par la taille (en m) au carré ; IMC= Poids « kg » /Taille^2 « m^2 ») pour chaque patient. Une catégorisation de l'IMC a été adoptée selon l'OMS, et chacune de ces catégories est associée à un niveau de risque pour la santé **(OMS, 1998)** (Tableau 4.1).

Tableau 4.1 Classification de l'IMC **(OMS, 1998)**

Indice de Masse Corporelle (en kg/m²)	Classification
< 18,5	Amaigrissement
25,0 à 29,9	Poids normal
25,0 à 29,9	Surpoids
≥ 30,0	Obèse
30,0 à 34,9	Obèse classe I
35,0 à 39,9	Obèse classe II
≥ 40,0	Obèse classe III

Le tour de taille (en centimètre avec 1 chiffre après la virgule) a été mesuré à l'aide d'un mètre-ruban. Pour la mesure du tour de taille, le patient devait se tenir debout, et sans vêtements, c'est-à-dire directement sur la peau. Si cela n'est pas possible, la mesure peut se prendre sur des vêtements légers, et ne doit pas être prise sur des vêtements épais ou amples, avec un ruban resserré autour de l'abdomen à la ligne du nombril, à ce moment-là nous avons demandé aux patients d'expirer normalement pour avoir la mesure exacte.

Le tour de hanche (en centimètre avec 1 chiffre après la virgule) a été mesuré à l'aide d'un mètre-ruban. Pour la mesure du tour de hanche, le patient devait se tenir bien droit, et ses pieds écartés suivant la ligne des hanches. Le mètre-ruban est placé autour de la partie la plus large de hanche.

4.6.4 Mesure de la pression artérielle

Un tensiomètre manuel et un stéthoscope ont été utilisés pour l'évaluation de la pression artérielle (Riester®, Jungingen, Allemagne). La mesure de la pression artérielle est faite sur le bras tendu des patients en position assise. Trois lectures de la pression artérielle ont été réalisées avec un intervalle de 5 minutes. La moyenne des trois mesures a été considérée comme la pression artérielle du patient.

L'hypertension a été définie comme une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg (PAS > 140 mmHg), ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg (PAD > 90 mmHg), ou un médicament antihypertenseur connu administré d'une façon permanente pour le patient.

Tableau 4.2 Classification de pression artérielle **(ISH, 2020)**.

Classification	Pression systolique (mm Hg)	Pression diastolique (mm Hg)
Pression artérielle optimale	< 120	< 80
Pression artérielle normale	< 130	< 85
Pression artérielle normale haute	130-139	85-89
Degré 1 HTA légère	140-159	90-99
Degré 2 HTA modérée	160-179	100-109
Degré 3 HTA sévère	180	110

HTA: *Hypertension artérielle.*

4.6.5 Prélèvements sanguins

Chez tous les patients, les prélèvements sanguins sont effectués après 12 heurs de jeune. Le prélèvement est recueilli au niveau de la veine du pli du coude sur tubes avec gel activateur de coagulation, tubes d'EDTA (Ethylène Diamine Tétra acétique Acide) et tubes héparinés préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient. Les plasmas et les sérums sont séparés par centrifugation à 3000 tours pendant 10 min, à température ambiante pour séparer le plasma du culot cellulaire. Les sérums et leurs sangs totaux sont conservés en prise aliquote et congelé à -30 °C pour les dosages ultérieurs. Le plasma sert à la détermination des paramètres biochimiques et le sang total à la quantification et expression du gène d'Il-6.

4.6.6 Analyses biochimiques

4.6.6.1 Détermination des teneurs plasmatiques en glucose

La glycémie à jeun a été déterminée par une méthode colorimétrique enzymatique (Trinder. GOD-POD). Le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout pour produire l'acide gluconique et le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction est catalysée par le glucose oxydase (GOD) (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) **(voir Annexe3)** :

$$\beta\text{-D-Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\textbf{GOD}} \text{Acide gluconique} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{Ampirone} \xrightarrow{\textbf{POD}} \text{Quinone} + H_2O$$

Valeurs de référence:

- Glycémie normale : Entre 0.7 et 1.1 g/L (ou mg/dL) de sang ;
- Diabète : Supérieur à 1.26 g/L (ou mg/dL) de sang ;
- Hypoglycémie : Inférieur à 0.7 g/L (ou mg/dL) de sang.

4.6.6.2 Hémoglobine glyquée (HbA1c)

La durée de vie des globules rouges est de 120 jours, et se renouvellent régulièrement. Au moment de leur production, l'hémoglobine glyquée est proportionnelle à la concentration de glucose. L'hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1c) traduit donc une moyenne de la glycémie dans les (2-3) mois qui précède l'examen. Le pourcentage de l'HbA1c est déterminé par une technique immunoturbidimétrique. L'interaction entre l'antigène et l'anticorps permet de déterminer directement la HbA1c totale dans le sang (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Inférieur à 7% pour les non-diabétiques ;
- Supérieur à 7% pour le control glycémique de personnes diabétiques.

4.6.6.3 Détermination des teneurs plasmatiques en cholestérol total

Le cholestérol sérique a été mesuré par une technique colorimétrique enzymatique (CHOD-POD. Enzymatique colorimétrique) (Spinreact-Spain ISI 9001 Certifié) **(voir Annexe3)** selon les réactions suivantes :

$$\text{Cholestérol ester} + H_2O \xrightarrow{\textbf{CHE}} \text{Cholesténone} + \text{Acides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\textbf{CHOD}} \text{4-Cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-Aminophénazone} \xrightarrow{\textbf{POD}} \text{Quinonimine} + 4H_2O_2$$

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloréquinonimine, l'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon.

Valeurs de référence:

- Inférieur à 2.00 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;

- Compris entre 2.00 g/L et 2.39 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque modérée ;
- Égale ou supérieur à 2.40 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.4 Détermination des teneurs plasmatiques en cholestérol-HDL

Le HDL-c est mesuré par une méthode enzymatique colorimétrique en phase homogène (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Le mesure du HDL-c utilise une méthode de précipitation avec du Mg^{2+} et du polyéthylène glycol (PEG) comme réactif de précipitation. Les esters du HDL-c contenus dans l'échantillon sont hydrolysés en HDL et en acides gras en présence de PEG-cholestérol déshydrogénase.

Esters du cholestérol-HDL + H_2O **PEG-Cholestérol estérase** Cholestérol-HDL + Acides gras

En présence d'oxygène, le cholestérol-HDL est oxydé par le cholestérol oxydase en cholesténone et en peroxyde d'hydrogène.

Cholestérol-HDL + O_2 **Cholestérol déshydrogénase** Cholesténone + H_2O_2

En présence de peroxydase, la peroxydase d'hydrogène généré réagit avec la 4-amino-antipyrine et le Sodium N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline (HSDA) pour former un colorant violet-bleu. L'intensité de la couleur de ce colorant est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol-HDL et est mesurée par photométrie.

$2H_2O_2$ + 4-amino-antipyrine + HSDA+ H^++ H_2O **Peroxydase** Pigment violet-bleu + $5H_2O$

Valeurs de référence:

- Supérieur à 0.50 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;
- Compris entre 0.35 g/L et 0.50 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque modérée ;
- Inférieur à 0.35 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.5 Détermination des teneurs plasmatiques en cholestérol-LDL

Le LDL-c est mesuré par une méthode enzymatique colorimétrique en phase homogène. Les esters de cholestérol sont décomposés quantitativement en cholestérol libre et acides gras libre par le cholestérol estérase.

Esters du cholestérol-LDL + H_2O **Cholestérol estérase** Cholestérol + Acides gras libre

En présence d'oxygène, le cholestérol-LDL est oxydé par le cholestérol oxydase en Δ4-cholesténone et au peroxyde d'hydrogène.

Cholestérol-LDL + O_2 **Cholestérol oxydase** Cholesténone + H_2O_2

En présence de peroxydase, la peroxydase d'hydrogène généré réagit avec la 4-amino-antipyrine et le Sodium N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline (HSDA) pour former un colorant violet-bleu. L'intensité de la couleur de ce colorant est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol-LDL et est mesurée par photométrie **(voir Annexe3)**.

$2H_2O_2$ + 4-amino-antipyrine + HSDA + H^+ **Peroxydase** Pigment violet-bleu + $5H_2O$

Valeurs de référence:

- Inférieur à 1.00 g/L (ou mg/dL) est considéré comme optimale ;
- Compris entre 1.00 g/L et 1.29 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;
- Compris entre 1.30 g/L et 1.60 g/L (ou mg/dL) est considéré comme modérée ;
- Supérieur à 1.60 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.6 Détermination des teneurs plasmatiques en triglycérides

Les mesures des triglycérides sériques ont été déterminées par une méthode enzymatique (Triglycérides GPO-POD. La colorimétrie enzymatique de (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Compris entre 0.40 g/L et 1.49 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;

- Compris entre 1.50 g/L et 2.00 g/L (ou mg/dL) est considéré comme modérée ;
- Supérieur à 2.00 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.7 Détermination des teneurs plasmatiques en Apolipoprotéines A1

Test turbidimétriquea été employé pour la mesure de l'Apolipoprotéine A1 (Apo-A1) dans le sérum ou le plasma humain.

Les anticorps anti-Apo-A1, lorsqu'ils sont mélangés à des échantillons contenant de l'Apo-A1, forment des complexes insolubles. Ces complexes provoquent un changement d'absorbance, dépendant de la concentration en Apo-A1 de l'échantillon du patient, qui peut être quantifiée par comparaison à partir d'un calibrateur de concentration en Apo-A1 connue (Spinreact-Spain ISO 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Compris entre 1.22 g/L et 1.61 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;
- Compris entre 0.90 g/L et 1.21 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque modérée ;
- Inférieur à 0.90 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.8 Détermination des teneurs plasmatiques en Apolipoprotéines B

Test turbidimétrique pour la mesure de l'Apolipoprotéine B (Apo-B) dans le sérum ou le plasma humain. Les anticorps anti-Apo-B, lorsqu'ils sont mélangés à des échantillons contenant de l'Apo-B, forment des complexes insolubles. Ces complexes provoquent un changement d'absorbance, dépendant de la concentration d'Apo-B de l'échantillon du patient, qui peut être quantifié par comparaison à partir d'un calibrateur de concentration d'Apo-B connue (Spinreact-Spain ISI 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Compris entre 0.65 g/L et 1.05 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;

- Compris entre 1.06 g/L et 1.35 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque modérée ;
- Supérieur à 1.35 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.9 Détermination des teneurs plasmatiques en urée

L'urée est mesurée par une méthode enzymatique colorimétrique de Berthelot. L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypoclorithe (ClONa), en présence du catalyseur nitroprisuate, pour former un indophénol vert.

$$\text{Urée} \xrightarrow{\textbf{Uréase}} (NH_4^+)_2 + CO_2$$

$$NH_4^+ + \text{Salicylate} + \text{ClONa} \xrightarrow{\textbf{Nitroprusiate}} \text{Indophénol}$$

L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé (Spinreact-Spain ISI 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Compris entre 0.15 g/L et 0.45 g/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;
- Supérieur à 0.45 g/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.10 Détermination des teneurs plasmatiques en créatinine

La créatinine est mesurée par une méthode cinétique colorimétrique de Jaffé. Le test de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate sodium. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer une grande partie des interférences connue pour la méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé (Spinreact-Spain ISI 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Compris entre 7.0 mg/L et 14.0 mg/L (ou mg/dL) est considéré comme normale ;
- Supérieur à 14.0 mg/L (ou mg/dL) est considéré comme un facteur de risque élevée.

4.6.6.11 Détermination qualitative de protéine C-réactive (CRP)

La protéine C-réactive (ou CRP) est déterminée par un test immunoturbidimétrique sur particules de latex. Ce test repose sur l'agglutination de CRP humaine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP humaine (Spinreact-Spain ISI 9001 Certifié) **(voir Annexe3)**.

Valeurs de référence:

- Jusqu'à 6.0 mg/L est considéré comme normale ;
- Supérieur à 6.0 mg/L est considéré comme positive.

4.6.6.12 Mesure de la vitesse de sédimentation (VS)

Cette analyse consiste à mesurer, en millimètres, la hauteur de la colonne de sédiments constitués par les éléments du sang et les protéines sériques, lorsque le sang est mis dans un étroit tube appeler tube de Westergren, dressé à la verticale. Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en "rouleaux " qui sédimentent plus vite que les hématies isolées. La première lecture de résultats se fait au bout d'une heure ; la deuxième au bout de deux heures et la troisième après vingt-quatre heures. Bien que classiques, les mesures de la VS à la deuxième heure sont inutiles car elles n'apportent pas plus de renseignement qu'une mesure à la première heure. Les valeurs standards de la VS sont données dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.3 Valeurs standards de la VS chez l'être humain

	1 heure	2 heures
Homme	1-10 mm	7-15 mm
Femme	2-13 mm	12-17 mm
Petits enfants		9-12 mm

4.6.7 Test de Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) en temps réel

Dans le test RT-PCR en temps réel, aussi dénommée RT-PCR quantitative (qRT-PCR), le taux d'expression du gène d'ARNm pour la cytokine pro-inflammatoire étudiée (l'IL-6) a été déterminé dans des échantillons de sang obtenus lors du recrutement de patients diabétiques de type 1. Le test RT-PCR en temps réel comprenait l'extraction et la quantification d'ARNm, ainsi que la synthèse d'ADNc.

4.6.7.1 Primers

Les amorces utilisées ont été dessinées grâce au Primer-BLAST® de NCBI, à partir des séquences des gènes ou des ARNm disponibles dans la Genbank® de NCBI et synthétisées par le laboratoire Macrogen® (figure 4.4 et figure 4.5). Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.4 Amorces utilisées pour les mesures d'ARNm en qRT-PCR.

Gène	Séquence cible	Amorces	Température d'annelage (°C)	Taille du produit (pb)
ACTβ	NM_001101,3 (1358-1498)	F :CTGGAACGGTGAAGGTGACA R :AAGGGACTTCCTGTAACAATGCA	59,82 60,55	140
IL-6	NM_000600.5 (141-262)	F : TTCGGTCCAGTTGCCTTCTC R : GAGGTGAGTGGCTGTCTGTG	59,97 60,32	122

ACTβ: *Actin-beta.* IL-6: *Interleukine 6.*

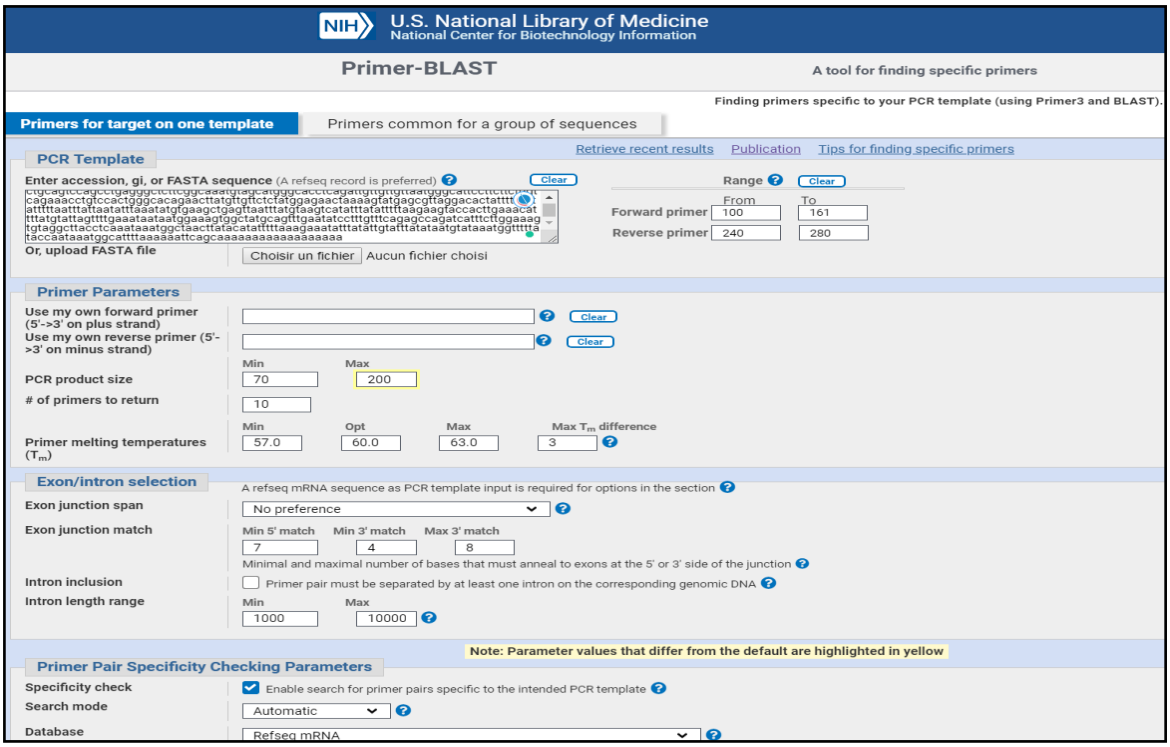


Figure 4.4 Préparation des amorces par Primer-BLAST

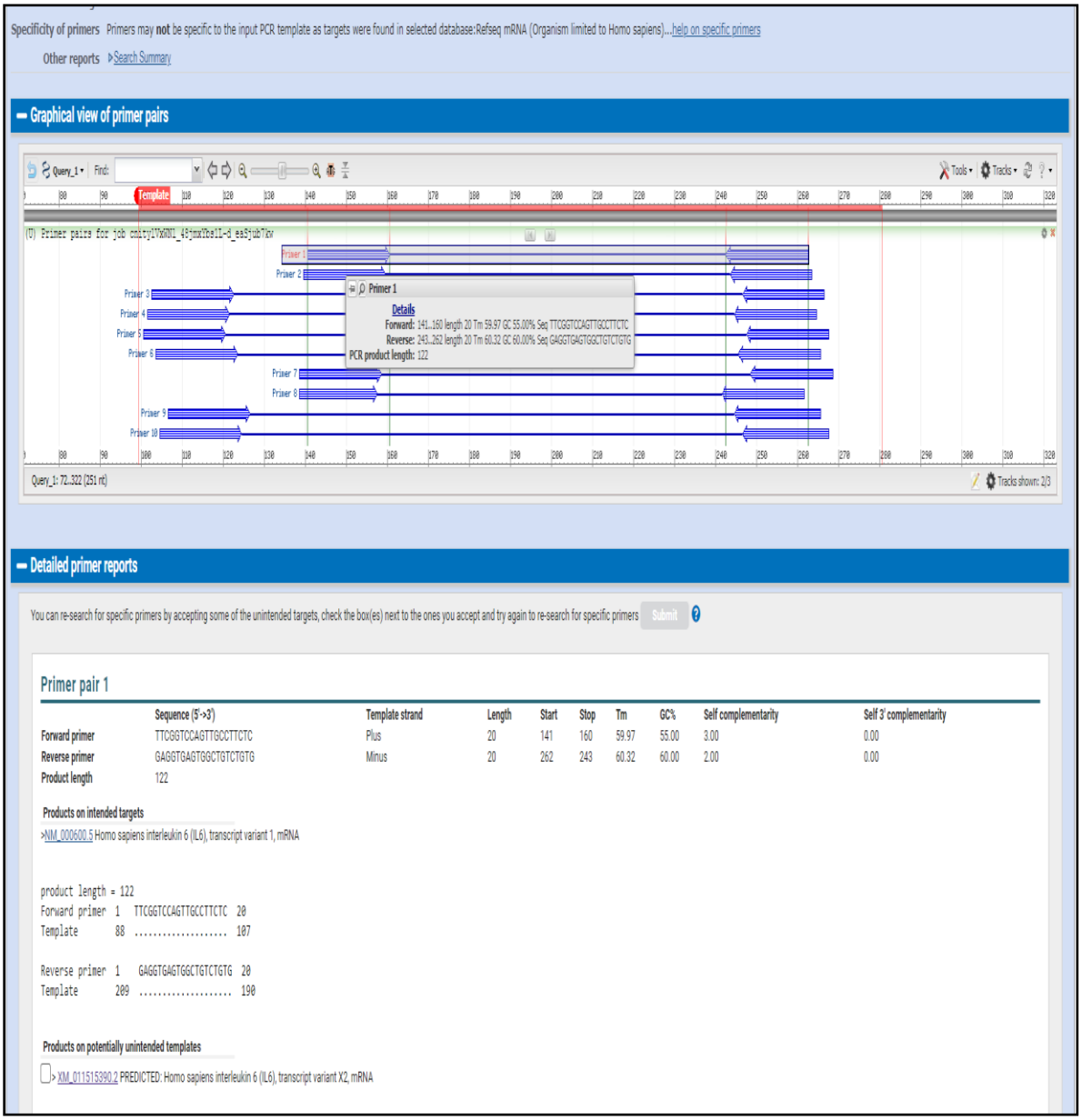


Figure 4.5 Création des amorces par Primer-BLAST

4.6.7.2 Extraction d'ARNm

L'extraction d'ARNm a été réalisée grâce au GF-1 Blood Total RNA Extraction Kit (Vivantis®) à partir d'un échantillon du sang total. L'extraction est conservée après dans le RNAlater, et elle est ensuite déroulée selon les indications du fabricant **(voir Annexe3)**.

4.6.7.3 RT-PCR en temps réel

La transcription inverse et l'amplification ont été réalisées en une seule étape avec le kit HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Supermix One-Step (Solis BioDyne®) conformément aux indications du fabricant dans un volume final de 20 µL **(voir Annexe3)**. La qRT-PCR a été réalisée à partir de 20 µL de solution mix (voir le tableau 4.5) diluée au 1/6ème.

Tableau 4.5 Solution mix de la qRT-PCR.

Composants de la réaction	Quantité
HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Supermix	4,5 µL
Amorces (Forward + Reverse)	0,5 µL + 0,5 µL
Echantillon d'ARNm	3 µL
RNase-free water	11,5 µL

ARNm: *Acide ribonucléique messager*.

La transcription inverse se réalise en une seule étape à 55°C pendant 30 minutes, puis le thermocycleur passe en mode d'amplification d'ADNc par l'activation de la *Taq polymérase* à 95°C pendant 12 minutes. Après, il passe en mode cyclique en enchainant par la dénaturation à 95°C pendant 15 secondes, suivi par l'hybridation à 60°C pendant 30 secondes, et termine avec une élongation à 72°C pendant 30 secondes d'extension. Ces trois dernières étapes déroulent cycliquement 40 fois. L'hybridation des amorces a été vérifiée par analyse de la courbe de fusion.

Les données de point de fusion ont été obtenues en augmentant la température de 55°C à 95°C. L'intervalle entre les changements de température était de 30 minutes pour la première étape, puis de 12 minutes pour la deuxième étape, après 15 secondes pour la troisième étape, puis 30 secondes pour les deux dernières étapes (figure 4.6).

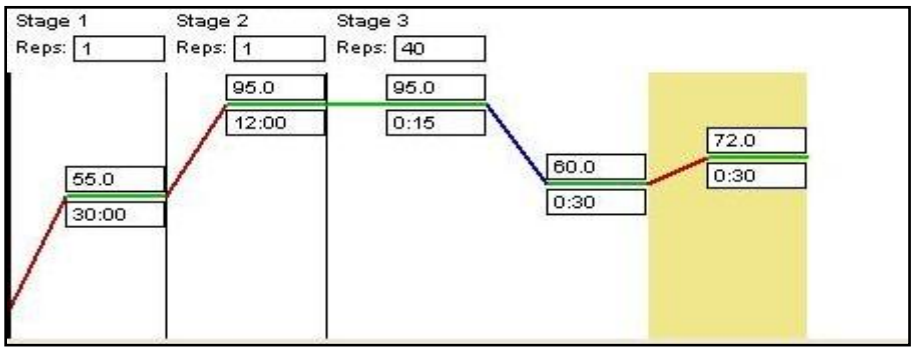


Figure 4.6 Réglage de la température de fusion pour les cycles de la qRT-PCR

Pour cette étude, les mesures ont été réalisées par la RT-PCR en temps réel grâce à un thermocycleur 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems®) (figure 4.7). Cette technique permet de mesurer la quantité d'ADNc formé à chaque cycle grâce à l'incorporation d'Evagreen®, un intercalant qui émet une fluorescence lorsqu'il est incorporé dans un ADN double brin. Cette méthode permet une quantification dans la phase exponentielle où la PCR est réellement proportionnelle. La quantité d'ADNc est évaluée en termes de «cycle de sortie» (*Crossing point* ou CP), cycle auquel la

fluorescence mesurée est significativement différente du bruit de fond. En fin d'analyse, une montée lente en température jusqu'à 95°C permet au thermocycleur de mesurer une décroissance de la fluorescence. La courbe de fusion, dérivée négative de cette courbe, permet de déterminer la température de fusion (*melting temperature* ou Tm) qui se définit comme la température à laquelle la moitié de l'ADN est dissocié en deux brins. Le Tm d'un fragment d'ADN dépendant de sa taille et de son contenu en G et C, il est utilisé pour contrôler la spécificité du produit amplifié.

Figure 4.7 Thermocycleur 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems®)

4.6.7.4 Normalisation

La quantification des ARNm d'un gène cible se fait par rapport à une référence supposée constante dans les conditions expérimentales étudiées, il s'agit donc d'une quantification relative. La référence choisie pour cette expérimentation était un «gène domestique» dont l'expression cellulaire était considérée comme permanente et non

modifiée. Par ailleurs, il fallait un gène suffisamment exprimé pour être détectable dans les cellules sanguines. Le gène de référence choisi était l'Actin Beta (ACTβ). La quantification a été réalisée à l'aide du logiciel 7300 System SDS Software 1,4 (Applied Biosystems®) avec un échantillon «calibrateur». Pour chaque échantillon, le logiciel calcule une valeur correspondant au quotient :

(CP gène d'Il-6 – CP ACTβ) échantillon / (CP gène d'Il-6 – CP ACTβ) calibrateur

Un contrôle de dosage a été inclus depuis l'extraction de l'ARNm jusqu'aux étapes d'amplification. Pour l'extraction de l'ARNm, un test de contrôle par puit a été utilisé. Le test du contrôle comprenait tous les tampons à l'exception de l'échantillon, et a été traité dans des conditions identiques avec les échantillons. Le même test de contrôle a été utilisé pendant la synthèse d'ADNc. La quantification par RT-PCR en temps réel a été réalisée en triplet pour chaque échantillon et la moyenne des trois essais a été calculée.

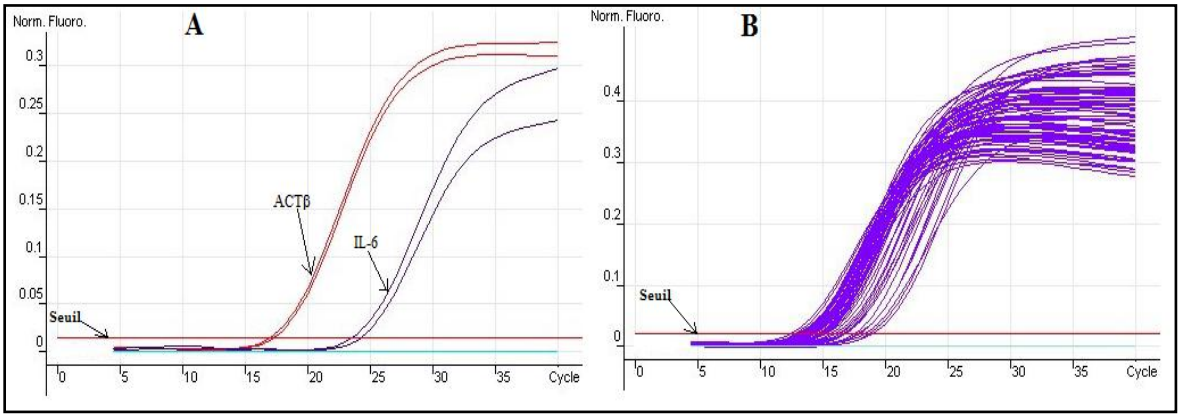


Figure 4.8 Optimisation du test de qRT-PCR

4.6.7.5 Calcul de l'expression relative du gène

L'expression relative des gènes a été analysée en utilisant la méthode de livak **(Rao *et al.*, 2013)**. La valeur du seuil de cycle (*Cycle threshold* ou Ct) est le nombre seuil pour l'amplification du gène cible (IL-6). Rao *et al*. ont montré que la meilleure méthode actuellement utilisée pour l'analyse des données du RT-PCR en temps réel afin d'obtenir des meilleurs résultats en terme d'expression génétiques, c'est d'utiliser la méthode de la courbe standard relative (ΔCt).

Les valeurs Ct ont été obtenues pour le gène cible (IL-6) et le gène de contrôle (ACTβ) pour chaque échantillon de patient à chaque instant. Ensuite, la différence de valeur Ct a été obtenue en soustrayant le Ct du gène cible du Ct du gène de contrôle et désignée par ΔCt. Pour comparer l'expression du gène cible chez les patients diabétiques

de type 1, ΔΔCt a été obtenu en soustrayant le ΔCt du témoin (non diabétique) du ΔCT du patient diabétique. A la fin, le changement d'expression a été obtenu en utilisant la formule $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

$$\Delta Ct = Ct\ gène - Ct\ contrôle$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct\ échantillon1 - \Delta Ct\ calibrateur$$

$$RQ = Relative\ quantification = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

Remarque : Le calibrateur est fixé à une valeur de 1, et les autres échantillons ont une valeur par rapport à ce calibrateur. Une valeur de 10 signifie que l'expression de ce gène est de 10X plus que le calibrateur. Une valeur de 0,1 signifie que l'expression est de 10X moins que le calibrateur.

4.7 Analyses statistiques

Toutes les données ont été traitées et analysées par le logiciel SPSS 27.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation ; Chicago, IL 2020) version Windows (SPSS, 2020).

Pour les variables qualitatives, les résultats ont été exprimés en effectif et pourcentage (%) alors que les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes plus ou moins (±) écart type. Les résultats sont reconnus statistiquement significatifs si la valeur *p* est égale ou inférieur à 0,05 ($p \leq 0,05$). Les tests statistiques réalisés en ont été adaptés à chaque type de variable, et sont décrites dans cette section.

4.7.1 Écart type

L'écart type (ET) mesure la variation des valeurs d'un groupe donné d'échantillons autour de leur moyenne et est utilisé tout au long de cette thèse. Le ET est calculé comme suit :

$$ET = [\Sigma\ (xi - \mu)^{2} / n-1]^{1/2}$$

xi: Valeur de l'échantillon

μ: Moyenne de la population

n: Taille de la population

4.7.2 Test *t* d'échantillons indépendants

La plupart des comparaisons effectuées dans le cadre de ce travail se font entre deux groupes indépendants (profil athérogène et profil non-athérogène). Le test *t* indépendant compare les moyennes d'une variable entre deux groupes. Le test *t* indépendant est calculé par l'équation suivante :

$$t = (\mu 1 - \mu 2)\ SE\ (\mu 1 - \mu 2)$$

$\mu 1$ et $\mu 2$: les moyens des deux populations

SE : l'erreur type de la différence moyenne entre les groupes

4.7.3 Test de Khi-2

Le test Khi-2 (χ^2) est un test d'hypothèses statistique qui consiste à comparer globalement la distribution observée dans un échantillon statistique à une distribution théorique. Il existe trois types de tests du Chi-deux :

- Le test du chi-deux d'ajustement, ou d'adéquation, qui compare globalement la distribution observée dans un échantillon statistique à une distribution théorique ;
- Le test du chi-deux d'indépendance, qui teste si deux caractères d'une population sont indépendants ;
- Le test d'homogénéité, qui teste si des échantillons sont issus d'une même population.

Les tests du khi-deux permettent de faire des tests d'hypothèses sur des variables qualitatives avec peu de modalités. Le principe est toujours le même, on compare les fréquences observées et les fréquences théoriques selon les hypothèses **(Houde, 2014)**.

4.7.4 Odds Ratio

Le test de la régression logistique binaire a été utilisé pour estimé les facteurs associés au risque d'athérosclérose. Le Odd Ratio (Rapport de Cote) évalue si les chances d'un certain événement ou d'un certain résultat sont les mêmes pour deux groupes. Plus précisément, l'OR mesure le rapport entre les chances qu'un événement ou un résultat se produise et les chances que l'événement ne se produise pas. Sur le plan clinique, cela signifie souvent que le chercheur mesure le rapport entre la probabilité (le risque) qu'une

maladie ou un décès résultant d'une blessure ou d'une maladie spécifique survienne et la probabilité que la maladie ou le décès ne survienne pas.

Le calcul du rapport de cotes est selon la formule suivante :

$$Odds\ ratio\ = \frac{PG1/(1-PG1)}{PG2/(1-PG2)}$$

Où "PG1" représente la cote de l'événement d'intérêt pour le groupe 1, et "PG2" représente la cote de l'événement d'intérêt pour le groupe 2.

4.7.5 Courbe ROC (receiver operating characteristic)

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) représente la sensibilité en fonction de 1 – spécificité pour toutes les valeurs seuils possibles du marqueur étudié. La sensibilité est la capacité du test à bien détecter les malades et la spécificité est la capacité du test à bien détecter les non-malades **(Delacour *et al.*, 2005)**.

La courbe ROC est employée pour la comparaison des performances diagnostiques de tests biologiques. C'est une méthode de choix pour l'étude de l'efficacité clinique, et elle est utilisée pour déterminer la valeur seuil optimale d'un test tout en prenant en compte les données épidémiologiques et médico-économiques de la maladie **(Delacour *et al.*, 2005)**.

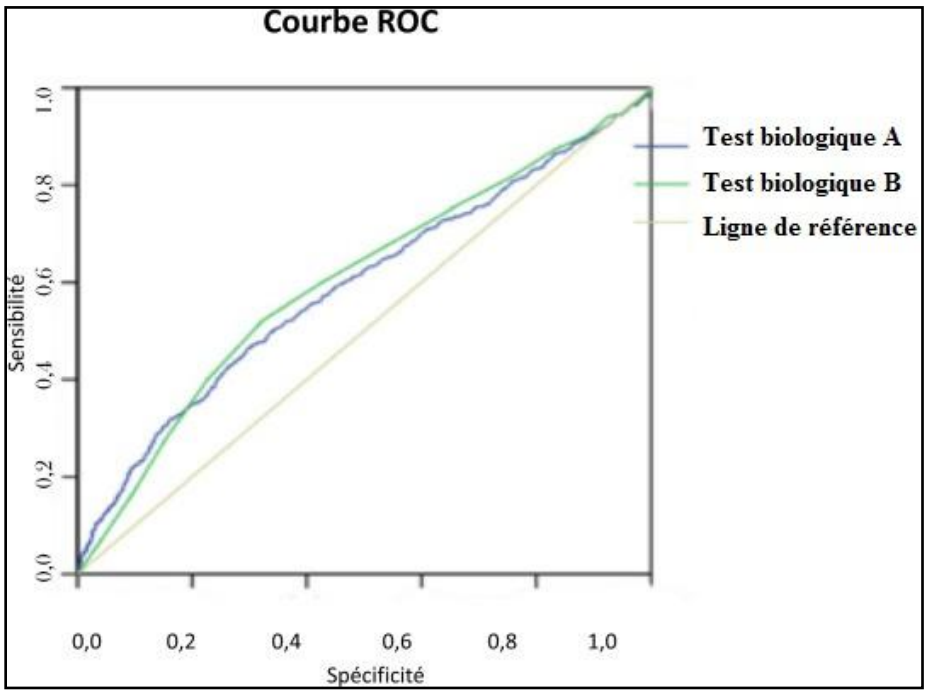


Figure 4.9 Représentation graphique des courbes ROC **(Delacour et *al.*, 2005)**.

4.7.6 Corrélation de Pearson

La corrélation de Pearson est utilisée en statistique pour mesurer la relation entre deux variables quantitatives linéaires distribuées de façon normale. Le coefficient de corrélation linéaire simple, dit de Bravais-Pearson (ou de Pearson), est une normalisation de la covariance par le produit des écarts-type des variables.

$$r_{xy} = \frac{COV(X,Y)}{\sqrt{V(X) \times V(Y)}}$$

$$= \frac{COV(X,Y)}{\sigma_x \times \sigma_y}$$

Le coefficient de corrélation constitue une mesure de l'intensité de liaison linéaire entre 2 variables. Il peut être égal à zéro alors qu'il existe une liaison fonctionnelle entre les variables. C'est le cas lorsque la liaison est non monotone. La corrélation d'une variable avec elle-même est r_{xx}= 1 **(Rakotomalala, 2012)**.

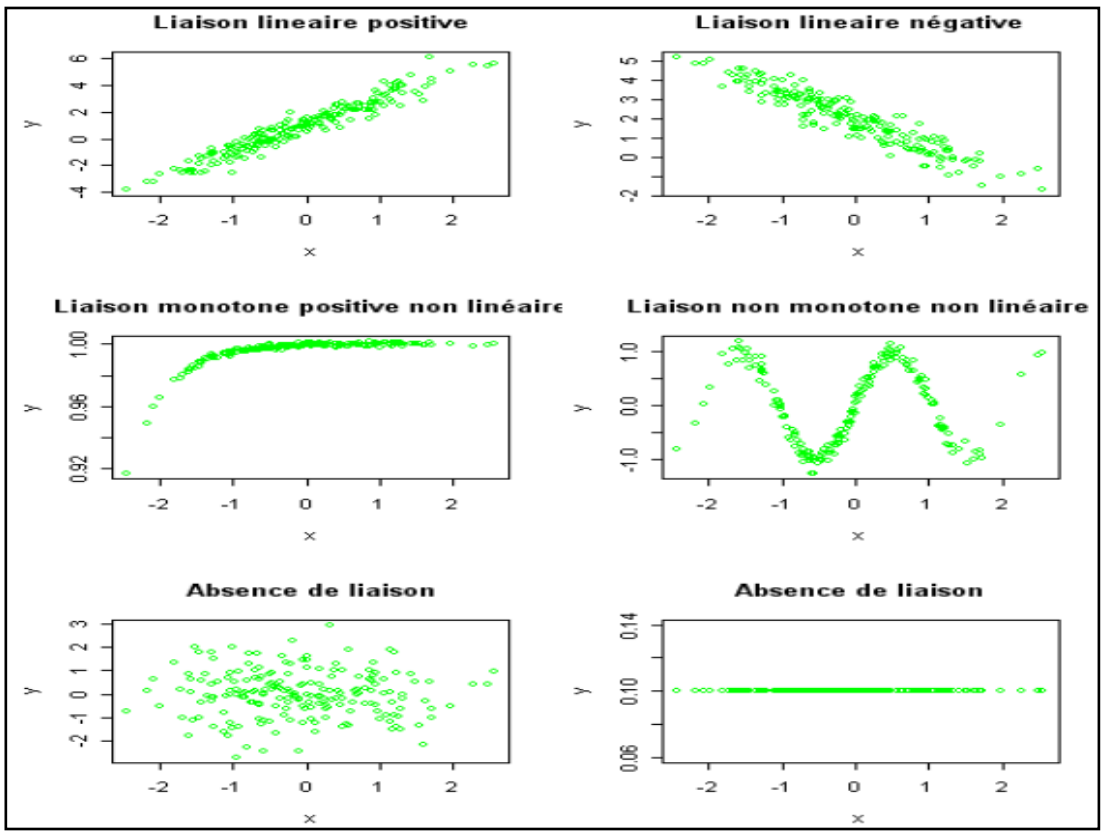


Figure 4.10 Quelques types de liaisons entre 2 variables **(Rakotomalala, 2012)**.

4.7.7 Détermination des ratios d'athérogénicité

Les ratios d'athérogènicité (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, Apo-B/Apo-A1) ont été déterminés à partir des rapports lipide/lipide, selon l'équation suivante:

1. $\text{Ratio de CT/HDLc} = \frac{\text{Concentrations de CT (g/l)}}{\text{Concentrations de HDLc (g/l)}}$
2. $\text{Ratio de LDLc/HDLc} = \frac{\text{Concentrations de LDLc (g/l)}}{\text{Concentrations de HDLc (g/l)}}$
3. $\text{Ratio de TG/HDLc} = \frac{\text{Concentrati ons de TG (g/l)}}{\text{Concentrations de HDLc (g/l)}}$
4. $\text{Ratio de Apo B/Apo AI} = \frac{\text{Concentrations de Apo B (g/l)}}{\text{Concentrations de Apo A1 (g/l)}}$
5. $\text{Ratio de Apo AI/HDLc} = \frac{\text{Concentrations de Apo A1 (g/l)}}{\text{Concentrations de HDLc (g/l)}}$

4.7.8 Critères de jugement pour les ratios d'athérogénicité

Ce sont les valeurs seuil des ratios d'athérogénicité au-delà desquelles l'individu présente un risque de développer une maladie athéromateuse. Plus la valeur du ratio est élevée, plus le risque est important.

1. $\text{Ratio de CT/HDLc} = 4$
2. $\text{Ratio de LDLc/HDLc} = 2{,}5$
3. $\text{Ratio de TG/HDLc} = 3$
4. $\text{Ratio de Apo B/ApoAI} = 0{,}8$
5. $\text{Ratio de ApoAI/HDLc} = 3{,}43$

Chapitre 5 : Résultats et Interprétations

5.1 Première partie (Interprétation des résultats des articles) 153

5.2 Deuxième partie (Partie expérimentale) 228

5.1 Première partie (Interprétation des résultats des articles)

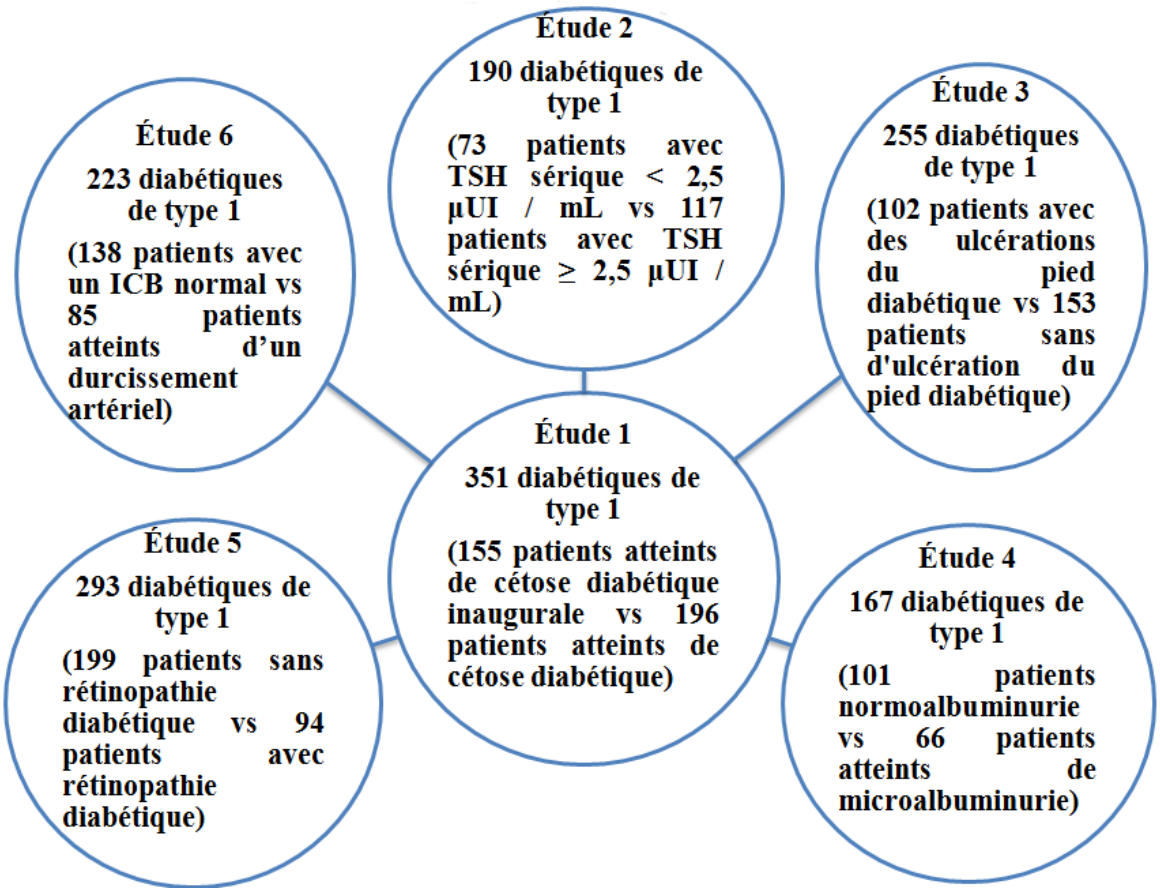


Figure 5.1 Organigramme qui représente les études de la première partie. ICB: *Index de pression systolique Cheville/Bras*. TSH: *Thyroid-stimulating hormone*.

5.1.1 Description de l'étude 1

Inflammatory Atherosclerosis Risk and Lipid Ratios Markers in Type 1 Diabetic Patients: The Role of Ketosis as a Metabolic State

Risque d'inflammation athéroscléreuse et marqueurs des ratios lipidiques chez les patients diabétiques de type 1 : le rôle de la cétose en tant qu'état métabolique

Hamri, W. H., Diaf, M., & Hadj Habib, M. (2020). Inflammatory Atherosclerosis Risk and Lipid Ratios Markers in Type 1 Diabetic Patients: The Role of Ketosis as a Metabolic State. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases, 27(3), 263-273.

https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1039
www.rjdnmd.org

Rom J Diabetes Nutr Metab Dis
2020; volume 27, issue 3, pages 263-273

Original Research

Inflammatory Atherosclerosis Risk and Lipid Ratios Markers in Type 1 Diabetic Patients: The Role of Ketosis as a Metabolic State

Walid Hassene Hamri[1,2], Mustapha Diaf[1]*, Mohamed Hadj Habib[3,4]

[1] Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria
[2] Laboratory of Molecular Microbiology Proteomics and Health, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria
[3] Department of Medicine, Faculty of Medicine Mourad Taleb, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria
[4] Endocrinology-Diabetology Department, Abdelkader Hassani University Hospital Center of Sidi-Bel-Abbès, Algeria

*Correspondence to: Dr. Mustapha Diaf, PO Box 89, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi-Bel-Abbes (220000), Algeria. E-mail: diafmustapha@gmail.com. Phone: 00213 696495465.

Received: 20 March 2020 / Accepted: 11 June 2020

Abstract

Introduction: Epidemiological inquiries on the subclinical atherosclerotic inflammatory disease in ketosis-onset type 1 diabetes (T1D) are scarce. Our objective was to evaluate the risk of developing atherosclerosis via lipid ratios by comparing two groups of patients according to their ketosis status. **Material and Methods:** We performed a comparative retrospective study, including 351 patients (13–74 years) with confirmed T1D divided into the following groups: patients with inaugural diabetic ketosis (IDK) vs. patients with diabetic ketosis (DK). Clinical, biological and pathophysiological patients' data were compared. Main lipid ratios have been assessed according to the patients' ketosis status and gender. The multivariate logistic regression test was applied to evaluate the association of lipid ratios quartiles with the diabetic ketosis status. **Results:** Our study showed a slight predominance of males (50.43%), with an average age of 25.77 years. Comparing to IDK, DK patients had a higher body mass index. No significant differences were observed between fasting plasma glucose and HbA1C and lipid levels. The results showed that the third (OR= 2.14 [0.81–5.61]; p=0.12) and the fourth quartiles (OR= 0.9 [0.35–2.33]; p=0.83) of TC/HDL ratio were higher in both groups. We noticed higher concordant values on the last two quartiles (third and fourth) of the LDL/HDL ratio with p values of 0.07 and 0.39, respectively. In both groups, TC/HDL and TG/HDL were slightly higher in males compared to female T1D patients except for the LDL/HDL ratio, which showed a slight ascendant median in females compared to males with IDK. **Conclusions:** The prevalence and risk of atherosclerosis inflammatory disease were higher in newly and formerly diagnosed patients with ketosis-onset T1D. Thus, medical awareness initiatives and a routine thorough endothelial function are needed to reduce the prevalence of the risk of atherosclerotic inflammatory disease.

Keywords: Atherosclerosis risk, lipid ratios, ketosis, type 1 diabetes.

Introduction

In a global picture, the number of patients diagnosed with diabetes increased up to 463 million among the population aged between 20 and 79 years. If these tendencies remain by 2045, 700.2 million people will be living with diabetes [1].

Multiple epidemiological investigations have shown that the incidence rate of type 1 diabetes (T1D) has been escalating to 2–5% annually [2]. This increase in the number of cases is particularly felt in low and middle-income countries, and children are not spared by the spread of the disease [3].

In Algeria, the disease's prevalence is continuously increasing, which will lead to a financial burden for the government budget [4].

Unlike other types of diabetes, T1D is characterized by immune-interfered destruction of pancreatic β cells, which negatively affects the secretion of insulin [5]. This leads over time to major microvascular complications like neuropathy, retinopathy, and nephropathy,

© 2020 The Authors. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases published by Sanatatea Press Group on behalf of the Romanian Society of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC-ND 3.0).

among other macrovascular complications like peripheral artery and cardiovascular diseases [6].

Several studies show that up to 40% of patients with new-onset T1D have diabetic ketoacidosis (DKA) [7, 8], which is a serious, potentially deadly T1D complication [9]. The mortality rate associated with DKA depends on the experience of the treating hospital in dealing with this condition [10]. Thus, it is crucial that patients detect DKA and get medical care immediately.

Although the metabolic dysfunction and autoimmune implication in ketosis T1D have been well documented [11, 12], slightly is known regarding the prevalence, clinical and biological features of atherosclerosis in ketosis T1D, which is defined as a persistent, progressive inflammatory process that initiates with lipid deposits and fatty streaks on the arterial intima leading to atherosclerotic plaques [13].

T1D is often associated with the early manifestation of atherosclerosis, representing the morphological basis for macrovascular diabetic complications and shows certain specific features that result from different proportions of risk factors [14].

Recent studies have shown that patients with T1D are at higher risk for endothelial dysfunction and atherosclerosis [15, 16]. However, few studies have inspected the possibilities of influencing and detecting the atherosclerotic process in subjects with ketosis T1D.

Thus, the objective of this scientific study is to assess and to compare the biological, clinical and pathophysiological characteristics of T1D patients with inaugural diabetic ketosis and with diabetic ketosis in order to evaluate the potential atherosclerosis risk, as a preliminary cardiovascular complication, by evaluating blood lipid ratios in a population from northwestern Algeria.

Material and Methods

Population and study design

We underwent a transverse retrospective observational study that involved all patients newly and formerly diagnosed with T1D and aged from 13 to 74 years. The study was carried out between January 2009 and December 2019 at the Diabetes-Endocrinology Department of the University Hospital Center in Sidi-Bel-Abbes, northwestern Algeria. Patients' medical records were reviewed for medical history, symptoms and signs, biochemical parameters, and complications of the diabetic disease. All T1D patients with Inaugural Diabetic Ketosis (IDK) and Diabetic Ketosis (DK) with complete and adequate medical records were involved in the analysis. Diabetic ketoacidosis (DKA) was defined according to the latest biochemical criteria for the DKA identification published by the American Diabetes Association (ADA) [17]. However, T1D patients without confirmed ketosis were excluded.

For all patients, anthropometric parameters (body weight, body mass index "BMI" and waist circumference) were available on the patient's medical record. Blood pressure was determined by a sphygmomanometer in a supine position followed by a second measurement (after a few minutes) in a standing position. Hypertension was defined by systolic blood pressure (SDP) of 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) of about 90 mmHg or more. The latest biochemical assessment including fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), hemoglobin, urea, creatinine and lipid parameters, namely total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and triglycerides (TG), were taken from patients' medical records. Moreover, lipid ratios as indicators of atherogenic risk were calculated - TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL.

Ethical considerations

Complete confidentiality of vital patient information was maintained for ethical purposes, and ethical approval was obtained from the department in which the study was carried out.

Statistical analyses

Descriptive analyses were conducted after the data were summarized using percentages and

https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1039
© 2020 The Authors

Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2020; volume 27, issue 3

relative frequencies for qualitative variables and means±SD with its respective 95% confidence intervals (95% CI) for continuous variables.

Qualitative categorical variables were compared using the Chi-square test, while quantitative variables were compared using the Student t-test. Significant differences were maintained when the p-value was less than or equal to 0.05 ($p < 0.05$).

Multivariate logistic regression was applied to evaluate differences of categorical variables while adjusting for serum lipid ratios and exploring their clinical usefulness to identify the atherosclerosis risk in T1D patients with IDK or DK. All data were computed and analyzed via the SPSS software (SPSS 22, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013).

Results

The basic characteristics of the studied patients are summarized in Table 1. A total of 351 patients with type 1 diabetes (50.43% males and 49.57% females) were admitted to the University Hospital Center from January 2009 to December 2019. Among all the involved patients, 155 patients (44.2%) presented DKA at first diagnosis of diabetes (inaugural diabetic ketosis "IDK"), while 196 DKA patients (55.8 %) had long-established T1D (diabetic ketosis "DK").

At diagnosis, the age of patients was more than 13 years old in all of them with a mean age of 25.77 years. Meanwhile, the mean age of patients with diabetic ketosis (DK) was

Table 1: Basic characteristics of the participants.

Variables	All Patients n=351	Inaugural Diabetic Ketosis n=155	Diabetic Ketosis n=196	*p* value*
	Gender, n (%)			
Male	177 (50.43)	100 (64.52)	77 (39.29)	$<10^{-3}$
Female	174 (49.57)	55 (35.48)	119 (60.71)	$<10^{-3}$
	Age groups, years			
[13–19]	102 (29.10)	53 (34.20)	49 (25.00)	
[20–29]	148 (42.20)	75 (48.40)	73 (37.20)	$<10^{-3}$
[30–39]	81 (23.10)	27 (17.40)	54 (27.60)	
[40–49]	15 (4.30)	0 (0.00)	15 (7.70)	
[50–59]	3 (0.90)	0 (0.00)	3 (1.50)	
≥ 60	2 (0.60)	0 (0.00)	2 (1.00)	
	Smoking history, n (%)			
Male	53 (15.10)	34 (21.93)	19 (9.69)	$<10^{-3}$
Female	–	–	–	–
	Prevalence of weight categories, n (%)			
Underweight, BMI <18.5 Kg/m^2	119 (33.90)	67 (43.22)	52 (26.53)	
Normal weight,	163 (46.40)	70 (45.16)	93 (47.45)	0.009
BMI=18.5–25.0Kg/m^2	20 (5.70)	5 (3.22)	15 (7.65)	
Overweight, BMI=25.0–29.9Kg/m^2	9 (2.60)	5 (3.22)	4 (2.04)	
Obesity, BMI ≥30 Kg/m^2				
	Precipitating factors, n (%)			
Angina	17 (4.80)	9 (5.80)	8 (4.08)	0.45
Influenza syndrome	33 (9.40)	7 (4.50)	26 (13.27)	**0.005**
Pregnancy	13 (3.70)	0 (0.00)	13 (6.63)	**0.001**
Urinary infection	73 (20.80)	25 (16.14)	48 (24.49)	**0.05**
Dental abscess	8 (2.28)	1 (0.66)	7 (3.57)	0.06
Insulin omission	16 (4.57)	0 (0.00)	16 (8.16)	**$<10^{-3}$**
Diabetic foot	3 (0.90)	0 (0.00)	3 (1.53)	0.12
Alcohol abuse (in males)	10 (2.84)	7 (4.51)	3 (1.53)	0.09
Unknown	178 (50.71)	106 (68.39)	72 (36.74)	–

(continued)

© 2020 The Authors

Table 1: Basic characteristics of the participants.

Variables	All Patients n=351	Inaugural Diabetic Ketosis n=155	Diabetic Ketosis n=196	*p* value*
Other associated diseases, n (%)				
Low visual acuity	44 (12.50)	8 (5.16)	36 (18.37)	$<10^{-3}$
Diabetic retinopathy	13 (3.70)	0 (0.00)	13 (6.63)	$<10^{-3}$
Hypertension	9 (2.60)	0 (0.00)	9 (4.59)	$<10^{-3}$
Hypothyroidism	13 (3.70)	2 (1.29)	11 (5.16)	0.03
Hyperthyroidism	6 (1.70)	4 (2.58)	2 (1.02)	0.26
Anemia	76 (21.70)	24 (15.48)	52 (26.53)	0.01
Gastroenteritis	8 (2.30)	1 (0.65)	7 (3.57)	0.06
Symptoms and signs, n (%)				
Signs of dehydration	87 (24.80)	44 (28.38)	43 (21.94)	0.16
Abdominal pain	67 (19.10)	18 (11.61)	49 (25.00)	0.001
Vomiting and nausea	98 (27.90)	14 (11.61)	84 (42.86)	10^{-3}
Dyspnea	18 (5.10)	7 (9.03)	11 (5.61)	0.64
Transit disorder (diarrhea)	15 (4.30)	2 (1.29)	13 (6.63)	0.01
Epigastric	21 (6.00)	1 (0.65)	20 (10.20)	0.001
Headaches	25 (7.10)	13 (8.39)	12 (6.12)	0.41
Dizziness	27 (7.70)	17 (10.97)	10 (5.10)	0.04
Edema	5 (1.40)	1 (0.65)	4 (2.04)	0.27
Micturition burn	22 (6.30)	6 (3.87)	16 (8.16)	0.1
Cardinal syndrome, n (%)	245 (69.80)	129 (83.23)	116 (5.61)	$<10^{-3}$
Weight loss	349 (99.40)	155 (100.00)	194 (98.97)	0.20
Polyuria-Polydipsia	186 (53.00)	84 (54.19)	102 (52.04)	0.98
Asthenia	258 (73.50)	140 (90.32)	118 (60.20)	0.01
Overeating				
Family history, n (%)				
Hypertension	82 (23.36)	37 (23.87)	45 (22.96)	0.84
Type 1 diabetes	56 (15.95)	22 (14.19)	34 (17.35)	0.42
Type 2 diabetes	195 (55.55)	89 (57.42)	106 (54.08)	0.53
Goiter	20 (5.69)	9 (5.80)	11 (5.61)	0.93

(*) percentages were compared with the Chi-square test, $p \leq 0.05$ was considered as significant; BMI: body mass index.

significantly higher than that of patients with inaugural diabetic ketosis (IDK) (27.83±9.93 years vs. 23.16±5.74 years, p<0.001) (Table 2). The most affected age group by both IDK and DK was the 20–29 age group, with a rate of 42.2%, followed by the 13–19 age group with 29.1%. However, the least affected age group was the >60 years group (Table 1). The overall prevalence of underweight, normal weight, overweight, and obesity was 33.90%, 57.80%, 5.70%, and 2.60%, respectively.

In the current study, multiple factors contributed to DKA, including infection, poor drug compliance, pregnancy, diabetic foot, and alcohol abuse. The most commonly known precipitating factor for DKA was urinary infection 20.8%, followed by the influenza syndrome – 9.4%, angina – 4.8% and insulin omission – 4.57%. Anemia was the most common complication (21.7%), its frequency being higher in the DK group (26.53%, p=0.01), followed by low visual acuity, diabetic retinopathy, hypothyroidism, and hypertension.

As mentioned in the patients' medical files, the typical symptoms were mostly vomiting and nausea – 27.9%, followed by signs of dehydration – 24.8% and abdominal pain – 19.1% as the presenting symptoms. Other symptoms defined by cardinal syndrome were also present and patients had one or more of them, including polyuria polydipsia, overeating, weight loss, and asthenia.

Family history (grandparents, parents, and siblings) of T1D was present in 15.95% of cases, while the majority (84.6%) reported having a family history of other complications (T2D, hypertension, and goiter).

Laboratory data for the two groups are recapitulated in Table 2. Concerning the

https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1039
© 2020 The Authors

Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2020; volume 27, issue 3

Table 2: Comparison of biochemical characteristics between ketosis patients' subgroups.

Variables	All Patients n=351		Inaugural Diabetic Ketosis n=155		Diabetic Ketosis n=196		p value*
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95%CI	
Mean age (years)	25.77±8.65	24.86–26.67	23.16±5.74	22.25–24.07	27.83±9.93	26.43–29.23	$<10^{-3}$
Diabetes duration (years)	5.92±7.57	5.13–6.72	0.11±0.07	0.10–0.12	10.52±7.4	9.48–11.56	$<10^{-3}$
Age at 1st diagnosis (years)	19.95±7.82	19.13–20.78	23.15±5.75	22.24–24.06	17.43±8.31	16.26–18.6	$<10^{-3}$
Body weight (Kg)	56.86±12.12	55.51–58.21	57.53±11.66	55.63–59.43	56.26±12.53	54.33–58.19	0.35
BMI (Kg/m^2)	19.96±3.60	19.56–20.36	19.36±3.47	18.80–19.93	20.50±3.63	19.93–21.06	**0.005**
Waist circumference (cm)	78.37±10.19	76.50–80.23	78.18±10.77	75.29–81.06	78.54±9.72	76.05–81.03	0.84
SBP (mmHg)	110.60±11.66	109.40–111.90	110.80±10.84	109.10–112.50	110.50±12.30	108.80–112.20	0.83
DBP (mmHg)	66.70±8.31	65.80–67.60	67.40±8.21	66.10–68.70	66.20±8.38	65.00–67.30	0.15
Fasting plasma glucose (g/l)	3.76±0.91	3.66–3.85	3.69±0.93	3.54–3.84	3.81±0.89	3.68–3.94	0.22
HbA1c (%)	11.42±2.08	11.16–11.69	11.67±2.12	11.28–12.07	11.22±2.03	10.87–11.56	0.08
Haemoglobin(g/l)	13.04±2.05	12.76–13.31	13.66±2.05	13.26–14.06	12.48±1.89	12.13–12.83	$<10^{-3}$
Total cholesterol (g/l)	1.58±0.41	1.52–1.65	1.60±0.44	1.50–1.71	1.56±0.38	1.48–1.65	0.54
HDL–c (g/l)	0.40±0.11	0.38–0.42	0.39±0.08	0.37–0.41	0.40±0.13	0.37–0.44	0.48
LDL–c (g/l)	0.93±0.34	0.87–0.98	0.95±0.35	0.87–1.04	0.90±0.32	0.83–0.98	0.36
Triglycerides (g/l)	1.05±0.65	0.95–1.15	1.08±0.67	0.92–1.23	1.02±0.63	0.88–1.16	0.58
TC/HDL–c	4.01±1.21	3.80–4.21	4.10±1.15	3.82–4.38	3.92±1.26	3.63–4.22	0.39
LDL/HDL–c	2.39±0.98	2.23–2.55	2.51±0.98	2.27–2.75	2.29±0.97	2.06–2.51	0.18
TG/HDL–c	2.82±2.04	2.47–3.16	2.93±1.88	2.47–3.39	2.71±2.18	2.20–3.22	0.52
Creatinine(mg/l)	12.58±9.95	9.75–15.41	10.78±10.24	5.68–15.87	13.60±9.80	10.07–17.13	0.34
Urea (g/l)	0.49±0.38	0.38–0.59	0.37±0.26	0.23–0.50	0.55±0.42	0.40–0.71	**0.05**

(*) means were compared with independent sample Student's t-test, $p<0.05$ was considered as significant; SD: standard deviation; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated hemoglobin; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides.

© 2020 The Authors

anthropometric measurement on admission, there were no significant differences in body weight and waist circumference between the two groups. However, significantly higher BMI (p=0.005) was found in DK comparing to IDK T1D patients. No differences are observed in orthostatic blood pressure (Table 2).

Although the glycemic control was poor, as shown by a mean glycated hemoglobin (HbA1c) level above 10%, no significant differences regarding fasting plasma glucose and HbA1c levels (IDK: 11.67±2.12%, DK: 11.22±2.03 %, p=0.08) between the two groups of diabetes was noted on admission. On the other hand, hemoglobin was lower in DK patients than in IDK patients (12.48±1.89 g/l vs. 13.66±2.05 g/l, respectively, p<0.001). Concerning lipid levels, no significant differences were found between the two groups. In contrast, mean levels of lipid ratios were slightly higher in IDK than in DK without significant differences (Table 2).

With respect to renal function, urea mean±SD was higher in the longstanding T1D group (0.55±0.42 g/l), with a significant difference among the two groups (p=0.05). Meanwhile, no evidence of a difference in creatinine mean±SD was found between the two groups (p=0.34).

Regarding fluid management in the emergency room, the initial insulin requirement was higher in patients with DK than that of IDK (50.51±23.72 IU vs. 45.57±18.66 IU, respectively, p= 0.03).

For the whole study population, the multivariate regression between lipid ratios quartiles, as powerful predictors of atherosclerosis, plotted that the third (OR= 2.14 [0.81–5.61]; p=0.12) and the fourth quartiles (OR= 0.9 [0.35–2.33]; p=0.83) of TC/HDL ratio were higher in both groups as described in Table 3. Furthermore, we noticed higher concordant values in the last two quartiles (third and fourth) of the LDL/HDL ratio with p values of 0.07 and 0.39, respectively.

Table 3: Crude "Odds Ratio" of blood lipid ratios quartiles associated with the type of diabetic ketosis.

Variables	Inaugural Diabetic Ketosis, n=155 Number (%)	Diabetic Ketosis, n=196 Number (%)	Odds ratio (95% CI OR)	*p-value
CT/HDL ratio				
1st quartile (1.56–3.12)	14 (20.89)	20 (27.78)	Reference	–
2nd quartile (3.13–3.92)	13 (19.41)	22 (30.56)	1.81 [0.69–4.73]	0.22
3rd quartile (3.93–4.61)	21 (31.34)	15 (20.83)	2.14 [0.81–5.61]	0.12
4th quartile (4.62–7.96)	19 (28.36)	15 (20.83)	0.90 [0.35–2.33]	0.83
LDL/HDL ratio				
1st quartile (0.35–1.81)	17 (25.37)	18 (25.00)	Reference	–
2nd quartile (1.82–2.25)	13 (19.41)	22 (30.56)	1.51 [0.58–3.91]	0.39
3rd quartile (2.26–2.84)	17 (25.37)	18 (25.00)	2.41 [0.91–6.36]	0.07
4th quartile (2.85–5.93)	20 (29.85)	14 (19.44)	1.51 [0.58–3.19]	0.39
TG/HDL ratio				
1st quartile (1.00–1.40)	14 (20.89)	20 (27.78)	Reference	–
2nd quartile (1.41–2.16)	18 (26.87)	18 (25.00)	1.51 [0.58–3.91]	0.39
3rd quartile (2.17–3.68)	17 (25.37)	17 (23.61)	1.05 [0.41–2.68]	0.90
4th quartile (3.69–13.58)	18 (26.87)	17 (23.61)	1.05 [0.41–2.72]	0.90

(*) multivariate logistic regression significant at $p = 0.05$; CI, confidence interval; OR, Odd ratio; Q, quartiles; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides.

https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1039
© 2020 The Authors

Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2020; volume 27, issue 3

Likewise, the fourth quartile of the TG/HDL ratio disclosed an Odd ratio of 1.05 [0.41–2.72] (p=0.90).

As shown in Figure 1, in males and females, when comparing lipid ratios between the two groups of diabetic ketosis, TC/HDL and TG/HDL were slightly higher in males compared to females T1D patients. However, this was not the case for the LDL/HDL ratio, which showed a slight ascendant median in females compared to males with inaugural diabetic ketosis.

Besides, higher TC and LDL levels were observed in females compared to males with IDK. Meanwhile, males with DK had high levels of TC and LDL compared to female patients. Similarly, TG levels were higher in males compared to females with IDK.

Discussion

Ketosis is considered a trait of T1D and one of its most serious acute complications. Its annual incidence is around 4.6 to 8 episodes/1000 diabetic patients [18]. This complication is characterized by increased production of ketones and glucose in the liver precipitated by a total or relative lack of insulin and an increase in catabolic hormone rates [19–21]. In parallel, T1D patients

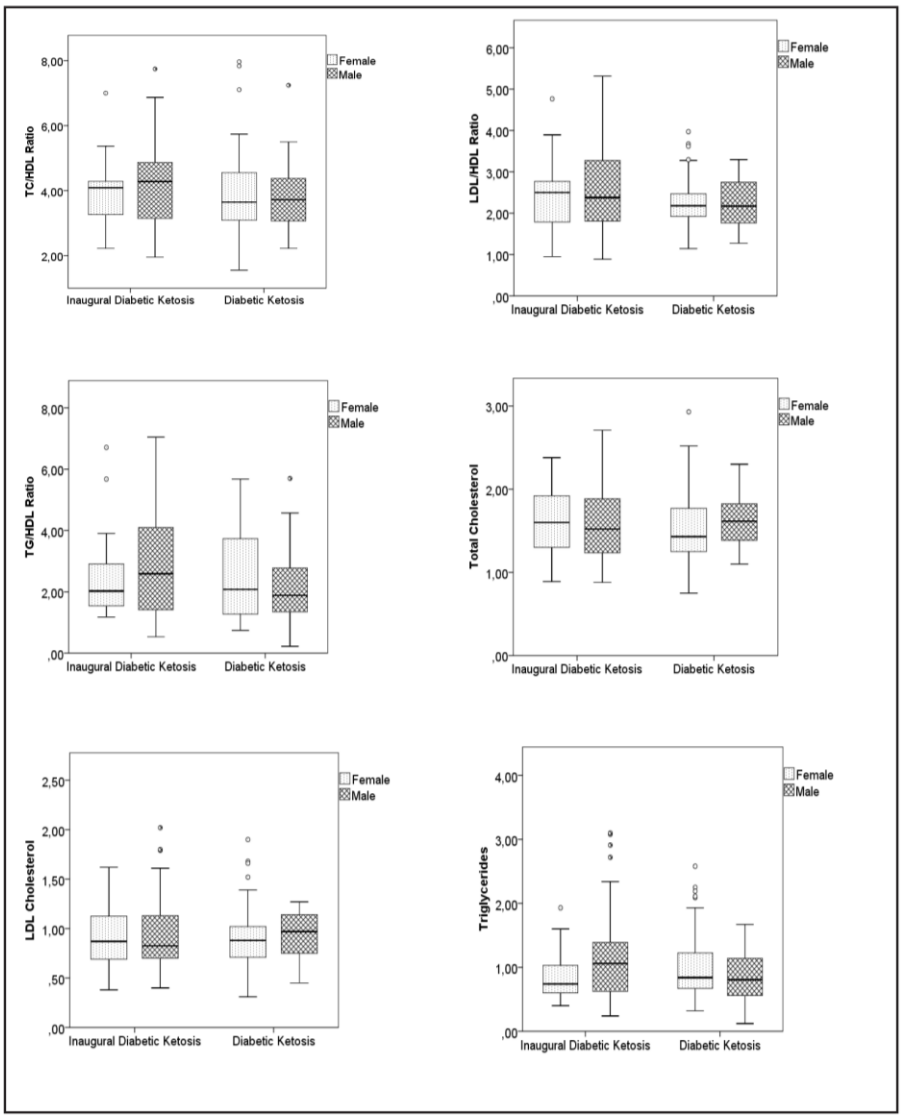


Figure 1: Comparison of lipid ratios levels between patients with Inaugural Diabetic Ketosis and Diabetic Ketosis according to the patients' gender.

© 2020 The Authors

are prone to lipid disorders (mainly qualitative abnormalities of the lipoproteins) that can subsequently lead to the onset of atherosclerosis. Hyperglycemia and peripheral hyperinsulinemia, which are likely to play a role in these complications, result from the administration of subcutaneous insulin [22].

The objective of the current study was to evaluate, in T1D patients, the risk of developing atherosclerosis (via lipid ratios) by comparing two groups of patients according to their ketosis status (patients with inaugural diabetic ketosis vs. patients with diabetic ketosis).

Our study's preliminary consequences displayed significant effects of gender, age group, active smoking status, and patients' corpulence on variances between inaugural diabetic ketosis patients and diabetic ketosis ones. The distribution of patients by gender showed a slight predominance of males over females (50.43% – 49.57%), a sex ratio of 1.01. Taieb et al. found that 68% of the population diagnosed with type 1 diabetic ketosis were males versus 32% females with a sex ratio = 2.1 [23]. Our results are in accordance with the same Tunisian study conclusion, where a relatively high proportion of inaugural diabetic ketosis has been described in adolescents and young subjects compared to the older patients [23]. The same observations have been made by Lin et al. in Taiwan [24]. Studies suggesting the relationship between type 1 diabetes, diabetic ketosis and body corpulence are still rare and inconclusive. Low et al. have reported that lean children and adolescents with DK have often type 1 autoimmune diabetes. In contrast, obese children and adolescents with DK have clinical, metabolic, and immunological features of type 2 diabetes [25]. Our findings disclose that most T1D patients with both inaugural diabetic ketosis and diabetic ketosis are either underweight or normal weight with a higher significant effect of body corpulence (p=0.009).

The most common precipitating factors reported in the present study were urinary infection, influenza syndrome, angina, and insulin omission that are significantly more frequent in patients with diabetic ketosis compared to those with inaugural diabetic ketosis. Ahuja et al. reported that infections and insulin omission were the most frequent precipitants factors of DKA [26]. In our series, 4.57% of young patients who had omitted their medications had a family history of omission and/or medication neglecting. One explanation for this behavior may be a patients' misunderstanding of their diabetes management [27].

In our study, vomiting and abdominal pain were the most common presenting symptoms; these results concord with other studies [28, 29]. Moreover, the clinical picture of DK typically involves cardinal syndrome (polyuria, polydipsia, weight loss, asthenia, and weakness).

The diabetic ketosis group required more additional fluid and treatment with the insulin infusion to achieve a ketone-negative status compared with the newly diagnosed group [30].

The comparison between the two ketosis patients' subgroups disclosed some significant differences, especially for mean age, the first age of diabetes diagnosis, and biochemical parameters. The glycated hemoglobin (p=0.08) and hemoglobin (p<0.001) were higher in patients with inaugural diabetic ketosis compared to those with diabetic ketosis. Similarly, the conventional lipid parameters (TC, HDL, LDL, and TG) and their associated ratios (TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL) were higher in patients with inaugural diabetic ketosis compared to patients with diabetic ketosis indicating a higher cardiovascular risk in new-onset type 1 diabetic patients. There is lacking direct research evaluating the cardiovascular risk (namely of atherosclerosis) in ketosis onset diabetes (inaugural diabetic ketosis) or ketosis-prone diabetes (diabetic ketosis). In their study, Liu et al. showed that patients with inaugural diabetic ketosis do not have absolutely the same clinical characters as patients with diabetic ketosis, and each subgroup showed different rates [31].

Many authors agree that atherogenic or Castelli indexes (LDL/HDL and TC/HDL ratios) are the best indicators of vascular risk compared to the traditional lipid parameters [32]. According to the Helsinki study (1992), the LDL/HDL ratio is the most relevant index for cardiovascular health [33]. Our findings disclosed a higher non-significant atherosclerosis risk (evaluated through lipid ratios) in type 1 ketosis-onset diabetics than in

https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1039
© 2020 The Authors

Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2020; volume 27, issue 3

type 1 diabetic ketosis patients. The same results were reported by Wang et al. [34].

In the present study, all participants were categorized into lipid ratios quartiles, from the highest quartile (fourth) to the lowest one (first) as reference. The comparison of lipid ratios quartiles between patients with inaugural diabetic ketosis and those with diabetic ketosis exposed non-significant differences for all the compared quartiles. Whereas, the Odds ratios increased significantly from the first to the third quartiles of the three studied lipid ratios, regardless of the ketosis subgroup. Our results are in accordance with the conclusions of the Framingham study (2006), where increasing coronary heart disease proportions were observed when the TC/HDL ratio fluctuated from the lower to the higher tertiles [35].

The explanation of DK's role in the inflammatory cascade in diabetic patients has been the subject of several works [36]. It is currently clearer that the acceleration of LDL oxidation, hyperketonemia, and the increased risk of atherosclerosis and CVD in diabetic patients result from the high levels of oxidative stress experienced by these patients. It has also been reported that DK can be independently associated with cardiovascular risk despite the absence of a metabolic history or known sensitivities to cardiovascular pathology [37]. In addition, it has been stated that the elevation level of ketones is proportional to the severity of congestive heart failure [38]. In our study, both patients with inaugural diabetic ketosis and diabetic ketosis have a higher to moderate risk of developing atherosclerosis according to their lipid ratios expressed by quartiles.

Regarding the effect of gender difference on the clinical characteristics and outcomes of diabetic ketosis patients, the availability of data is still very limited. These gender differences must be recognized and taken into account for optimal treatment and diabetes prevention [39]. Our results point out that the TC/HDL ratio was beyond the therapeutic target of 3.5 recognized by several authors for patients with inaugural diabetic ketosis and diabetic ketosis [40]. Likewise, the values of this ratio for men were often high compared to women. The LDL/HDL ratio values were higher in women patients with inaugural diabetic ketosis and almost identical between the two sexes in patients with diabetic ketosis. However, in all studied patients, LDL/HDL and TG/HDL levels were within the normal ranges of 2.5 and 3, respectively [40, 41].

In this study, we haad certain limitations that need to be indicated. First, the observational context of the present investigation does not allow to make a clear, conclusive decision about the atherosclerosis risk in T1D with regard to ketosis. Therefore, further intervention study is preferable to confirm our results. Second, most of the study participants were from the urban area, so this population could not be geographically diverse. Nevertheless, regardless of these limitations, we believe that our conclusions would remain unchanged in the general population despite the study design. The employment of lipid ratios in the evaluation of atherosclerosis risk in T1D patients is a robust method regardless of gender and ketosis status; however, lifestyle factors may undoubtedly change over time. Therefore, data from the present work can be a good support for further research.

Conclusion

Diabetic ketosis or ketoacidosis is the most crucial complication of T1D and can present high morbidity if it is not diagnosed early and managed properly. In patients with type 1 diabetes, the employment of blood lipid ratios for evaluating atherosclerosis threats disclosed a higher risk in both groups of patients with inaugural diabetic ketosis and diabetic ketosis. However, higher frequency and dominance of atherosclerosis risk is observed in the male gender with inaugural diabetic ketosis. Consequently, considering the large prevalence of the associated subclinical conditions, and their consequences for the long-term management, a routinely thorough vascular assessment might be warranted for patients with T1D.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

© 2020 The Authors

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas-9th Edition. *Diabetes Atlas*, 2019
2. Shojaeian A, Mehri-Ghahfarrokhi A. An overview of the Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus. Int. J. *Metab. Syndromes* 2: 1–4, 2017.
3. Hogerzeil HV, Recourt S. The importance of insulin donations for children in 43 low- and middle-income countries. *Journal of Public Health Policy* 40(2): 253263, 2019
4. Touhami M, Zennaki A, Bouchetara A et al. Epidemiological Evolution of Type1 Diabetes in Children: Data from the Register of the Department of Oran, Algeria, 1973–2017. *Revue D'epidemiologie Et De Sante Publique* 67(6): 369374, 2019.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 383(9911): 69–82, 2014.
6. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. *Journal of Diabetes Research* 2015: 268390, 2015.
7. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JGB et al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Scientific Reports* 5(1): 1–7, 2015.
8. Praveen PA., Hockett CW, Ong TC et al. Diabetic ketoacidosis (DKA) at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: results from SEARCH (US) and YDR (India) registries. *Pediatric Diabetes*, 2020.
9. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J et al. Pediatric Diabetes Consortium. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. J *Pediatr* 162(2): 330–334, 2013.
10. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS et al. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 67(12): 362365, 2018.
11. Hoffman WH, Artlett CM, Boodhoo D et al. Markers of immune-mediated inflammation in the brains of young adults and adolescents with type 1 diabetes and fatal diabetic ketoacidosis. Is there a difference?. *Experimental and Molecular Pathology* 102(3): 505514, 2017.
12. Svart MV, Rittig N, Kampmann U et al. Metabolic effects of insulin in a human model of ketoacidosis combining exposure to lipopolysaccharide and insulin deficiency: a randomised, controlled, crossover study in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 60(7): 11971206, 2017.
13. Brown RA, Shantsila E, Varma C et al. Current Understanding of Atherogenesis. *The American Journal of Medicine* 130(3): 268282, 2017.
14. Jenkins A, Januszewski A, O'Neal D. The early detection of atherosclerosis in type1 diabetes: why, how and what to do about it. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism* 8(1): 1427, 2019.
15. Jones S, Khanolkar AR, Gevers E et al. Cardiovascular risk factors from diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. BMJ Open Diabetes Research and Care 7(1): e000625, 2019.
16. Babar G, Clements M, Dai H et al. Assessment of biomarkers of inflammation and premature atherosclerosis in adolescents with type-1 diabetes mellitus. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 32(2): 109–113, 2019.
17. American Diabetes Association. Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care* 27(suppl 1): s94s102, 2004.
18. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24(1): 131–153, 2001.
19. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15(6): 412–426, 1999.
20. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4: FlatbushDiabetes. *Diabetes* 43(6): 741–745, 1994
21. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and ß-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. J *Clin EndocrinolMetab* 88(11): 5090–5098, 2003.
22. Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *DiabetesMetab* 35(5): 353–360, 2009.
23. Taieb A, Cheikh AB, Hasni Y et al. Study of acute inaugural ketosis-prone diabetes in a Hospital in Central-Eastern Tunisian. *The Pan African Medical Journal* 31: 134, 2018
24. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J* 28(1): 24–30, 2005.
25. Low JC, Felner EI, Muir AB et al. Do obese children with diabetic ketoacidosis have type 1 or type 2 diabetes?. *Prim Care Diabetes* 6(1): 61–65, 2012.
26. Ahuja W, Kumar N, Kumar S et al. Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Cureus* 11(5): e4789, 2019.
27. Kakleas K, Kandyla B, Karayianni C et al. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism* 35(5): 339350, 2009.
28. Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA et al. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep* 6: 27519, 2016.
29. Mahesh MG, Shivaswamy RP, Chandra BJS et al. The study of different clinical pattern of diabetic ketoacidosis and common precipitating events and independent mortality factors. J *Clin Diagn Res* 11(4): 42–46, 2017.
30. Hallett A, Modi A, Levy N. Developments in the management of diabetic ketoacidosis in adults: implications for anaesthetists. *BJA Education* 16(1): 814, 2016.
31. Liu B, Yu C, Li Q et al. Ketosis-onset diabetes and ketosis-prone diabetes: same or not?. Int J *Endocrinol* 2013: 821403, 2013.
32. Millán J, Pintó X, Muñoz A et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 5: 757–765, 2009.
33. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 85(1): 37–45, 1992.
34. Wang JW, Wang AP, Chen MY et al. Prevalence and clinical characteristics of hypertension and metabolic syndrome in newly diagnosed patients with ketosis-onset diabetes: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 11(1): 31, 2019.
35. Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol* 97(3): 372–375, 2006.

https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1039
© 2020 The Authors

Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2020; volume 27, issue 3

36. Close TE, Cepinskas G, Omatsu T et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation* 20(6): 534–543, 2013.
37. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 53(8): 2079–2086, 2004.
38. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med* 95: 268–277, 2016.
39. Wolfson EM, DeKalb A, Rojhani A. Women's health in the 21st century. *Int J Gynecol Obstetr* 104: S2–S3, 2009.
40. Leiter LA, Genest J, Harris SB et al. Dyslipidemia in adults with diabetes. *Can J Diabetes* 30(3): 230–240, 2006.
41. Pereira T. Dyslipidemia and cardiovascular risk: lipid ratios as risk factors for cardiovascular disease. *Dyslipidemia- From Prevention to Treatment*, 279–302, 2012.

© 2020 The Authors

5.1.1.1 Méthodologie

Les études épidémiologiques sur l'inflammation athéroscléreuse subclinique dans le diabète de type 1 (DT1) associé à une acidocétose sont rares. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive comparative, d'un protocole rétrospectif en évaluant le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques à partir d'une comparaison de deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction de leur état cétosique, répartis dans les deux groupes suivants: patients atteints de cétose diabétique inaugurale (CDI) *vs* patients atteints de cétose diabétique (CD). Nous avons inclus tous les cas d'une cétose diabétique dont l'âge est supérieur ou égale à 13 ans admis au service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sidi-Bel-Abbès durant la période comprise entre Janvier 2009 et Décembre 2019 (10 ans). Les données cliniques, biologiques et physiopathologiques des patients ont été comparées.

5.1.1.2 Résultats

- 351 patients atteints de DT1 confirmé âgés de 13 à 74 ans, ont été inclus. Les patients sont répartis dans les deux groupes suivants: 155 patients atteints de cétose diabétique inaugurale (CDI) *vs* 196 patients atteints de cétose diabétique (CD) ;
- Une légère prédominance masculine (50,43%) a été constatée avec un sex-ratio H/F de 1,01;
- L'âge moyen de notre population était de 25,77 ans ± 8,65 et la durée du diabète est de 5,92 ± 7,57 ans ;
- Par rapport aux patients CDI, les patients CD avaient un indice de masse corporelle plus élevé (19,36±3,47 Kg/m^2 *vs* 20,50±3,63 Kg/m^2, p= 0,005, respectivement) ;
- Les patients fumeurs du groupe CDI étaient plus nombreux par rapport au ceux du groupe CD (21,93% *vs* 9,69%, p= $<10^{-3}$, respectivement) ;
- La prévalence de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients du groupe CD par rapport aux patients du groupe CDI (4,59% *vs* 0,0%, p= $<10^{-3}$, respectivement) ;
- La régression multivariée a montré que le troisième (OR = 2,14 [0,81–5,61]; p = 0,12) et le quatrième quartiles (OR = 0,9 [0,35–2,33]; p = 0,83) du ratio CT/HDL étaient plus élevés dans les deux groupes. Nous avons enregistré des valeurs concordantes plus élevées sur les deux derniers quartiles ($3^{ème}$ et $4^{ème}$) du ratio LDL/HDL avec des valeurs p de 0,07 et 0,39, respectivement. Dans les deux groupes, les ratios CT/HDL et TG/HDL étaient légèrement élevés chez les hommes

que chez les femmes atteintes de DT1, à l'exception du ratio LDL/HDL, qui a montré une médiane légèrement élevée chez les femmes par rapport aux hommes atteints de CDI.

5.1.2 Description de l'étude 2

Lipid ratios as a predictive marker of Subclinical Atherosclerosis inflammation among Type 1 Diabetic patients with Thyroid Dysfunction

Ratios lipidiques comme marqueur prédictif de l'inflammation athérosclérotique subclinique chez les patients diabétiques de type 1 présentant un dysfonctionnement thyroïdien

Hamri, W. H., Diaf, M., Harir, N., & Hadj Habib, M. (2020). Lipid ratios as a predictive marker of Subclinical Atherosclerosis inflammation among Type 1 Diabetic patients with Thyroid Dysfunction. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 10(4-s), 112-129.

Available online on 15.08.2020 at http://jddtonline.info

Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

© 2011-18, publisher and licensee JDDT, This is an Open Access article which permits unrestricted non-commercial use, provided the original work is properly cited

Open Access Research Article

Lipid ratios as a predictive marker of Subclinical Atherosclerosis inflammation among Type 1 Diabetic patients with Thyroid Dysfunction

Walid Hassene HAMRI[1,2], Mustapha DIAF[1]*, Noria HARIR[1,2], Mohamed HADJ HABIB [3]

1. Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi-bel-Abbes, Algeria

2. Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi-bel-Abbes, Algeria

3. Department of Medecine, Faculty of Medicine, Djillali Liabes University of Sidi-bel-Abbes, Algeria

ABSTRACT

Background and Objectives: Epidemiological inquiries on the subclinical atherosclerotic disease in type 1 diabetes associated with autoimmune thyroid disease are scarce. Our aim was to evaluate the risk of developing atherosclerosis via lipid ratios by comparing two groups of patients according to their TSH (Thyroid-stimulating hormone) status.

Methods: A retrospective study including 190 patients (13-74 years) with confirmed type 1 diabetes divided into the following groups (patients with serum TSH < 2.5 µIU/mL vs. patients with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL). Autoimmune thyroid disease was classified according to clinical, biological, and follow up data.

Results: Our study showed a slight predominance of females (50.50%), with an average age of 29.25±11.39 years. The prevalence of hypothyroidism was 14.7%, hyperthyroidism 6.3%, and anti-TPO 16.31%. Significant differences were observed between lipid profiles such as HDL and TG (p= 0.008; p=0.04, respectively). The results showed that the 3rd (OR= 2.28 [0.72-7.20]; p=0.15) and the fourth quartiles (OR= 1.9 [0.61-5.83]; p=0.26) of TC/HDL ratio were higher in patients with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL group. Similarly, we noticed higher concordant values on the last quartile (4th) of LDL/HDL ratio with p values of 0.06 as well as the two quartiles (2ndand 4th) of TG/HDL ratio with p values of 0.03 and 0.04, respectively. In both groups, lipid ratios were slightly higher in males compared to females' patients.

Conclusion: The risk of atherosclerosis was higher in patients with elevated TSH concentrations. Therefore, early detection of thyroid dysfunction and associated dyslipidemia is essential for effective prevention of premature cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Subclinical atherosclerotic disease, autoimmune thyroid disease, TSH, type 1 diabetes

Article Info: Received 09 June 2020; Review Completed 17 July 2020; Accepted 24 July 2020; Available online 15 August 2020

Cite this article as: Hamri WH, Diaf M, Harir N, Hadj Habib M, Lipid ratios as a predictive marker of Subclinical Atherosclerosis inflammation among Type 1 Diabetic patients with Thyroid Dysfunction, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10(4-s):112-129 http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i4-s.4307

***Address for Correspondence:** Mustapha DIAF, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi-bel-Abbes, Algeria

INTRODUCTION

Approximately 4.2 million persons aged between 20–79 years are estimated to die as a result of diabetes and its complications in 2019 [1]. In the same year, the International Diabetes Federation (IDF) estimated that 463 million people around the world aged 20–79 years had diabetes, and by 2035 this number is expected to rise to 587.4 million [1].

Type 1 diabetes (T1D) is an auto-immune disease leading to absolute insulin deficiency [2], with prevalence estimated to be 207 cases per 100,000 equivalents to 1 T1D for 482 children under 15 [3]. It can be related to other auto-immune disorders that may affect the control of diabetes by disrupting the function of some organs [2]. Commonly known, this disease is closely associated with autoimmune thyroid disease (AITD) in clinical practice because these endocrinopathies are linked by the same pathophysiological mechanism [4,5]. They share an autoimmune predisposition, and some genetic factors might contribute to the coexistence of AITD and T1D [6], and indeed up to a third of patients with T1D ultimately develop thyroid dysfunction at an early age compared with the general population [7].

It has been also reported that AITD occurs in 17% to 30% of individuals with T1D, and these patients are at higher risk of both autoimmune-induced hyperthyroidism (Graves's disease) as well as hypothyroidism (Hashimoto's thyroiditis) [8]. Thyroid autoantibodies can be detected at the initial diagnosis or may be detected over time, after diagnosis [2]. The prevalence of positive antithyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) is estimated to be ranged between 2% and 10% in the general population, whereas in the population of T1D patients it is much higher, reaching the level from 15% to 30% [9].

According to some of the recognized associations, global guidelines currently recommend routine screening for

thyroid function and anti-TPO in patients with T1D. Specifically, the American Diabetes Association (ADA) guideline document advises screening for anti-TPO and thyroid function soon after diagnosis and then to consider rechecking thyroid function every two years [10].

Undiagnosed thyroid disorder may impair metabolic control in patients with T1D including the synthesis, mobilization, and catabolism of lipids which may amplify the risk of atherosclerosis disease [11,12]. Diabetes mellitus, in particular T1D, which was highly associated with lipid abnormalities [13], was also known to dramatically increasing the risk of atherosclerotic cardiovascular disease especially to those at a younger age due to their long duration of diabetes [14].

To that end, we aimed in this scientific study to assess and to compare the prevalence of known and undiagnosed thyroid disease and to analyze the thyroid autoantibody profile among patients with T1D in order to investigate the potential atherosclerosis risk, which has greater predictive power for a cardiovascular complication, by evaluating blood lipid ratios in Algerian type 1 diabetic patients since no similar studies have been performed before.

PATIENTS AND METHODS

Our transverse retrospective observational study was performed using a database of 190 patients ≥13 years with a confirmed T1D according to the WHO criteria [15] who had been referred to the University Hospital Center in Sidi-Bel-Abbes, northwestern Algeria in the years 2009 to 2019 and remained under the care of the Endocrinology Department of the hospital thereafter. Patients' medical records were reviewed for medical history, other associated diseases, biochemical parameters, and complications of the diabetic disease. All patients with previously diagnosed with T1D, aged more than 13 years with no history of any cardiovascular disease were involved in the analysis. Though, patients with T1D aged less than 13 years, missing the medical records of the disease, and missing informed consent were excluded. Ethical approval for the study was granted by the Ethics Committee of the University Hospital Center in which the study was carried out.

For all patients, anthropometric parameters (body weight and height, body mass index "BMI" and waist circumference) were available on the patient's medical record. Blood pressure was measured with a sphygmomanometer in a supine position followed by a second measurement (after a few minutes) in a standing position. Hypertension was defined by blood pressure (BP) in the spine position of 140/90 mmHg or more or by current anti-hypertensive treatment. The latest biochemical assessment including fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) (< 6 mg/L), urea (0.15-0.45 g/L), serum creatinine (4-10 mg/L) and lipid parameters, namely; total cholesterol (TC) (1.5-2 g/L), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) (≥ 0.45 g/L), low-density lipoprotein cholesterol (LDL) (0.5-1.5 g/L) and triglycerides (TG) (0.5-1.5 g/L), microalbuminuria (> 30 mg/24h), thyroid-stimulating hormone (TSH) (0.27-4.25 µIU/mL), Anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO) (< 30 IU/mL) were taken from patients' medical records. Anti-TPO was defined as positive (>30 IU/mL) in at least one sample obtained within the period of hospitalization. Moreover, lipid ratios as indicators of atherogenic risk were calculated; TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL.

Statistical analysis

Concerning the statistical analytical study, the data were summarized using mean and standard deviation values with its respective 95 % confidence intervals (95% CI) for continuous variables and percentages (%) and relative frequencies for qualitative variables.

Chi-square test and Student's *t*-test were used to compare qualitative and quantitative variables between the two groups. Significant differences were established when the *p*-value is less than or equal to 0.05 ($p \leq 0.05$).

To explore the differences of categorical variables such as serum lipid ratios and to assess their clinical utility to identify the atherosclerosis risk in patients with T1D according to their TSH status multivariate logistic regression was applied. All data were computed and analyzed using SPSS software (SPSS 22, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013).

RESULTS

We identified 190 type 1 diabetic patients (49.50% males and 50.50% females) with a male-to-female ratio of 0.98. Among all the involved patients, 73 (38.4%) patients presented with TSH < 2.5 µIU/mL while 117 (61.6%) patients with TSH ≥ 2.5 µIU/mL.The mean age of the sample was 29.25 ± 11.39 years (range 13-74) and mean duration of diabetes was 12.20 ± 8.45 years. Meanwhile, the mean age of patients with TSH < 2.5 µIU/mL was significantly lower than that of patients with TSH ≥ 2.5 µIU/mL (25.60±10.11 years *vs.* 31.52±11.59 years, $p<10^{-3}$) (Table 2). The most affected age group was the "20-29 years" with a rate of (38.40%), followed by the "30-39 years" group with (22.60%). However, the least affected age group was the "≥60 years". The overall prevalence of underweight, normal weight, overweight, and obesity was (22.10%), (65.30%), (11.10%), and (1.50%), respectively (Table 1).

In the current study, significant differences were found concerning the well-known complications of diabetes. The differences were most pronounced for diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, hypothyroidism, hyperthyroidism and hypertension which all differed significantly between the two groups (16.30%, $p=<10^{-3}$; 21.00%, $p=0.04$; 14.70%, $p=<10^{-3}$; 6.30%, $p=<10^{-3}$; and 15.80%, $p=0.02$; respectively) (Table 1).

Concerning the Laboratory data for both groups, there were no significant differences between them in terms of age at first diagnosis, anthropometric measurement (body weight, height, and waist circumference), fasting plasma glucose, HbA1c level, Total cholesterol (TC), LDL-c, TC/HDL-c ratio, LDL/HDL-c ratio (all p > 0.05) (Table 2). However, significantly higher systolic blood pressure (SBP) ($p=0.001$) and diastolic blood pressure (DBP) ($p=0.01$) was found in TSH ≥ 2.5 µIU/mL compared to TSH < 2.5 µIU/mL T1D patients, on the other hand, high-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) was lower in subjects with serum TSH < 2.5 µIU/mL than that with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL (6.61±14.02 mg/L *vs.* 36.45±58.21 mg/L, $p=0.001$; respectively). With regard to lipid levels, as shown in (Table 2) when the t-test was applied to the HDL-c and triglycerides for both groups, *p*-value was 0.008, 0.04 respectively which was statistically significant. Further, it was found that TG/HDL-c ratio was significantly higher in the group with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL ($p=0.03$) (Table 2).

With respect to renal function, patients with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL had increased plasma levels of creatinine and urea and microalbuminuria (17.07±22.12 g/L, $p=0.002$; 0.53±0.48 g/L, $p=<10^{-3}$; and 218.42±553.14 mg/24h, $p=0.05$; respectively).

Regarding patients who had both T1D and thyroid dysfunction, Anti-TPO antibodies were higher in patients

with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL than that with serum TSH < 2.5 µIU/mL (99.42±123.66 IU/mL vs. 7.99±10.04 IU/mL, respectively, p= 0.006).

For the whole study population, the multivariate regression between lipid ratios quartiles, as powerful predictors of atherosclerosis, plotted that the 3rd (OR= 2.28 [0.72-7.20]; p=0.15) and the fourth quartiles (OR= 1.9 [0.61-5.83]; p=0.26) of TC/HDL ratio were higher in both groups as described in (Table 3). Furthermore, we noticed higher disconcordant values in the 4th quartile of the LDL/HDL ratio with p-value 0.06. Likewise, there were a higher significant differences in the (2ndand 4th) quartiles of the TG/HDL ratio disclosed an Odd ratio of 0.26 [0.07-0.89] (p=0.03) and (OR= 0.28 [0.08-0.97]; p=0.04), respectively.

As shown in Figure 1, in males and females, when comparing lipid ratios between the two groups, TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL ratios were slightly higher in males compared to females' type 1 diabetic patients. In addition, higher TC, LDL, and TG levels were observed in males compared to females with serum TSH < 2.5 µIU/mL. Meanwhile, females with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL had high levels of TC and LDL compared to male patients. Similarly, TG levels were higher in males compared to females with serum TSH ≥ 2.5 µIU/mL.

Concerning the subgroups divided by the TSH cut-off level of 2.5 µIU/mL (Figure 2). There was a higher prevalence of anti-TPO in patients with TSH ≥ 2.5 µIU/mL [64.44% vs. 35.56%). Likewise, we did observe a statistically significant difference in the prevalence of anti-TPO among patients with serum TSH below 2.5 µIU/mL [93.33% vs. 6.67%].

Table 1 :Basic characteristics of the participants

Variables	All Patients n=190 Number (%)	TSH < 2.5 (µIU/mL) n=73 Number (%)	TSH ≥ 2.5 (µIU/mL) n=117 Number (%)	p-value
Gender, n (%)				
Male	94 (49.50)	30 (41.10)	64 (54.70)	0.069
Female	96 (50.50)	43 (58.90)	53 (45.30)	
Age groups, years				
[13-19]	38 (20)	24 (32.90)	14 (12.00)	
[20-29]	73 (38.40)	25 (34.30)	48 (41.00)	
[30-39]	43 (22.60)	16 (21.90)	27 (23.10)	$<10^{-3}$*
[40-49]	22 (11.60)	6 (8.20)	16 (13.70)	
[50-59]	12 (6.30)	2 (2.70)	10 (8.50)	
≥ 60	2 (1.10)	0 (0.00)	2 (1.70)	
Smoking history, n (%)				
Male	23 (21.10)	7 (9.60)	16 (13.70)	0.40
Female	--	--	--	--
Prevalence of weight categories, n (%)				
Underweight, BMI <18.5 Kg/m^2	42 (22.10)	19 (26.00)	23 (19.70)	
Normal weight, BMI=18.5–25.0Kg/m^2	124 (65.30)	45 (61.60)	79 (67.50)	0.45
Overweight, BMI=25.0–29.9Kg/m^2	21 (11.10)	8 (11.00)	13 (11.10)	
Obesity, BMI ≥30 Kg/m^2	3 (1.50)	1 (1.40)	2 (1.70)	
Other associated diseases, n (%)				
Low visual acuity	63 (33.20)	14 (19.20)	49 (41.90)	$<10^{-3}$*
Diabetic retinopathy	40 (21.00)	11 (15.10)	29 (24.80)	0.04*
Diabetic nephropathy	31 (16.30)	1 (1.40)	30 (25.70)	$<10^{-3}$*
Hypertension	30 (15.80)	6 (8.20)	24 (20.50)	0.02*
Hypothyroidism	28 (14.70)	0 (0.00)	28 (23.90)	$<10^{-3}$*
Hyperthyroidism	6 (6.30)	12 (16.40)	0 (0.00)	$<10^{-3}$*
Anemia	60 (31.60)	22 (30.10)	38 (32.50)	0.73
Dyslipidemia	7 (3.70)	2 (2.70)	5 (4.30)	0.58
Symptoms and signs, n (%)				
Cardinal syndrome, n (%)				
Weight loss	81 (42.60)	30 (41.10)	51 (43.60)	0.73
Polyuria-Polydipsia	171 (90.00)	65 (89.00)	106 (90.60)	0.54
Asthenia	54 (28.40)	15 (20.50)	39 (33.30)	0.05*
Overeating	107 (56.30)	32 (43.80)	75 (64.10)	0.03*
Medical care, n (%)				
Diabetic foot	29 (15.30)	5 (6.80)	24 (20.50)	$<10^{-3}$*
Ketosis on inaugural diabetes	25 (13.20)	13 (17.80)	12 (10.30)	0.09
Ketosis on diabetes	41 (21.60)	14 (19.20)	27 (23.10)	0.64
Severe hyperglycemia	14 (7.40)	6 (8.20)	8 (6.80)	0.58
Severe hypoglycemia	6 (3.20)	3 (4.10)	3 (2.60)	0.50
Family history, n (%)				
Hypertension	32 (16.80)	11 (15.10)	21 (17.90)	0.60
Type 1 diabetes	22 (11.60)	8 (11.00)	14 (12.00)	0.73
Type 2 diabetes	79 (41.60)	25 (34.20)	54 (46.20)	0.10
Goiter	8 (4.20)	5 (6.80)	3 (2.60)	0.15

(*) percentages were compared with Chi-square test, $p \leq 0.05$ was considered as significant; BMI: body mass index.

Table 2: Comparison of clinical characteristics between patients' serum TSH levels subgroups

Variables	All Patients, n=351		TSH < 2.5 (µIU/mL), n=155		TSH ≥ 2.5 (µIU/mL), n=196		*p*-value
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95%CI	
Mean age (years)	29.25 ± 11.39	27.62-30.88	25.60 ± 10.11	23.24-27.96	31.52 ± 11.59	29.40-33.64	$<10^{-3}$*
Diabetes duration (years)	12.20 ± 8.45	10.99-13.41	9.48 ± 8.01	7.61-11.35	13.90 ± 8.30	12.38-15.42	$<10^{-3}$*
Age at 1st diagnosis (years)	17.07 ± 9.04	15.77-18.36	16.15 ± 9.16	14.01-18.29	17.64 ± 8.95	16.00-19.28	0.27
Body height (m)	1.66 ± 0.07	1.65-1.68	1.65 ± 0.07	1.64-1.67	1.67 ± 0.08	1.66-1.69	0.12
Body weight (Kg)	58.63 ± 11.67	56.85-60.40	57.01 ± 11.71	54.16-59.87	59.68 ± 11.58	57.41-61.96	0.14
BMI (Kg/m^2)	21.00 ± 3.55	20.46-21.54	20.82 ± 3.65	19.93-21.71	21.12 ± 3.50	20.43-21.81	0.59
Waist circumference (cm)	81.72 ± 10.41	78.88-84.56	78.63 ± 6.55	75.13-82.12	83.03 ± 11.48	79.25-86.80	0.15
SBP (mmHg)	113.1 ± 13.4	111.2-115.0	109.2 ± 10.7	106.7-111.7	115.6 ± 14.3	113.0-118.2	0.001*
DBP (mmHg)	65.7 ± 9.3	64.4-67.1	63.6 ± 9.1	61.4-65.7	67.1 ± 9.2	65.4-68.8	0.01*
Fasting plasma glucose (g/L)	2.92 ± 1.32	2.73-3.11	2.77 ± 1.21	2.48-3.05	3.02 ± 1.38	2.76-3.27	0.20
HbA1c (%)	9.69 ± 2.21	9.34-10.04	9.31 ± 2.15	8.75-9.87	9.93 ± 2.22	9.47-10.38	0.09
hs CRP (mg/L)	18.55 ± 40.76	9.17-27.93	6.61 ± 14.02	2.40-10.82	36.45 ± 58.21	14.71-58.19	0.001*
Total cholesterol (g/L)	1.60 ± 0.35	1.54-1.66	1.61 ± 0.32	1.52-1.70	1.59 ± 0.37	1.51-1.67	0.77
HDL-c (g/L)	0.43 ± 0.12	0.41-0.46	0.47 ± 0.12	0.44-0.51	0.41 ± 0.11	0.38-0.44	0.008*
LDL-c (g/L)	0.95 ± 0.28	0.89-1.00	0.98 ± 0.26	0.90-1.07	0.92 ± 0.30	0.85-1.00	0.31
Triglycerides (g/L)	0.92 ± 0.62	0.82-1.02	0.79 ± 0.45	0.67-0.91	1.00 ± 0.70	0.85-1.15	0.04*
TC/HDL-c	3.83 ± 1.14	3.61-4.04	3.61 ± 0.91	3.30-3.91	3.95 ± 1.23	3.65-4.24	0.14
LDL/HDL-c	2.30 ± 0.85	2.14-2.46	2.16 ± 0.75	1.91-2.40	2.38 ± 0.89	2.16-2.60	0.19
TG/HDL-c	2.45 ± 2.25	2.02-2.88	1.93 ± 1.36	1.49-2.38	2.73 ± 2.57	2.12-3.35	0.03*
Creatinine (mg/L)	13.62 ± 18.48	10.76-16.48	7.69 ± 5.93	6.16-9.23	17.07 ± 22.12	12.75-21.40	0.002*
Urea (g/L)	0.42 ± 0.41	0.36-0.49	0.24 ± 0.10	0.22-0.27	0.53 ± 0.48	0.44-0.63	$<10^{-3}$*
Microalbuminuria (mg/24h)	146.55 ± 436.96	54.51-238.60	40.75-78.50	14.19-67.32	218.42-553.14	65.95-370.88	0.05*
TSH (µIU/mL)	4.79 ± 9.45	3.44-6.15	1.65 ± 0.79	1.46-1.83	6.76 ± 11.62	4.63-8.89	$<10^{-3}$*
Anti-TPO (IU/mL)	76.57 ± 114.11	47-09-106.05	7.99 ± 10.04	2.43-13.56	99.42 ± 123.66	62.77-136.58	0.006*

(*) means were compared with independent sample Student's *t*-test, a $p<0.05$was considered as significant; SD: standard deviation; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated hemoglobin; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; TC: total cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; TSH: thyroid-stimulating hormone; Anti-TPO: anti-thyroperoxidase antibodies.

Table 3: Crude "Odds Ratio" of blood lipid ratios quartiles associated with serum TSH levels

Variables	TSH < (2.5 µIU/mL) , n=73 Number (%)	TSH ≥ 2.5 (µIU/mL) , n=117 Number (%)	Odds ratio (95% CI OR)	*p*-value
TC/HDL ratio				
1st quartile (2.09-3.00)	12 (31.6)	15 (21.4)	**Reference**	---
2nd quartile (3.01-3.63)	11 (28.9)	16 (22.9)	1.61 [0.39-3.42]	0.78
3rd quartile (3.64-4.34)	7 (18.4)	20 (28.6)	2.28 [0.72-7.20]	0.15
4th quartile (4.35-8.10)	8 (21.1)	19 (27.1)	1.90 [0.61-5.83]	0.26
LDL/HDL ratio				
1st quartile (0.73-1.74)	13 (34.2)	14 (20.3)	**Reference**	---
2nd quartile (1.85-2.13)	10 (26.3)	16 (23.2)	1.48 [0.49-4.43]	0.47
3rd quartile (2.14-2.74)	9 (23.7)	19 (27.5)	1.96 [0.65-5.85]	0.22
4th quartile (2.75-5.14)	6 (15.8)	20 (29)	3.09 [0.94-10.11]	0.06
TG/HDL ratio				
1st quartile (0.45-1.27)	13 (34.2)	15 (21.4)	**Reference**	---
2nd quartile (1.28-1.85)	8 (21.1)	18 (25.7)	0.26 [0.07-0.89]	0.03*
3rd quartile (1.86-2.63)	12 (31.6)	15 (21.4)	0.51 [0.14-1.83]	0.30
4th quartile (2.64-14.95)	5 (13.2)	22 (31.4)	0.28 [0.08-0.97]	0.04*

(*) multivariate logistic regression significant at $p = 0.05$; CI, confidence interval; OR, Odd ratio; Q, quartiles; TSH: thyroid-stimulating hormone (µIU/mL /L); TC: total cholesterol (g/L); LDL: low-density lipoprotein cholesterol (g/L); HDL: high-density lipoprotein cholesterol (g/L); TG: triglycerides (g/L)

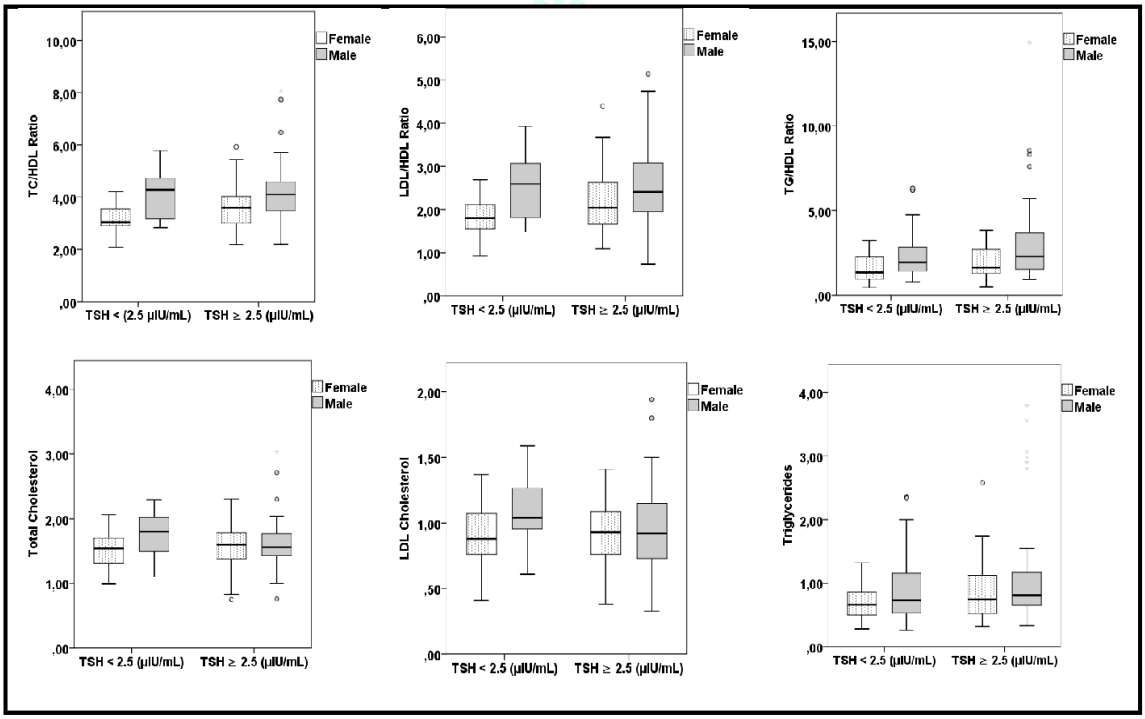


Figure 1: Comparison of lipid ratios levels between patients with serum TSH < 2.5 (µIU/mL) and with serum TSH ≥ 2.5 (µIU/mL) according to the patients' gender

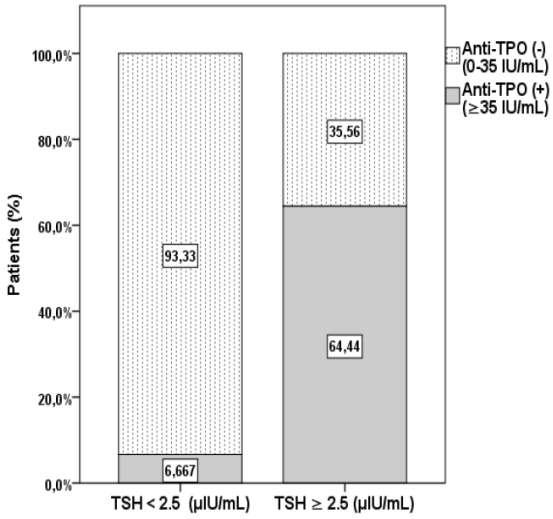


Figure 2: Prevalence of Anti-TPO according to serum TSH concentrations

DISCUSSION

The objective of the present study was to demonstrate, in patients with T1D, through strong predictors like lipids and their related ratios the risk of developing atherosclerosis by comparing two groups of patients according to their TSH status (patients with TSH < 2.5 µIU/mL *vs.* patients with TSH ≥ 2.5 µIU/mL).

The distribution of patients by gender showed a slight predominance of females over males (50.50% vs 49.50%). Paruk *et al* (2016) found that 55.50% of the population diagnosed with type 1 diabetic thyroiditis were females versus 44.5% males with a sex ratio of 0.80 [16]. The same observations have been made by Umpierrez *et al* (2003) and Kakleas *et al* (2015) in longitudinal studies [7,17]. Our results are in accordance with the European follow-up studies conclusion where thyroid autoimmunity can be associated with increased age, female gender, and long diabetes duration [17,18]. Another interesting finding of the present study was that there was no significant association between increased TSH levels and BMI status in T1D patients, which is an agreement with certain studies [17,18].

In our patients' group, we have noticed a significant association between blood pressure (SBP or DBP) and hypertension with higher serum TSH levels. Our findings are in agreement with the previous study which demonstrates that thyroid hormone deficiency has serious effects on the cardiovascular system, and overt hypothyroidism leads to substantial alterations of traditional risk factors for cardiovascular disease including diastolic hypertension and increased systemic vascular resistance, decreased cardiac preload and impaired cardiac performance [19]. Hypothyroidism prevalence was similar to that reported by Paruk et al [16]. However, the prevalence from other African countries including Uganda, Egypt, and Libya ranged between 4.2% and 7.3% which is lower than what we reported [20-22], meanwhile, is also known that hypothyroidism generates opposite cardiovascular changes and is associated with the increased risk for coronary atherosclerosis [12]. With regard to the findings of hyperthyroidism, the prevalence reported by Ghawil *et al* (2011) was 1% [22]. Whereas our data showed that approximately 6.3% of our patients were affected.

In our study, there was no difference between HbA1c levels in both groups. These results are in accordance with reports from the literature [17,23].

Our results showed that there is a significant increase in hs-CRP levels among patients with higher TSH concentrations. Comparable findings regarding increased inflammatory markers such as hs-CRP were encountered in diabetic patients (type 1 or type 2 diabetes) with thyroid hormone abnormalities, represented by higher hs-CRP levels [24].In addition, other studies in people with T1D have confirmed the relationship between elevated hs-CRP and atherosclerotic cardiovascular disease which reflects high grade atherogenic vascular inflammation process [25].

We also identified that patients with increased TSH levels and AITD accompanying T1D had a worse lipid profile and their HDL-cholesterol level was significantly lower and triglyceride concentration was higher, these results concord with documented literature [26,27].

An important observation of our study was the association of high serum TSH concentrations with increased urine albumin excretion in patients with T1D. Our findings echoes with the observations made by Das *et al* who established a similar relationship between increased prevalence of microalbuminuria and elevated TSH quartiles in British retrospective cross-sectional study [28].

Microalbuminuria is well documented in T1D and usually represents endothelial dysfunction by increasing the risk of atherosclerotic cardiovascular disease [14,29]. Therefore, it can be used as a marker of trans-capillary leakage of lipoproteins and systemic vascular damage may play role in accelerating atherosclerosis [30].

In this study, the overall prevalence of Anti-TPO positivity was 16.31%. These results are similar to those of the literature in particular Paruk's *et al* 18.1% [16], and also Ghawil *et al* 16.5% [22]. The prevalence is also similar to the 15%-30% figure reported in the literature for Western countries [31]. However, this rate is higher than the 7.3%, and 9.5%, reported in other African studies [20,21].

In the present study, the ability of higher tops quartiles versus 1st quartile of lipid ratios (TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL) in association with high versus low-atherosclerosis risk in type 1 diabetic patients was determined according to their TSH levels with the calculation of odds ratio (OR) and the corresponding 95% confidence interval using logistic regression.

The association of TC/HDL and LDL/HDL with atherosclerosis risk at the two higher quartiles was stronger but non-significant, especially in the group of T1D with TSH ≥ 2.5 µIU/mL. All the same, the 4th and the 2nd quartiles of TG/HDL and ratio were significantly higher in T1D patients with increased levels of TSH, indicating relatively increased dyslipidemia, as evidenced through LDL and HDL levels, and an increased cardiovascular risk mainly in these patients. The same conclusions have been reported in a study done by Shivakrishna *et al.* (2013) [32]. Several case-control studies have also established an association between hypothyroidism and atherosclerosis [33,34]. In their study of subjects with TSH levels of 4.0 mU/liter or more, Tieche *et al.* reported a higher prevalence of coronary heart disease compared to controls with low TSH levels age-matched [35].

Undeniably, through lipid metabolism disorder, subclinical hypothyroidism contributes to vascular endothelial dysfunction. The results of a meta-analysis of 27 case-control studies revealed that elevated serum TSH levels were positively correlated with dyslipidemia and markers of

cardiovascular risk [36]. Most recent studies also indicate a close correlation between hypothyroidism, artery wall thickness, stiffness, endothelial dysfunction, and an increased risk of cardiovascular disease [37].

In addition, the risk of developing atherosclerosis due to high TSH levels has been identified as related to the patient's gender. Furthermore, lipid ratio rates were significantly higher in men than in women. Thus, the results of the present study indicate that sex hormones may actively contribute to atherosclerosis disease development. Li *et al.* and Tognini *et al.* also found that the gender difference had considerable effects on the association between TSH levels and serum lipid levels, and their conclusions were in agreement with those of the present study [38,39].

Several hypotheses explain the mechanism of the effects of sex hormones on lipid metabolism, testosterone and estradiol have different roles. The lipolytic enzymes LPL and HL remove TG from the bloodstream and lower serum chylomicron levels. Androgens play a stimulating role for HL activity, however, estrogens inhibit HL and LPL activities [40]. Testosterone increases lipolysis by stimulating β-adrenergic activity, regulates the genes responsible for the catabolism of HDL, and increases the activity of hepatic lipase [41]. Estrogen, on the other hand, is capable of increasing cholesterol and LDL levels [42].

In the current study, we investigated anti-TPO levels according to TSH concentrations. Elevated anti-TPO levels were associated with higher TSH values. Our results could be supported by both Whickham conclusions and Bromińska findings who reported that elevated serum TSH and TPO antibodies levels, separately or together are a risk factor for hypothyroidism [43].

According to the Rotterdam study conducted by Hak *et al.*, an atherogenic role for thyroid antibodies has been suggested since a higher incidence of atherosclerosis has been noted in hypothyroid anti-TPO positive patients [44]. Chronic inflammation in thyroid antibody-positive patients is one of the mechanisms behind this condition, ultimately leading to atherosclerosis [45,46].

In this study, we have certain limitations that need to be considered. First, the lack of genetic analysis and the absence of control subjects were excluded because of cost constraints. Second, the temporal relationship between thyroid dysfunction and the presence of anti-TPO could be more assessed by other laboratory measurements such as free triiodothyronine (fT 3 and fT 4) concentrations and autoantibodies against thyroglobulin (anti-TG). Therefore, only TSH levels and anti-TPO were used to determine the patients' thyroid status. Despite these limitations, our conclusions allow us to comment on the employment of lipid ratios in the evaluation of atherosclerosis risk in patients with T1D as a vigorous method regardless of gender and TSH status. Likewise, data from the present investigation can be good support for further research due to the limited studies concerning atherosclerosis in type 1 diabetic patients with thyroid dysfunction.

In conclusion, this study's findings of borderline elevated levels of triglycerides and decreased HDL-cholesterol concentrations associated with higher serum TSH levels in patients with T1D make it reasonable to suggest an additional increase of cardiovascular risk for affected patients. AITD may especially affect cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients and deteriorated lipoprotein levels represent potentially modifiable risk factors. Therefore, an early screening of potential thyroid dysfunction and associated dyslipidemia is essential for effective prevention of premature heart failure.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the members of the Endocrinology Department of the University Hospital Center for their support to this study. I also want to express my deepest appreciation to Pr. Hadj Habib who assisted me during data collection.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. P. 34-55.
2. Oh KY, Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Frequency of diabetes and thyroid autoantibodies in patients with type 1 diabetes and their siblings. Chonnam Med J, 2016; 52(2):136–140.
3. Touhami M, Zennaki A, Bouchetara A, Naceur M, Aoui A, Gharnouti M, et al. Epidemiological Evolution of Type 1 Diabetes in Children: Data from the Register of the Department of Oran, Algeria, 1973-2017. Revue d'epidemiologie et de sante publique, 2019; 67(6):369–374.
4. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. Thyroid, 2010; 20(7):737–743.
5. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91(4):1210–1217.
6. Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. Thyroid, 2009; 19(2):99–102.
7. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabetes Care, 2003; 26(4):1181–1185
8. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabet Med, 2014; 31(2):126–135
9. Witek P, Witek J, Pańkowska E. Type 1 diabetes-associated autoimmune diseases: screening, diagnostics principles and management. Dev Period Med, 2012; 31(2):23–34.
10. American Diabetes Association and others. Sec.11.Children and adolescents. Diabetes Care, 2015; 38(Suppl 1):S70–76.
11. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88(6): 2438–2444.
12. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. Vascul Pharmacol, 2010; 52(3-4):151–156.
13. Lan N S, Fegan PG, Yeap BB, Bell DA, Watts GF. Dyslipidaemia in adults with type 1 diabetes—when to treat?. Diabetes/metabolism research and reviews, 2019; 35(1):e3090.
14. De Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation, 2014; 130(13):1110-1130.
15. World Health Organization and others. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva:WHO; 2006.
16. Paruk IM., Ganie Y, Maharaj S, Pirie FJ, Naidoo VG, Nkwanyana NM, et al. High prevalence of antithyroid peroxidase and antiparietal cell antibodies among patients with type 1 diabetes mellitus attending a tertiary diabetes centre in South Africa. Postgraduate medical journal, 2017; 93(1100):338-343.
17. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Upsala Journal of Medical Sciences, 2009; 114(4):214-220.
18. ORZAN A, NOVAC C, Mihaiela MIHU, TIRGOVISTE CI, BALGRADEAN M. Type 1 diabetes and thyroid autoimmunity in children. Maedica, 2016; 11(4):308.
19. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Reviews, 2008; 29(1):76–131.
20. Muhame RM, Mworozi EA, McAssey K, Lubega I. Thyroid autoimmunity and function among Ugandan children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. Pan Afr Med J, 2014; 19:137.

21. Metwalley KA, El-Saied ARAH. Thyroid abnormalities in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center study from Upper Egypt. Indian J Endocrinol Metab, 2014; 18(5):637–641.
22. Ghawil M, Tonutti E, Abusrewil S, Visentini D, Hadeed I, Miotti V, et al. Autoimmune thyroid disease in Libyan children and young adults with type 1 diabetes mellitus. European journal of pediatrics, 2011; 170(8):983-987.
23. Grzelka A, Araszkiewicz A, Uruska A, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Prevalence of anti-thyroid peroxidase in adults with type 1 diabetes participating in Poznań Prospective Study. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2015; 24(1):79-84.
24. Neto AM, Parisi MCR, Alegre SM, Pavin EJ, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Endocrine, 2016; 51(1):63-71.
25. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine practice, 2017; 23(Suppl 2):1-87.
26. Korzeniowska K, Ramotowska A, Szypowska A, Szadkowska A, Fendler W, Kalina-Faska B, et al. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume?. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2015; 28(3-4):275-278.
27. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjøro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. Eur J Endocrinol, 2007; 156(2):181–186.
28. Das G, Taylor PN, Abusahmin H, Ali A, Tennant BP, Geen J, et al. Relationship between serum thyrotropin and urine albumin excretion in euthyroid subjects with diabetes. Annals of clinical biochemistry, 2019; 56(1):155-162.
29. Bertoluci MC, Cé GV, da Silva AM, Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. World journal of diabetes, 2015; 6(5):679.
30. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen KS, Nordestgaard BG. Increased transvascular lipoprotein transport in diabetes: association with albuminuria and systolic hypertension. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2005; 90(8):4441-4445.
31. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med, 2009; 67(11):376–387.
32. Shivakrishna G, Reddy S, Varikasuvu ARB, Sachan A, Suresh V, Lalitha D, et al. Evaluation of Dyslipidemia, Lipid Ratios and Atherogenic Index as Cardiovascular Risk Factors in Overt and Subclinical Hypothyroid Patients. National Journal of Laboratory Medicine, 2013; 2(3):11-15.
33. Chaker L, Baumgartner C, Den Elzen WP, Collet TH, Ikram MA, Blum MR, et al. Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab,* 2016; 101(11):4270–4282.
34. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA,* 2004; 292(21):2591–2599.
35. Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H .Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease?. Br Heart J, 1981; 46(2):202–206.
36. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, et al. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. Sci Rep, 2018; 8(1):1-11.
37. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. Endocr J, 2010; 58:23–30.
38. Li X, Meng Z, Tan J, Liu M, Jia Q, Zhang G, et al. Gender impact on the correlation between thyroid function and serum lipids in patients with differentiated thyroid cancer. Exp Ther Med, 2016; 12(5):2873-2880.
39. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, Ursino S, Caraccio N, Ferdeghini M, et al. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: Results from a large cross-sectional study. Thyroid, 2012; 22(11):1096-1103.
40. Agledahl I, Skjaerpe PA, Hansen JB, Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: The Tromsø study. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008; 18(4):256-262.
41. Haffner SM, Valdez RA. Endogenous sex hormones: Impact on lipids, lipoproteins and insulin. Am J Med, 1995; 98(1):S40-S47.
42. Pellegrini M, Pallottini V, Marin R, Marino M. Role of the sex hormone estrogen in the prevention of lipid disorder. Curr Med Chem, 2014; 21(24):2734-2742.
43. Hoogendoorn EH, Hermus AR, De Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeney LA, et al. Thyroid function and prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. Clin Chem, 2006; 52(1):104–111.
44. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infection in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med, 2000; 132(4):270-278.
45. Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, Schreurs MWJ, Van Hoogstraten IM, Peters MJ, et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients. Eur J Endocrinol, 2013; 169(6):751-757.
46. İşgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016; 8(2):150-156.

5.1.2.1 Méthodologie

Les études épidémiologiques sur la maladie athéroscléreuse subclinique dans le DT1 associée à une maladie thyroïdienne auto-immune sont rares. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive comparative, d'un protocole rétrospectif en évaluant le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques à partir d'une comparaison de deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction de leur statut TSH (Thyroïd-Stimulation Hormone), répartis dans les deux groupes suivants: patients avec TSH sérique < 2,5 µUI / mL *vs* patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI / mL. Nous avons inclus tous les cas qui avaient un bilan thyroïdien complet dont l'âge est supérieur ou égal à 13 ans admis au service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sidi-Bel-Abbès durant la période comprise entre Janvier 2009 et Décembre 2019 (10 ans). La maladie thyroïdienne auto-immune a été classée selon les données cliniques, biologiques et de suivi.

5.1.2.2 Résultats

- 190 patients atteints de DT1 confirmé âgés de 13 à 74 ans, ont été inclus. L'ensemble des patients est réparti dans les deux groupes suivants: 73 patients avec TSH sérique < 2,5 µUI / mL *vs* 117 patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI / mL ;
- Une légère prédominance féminine (50,50%) avec un sex-ratio H/F de 0,98 a été constatée ;
- L'âge moyen de notre population est de 29,25 ± 11,39 ans et la durée du diabète est de 12,20 ± 8,45 ans ;
- Par rapport aux patients avec TSH sérique < 2,5 µUI, les patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI / mL avaient un indice de masse corporelle plus élevé (20,82±3,65 Kg/m^2 *vs* 21,12±3,50 Kg/m^2, *p*= 0,59, respectivement) ;
- La prévalence de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI / mL par rapport aux patients avec TSH sérique < 2,5 µUI (20,50% *vs* 8,20%, *p*= <0,02, respectivement) ;
- La prévalence de l'hypothyroïdie était de 14,7%, de l'hyperthyroïdie de 6,3% et des anti-TPO de 16,31% ;
- Les patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI / mL avaient des taux de PCR plus élevés par rapport aux patients avec TSH sérique < 2,5 µUI (36,45±58,21 mg/L *vs* 6,61±14,02 mg/L, *p*= <10^{-3}, respectivement) ;

- Des différences significatives ont été observées entre les profils lipidiques tels que HDL et TG (p = 0,008; p = 0,04, respectivement) ;
- La régression multivariée a montré que le 3ème (OR = 2,28 [0,72-7,20]; p = 0,15) et le quatrième quartile (OR = 1,9 [0,61-5,83]; p = 0,26) du ratio CT/HDL étaient plus élevés chez les patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI / mL. De même, nous avons remarqué des valeurs concordantes plus élevées sur le dernier quartile (4ème) du ratio LDL/HDL avec des valeurs p de 0,06 ainsi que les deux quartiles (2ème et 4ème) du ratio TG/HDL avec des valeurs p de 0,03 et 0,04, respectivement ;
- Dans les deux groupes, les ratios lipidiques étaient légèrement plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

5.1.3 Description de l'étude 3

Lipoprotein Ratios: A Potential Biomarker for Clinical Diagnosis of Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients With Foot Ulceration

Ratios de lipoprotéines : un biomarqueur potentiel pour le diagnostic clinique de l'athérosclérose chez les patients diabétiques de type 1 présentant une ulcération du pied

Hamri, W. H., & Diaf, M. (2021). Lipoprotein Ratios: A Potential Biomarker for Clinical Diagnosis of Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients With Foot Ulceration. Cureus, 13(3), e14064.

Cureus

Open Access Original Article

DOI: 10.7759/cureus.14064

Lipoprotein Ratios: A Potential Biomarker for Clinical Diagnosis of Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients With Foot Ulceration

Walid Hassene Hamri [1], Mustapha Diaf [1]

1. Department of Biology, Djillali Liabes University, Sidi Bel Abbes, DZA

Corresponding author: Walid Hassene Hamri, walidhamri94@gmail.com

Abstract

Background

Lipoprotein ratios are indicators of atherosclerosis and related diseases such as cardiovascular diseases (CVDs). Early and accurate diagnosis of atherosclerotic disease in patients with diabetic foot ulceration (DFU) is required urgently and remains fundamental to assess the risk of CVDs. This study aimed to determine whether lipoprotein ratios can predict atherosclerosis in type 1 diabetic patients with DFU.

Methodology

This was a cross-sectional study including 255 patients with confirmed type 1 diabetes with a male-to-female ratio of 1.19. Patients admitted to the hospital due to diabetes-related complications were divided into the following groups: patients without DFU (n = 153) and patients with DFU (n = 102). Clinical, biological, and pathophysiological features of patients were compared.

Results

Our study reported a distinct predominance of males (54.50%), with a mean age of 28.64 ± 10.92 years and duration of diabetes of 10.40 ± 9.25 years. The prevalence of DFU was 40.0%. The receiver operator characteristic curve was applied to define the best cut-off lipid ratios to detect atherosclerosis. Total cholesterol (TC)/high-density lipoprotein (HDL) ratio was a valid marker for atherosclerosis with a sensitivity of 86.3%, specificity of 71.4%, and diagnostic accuracy of 0.836%. The findings showed that the fourth quartiles (odds ratio [OR] = 83.02 [22.18-310.75]; $p = <10^{-3}$) of TC/HDL ratio was significantly higher in patients with DFU. Similarly, the last quartiles (fourth) of low-density lipoprotein (LDL)/HDL and triglyceride (TG)/HDL ratio were higher in DFU group (OR = 33.71 [12.04-94.38], $p = <10^{-3}$; OR = 9.60 [4.27-21.58], $p = <10^{-3}$; respectively). In the DFU group, conventional lipid profiles and lipid ratios were markedly higher in males compared to females patients (TG = 1.31 ± 0.69 g/L vs. 1.04 ± 0.84 g/L, p = 0.04; respectively; TC/HDL = 4.79 ± 1.04 vs. 4.22 ± 0.98, p = 0.03; respectively; LDL/HDL = 2.91 ± 1.13 vs. 2.17 ± 1.28, p = 0.01; respectively; TG/HDL = 3.65 ± 2.53 vs. 2.67 ± 1.94, p = 0.008; respectively).

Conclusions

Elevated atherogenic indices were significantly associated with the atherosclerotic load in patients with DFU, supporting the use of lipid ratios as a biomarker for the diagnosis of atherosclerosis disease in clinical practice in the future.

Review began 03/06/2021
Review ended 03/19/2021
Published 03/23/2021

© Copyright 2021
Hamri et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Categories: Cardiology, Endocrinology/Diabetes/Metabolism, Epidemiology/Public Health
Keywords: lipoprotein ratios, atherosclerosis, cardiovascular diseases, diabetic foot ulceration, type 1 diabetes

Introduction

Diabetic foot complications are contributing to long-term morbidity and mortality among the diabetic population leading to repeated hospitalizations and high treatment costs for the patients and community at large [1]. It is estimated that 24.4% of the entire healthcare expenditure among the diabetic population is related to foot complications [2]. The risk of diabetic foot ulceration (DFU) and amputation among diabetic patients increases by two to four folds with the progression of age and diabetes duration regardless of the type of diabetes [3]. It has also been proven by many longitudinal epidemiological studies that among diabetic patients, the prevalence of foot ulcers is about 15%, and the lifetime incidence of DFU may be up to 25% [4]. Therefore, the main treatment for DFU is ensuring tissue oxygenation by reducing insufficient tissue nourishment induced by increased atherosclerosis and reduced angiogenesis [5].

A prominent feature of type 1 diabetes (T1D) is atherogenic dyslipidemia, characterized by an increase in triglyceride (TG)-rich lipoproteins, a decrease in plasma levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (TC), and an increase in the levels of low-density lipoprotein (LDL) particles [6]. Oxidation of LDL is a key

How to cite this article
Hamri W, Diaf M (March 23, 2021) Lipoprotein Ratios: A Potential Biomarker for Clinical Diagnosis of Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients With Foot Ulceration. Cureus 13(3): e14064. DOI 10.7759/cureus.14064

process in the early progression of atherosclerotic diseases and T1D complications [7]. The use of plasma and serum biomarkers for the prediction and diagnosis of atherosclerosis can be a noninvasive and widely available resource for clinical management. The atherogenic indices of plasma known as Castelli's risk index-I (TC/HDL-c), Castelli's risk index-II (LDL-c/HDL-c), and the logarithmic ratio of TG to HDL-c concentration [8] are indicators of atherosclerosis and related diseases such as cardiovascular dysfunction and peripheral artery disease (PAD) [9-11].

Defined as the atherosclerotic occlusive disease of the lower limbs, PAD is associated with an increased risk of lower extremity amputation and serves as a biomarker for atherothrombosis in cardiovascular beds [12]. Additionally, PAD can cause severe and prolonged disability in diabetic patients [12]. Furthermore, these patients are at the greatest risk for cardiovascular disease (CVD) morbidity compared with diabetic patients who do not have DFU [13]. Hence, focused clinical examination of the feet, particularly palpation of foot pulses, remains fundamental to assess the risk of CVD [14]. Nevertheless, palpation of foot pulses, especially in the presence of DFU, can be unreliable in screening for the presence of PAD in people with diabetes [14].

Thus, to test the concept that T1D patients with DFU have an increased prevalence of atherosclerotic load, as shown using clinical, immunological, and biological measurements such as blood lipid ratios, we investigated the association between these measures and DFU in a group of patients with T1D but without previous CVD.

Materials And Methods

This was a cross-sectional, observational study covering data from January 1, 2013 to December 31, 2019 on patients with T1D who attended the Diabetes-Endocrinology Department of the University Hospital Center in Sidi Bel Abbes, northwestern Algeria. The study sample consisted of 255 T1D patients diagnosed in their pubertal period (according to the World Health Organization's criteria) who were over age 13 years at the time of the study. Patients admitted to the hospital due to diabetes-related complications were divided into the following groups: patients without DFU (n = 153) and patients with DFU (n = 102). All the files of the patients were reviewed for the following: medical history, other associated diseases, biochemical parameters, and complications of the diabetic disease. All T1D patients aged more than 13 years, who had angiography with an antegrade approach and had plain radiography of the foot, and visited the Diabetes-Endocrinology Department at least one time a year with no history of any CVD were enrolled in the analysis. We excluded around 80 patients due to missing valid information on the disease status and missing informed consent.

For all patients, anthropometry parameters including body weight and height, body mass index (BMI), and waist circumference were available in the patient's medical record. Blood pressure was measured using a sphygmomanometer in a supine position followed by a second measurement (after a few minutes) in a standing position. Hypertension was defined by systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) of about 90 mmHg or more. The latest biochemical assessment including fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), hemoglobin (Hb), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), urea, serum creatinine, urinary albumin excretion rate (UAER), and lipid parameters, namely, total cholesterol (TC), HDL, LDL, and TG, were measured in the hospital during the period of hospitalization by MINDRAY BS-230 using a commercial kit. All data were taken from patients' medical records. The ulcers in patients with diabetic foot were graded from 1 to 5 according to the presence of infection and/or gangrene using the Wagner Classification [15] (grade 1: presence of superficial ulcer limited to the epidermis; grade 2: infection reaching the dermis, muscle, tendon, and ligaments but no signs of osteomyelitis; grade 3: presence of deep soft tissue infection and osteomyelitis; grade 4: gangrene localized to the distal foot; grade 5: extensive gangrene). Examination findings and culture and radiology results were utilized to classify the foot ulcers. Moreover, lipid ratios as indicators of atherogenic risk were calculated, namely, TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL.

Due to the sample size, all data were compiled and analyzed using SPSS version 22 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics of mean ± standard deviation with its respective 95% confidence intervals (95% CI) were estimated for quantitative variables, whereas qualitative variables were expressed as percentages (%) and relative frequencies. Continuous variables underlying normal distribution were compared between groups using Student's t-test, while categorical variables were compared between groups with the Chi-square test. Odds ratios (OR) and 95% CIs for lipid profiles were determined using multivariate logistic regression analysis after adjustment across quartiles of lipid ratios to investigate the association between DFU and atherosclerosis. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to determine the best cutoff value and validity of lipid ratios, and the area under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated. Statistically significant differences were maintained when the p-value was less than or equal to 0.05.

Results

The basic characteristics of the studied patients are shown in Table *1*. A total of 255 T1D patients (54.50% males and 45.50% females) were enrolled during the period of the study. For the purpose of the analysis, patients were classified into two groups according to the presence of DFU. Of the 255 diabetic patients, 102

(40.00%) patients had DFU. For all patients, the mean age was 28.64 ± 10.92 years (range = 13-70 years), and the mean diabetes duration was 10.40 ± 9.25 years. Meanwhile, the mean age of patients with DFU was significantly higher than those without DFU (33.98 ± 11.98 years vs. 25.07 ± 8.48 years, $p = <10^{-3}$, respectively). Similarly, the mean duration of diabetes was significantly higher among those who developed DFU compared to those who did not (13.55 ± 10.32 years vs. 8.30 ± 7.81 years, $p = <10^{-3}$, respectively) (Table *2*). The most affected age group with DFU was the 30-39 years with a rate of 30.40%, followed by the 40-49 years group with a rate of 26.50%. However, the least affected age group was the 13-19 years. Notably, history of smoking showed a slight association with the development of DFU (23.50%, p = 0.08) whereas there were significant differences across the different weight categories ($p = <10^{-3}$) (Table *1*).

Variables	All patients (n=255)	Without DFU (n=153)	With DFU (n=102)	P-Value
	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Gender				
Male	139 (54.50%)	75 (49.00%)	64 (62.70%)	0.03
Female	116 (45.50%)	78 (51.00%)	38 (37.30%)	
Age groups				
13-19 years	49 (19.20%)	48 (31.40%)	1 (1.00%)	$<10^{-3}$
20-29 years	79 (31.00%)	67 (43.80%)	12 (11.80%)	
30-39 years	58 (22.70%)	27 (17.60%)	31 (30.40%)	
40-49 years	36 (14.10%)	9 (5.90%)	27 (26.50%)	
50-59 years	30 (11.80%)	2 (1.30%)	28 (27.40%)	
More than 60 years	3 (1.20%)	0 (0.00%)	3 (2.90%)	
Smoking history				
Male	47 (18.40%)	23 (15.00%)	24 (23.50%)	0.08
Prevalence of weight categories				
Underweight, BMI < 18.5 kg/m²	16 (6.30%)	13 (8.50%)	3 (2.90%)	$<10^{-3}$
Normal weight, BMI = 18.5–25.0 kg/m²	144 (56.50%)	83 (54.30%)	61 (59.80%)	
Overweight, BMI = 25.0–29.9 kg/m²	55 (21.60%)	38 (24.80%)	17 (16.70%)	
Obesity, BMI = 30 kg/m²	40 (15.60%)	19 (12.40%)	21 (20.60%)	
Other associated complications				
Low visual acuity	66 (25.90%)	29 (19.00%)	37 (36.30%)	0.002
Diabetic nephropathy	22 (8.60%)	6 (3.90%)	16 (15.70%)	0.001
Hypertension	27 (10.60%)	6 (3.90%)	21 (20.60%)	$<10^{-3}$
Hypothyroidism	19 (7.50%)	14 (9.20%)	5 (4.90%)	0.20
Hyperthyroidism	6 (2.40%)	2 (1.30%)	4 (3.90%)	0.17
Anemia	73 (28.60%)	38 (24.80%)	35 (34.30%)	0.10
Dyslipidemia	6 (2.40%)	1 (0.70%)	5 (4.90%)	0.02
Diabetic retinopathy	46 (18.00%)	18 (11.80%)	28 (27.50%)	0.002
Ketosis on diabetes	93 (36.50%)	43 (28.10%)	50 (49.00%)	$<10^{-3}$
Symptoms and signs				
Weight loss	142 (55.70%)	88 (57.50%)	54 (52.90%)	0.34
Polyuria-polydipsia	238 (90.30%)	142 (92.80%)	96 (94.10%)	0.70
Asthenia	107 (42.00%)	66 (43.10%)	41 (40.20%)	0.50
Overeating	121 (47.50%)	73 (47.70%)	48 (47.00%)	0.90

TABLE 1: Basic characteristics of the study participants.

DFU: diabetic foot ulceration; **BMI:** body mass index

Percentages were compared with Chi-square test, $p \leq 0.05$ was considered as significant

In the current study, the most common complications in both groups were ketosis on diabetes (36.50%, p = $<10^{-3}$), followed by anemia (28.60%, p = 0.10). In contrast to patients without DFU, low visual acuity, diabetic retinopathy, hypertension, diabetic nephropathy, and dyslipidemia were significantly higher in those with DFU (36.30%, p = <0.002; 27.50%, p = <0.002; 20.60%, p = $<10^{-3}$; 15.70%, p = 0.001; and 4.90%, p = 0.02, respectively) (Table *1*).

The clinic characteristics for both groups are summarized in Table *2*. Concerning the anthropometric measurement on admission, there were higher significant differences in body weight between both groups (57.87 ± 12.63 kg and 62.11 ± 11.39 kg for patients without DFU and with DFU, p = 0.007, respectively) and BMI (p = <0.01), while there were no significant differences in waist circumference and body height (p = <0.31 and p = <0.15, respectively). In addition, significantly higher SBP (p = $<10^{-3}$) and DBP (p = $<10^{-3}$) was found in patients with DFU compared to those without DFU (Table *2*).

Interestingly, similar to fasting plasma glucose concentrations, there was a significant difference in HbA1c levels (patients without DFU: 9.32 ± 2.35%; patients with DFU: 11.38 ± 2.08%, p = $<10^{-3}$) between both groups on admission. No significant difference was found between the patients with and without DFU in terms of Hb (p = 0.37). On the other hand, hs-CRP was markedly higher in patients with DFU than those without DFU (12.33 ± 5.24 mg/L vs. 2.30 ± 1.27 mg/L, p = $<10^{-3}$, respectively). With regard to lipid levels, as shown in Table *2*, TC, HDL-c, LDL-c, and TG levels differed significantly among the two groups (p = $<10^{-3}$, p = <0.01, p = $<10^{-3}$, and p = $<10^{-3}$, respectively). Further, it was found that lipid ratios (TC/HDL-c, LDL/HDL-c, and TG/HDL-c) were significantly greater in the group with DFU (p = $<10^{-3}$, p = $<10^{-3}$, and p = $<10^{-3}$, respectively) (Table *2*).

Variables	All patients (n=255)		Without DFU (n=153)		With DFU (n=102)		P-Value
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	
Mean age (years)	28.64 ± 10.92	27.29-29.98	25.07 ± 8.48	23.72-26.43	33.98 ± 11.98	31.63-36.34	$<10^{-3}$
Diabetes duration (years)	10.40 ± 9.25	9.26-11.54	8.30 ± 7.81	7.05-9.55	13.55 ± 10.32	11.52-15.58	$<10^{-3}$
Age at first diagnosis (years)	18.32 ± 8.21	17.30-19.33	16.88 ± 8.05	15.59-18.16	20.48 ± 8.02	18.90-22.06	0.001
Body height (m)	1.68 ± 0.09	1.67-1.69	1.67 ± 0.09	1.66-1.69	1.69 ± 0.08	1.67-1.71	0.15
Body weight (kg)	59.57 ± 12.31	58.05-61.09	57.87 ± 12.63	55.86-59.89	62.11 ± 11.39	59.87-64.35	0.007
BMI (kg/m²)	20.97 ± 3.92	20.49-21.46	20.50 ± 3.96	19.87-21.14	21.68 ± 3.79	20.93-22.42	0.01
Waist circumference (cm)	81.62 ± 11.03	79.23-84.01	80.45 ± 11.74	76.88-84.03	82.90 ± 10.18	79.64-86.16	0.31
SBP (mmHg)	113.3 ± 12.8	111.8-114.9	110.7 ± 11.3	108.8-112.5	117.4 ± 13.8	114.6-120.1	$<10^{-3}$
DBP (mmHg)	66.9 ± 8.9	65.8-68.0	65.2 ± 8.0	63.9-66.5	69.4 ± 9.7	67.5-71.3	$<10^{-3}$
Fasting plasma glucose (g/L)	2.52 ± 0.96	2.40-2.64	2.11 ± 0.57	2.01-2.20	3.13 ± 1.10	2.92-3.35	$<10^{-3}$
HbA1c (%)	10.55 ± 2.34	10.25-10.84	9.32 ± 2.35	9.11-10.39	11.38 ± 2.08	10.96-11.80	$<10^{-3}$
Hb (g/L)	12.59 ± 2.03	12.30-12.87	12.69 ± 1.82	12.36-13.02	12.43 ± 2.32	11.91-12.95	0.37
hs-CRP (mg/L)	4.99 ± 5.32	3.70-6.29	2.30 ± 1.27	1.94-2.67	12.33 ± 5.24	9.72-14.94	$<10^{-3}$
TC (g/L)	1.55 ± 0.40	1.50-1.60	1.35 ± 0.20	1.32-1.39	1.85 ± 0.45	1.76-1.94	$<10^{-3}$
HDL-c (g/L)	0.45 ± 0.10	0.44-0.46	0.46 ± 0.08	0.45-0.48	0.43 ± 0.13	0.40-0.46	0.01
LDL-c (g/L)	0.91 ± 0.31	0.87-0.95	0.78 ± 0.18	0.75-0.81	1.12 ± 0.36	1.04-1.19	$<10^{-3}$
TG (g/L)	1.00 ± 0.64	0.92-1.08	0.80 ± 0.42	0.73-0.87	1.29 ± 0.79	1.13-1.44	$<10^{-3}$
TC/HDL-c	3.61 ± 1.29	3.45-3.77	2.96 ± 0.58	2.87-3.06	4.58 ± 1.46	4.29-4.87	$<10^{-3}$
LDL/HDL-c	2.16 ± 1.00	2.04-2.29	1.72 ± 0.51	1.64-1.81	2.82 ± 1.20	2.58-3.05	$<10^{-3}$
TG/HDL-c	2.41 ± 1.84	2.18-2.63	1.77 ± 0.98	1.61-1.93	3.36 ± 2.35	2.90-3.82	$<10^{-3}$
Creatinine (mg/L)	12.38 ± 12.14	10.12-14.63	9.70 ± 8.07	7.73-11.66	16.20 ± 15.60	11.61-20.78	0.004
Urea (g/L)	0.40 ± 0.33	0.33-0.46	0.32 ± 0.25	0.26-0.38	0.50 ± 0.39	0.39-0.62	0.003
Microalbuminuria (mg/24 h)	48.37 ± 73.44	35.47-61.28	12.77 ± 10.71	10.27-15.27	96.50 ± 92.59	71.23-121.78	$<10^{-3}$

TABLE 2: Comparison of clinical characteristics between patients with and without DFU.

DFU: diabetic foot ulceration; SD: standard deviation; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated hemoglobin; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Hb: Hemoglobin; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; TC: total cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides

Means were compared with independent sample Student's t-test; a $p \leq 0.05$ was considered as significant

With respect to renal function, patients with DFU had increased plasma levels of creatinine and urea and microalbuminuria (16.20 ± 15.60 mg/L, p = 0.004; 0.50 ± 0.39 g/L, p = 0.003; and 96.50 ± 92.59 mg/24 h, p = $<10^{-3}$, respectively) (Table 2).

For the entire study population, the multivariate regression between lipid ratios quartiles, in terms of their strong association with atherosclerosis, plotted that the fourth quartiles (OR = 83.02 [22.18-310.75], p = $<10^{-3}$) of TC/HDL ratio was significantly higher in patients with DFU, as described in Table 3. Similarly, the last quartiles (fourth) of LDL/HDL and TG/HDL ratios were higher in DFU group (OR = 33.71 [12.04-94.38], p = $<10^{-3}$; OR = 9.60 [4.27-21.58], p = $<10^{-3}$, respectively) (Table 3).

Variables	Without DFU (n=153)	With DFU (n=102)	OR (95% CI)	P-Value
	Number (%)	Number (%)		
TC/HDL ratio				
First quartile (1.42-2.72)	49 (32.0%)	12 (11.8%)	Reference	---
Second quartile (2.73-3.27)	55 (35.9%)	10 (9.8%)	0.74 [0.29-1.86]	0.52
Third quartile (3.28-4.22)	46 (30.1%)	19 (18.6%)	1.68 [0.73-3.85]	0.21
Fourth quartile (4.23-8.21)	3 (2.0%)	61 (59.8%)	83.02 [22.18-310.75]	$<10^{-3}$
LDL/HDL ratio				
First quartile (0.33-1.45)	48 (31.4%)	14 (13.7%)	Reference	---
Second quartile (1.46-1.91)	53 (34.6%)	13 (12.7%)	0.84 [0.35-1.96]	0.69
Third quartile (1.92-2.56)	46 (30.1%)	16 (15.7%)	1.19 [0.52-2.71]	0.67
Fourth quartile (2.57-5.97)	6 (3.9%)	59 (57.9%)	33.71 [12.04-94.38]	$<10^{-3}$
TG/HDL ratio				
First quartile (0.31-1.23)	48 (31.4%)	16 (15.7%)	Reference	---
Second quartile (1.24-1.88)	52 (34.0%)	12 (11.8%)	0.69 [0.29-1.61]	0.39
Third quartile (1.89-2.79)	38 (24.8%)	26 (25.4%)	2.05 [0.96-4.36]	0.06
Fourth quartile (2.80-14.95)	15 (9.8%)	48 (47.1%)	9.60 [4.27-21.58]	$<10^{-3}$

TABLE 3: Crude OR of blood lipid ratios quartiles associated with DFU.

DFU: diabetic foot ulceration; CI, confidence interval; OR, odds ratio; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides

Multivariate logistic regression significant at $p \leq 0.05$

ROC curve was applied to define the best cut-off lipid ratios to detect atherosclerosis. TC/HDL ratio was a valid marker for atherosclerosis. The optimum cut-off value was ⩾4.0, with a sensitivity of 86.3%, specificity 71.4%, PPV 73.2%, and NPV 52.6% with a diagnostic accuracy of 0.836. However, LDL/HDL ratio was a moderately valid marker for atherosclerosis. The optimum cut-off value was ⩾2.5, with a sensitivity of 69.8%, specificity 66.2%, PPV 60.8%, and NPV 47.1% with a diagnostic accuracy of 0.772. As for TG/HDL ratio, the optimum cut-off value was ⩾3.0, with a sensitivity of 64.1%, specificity 61.2%, PPV 57.3%, and NPV 50.4% with a diagnostic accuracy of 0.740 (Figure *1*).

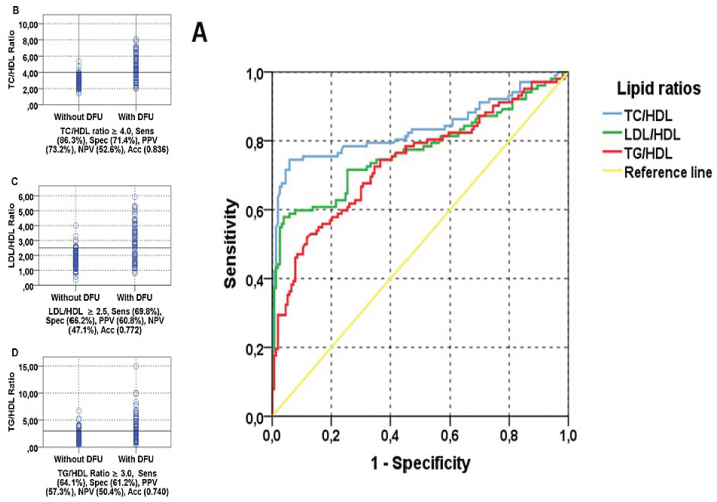


FIGURE 1: ROC curve to define the best cut-off lipid ratios to detect atherosclerosis.

DFU: diabetic foot ulceration; Sens: sensitivity; Spec: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; Acc: accuracy; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; ROC: receiver operating characteristics

As shown in Figure *2A-2C*, in males and females, when comparing all lipid ratios (TC/HDL, LDL/HDL, TG/HDL) between the two groups, higher levels were found in males compared to females with DFU. As for conventional lipid parameters (TC and LDL), higher values were found in females compared to males with DFU (Figures *2D*, *2E*).

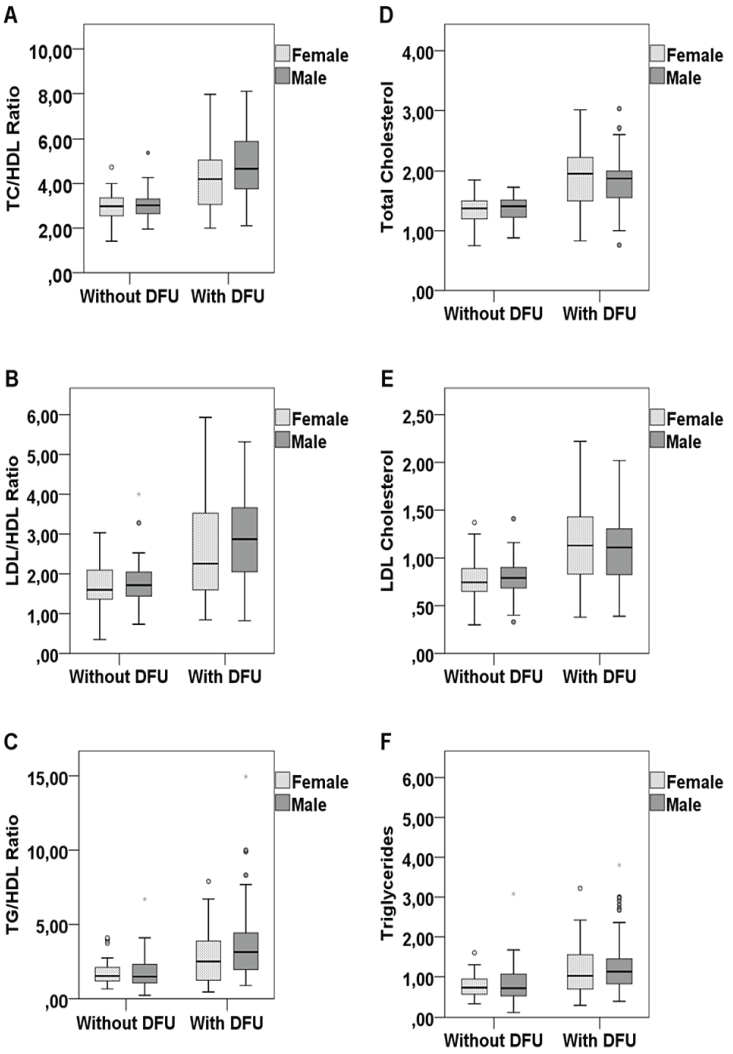


FIGURE 2: Comparison of lipid ratios levels between patients with and without DFU according to their gender.

DFU: diabetic foot ulceration; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides

Discussion

In this study, we evaluated the potential role of clinical, immunological, and biological features in patients with prolonged duration of T1D with and without DFU to identify the variables linked to the presence of DFU in this population. Interestingly, apart from other well-established CV risk factors, our findings support the theory that macrovascular diseases such as DFU may contribute to the development of CVD in patients with T1D. Thus, we investigated the association between DFU and the occurrence of atherosclerotic disease (via lipid ratios) by comparing two groups of patients according to the presence of DFU (patients without DFU vs. patients with DFU). Our first observation was that the distribution of patients by gender was unequal by demonstrating a distinct predominance of males over females (54.50-45.50%), with a male to female ratio of 1.19. Among patients with DFU (40.0%), the prevalence of foot ulceration was significantly higher in males than in females with T1D. A large retrospective cohort study conducted by Al-Rubeaan et al. [16] showed that 2,071 patients with diabetes had DFU; of those, 1,420 (68.57%) were men; whereas, in the study by Bruun et al., a follow-up study group, 38 (2.8%) patients had DFU at diabetes diagnosis. Of the 38 patients, 27 (71.0%) were men. After a six-year follow-up, 28 (2.9%) had DFU, and of those, 18 (64.3%) were men [17].

Our study displayed significant impacts of age and diabetes duration on the prevalence of DFU. The correlation of age and diabetes duration with DFU risk is similar to studies conducted by several authors, for example, Nehring et al. [18]. According to the study by Al-Maskari, the longer the duration of diabetes, the greater is the risk of developing DFU [19]. In a follow-up study by Al-Delaimy et al., the relative risk (95% CI) for DFU compared with patients without diabetes was (1.39 [0.82-2.36]) for one to five years of diabetes, (3.63 [2.23-5.88]) for six to 10 years of diabetes, (2.55 [1.50-4.32]) for 11 to 25 years of diabetes, and (4.53 [2.39-8.58]) for more than 25 years of diabetes [20]. The present study also shows that cigarette smoking increased the probability of DFU in the entire study population. A similar conclusion was proffered by Al-Rubeaan et al. with reference to patients with type 2 diabetes [16]. In the present study, body corpulence increased the risk of DFU. Nehring et al. investigated the effect of BMI on the progression of DFU and concluded that obese diabetic patients are prone to developing diabetic foot complications [18]. Hurley et al. described that the risk of the diabetic foot doubles when a patient's weight is higher than the optimal body weight [21]. Diabetic nephropathy and retinopathy increased the prevalence of DFU in the current study, which could be explained by microangiopathic changes [22], which is also the same observation reported in other studies [16,17,19].

In the current study, hypertension was detected in 27 cases, and 21 (20.60%) cases with DFU were hypertensive. Our findings are in line with the previous studies which prove that the prevalence of DFU increases in hypertensive patients [12,19,23]. An important observation of our study was the association of an increased prevalence of DFU with the presence of ketosis in patients with T1D. Our findings echo the observations made by McIntyre who suggested that the avoidance of ketoacidosis may be the key to the prevention of diabetic foot complications [24]. We also observed an incremental increase in HbA1c values in patients with DFU, suggesting a significant relationship between the diabetic foot conditions and the degree of glycemic control. Previous studies reported that poor glycemic control was associated with a two-fold increase in the risk of foot lesions among diabetic patients [25,26].

Our study has shown strong and consistent associations between the amount of hs-CRP and DFU. Statistically significant correlations were shown in a case-control study between DFU and elevated concentrations of hs-CRP [27]. In addition to reduced glomerular filtration rate (as used to define diabetic nephropathy), we further observed a sustained increase in UAER (≥30 mg/24 h) in the DFU group, which may allow these results to be more reliable. Al-Maskari et al. confirmed that the presence of microalbuminuria is a significant risk factor for foot complications [19]. This was in accordance with a previous follow-up study in newly diagnosed diabetic patients observed for 19 years [17]. Additionally, consistent with several previous studies [6,27,28], we also found that there were higher TG concentrations and lower HDL-c concentrations in the DFU group compared with the group without DFU. These observations suggest that lipid ratios can be utilized to evaluate the occurrence of atherosclerosis and the severity of the disease, supporting the employment of this index as an ideal biomarker for diagnosis in clinical practice [28].

Atherosclerosis is known to occur in the proximal arteries of the diabetic limb and presents as iliac, femoral, and popliteal diseases. The risk factor for this proximal site disease is dyslipidemia [29]. Therefore, as a new comprehensive indicator of blood lipid levels, lipid ratios have received increasing attention and can be particularly useful in predicting the risk of CVD [8]. Furthermore, lipid ratios are more reliable than classic lipid parameters in predicting arterial stiffness and contribute significantly to the estimation of CVD risk and arterial stiffness, especially when the absolute values of lipid profile seem normal or not markedly deranged [30].

Despite strong evidence for the utility of lipid ratios in the diagnosis of atherosclerosis, several limitations exist that warrant further study. First, the design of this cross-sectional study was observational and examined a relatively small number of patients because of constrictive inclusion and exclusion criteria. Second, our study highlights only one extremity with diabetic ulcer and gangrene because we restricted it to those with established ulceration where robust exclusion is more important than specificity. Nevertheless, we believe that our study is important from a public health and clinical perspective. To the best of our knowledge, it is the first study that assessed DFU complications in a moderately large sample of T1D in our population. Another strength of this research is the area-specific analysis of DFU risk among the study patients. This study will help address the regional disparities in diabetes foot care in Algeria and in remodeling the chain of diabetes centers where appropriate.

Conclusions

In conclusion, this study showed that the atherosclerotic load in patients with DFU is significantly higher than in patients without DFU. Likewise, we found that lipid ratios were significantly associated with DFU and can be used as a biomarker for the diagnosis of atherosclerosis disease in clinical practice in the future. Further, based on the findings of this study, we recommend that specialized diabetes care centers should concentrate more on the contributing factors of DFU in the management of patients with T1D as these are associated with morbidity and mortality resulting from CVD.

Additional Information

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. Ethics Committee of the University Hospital Center issued approval AAU-3/2019. The ethics committee approved this retrospective study, and due to the nature of the study, ethical approval was obtained from the department in which the study was carried out. **Animal subjects:** All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Nyamu PN, Otieno CF, Amayo EO, McLigeyo SO: Risk factors and prevalence of diabetic foot ulcers at Kenyatta National Hospital, Nairobi. Afr Med J. 2003, 80:36-43. 10.4314/camj.v80i1.8664
2. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ: Geographic variation in Medicare spending and mortality for diabetic patients with foot ulcers and amputations. J Diabetes Complications. 2013, 27:128-133. 10.1016/j.jdiacomp.2012.09.003
3. Katsilambros N, Tentolouris N, Tsapogas P, Dounis E: Who is the patient at risk for foot ulceration? . Atlas of Diabetic Foot. John Wiley & Sons, Chichester, UK; 2003. 1-21. 10.1002/047086138X.ch1
4. Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, et al.: Incidence and risk factors of diabetic foot ulcer: a population-based diabetic foot cohort (ADFC Study)-two-year follow-up study. Int J Endocrinol. 2018, 2018:7631659. 10.1155/2018/7631659
5. Zimny S, Schatz H, Pfohl M: The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot . Diabetes Care. 2004, 27:942-946. 10.2337/diacare.27.4.942
6. Chapman MJ: The effects of fibrates on lipid metabolism and inflammation in type 2 diabetes . Diabetes Vasc Dis Res. 2006, 3:6-9. 10.1177/14791641060300103
7. Renie G, Maingrette F, Li L: Diabetic vasculopathy and the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1). Curr Diabetes Rev. 2007, 3:103-110. 10.2174/157339907780598225
8. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S: Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient-new parameters in assessing cardiovascular risk. Int J Pharm Biol Sci. 2013, 3:359-364.
9. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ: Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). Am J Cardiol. 2008, 101:497-501. 10.1016/j.amjcard.2007.09.109
10. Nwagha UI, Ikekpeazu EJ, Ejezie FE, Neboh EE, Maduka IC: Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. Afr Health Sci. 2010, 10:248-252.
11. Bora K, Pathak MS, Borah P, Hussain MI, Das D: Association of the apolipoprotein A-I gene polymorphisms with cardiovascular disease risk factors and atherogenic indices in patients from Assam, Northeast India. Balkan J Med Genet. 2017, 20:59-70. 10.1515/bjmg-2017-0002
12. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ: Peripheral artery disease in patients with diabetes: epidemiology, mechanisms, and outcomes. World J Diabetes. 2015, 6:961-969. 10.4239/wjd.v6.i7.961
13. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE: Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. Vasc Med. 2013, 18:176-184. 10.1177/1358863X13493825
14. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, et al.: IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016, 32:37-44. 10.1002/dmrr.2698
15. Mehraj M, Shah I: A review of Wagner classification and current concepts in management of diabetic foot . Int J Orthop Sci. 2018, 41:933-935. 10.22271/ortho.2018.v4.i1n.133
16. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN: Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. PLoS One. 2015, 10:124446. 10.1371/journal.pone.0124446
17. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N: Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. Diabet Med. 2013, 30:964-972. 10.1111/dme.12196
18. Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Krzyżewska M, Sobczyk-Kopcioł A, Płoski R, Broda G, Karnafel W: Diabetic foot risk factors in type 2 diabetes patients: a cross-sectional case control study . J Diabetes Metab Disord. 2014, 13:79. 10.1186/2251-6581-13-79
19. Al-Maskari F, El-Sadig M: Prevalence of risk factors for diabetic foot complications . BMC Fam Pract. 2007, 8:59. 10.1186/1471-2296-8-59
20. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB: Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. Am J Med. 2004, 116:236-240. 10.1016/j.amjmed.2003.09.038
21. Hurley L, Kelly L, Garrow AP, et al.: A prospective study of risk factors for foot ulceration: the West of Ireland Diabetes Foot Study. QJM. 2013, 106:1103-1110. 10.1093/qjmed/hct182
22. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al.: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). J Foot Ankle Surg. 2006, 45:1-66. 10.1016/S1067-2516(07)60001-5
23. Khan Y, Khan MM, Jain A, Namdev RK: A study of association of diabetic foot ulcers and peripheral vascular disease. Int J Adv Med. 2018, 5:1454-1459. 10.18203/2349-3933.ijam20184756
24. McIntyre KE: Control of infection in the diabetic foot: the role of microbiology, immunopathology,

antibiotics, and guillotine amputation. J Vasc Surg. 1987, 5:787-790. 10.1067/mva.1987.avs0050787b

25. Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH: Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. Diabetologia. 2010, 53:840-849. 10.1007/s00125-009-1638-7
26. Selim S: Frequency and pattern of chronic complications of diabetes and their association with glycemic control. Diabetes Metab Syndr. 2017, 11:311-314. 10.1016/j.dsx.2017.03.007
27. Muhtaroğlu S, Barlak Keti D, Ünlühizarci K: Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot. Turk J Med Sci. 2016, 46:126-132. 10.3906/sag-1406-38
28. Nie X, Gao L, Wang L, Wang J: Atherogenic index of plasma: a potential biomarker for clinical diagnosis of diabetic foot osteomyelitis . Surg Infect (Larchmt). 2020, 21:9-14. 10.1089/sur.2019.020
29. Janka HU, Standl E, Mehnert H: Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the doppler ultrasonic technique. Diabetes Care. 1980, 3:207-213. 10.2337/diacare.3.2.207
30. Wen J, Zhong Y, Kuang C, Liao J, Chen Z, Yang Q: Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017, 19:771-776. 10.1111/jch.13038

5.1.3.1 Méthodologie

Un diagnostic précoce et précis de la maladie athéroscléreuse chez les patients diabétiques de type 1 atteints d'ulcération du pied diabétique (UPD) est requis de toute urgence et reste fondamentale afin de limiter le risque de maladies cardiovasculaires. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive comparative, d'un protocole rétrospectif en évaluant le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques à partir d'une comparaison de deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction d'UPD, répartis dans les deux groupes suivants: patients avec UPD *vs* patients sans UPD. Nous avons inclus tous les cas qui avaient un dossier médical complet dont l'âge est supérieur ou égale à 13 ans admis au service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sidi-Bel-Abbès durant la période comprise entre Janvier 2013 et Décembre 2019 (6 ans). Les données cliniques, biologiques et physiopathologiques des patients ont été comparées. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été appliquée pour définir les meilleurs seuils des ratios lipidiques pour détecter le risque d'athérosclérose.

5.1.3.2 Résultats

- 255 patients atteints de DT1 confirmé âgés de 13 à 74 ans, répartis dans les deux groupes suivants: 102 patients avec UPD *vs* 153 patients sans UPD, ont participé à l'étude ;
- Une prédominance masculine (54,50%) avec un sex-ratio H/F de 1,19 a été notée ;
- L'âge moyen de notre population est de 28,64 ± 10,92 ans et la durée du diabète est de 10,40 ± 9,25 ans ;
- Les patients fumeurs avec UPD étaient plus nombreux par rapport aux patients sans UPD (21,93% *vs* 9,69%, $p= <10^{-3}$, respectivement) ;
- Par rapport aux patients sans UPD, les patients avec UPD avaient un indice de masse corporelle plus élevé (20,50±3,96 Kg/m^2 *vs* 21,68±3,79 Kg/m^2, $p= 0,59$, respectivement) ;
- La prévalence de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients avec UPD par rapport aux patients sans UPD (20,60% *vs* 3,90%, $p= <10^{-3}$, respectivement) ;
- La prévalence de l'UPD était de 40,0% ;
- Les patients avec UPD avaient des taux de PCR plus élevés par rapport aux patients sans UPD (12,33±5,24 mg/L *vs* 2,30±1,27 mg/L, $p= <10^{-3}$, respectivement) ;

- Le ratio lipidique de CT/HDL était un marqueur valide de l'athérosclérose avec une sensibilité de 86,3 %, spécificité de 71,4 % et précision diagnostique de 0,836 ;
- La régression multivariée a montré que le 4ème quartile ([OR] = 83,02 [22,18-310,75] ; p = <10^{-3}) du ratio CT/HDL était significativement plus élevé chez les patients avec UPD. De même, les derniers quartiles (4ème) des ratios LDL/HDL et TG/HDL étaient plus élevés dans le groupe UPD (OR = 33,71 [12,04-94,38], p = <10^{-3} ; OR = 9,60 [-4,27- 21,58], p = <10^{-3}, respectivement) ;
- Dans le groupe UPD, les profils lipidiques conventionnels et les ratios lipidiques étaient nettement plus élevés chez les hommes que chez les femmes (TG = 1,31±0,69 g/L contre 1,04±0,84 g/L, p = 0,04, respectivement ; CT/HDL = 4,79±1,04 vs.. 4,22±0,98, p = 0,03, respectivement; LDL/HDL = 2,91±1,13 vs. 2,17±1,28, p = 0,01, respectivement; TG/HDL = 3,65±2,53 vs.. 2,67±1,94, p = 0,008, respectivement).

5.1.4 Description de l'étude 4

Association of microalbuminuria with metabolic indicators of atherosclerosis and inflammation in type 1 diabetic patients

Association de la microalbuminurie avec les indicateurs métaboliques d'athérosclérose et d'inflammation chez les patients diabétiques de type 1

Hamri, W. H., Diaf, M., & Harir, N. (2022). Association of microalbuminuria with metabolic indicators of atherosclerosis and inflammation in type 1 diabetic patients. Ethiopian Medical Journal, 60(3), 227-235.

Ethiopian Medical Journal 2022, 60(3)
Open access articles distributed in terms of
Creative Commons Attribution Licence [CC by 4.0]

ISSN 0014-1755 *eISSN 2415-2420*

Hamri et al

Original Article

Association of microalbuminuria with metabolic indicators of atherosclerosis and inflammation in type 1 diabetic patients

Walid Hassene Hamri[1*], Mustapha Diaf[1], Noria Harir[1]

[1]Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria

*Corresponding author: walidhamri94@gmail.com

Abstract

Background: *Microalbuminuria is usually accompanied by undiagnosed dyslipidemia. We aimed to assess the correlation between microalbuminuria and early atherosclerotic changes in type 1 diabetics by comparing two groups of patients according to their UAER (Urinary Albumin Excretion Rate) status.*

Methods: *We conducted a retrospective study including 167 patients with confirmed type 1 diabetes segregated into the following groups (patients with normoalbuminuria vs. patients with microalbuminuria).*

Results: *Our study revealed a definite preponderance of males (52.10%). The mean age was 29.55±11.36 years, whereas the diabetes duration was 12.73±8.14 years. The prevalence of microalbuminuria was 39.5%. Significant correlation was observed between lipid profiles such as TG and LDL (r=0.227; r=0.166, respectively) and lipid ratios TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL (r=0.322; r=0.351; r=0.386, respectively) with UAER. The findings showed that the last quartile of TC/HDL ratio (cOR=6.89[2.61-18.14]; p<10^{-3}) and LDL/HDL ratio (cOR=5.48 [2.10-14.30]; p=0.001) were higher in microalbuminuric patients. Similarly, we noticed higher values in the last two quartiles (3rd and 4th) of the TG/HDL ratio with p values of 0.05 and 10^{-3}, respectively. TG/HDL ratio was a strong indicator for atherosclerotic disease (sensitivity of 82.1%, specificity of 84.2%, and diagnostic accuracy of 0.775). In contrast to females who developed microalbuminuria, lipid ratios and lipid profiles were significantly greater in male patients.*

Conclusions: *Patients who develop microalbuminuria are characterized by dyslipidemia and a higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Hence, early detection of microalbuminuria associated with dyslipidemia is crucial for the effective prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases.*

Keywords: *Atherosclerotic cardiovascular disease; dyslipidemia; microalbuminuria; type 1 diabetes; UAER.*

Citation : *Hamri WH, Diaf M, Harir N, Association of microalbuminuria with metabolic indicators of atherosclerosis and inflammation in type 1 diabetic patients. Ethiop Med J 60(3) 227-235*

Submission date : *26 October 2021* ***Accepted:*** *31 May 2022* ***Published: 1 July 2022***

Introduction

Diabetic kidney disease (DKD) is the most severe type 1 diabetes (T1D) complication resulting from immune processes related to different proinflammatory signaling pathways, genetic predispositions, and some epigenetic mechanisms which were reported to be implicated in the inflammatory disease and the onset and progression of DKD (1). Past epidemiological studies demonstrated that 25% to 40% of subjects with T1D and 5% to 40% of individuals with type 2 diabetes (T2D) eventually develop DKD (2).

Microalbuminuria has been conventionally established as the primary predictive marker of the risk for progression to the advanced stages of DKD (3).

It has been defined by an increased urinary albumin excretion rate (UAER) approximately in the range of 30–300 micrograms per minute (4). In addition, 20% to 30% of subjects with T1D present with microalbuminuria after an average of 5-10 years of diabetes (2).

Current recommendations from the American Diabetes Association concerning screening for microalbuminuria in patients with T1D suggest annual testing after 10 years of age and after an average of 5 years with diabetes (5). Furthermore, these patients are at higher risk of cardiovascular diseases (CVDs) compared with diabetic patients without microalbuminuria which represents a significant burden to health care systems (6).

Preliminary studies have shown that microalbuminuria is associated with markers of endothelial dysfunction and arterial stiffness (7). Hence, it can be used as a strong predictor of progressive trans-capillary leakage of lipoproteins that increases the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases in selected populations, such as type 1 diabetic middle-aged and elderly patients with DKD (8). Additionally, there is compelling evidence that points to major mechanisms of diabetic atherosclerosis and vascular remodeling promoting each other and are part of a vicious combination leading to the advancement of the pathological process of microalbuminuria and CVD (9).

It has been found also that relation between microalbuminuria and some atherosclerotic cardiovascular risk factors, such as hypertension, glycosylated hemoglobin, and serum lipids were higher in type 1 diabetic patients compared with patients without T1D (10). Therefore, microalbuminuria can assume an important role as an index of atherosclerotic vascular disease.

In this regard, we aimed in this study to examine the prevalence of microalbuminuria among patients with T1D to establish whether there is any relationship between a decline in renal function and atherosclerotic cardiovascular disease risk, by assessing blood lipid ratios in type 1 diabetic Algerian patients where similar studies are still lacking.

Patients and Methods

Study design, area, and period:

This was a retrospective study reporting data from January 1, 2009, to December 30, 2019, on type 1 diabetics who visited the Diabetes Center in Sidi-Bel-Abbes, Northwestern Algeria.

Population:

Our study included 167 type 1 diabetics (87 males and 80 females) diagnosed in their pubertal period (according to the WHO guideline) that were over 13 years old during this study (11). All medical records of the participants were revised for the following: status of the diabetic disease, biochemical parameters, and other associated diseases such as low visual acuity, diabetic retinopathy, hypothyroidism, and diabetic foot.

Selection of study subjects:

All patients with previously diagnosed T1D, aged more than 13 years, and who visited the Diabetes Center at least two times a year with no history of any cardiovascular disease were enrolled in the analysis. Although, patients with T2D or T1D aged less than 13 years, missing medical records of the disease, and missing informed consent were excluded.

Data collection process:

For all patients, the anthropometric measurements including body height, weight, waist circumference, and body mass index (BMI) were taken from the patient's medical record. BMI was calculated as weight (kg)/ Height^2 (m), and the patients were classified into under weight, normal, overweight, and obese classes based on BMIs of <18.5, 18.5–24.9, 25–29.9, and ≥30 kg/m^2, respectively.

A sphygmomanometer was used to measure blood pressure in the supine position, followed by a standing measurement (after a few minutes). A systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) of 90 mmHg or more were considered as elevated blood pressure (12). The latest biochemical test results including fasting blood glucose; glycated hemoglobin (HbA1c); high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP); urea; serum creatinine; lipid parameters - total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and triglycerides (TG); and thyroid-stimulating hormone (TSH) were collected from patients' medical records. Microalbuminuria was defined as a urinary albumin excretion rate (UAER) in at least two samples obtained within 3-6 months. Microalbuminuria observed for two or more consecutive years with UAER > 30 mg/24h was regarded as persistent (4). Furthermore, lipid ratios (TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL) were measured as indicators of atherogenic risk.

Statistical analysis:

Data are shown as mean±SD with its respective 95% CI for continuous variables and as percentage (%) with its relative frequency for categorical variables. The differences between groups with and without microalbuminuria were analyzed by the Chi-square test for qualitative variables and the Student t-test for quantitative variables. A partial correlation test was applied to evaluate the correlation between lipid profile and lipid ratio with UAER levels. Receiver operator characteristic (ROC) curves were applied to identify the predictive values of lipid ratios for atherosclerosis. Statistically significant differences were maintained when the p-value was less than or equal to 0.05 ($p \leq 0.05$).

After adjusting for quartiles of lipid ratios, multivariate logistic regression analysis was utilized to measure crude odds ratios (cOR) and 95% CI for lipid ratios to examine the correlation between microalbuminuria and atherosclerotic disease. All data were computed and analyzed using SPSS software (SPSS 22, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013).

Ethics:

The Ethics Committee of Diabetic Center approved this research and since its retrospective research, ethical approval was acquired from the center in which the research was conducted.

Result

Socio-demographic profile:

The summarized characteristics of the enrolled participants are shown in Table 1. A total of 167 type 1 diabetic patient (52.10% males and 47.90% females) were included in this study. Arbitrarily, patients were segregated into two groups according to the level of urinary albumin excretion rate (UAER) whether below or above 30 mg/24h (patients with normoalbuminuria "UAER<30 mg/24h" vs. patients with microalbuminuria "UAER>30 mg/24h").

Of the 167 diabetic patients, 101 (60.48%) patients were normoalbuminuric while 66 (39.52%) patients were microalbuminuric (Table 1).

Table 1: Summarized characteristics of study participants.

Variables	All Patients n=167 Number (%)	Normoalbuminuria n=101 Number (%)	Microalbuminuria n=66 Number (%)	P-value
Gender (%)				
Male	87 (52.10)	43 (42.60)	44 (66.70)	
Female	80 (47.90)	58 (57.40)	22 (33.30)	0.002
Age groups (years)				
[13-19]	34 (20.40)	28 (27.70)	6 (9.10)	
[20-29]	60 (35.90)	41 (40.60)	19 (28.80)	
[30-39]	40 (24.00)	19 (18.80)	21 (31.80)	$<10^{-3}$
[40-49]	22 (13.20)	11 (10.90)	11 (16.70)	
[50-59]	9 (5.40)	2 (2.0)	7 (10.60)	
≥ 60	2 (1.20)	0 (0.00)	2 (3.0)	
Smoking history (%)				
Male	21 (12.60)	5 (5.00)	16 (24.20)	$<10^{-3}$
Prevalence of weight categories (%)				
Underweight, BMI <18.5 (Kg/m²)	41 (24.60)	22 (21.8)	19 (28.70)	
Normal weight, BMI=18.5-25.0'(Kg/m²)	100 (59.90)	63 (62.40)	37 (56.10)	0.69
Overweight, BMI=25.0–29.9(Kg/m²)	22 (13.20)	15 (14.90)	7 (10.60)	
Obesity, BMI ≥30 (Kg/m²)	4 (2.40)	1 (1.00)	3 (4.50)	
Other associated diseases (%)	58 (34.70)	27 (26.70)	31 (47.00)	0.007
Low visual acuity	38 (22.80)	16 (15.90)	22 (33.30)	0.004
Diabetic retinopathy	29 (17.40)	0 (0.00)	29 (43.90)	$<10^{-3}$
Diabetic nephropathy	26 (15.60)	1 (1.00)	25 (37.90)	$<10^{-3}$
Hypertension	28 (10.20)	5 (5.00)	12 (18.20)	0.37
Hypothyroidism	5 (3.00)	0 (0.00)	5 (7.60)	0.005
Dyslipidemia	29 (17.40)	6 (6.00)	23 (34.90)	$<10^{-3}$
Diabetic foot				

Percentages (%) were compared with Chi-square test, p≤0.05 was considered as statistically significant. BMI: body mass index.

The mean age of the patients was 29.55±11.36 years, whereas the mean diabetes duration was 12.73±8.14 years. The mean age of patients with microalbuminuria was greater than in those with normoalbuminuria (p<0.001). Likewise, the mean duration of T1D was statistically greater among those who had microalbuminuria ((p<0.001) (Table 2).

Clinical profile:

The clinic characteristics and laboratory indexes are described in Table 2. Regarding the anthropometric measurements on admission, significant differences were highlighted in body height (p=0.003) in the microalbuminuria group. Furthermore, concerning blood pressure, significant differences were observed in diabetics who developed microalbuminuria (SBP, p<0.001; DBP, p<0.001) (Table 2).

Remarkably, fasting plasma glucose and HbA1c levels were statistically increased in patients with microalbuminuria (p<0.001 for both cases). A significant difference was observed in terms of hs-CRP (p=0.02).

Regarding lipid levels, HDL-c and triglyceride values statistically differed between the two groups (p<0.001). Moreover, it was revealed that lipid ratios (TC/HDL-c, LDL/HDL-c, and TG/HDL-c) were statistically higher in patients with microalbuminuria (p<0.01).

Regarding thyroid function, serum TSH levels were higher in patients with microalbuminuria than those with normoalbuminuria (p= 0.06).

Table 2: Comparison of clinical characteristics between Normoalbuminuric and Microalbuminuric type 1 diabetic patients.

Variables	All Patients n=167		Normoalbuminuria n=101		Microalbuminuria n=66		P-value
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	
Mean age (years)	29.55 ± 11.36	27.81-31.29	26.22 ± 9.66	24.31-28.13	34.64 ± 11.92	31.72-37.58	$<10^{-3}$
Diabetes duration (years)	12.73 ± 8.14	11.49-13.97	10.62 ± 6.81	9.28-11.97	15.96 ± 8.96	13.75-18.16	$<10^{-3}$
Age at 1st diagnosis (years)	16.84 ± 9.51	15.39-18.30	15.61 ± 9.40	13.76-17.47	18.73 ± 9.45	16.40-21.05	0.03
Body height (m)	1.67 ± 0.07	1.65-1.68	1.65 ± 0.07	1.64-1.67	1.69 ± 0.07	1.67-1.71	0.003
Body weight (kg)	59.18 ± 11.19	57.47-60.89	58.40 ± 10.84	56.26-60.54	60.36 ± 11.69	57.48-63.23	0.27
BMI (kg/m²)	21.16 ± 3.52	20.62-21.70	21.24 ± 3.44	20.56-21.92	21.03 ± 3.67	20.13-21.94	0.71
Waist circumference (cm)	80.90 ± 9.33	78.25-83.55	79.04 ± 9.36	75.41-82.67	83.27 ± 8.94	79.31-87.24	0.11
SBP (mmHg)	114.2 ± 13.8	112.0-116.3	109.1 ± 9.2	107.3-110.9	122.0 ± 15.9	118.1-125.9	$<10^{-3}$
DBP (mmHg)	66.3 ± 9.16	64.9-67.7	63.7 ± 8.1	62.1-65.3	70.5 ± 9.2	68.2-72.8	$<10^{-3}$
Fasting plasma glucose (g/l)	2.76 ± 1.28	2.56-2.96	2.50 ± 1.20	2.26-2.73	3.16 ± 1.28	2.85-3.48	0.001
HbA1c (%)	9.47 ± 2.17	9.13-9.81	8.51 ± 1.57	8.19-8.84	10.87 ± 2.19	10.33-11.42	$<10^{-3}$
Hs-CRP (mg/dl)	51.57 ± 68.70	17.40-85.73	7.20 ± 8.53	0.68-15.09	79.80 ± 75.66	28.96-130.63	0.02
Total cholesterol (g/l)	1.60 ± 0.36	1.55-1.66	1.58 ± 0.29	1.52-1.64	1.64 ± 0.45	1.53-1.75	0.26
HDL-c (g/l)	0.44 ± 0.10	0.42-0.46	0.47 ± 0.09	0.45-0.49	0.39 ± 0.10	0.37-0.42	$<10^{-3}$
LDL-c (g/l)	0.88 ± 0.26	0.84-0.92	0.85 ± 0.20	0.81-0.89	0.93 ± 0.33	0.85-1.01	0.06
Triglycerides (g/l)	0.93 ± 0.59	0.83-1.02	0.78 ± 0.39	0.70-0.85	1.15 ± 0.76	0.97-1.34	$<10^{-3}$
TC/HDL-c	3.81 ± 1.19	3.62-3.99	3.45 ± 0.85	3.28-3.62	4.35 ± 1.42	4.00-4.70	$<10^{-3}$
LDL/HDL-c	2.12 ± 0.82	2.00-2.25	1.89 ± 0.64	1.77-2.02	2.47 ± 0.94	2.24-2.71	$<10^{-3}$
TG/HDL-c	2.33 ± 2.02	2.03-2.64	1.79 ± 1.47	1.50-2.08	3.17 ± 2.43	2.57-3.76	$<10^{-3}$
Creatinine (g/l)	13.78 ± 19.04	10.74-16.82	7.28 ± 1.17	6.94-7.62	26.04 ± 28.64	18.15-33.94	$<10^{-3}$
Urea (g/l)	0.42 ± 0.41	0.35-0.48	0.23 ± 0.07	0.21-0.24	0.77 ± 0.54	0.62-0.92	$<10^{-3}$
Microalbuminuria (mg/24h)	133.30 ± 356.87	78.78-187.83	8.01-6.83	6.66-9.35	325.04-513.28	198.86-451.22	$<10^{-3}$
TSH (µIU/ml)	6.84 ± 15.37	2.83-10.85	4.97 ± 5.73	3.29-6.65	14.15 ± 32.19	6.30-34.60	0.06

Means were compared with independent sample Student's t-test, $p<0.05$ was considered as significant. SD: standard deviation, CI: confidence interval, HbA1c: glycosylated hemoglobin, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, TC: total cholesterol, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides, TSH: thyroid-stimulating hormone.

Partial correlation was applied to establish the correlation of lipid profiles and lipid ratio to UAER values in patients with T1D by controlling for age, gender, disease duration, and HbA1c levels. There was a significant positive correlation between TG ($r=0.227$), LDL ($r=0.166$), TC/HDL ratio ($r=0.322$), LDL/HDL ratio ($r=0.351$), and TG/HDL ratio ($r=0.386$) with the UAER levels. These results elucidate that an increase in lipid values is correlated with an increase in the UAER levels. Conversely, there was a negative correlation between HDL and UAER levels ($r=-0.400$; $p<0.001$), which means that there was an inverse correlation between HDL and UAER (Table 3).

Table 3: Partial correlation between lipid profile and lipid ratio with UAER level after adjustment for age, gender, disease duration, and HbA1c

Variables	UAER (mg/24h)		
	N	r (correlation coefficient)	P-value
Single lipid measures	167		
TC, g/L		0.077	0.321
TG, g/L		0.227	0.003
HDL, g/L		-0.400	$<10^{-3}$
LDL, g/L		0.166	0.032
Lipid ratios			
TC/HDL		0.322	$<10^{-3}$
LDL/HDL		0.351	$<10^{-3}$
TG/HDL		0.386	$<10^{-3}$

The partial correlation was significant at $p\leq0.05$. UAER: urinary albumin excretion rate, TC: total cholesterol, LDL: low-density lipoprotein cholesterol, HDL: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides.

The multivariate regression was utilized to identify the relative risk of atherosclerosis according to lipid ratio quartiles. The results showed that the fourth quartile of the TC/HDL ratio was statistically greater in the microalbuminuria group ($p<0.001$).

Similarly, the last quartile (4^{th}) of the LDL/HDL ratio was significantly higher in the microalbuminuria group ($p=0.001$). Likewise, the ($3^{rd}$and 4^{th}) quartiles of the TG/HDL ratio were significantly higher in patients with microalbuminuria ($p=0.05$, $p<10^{-3}$; respectively) (Table 4).

Table 4: Multivariate analysis of the relationship between lipid ratio quartiles and albuminuria status in type 1 diabetic patients.

Variables	Normoalbuminuria, n=101 Number (%)	Microalbuminuria, n=66 Number (%)	cOR (95% CI)	P-value
TC/HDL ratio				
1st quartile (2.09-3.00)	28 (27.7)	13 (19.7)	Reference	---
2nd quartile (3.01-3.63)	34 (33.7)	10 (15.2)	0.63 [0.24-1.66]	0.35
3rd quartile (3.64-4.34)	29 (28.7)	11 (16.7)	0.81 [0.31-2.12]	0.67
4th quartile (4.35-8.10)	10 (9.9)	32 (48.5)	6.89 [2.61-18.14]	$<10^{-3}$
LDL/HDL ratio				---
1st quartile (0.73-1.74)	28 (27.7)	11 (16.7)	Reference	0.23
2nd quartile (1.85-2.13)	38 (37.6)	8 (12.1)	0.53 [0.19-1.50]	0.09
3rd quartile (2.14-2.74)	22 (21.8)	19 (28.8)	2.19 [0.86-5.56]	0.001
4th quartile (2.75-5.14)	13 (12.9)	28 (42.4)	5.48 [2.10-14.30]	
TG/HDL ratio				
1st quartile (0.45-1.27)	34 (33.7)	7 (10.6)	Reference	---
2nd quartile (1.28-1.85)	31 (30.7)	12 (18.2)	1.88 [0.65-5.38]	0.23
3rd quartile (1.86-2.63)	28 (25.7)	15 (22.7)	2.80 [0.99-7.86]	0.05
4th quartile (2.64-14.95)	10 (9.9)	32 (48.5)	15.54 [5.27-45.75]	$<10^{-3}$

Multivariate logistic regression significant at $p\leq0.05$. CI: confidence interval, cOR: Crude odd ratio, TC: total cholesterol, LDL: low-density lipoprotein cholesterol, HDL: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides.

ROC curve for lipid ratios showed strong discriminatory power for detecting atherosclerotic disease. The TG/HDL ratio was a strongly indicator for atherosclerosis. The optimum cut-off value was ≥3.0, with a sensitivity of 82.1%, specificity of 84.2%, positive predictive value of 78.3%, and negative predictive value of 67.6% with a diagnostic accuracy of 0.775. (Figure 1B, D).

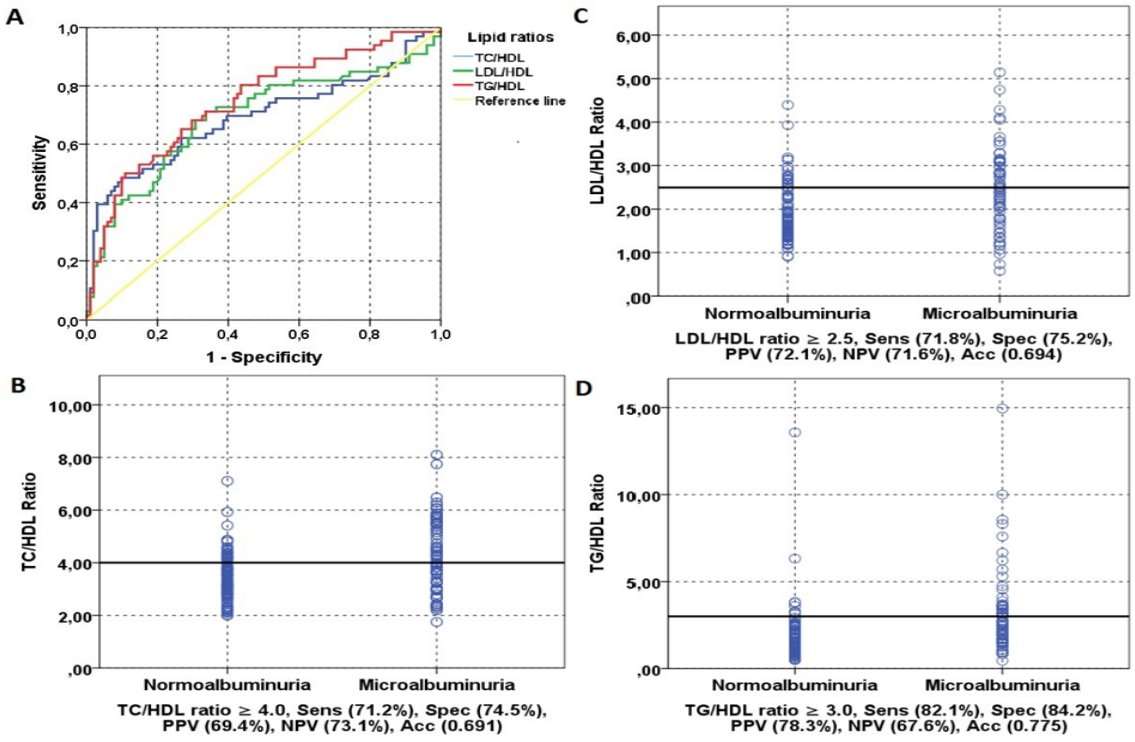


Figure 1: Receiver operating characteristic curve to define the best cut-off lipid ratios to detect atherosclerosis. Sens: sensitivity, Spec: specificity, PPV: negative predictive value, NPV: positive predictive value, Acc: accuracy, TC: total cholesterol, LDL: low-density lipoprotein cholesterol, HDL: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides.

As displayed in Figure 2, in contrast to females who developed microalbuminuria, when comparing all lipid parameters (lipid ratios and conventional lipid parameters) between the two genders, higher values were found in male patients with microalbuminuria.

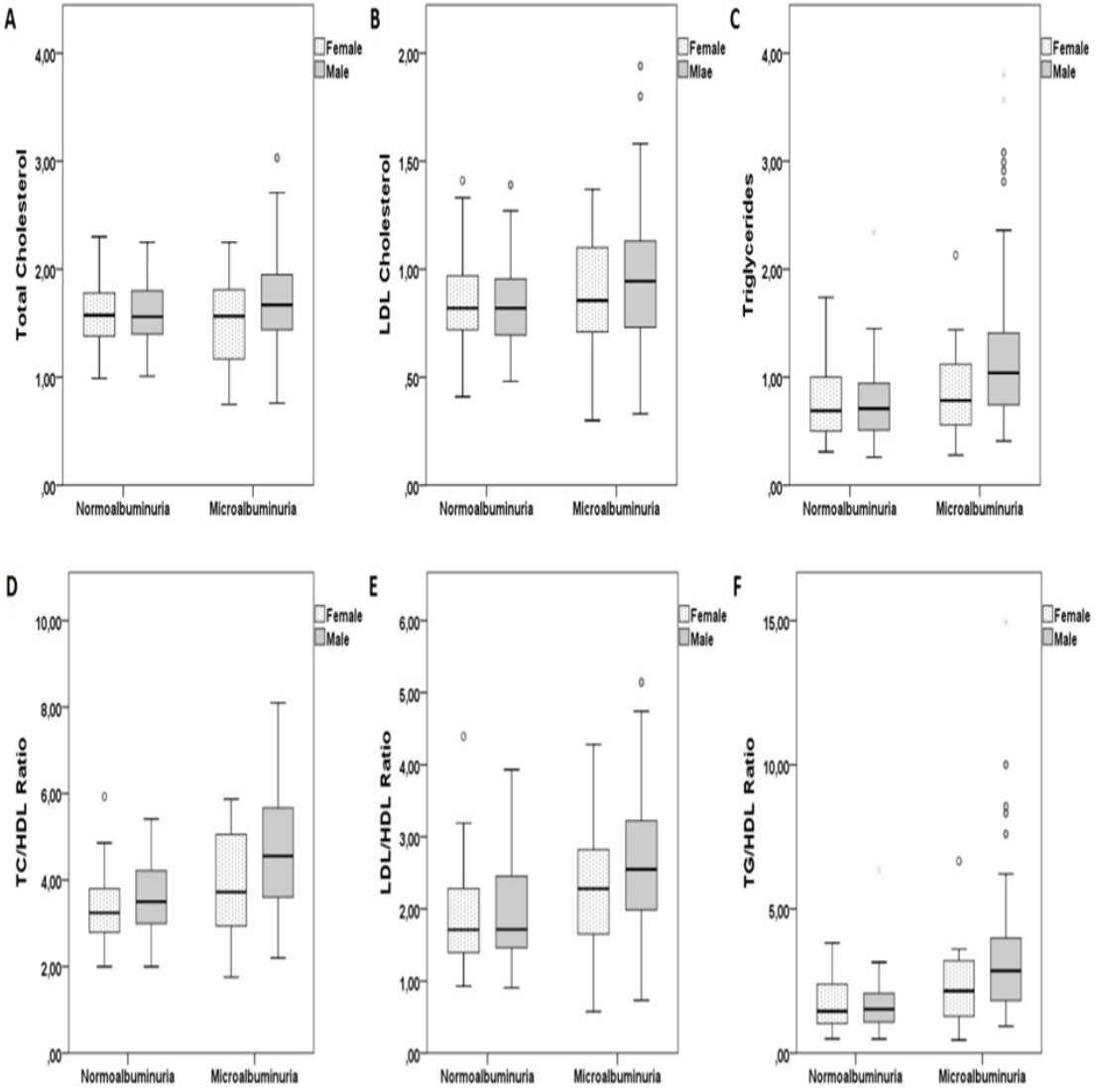


Figure 2: Comparison of lipid ratio levels between patients with and without microalbuminuria according to patients' gender. TC: total cholesterol, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides.

Discussion

The current study assessed the potential role of biological and clinical features in diabetics with and without elevated urinary albumin excretion rate (UAER) to establish the factors related to the existence of microalbuminuria in this population and to determine whether the association of this clinical finding with atherosclerosis risk could be confirmed by assessing blood lipid ratios in type 1 diabetic patients.We revealed that the distribution of diabetics by gender was inequitable, emphasizing a clear male preponderance over females (52.10% - 47.90%) with a male to female ratio of 1.09. Compared to microalbuminuric patients with UAER>30 mg/24h, the proportion of men was significantly higher than that of women among type 1 diabetic patients. A longitudinal study conducted by Jenkins and colleagues (13) after a mean follow-up time of 14.5 years showed that 824 patients with T1D had an AER < 40 mg/24h; of those, 448 (54.4%) had AER < 40 mg/24h were men, whereas, in the microalbuminuria (40–299 mg/24h) group and the macroalbuminuria (≥300 mg/24h) group, 30 (59.8%) and 30 (71.4%) were men. The results also are consistent with previous studies in the literature (14-16).

Our study displayed significant impacts of age and duration of diabetes on the variance between UAER. The findings concord with other studies' conclusions where the most prominent risk factors for microalbuminuria were age at onset of diabetes and longer diabetes duration (14,15,17).

Another noteworthy finding of the present inquiry was that smoking was associated with increased albuminuria. Numerous studies have shown that cigarette consumption promotes the onset and progression at all stages of DKD in diabetes (T1D and T2D) (17,18). Furthermore, exposure to cigarette smoke could influence vascular phenotypes of early atherosclerosis in patients with T1D (19).

Interestingly, we found that retinopathy was associated with an increased incidence of microalbuminuria, and this was following a previous follow-up study of adults with T1D (20). In the current study group, hypertension was detected in 26 cases, and 25 (37.90%) of cases with microalbuminuria were hypertensive. Our findings are in agreement with the previous study which proves that the prevalence of hypertension increases with advanced diabetic nephropathy and defines hypertension as the most significant risk factor for microalbuminuria (14).
Additionally, consistent with other studies (14,15), we found that with an incremental rise in hbA1c, the risk of microalbuminuria is imminent in these patients. Similarly, Wadén *et al.* demonstrated that higher levels of hbA1c predict not only incident microalbuminuria and progression of established DKD but also CVD events in patients with T1D (16).

Our results showed that there is a significant increase in hs-CRP levels among patients with microalbuminuria. Comparable findings regarding increased plasma markers of inflammation such as hs-CRP were associated with the progression of kidney dysfunction in T1D during both short-term and long-term follow-up (21). In addition, other studies have confirmed that soluble molecules involved in inflammation and endothelial damage including hs-CRP are recognized as potential cardiovascular risk markers through the development and progression of the atherosclerotic inflammation process (22).
We also identified that patients with increased UAER and nephropathy accompanying T1D had an atherogenic lipoprotein profile, which was characterized by elevated plasma levels of LDL-cholesterol and triglyceride-rich lipoprotein subclasses, and lower HDL-cholesterol subclasses, these results concord with the literature (14-16).
An important observation of our study was the association of an increased UAER with high serum TSH levels in patients with T1D. Our findings echo with the observations made by Das *et al.* who ascertained a similar correlation between increased prevalence of microalbuminuria and elevated TSH quartiles (23). Meanwhile, our previous study confirmed that elevated serum TSH levels are characterized by a higher atherogenic index, which implies to be a risk factor for atherosclerosis (24).

Taking into account the strong correlation between UAER and elevated levels of TC/HDL-C, LDL/HDL-C, and TG/HDL-C in our study we can assume that higher UAER in diabetic type 1 patients may indicate an increased cardiovascular risk. Gender difference is one of the utmost outstanding characteristics of CVD. Several studies have reported the impact of gender dissimilarity in the prevalence of CVD risk factors (25,26). In the present study, we found that male subjects with microalbuminuria had hyperlipidaemia (higher LDL, TC, and TG) and higher values of lipid ratios, indicators of atherosclerosis and stroke (TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL). In recent epidemiological studies, higher levels of proteinuria and microalbuminuria have been associated with an increased risk of cardiovascular mortality, heart failure, coronary disease, and stroke (27). Based on the results of the present study, the association of TG/HDL-C with increased UAER and DKD was stronger in patients with microalbuminuria. It is thus possible that TG/HDL-C could represent the progression of kidney insufficiency even in the early stage of lipid metabolism abnormity. There are several reasons why the level of TG/HDL-C may be superior to that of other lipid parameters in increased UAER and DKD identification. Elevated TG levels and decreased HDL-C levels have been most strongly associated with an increased risk of atherosclerosis and renal dysfunction (28).

Like any research, there are some limitations in the current study. First, the sample size contained a low prevalence of microalbuminuria, which limited our ability to establish the full outcome of diabetic nephropathy. Second, the retrospective nature of the present study and how we have collected the data does not allow making a clear, conclusive decision about the atherosclerosis disease in T1D concerning microalbuminuria. Nevertheless, regardless of these limitations, we believe that our conclusions would remain reliable and valid. Our study also has multiple strengths, including a significant correlation of lipid profiles and lipid ratios with UAER levels, which after adjustment for age, gender, disease duration, and HbA1c, reinforces the importance of our investigation. This study also showed epidemiological evidence from a specific population-based study using nationally representative data reflecting a single ethnicity. To the best of our knowledge, this is the first study establishing the relationship between microalbuminuria and dyslipidemia in type 1 diabetic subjects with an atherogenic lipid profile in Algerian individuals.

Conclusion

In summary, our results indicate that an increase in UAER is associated with an increased risk of atherosclerosis and dyslipidemia. This shows the importance of controlling the lipid index as a method of preventing atherosclerotic cardiovascular disease.

Acknowledgements

We are beholden to the patients of the current study for their persistent and tremendous support and to our colleagues for their precious assistance.

Research funding

No funding.

Competing interests

The authors declared no conflicts of interest.

Reference

1. Papadopoulou-Marketou N, Paschou SA, Marketos N, Adamidi S, Adamidis S, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Minerva Med 2017;109:218-28.
2. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes. Diabetes Care 2017;40: S4-128.
3. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ 2004;328:1105.
4. Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important?. Hippokratia 2007;11:105-7.
5. Bjornstad P, Pyle L, Nguyen N, et al. Achieving International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes and American Diabetes Association clinical guidelines offers cardiorenal protection for youth with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2015;16:22-30.
6. Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. advances in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21:273-80.
7. Ellis EN, Warady BA, Wood EG, et al. Renal structuralfunctional relationships in early diabetes mellitus. Pediatr Nephrol 1997;11:584–91.
8. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen KS, Nordestgaard BG. Increased transvascular lipoprotein transport in diabetes: association with albuminuria and systolic hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4441-5.
9. Jha JC, Ho F, Dan C, Jandeleit-Dahm K. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. Clin Sci 2018;132:1811-36.
10. Brischetto R, Leonardi V, Amore MG, et al. Significance of microalbuminuria in atherosclerotic vascular disease. Arch Gerontol Geriatr 1996; 22:173-7.
11. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, 2006. Pp 9-10.
12. Flack JM., Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. Trends in cardiovascular medicine 2020;30:160-4.
13. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. Kidney Int 2003;64:817–828.
14. Lithovius R, Harjutsalo V, Forsblom C, Saraheimo M, Groop PH. Antihypertensive treatment and resistant hypertension in patients with type 1 diabetes by stages of diabetic nephropathy. DiabetesCare 2014;37:709-17.
15. Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L, et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes care 2008;31:1165-9.
16. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes 2009;58:2649-55.
17. Galler A, Haberland H, Näke A,et al. Natural course of untreated microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes and the importance of diabetes duration and immigrant status: longitudinal analysis from the prospective nationwide German and Austrian diabetes survey DPV. Eur J Endocrinol 2012;166:493-501.
18. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. Diabetes NutrMetab 2001;14:337-42.
19. Odermarsky M, Andersson S, Pesonen E, Sjöblad S, Ylä-Herttuala S, Liuba P. Respiratory infection recurrence and passive smoking in early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Eur J Clin Invest 2008;38:381-8.
20. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. Diabetes Res Clin Pract 1997;35:113-21.
21. Baker NL, Hunt K.J, Stevens DR, et al. Association between inflammatory markers and progression to kidney dysfunction: examining different assessment windows in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2018;41:128-35.

23. Das G, Taylor PN, Abusahmin H, et al. Relationship between serum thyrotropin and urine albumin excretion in euthyroid subjects with diabetes. Ann Clin Biochem 2019;56:155-62.
24. Hamri WH, Diaf M, Harir N, Hadj Habib M. Lipid ratios as a predictive marker of Subclinical Atherosclerosis inflammation among Type 1 Diabetic patients with Thyroid Dysfunction. J Drug DelivTher 2020;10:112-29.
25. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardio-vascular disease: prospective population based cohort study. BMJ 2014;349:g5992.
26. Lin CC, Tang KT, Li CI, Liu CS, Lai MM, Lin WY. Gender Difference in the Relationship of Albuminuria and Arterial Stiffness in Chinese Adults - a 6.6-Year Follow-Up Longitudinal Study. Kidney Blood Press Res 2018;43:1479-87.
27. Nakhjavani M, Morteza A, Jenab Y, et al. Gender difference in albuminuria and ischemic heart disease in type 2 diabetes. Clin Med Res 2012;10:51–6.
28. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int 2000;58:293–301.

5.1.4.1 Méthodologie

La microalbuminurie est généralement accompagnée d'une dyslipidémie non diagnostiquée chez les patients diabétiques de type 1 ce qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive comparative, d'un protocole rétrospectif en évaluant le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques à partir d'une comparaison de deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction de leurs taux d'excrétion urinaire d'albumine (TEUA), répartis dans les deux groupes suivants: patients normoalbuminurie (TEUA<30 mg / 24h) et patients atteints de microalbuminurie (TEUA ≥ 30 mg / 24h). Nous avons inclus tous les cas qui avaient un dossier médical complet dont l'âge est supérieur ou égale à 13 ans et qui ont consulté la maison du diabétique de Sidi-Bel-Abbès durant la période comprise entre Janvier 2009 et Décembre 2019 (10 ans). La microalbuminurie a été classée selon les données cliniques, biologiques et de suivi. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été appliquée pour définir les meilleurs seuils des ratios lipidiques pour détecter le risque d'athérosclérose.

5.1.4.2 Résultats

- Nous avons inclus dans l'étude 167 patients atteints de DT1 confirmé âgés de 13 à 74 ans, répartis dans les deux groupes suivants: 101 patients normoalbuminurie vs. 66 patients atteints de microalbuminurie ;
- Nous avons enregistré une prédominance masculine (52,10%) avec un sex-ratio H/F de 1,09 ;
- L'âge moyen de notre population est de 29,55 ± 11,36 ans et la durée du diabète est de 12,73 ± 8,14 ans ;
- Les patients fumeurs atteints de microalbuminurie étaient plus nombreux par rapport aux patients normoalbuminurie (24,20% *vs* 5,00%, $p= <10^{-3}$, respectivement) ;
- La prévalence de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients atteints de microalbuminurie par rapport aux patients normoalbuminurie (37,90% vs 1,00%, $p= <10^{-3}$, respectivement) ;
- La prévalence de la microalbuminurie était de 39,5% ;
- Par rapport aux patients normoalbuminurie, les patients atteints de microalbuminurie avaient des taux de HbA1c plus élevés (8.51±1.57% vs. 10.87±2.19%, $p= <10^{-3}$, respectivement) ;

- Les patients atteints de microalbuminurie avaient des taux de PCR plus élevés par rapport aux patients normoalbuminurie (79,80±75,66 mg/L *vs* 7,20±8,53 mg/L, *p*= 0,02, respectivement) ;
- Une corrélation significative a été observée entre les profils lipidiques tels que TG et LDL (r =0,227; r =0,166, respectivement) et les ratios lipidiques CT/HDL, LDL/HDL et TG/HDL (r = 0,322; r = 0,351; r = 0,386, respectivement) avec le TEUA ;
- Le ratio lipidique de TG/HDL était un marqueur valide de l'athérosclérose avec une sensibilité de 82,1 %, spécificité de 84,2 % et précision diagnostique de 0,775 ;
- La régression multivariée a montré que le dernier quartile du ratio CT/HDL (OR = 6,89 [2,61-18,14]; p = $<10^{-3}$) et le ratio LDL/HDL (OR = 5,48 [2,10-14,30]; p = 0,001) étaient plus élevés chez les patients atteints de microalbuminurie. De même, nous avons remarqué des valeurs plus élevées sur les deux derniers quartiles ($3^{ème}$ et $4^{ème}$) du ratio TG / HDL avec des valeurs p de 0,05 et 10^{-3}, respectivement ;
- Dans le groupe microalbuminurie, les profils lipidiques et les ratios lipidiques étaient nettement plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

5.1.5 Description de l'étude 5

Impact of diabetic retinopathy on vulnerability of atherosclerosis in type 1 diabetes: the role of lipid ratios as a metabolic biomarker

Impact de la rétinopathie diabétique sur la vulnérabilité de l'athérosclérose dans le diabète de type 1 : le rôle des ratios lipidiques comme biomarqueur métabolique

Hamri, W. H., Diaf, M., & Harir, N. (2022). Impact of diabetic retinopathy on vulnerability of atherosclerosis in type 1 diabetes: the role of lipid ratios as a metabolic biomarker. Jordan Journal of Biological Sciences, 15(3), 365-372.

JJBS

Volume 15, Number 3, September 2022
ISSN 1995-6673
Pages 365 – 372
https://doi.org/10.54319/jjbs/150304

Jordan Journal of Biological Sciences

Impact of Diabetic Retinopathy on Vulnerability of Atherosclerosis in Type 1 Diabetes: the Role of Lipid Ratios as a Metabolic Biomarker

Walid Hassene Hamri[1,2], Mustapha Diaf [1,*], Noria Harir[1,2]

[1] Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi-bel-Abbes, Algeria; [2] Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University of Sidi-bel-Abbes, Algeria.

Received: April 14, 2021; Revised: September 18, 2021; Accepted: September 25, 2021

Abstract

This study aims to examine the correlation between diabetic retinopathy (DR) and early atherosclerotic changes in type 1 diabetics. We conducted a cross-sectional and observational study of 293 type 1 diabetic patients who attended the Diabetes Center from January 2015 to December 2019 in Sidi-bel-Abbès province, northwest Algeria. The patients were segregated into the following groups: patients with DR and patients without DR. Our study revealed a definite preponderance of males (52.60%). The mean age was 28.26±10.52 years, whereas the diabetes duration was 10.15±9.06 years. The overall prevalence of DR was 32.1%. TC/HDL ratio was a strong indicator for atherosclerotic disease (sensitivity of 66.0%, a specificity of 64.8%, and diagnostic accuracy of 0.653). Our results reported that the 4th quartiles (OR= 2.15 [1.08-4.27]; p=<0.02) of TC/HDL ratio was markedly greater in DR patients. Likewise, the fourth quartile of TG/HDL ratio was significantly greater in DR patients (OR= 2.06 [1.03-4.13]; p=0.03). In contrast to females who developed DR, lipid ratios and lipid profiles were significantly greater in male patients. Patients who develop DR are characterized by dyslipidemia and a higher risk of atherosclerotic disease. Thus, early detection of DR accompanied by a more careful cardiovascular assessment in these patients is crucial to prevent premature cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Diabetic retinopathy, type 1 diabetes, atherosclerosis, dyslipidemia.

1. Introduction

Endothelial dysfunction and increased arterial stiffness are linked to the development of atherosclerosis in type 1 diabetes (T1D), both of which may contribute to an increase in cardiovascular (CV) mortality. (Jenkins *et al*., 2019). Cardiovascular disease (CVD) caused by atherosclerosis is considered a significant cause of morbimortality in patients with T1D. Among the risk factors linked with the development of CV risk in diabetics are age, smoking, proteinuria, glomerular dysfunction, deteriorated glycemic control, obesity, hypertension, lipid values and the duration of diabetes (de Ferranti *et al*., 2014). Even in patients who maintain acceptable glycemic control, the risk of mortality from CVD remains higher than that of non-diabetic people (Lind *et al*., 2014). Patients with T1D usually do have higher incidences of hypertension and hypercholesterolemia compared with the overall population (Livingstone *et al*., 2012). Thus, the underlying pathways following the escalated risk of mortality from CVD among patients with T1D who have good glycemic control are not well explained. Recently, it has been reported that there is a shared background for the progression of endothelial complications of T1D related to mutual pathogenic mechanisms in all types of complications (Garofolo *et al*., 2019). Diabetic retinopathy (DR) remains a prevalent and distinct microvascular complication of diabetes leading to vision impairment and blindness globally, with an estimated prevalence of 30% among people with T1D (Cheung *et al*., 2010). The association of hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia and albuminuria with DR is well known (Long and Dagogo-Jack, 2011). Several of these risk factors of DR have also been shown to be linked with atherosclerosis (Jenkins *et al*., 2019; Long and Dagogo-Jack, 2011). Many studies have shown that DR is an independent indicator of CV accidents and all-cause of death among diabetic patients. (Kramer *et al*., 2011). Many possible mechanisms have been suggested to be implicated in the pathological link between diabetic micro- and macroangiopathy. These comprise oxidative and glycemic stress, chronic low-grade inflammation and dysfunctional endothelial restoration mechanisms (Garofolo *et al*., 2019). In the action to regulate CV risk in T1D, the severity of DR has been proven to be linked with the risk of incidental CV events in patients with T1D (Carbonell *et al*., 2018). In patients with T1D, severe types of DR have been stated to be associated with the existence of coronary artery calcification (Almeida *et al*., 2011), along with developed carotid intima-media thickness (Rema *et al*., 2004). While there is a scarcity of data on atherosclerotic plaques in T1D patients, limited evidence exists on whether the atherosclerotic disease and DR in patients with T1D are

* Corresponding author. e-mail: diafmustapha@gmail.com.

related. Therefore, the purpose of this study was to determine the relationship between the presence of DR and elevated risk of atherosclerosis in patients with T1D, whose free of any CVD, by evaluating blood lipid ratios.

2. Patients and Methods

2.1. Study design

This was a retrospective study reporting data from January 1, 2015, to December 30, 2019, on type 1 diabetics who visited the Diabetes Center in Sidi-Bel-Abbes, northwestern Algeria. Our study included 293 type 1 diabetics (52.60%) diagnosed in their pubertal period (according to the WHO guideline) who were over 13 years old during this study. All the medical records of the participants were revised for the following: status of the diabetic disease, biochemical parameters, other associated diseases and complications. Inclusion criteria were defined as: (1) type 1 diabetic patient aged between (13-65 years), (2) performed a proper full eye examination by direct ophthalmoscopy, (3) underwent routine examinations at the Diabetes Center at least one time a year, (4) free from any cardiovascular disease. On this basis, according to retinal function, patients with retinal dysfunction were included in the DR group, and those with normal retinal function were included in the without DR group. Exclusion criteria: (1) history of cardiovascular disease or taking cardiovascular-related drugs, (2) missing medical record on the disease status, (3) incomplete clinical data, (4) missing informed consent.

2.2. Study protocol

2.2.1. Anthropometric parameters

For all patients, the anthropometric measures including body height, weight, waist circumference and body mass index (BMI) were taken from the patient's medical record. BMI was calculated as weight (kg)/Height^2 (m), and the patients were classified into the following categories: underweight (BMIs of <18.5 kg/m^2), normal (18.5–24.9 kg/m^2), overweight (25–29.9 kg/m^2), and obese (BMIs ≥30 kg/m^2).

2.2.2. Blood pressure

A sphygmomanometer was used to measure blood pressure in the supine position, followed by a standing measurement (after a few minutes). A systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) of 90 mmHg or more are considered hypertension.

2.2.3. Hematological parameters

The latest biochemical measurement including fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), Hemoglobin (Hb), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), urea, urinary albumin excretion rate (UAER), serum creatinine, and lipid parameters, namely high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), total cholesterol (TC), and triglycerides (TG), were available on the patients' medical records.

2.2.4. Complication assessment

The presence and severity of DR were assessed by retinal photography using a wide-angle (45°) mydriatic camera (Aldington *et al.*, 1995), and the eye with the critical retinal condition including prior photocoagulation or surgical approach was used for DR staging (absent, mild, moderate, or severe non-proliferative, proliferative) according to the Global DR Project Group criteria (Wilkinson *et al.*, 2003). For additional classification, patients with a non-proliferative, mild, or moderate stage were categorized as nonadvanced DR while those with severe non-proliferative, proliferative DR, or blindness were assembled into the advanced, sight-threatening DR category. Furthermore, lipid ratios (TC/HDL, LDL/HDL, and TG/HDL) were measured as indicators of atherogenic risk.

2.3. Ethical approval

The Ethics Committee of Diabetic Center granted approval AAU-3/2019 of this research and since its retrospective research, ethical approval was acquired from the center in which the research was conducted.

2.4. Statistical analysis

Data are shown as mean ± SD with its respective 95% CI for continuous variables, whereas percentages (%) with its relative frequencies for categorical variables. The differences between groups with and without DR were analyzed by the Chi-square test for qualitative variables, and the Student *t*-test was used for quantitative variables. After adjusting for quartiles of lipid ratios, multivariate logistic regression analysis was utilized to measure odds ratios (OR) and 95% CI for lipid ratios to examine the correlation between DR and atherosclerotic disease. Receiver operator characteristics (ROC) curves were applied to identify the predictive values of lipid ratios for atherosclerosis. A *p*-value of 0.05 or less ($p \leq 0.05$) was maintained as statistically significant. SPSS software package (SPSS 22.0; IBM Corporation; Chicago, IL, USA. August 2013) was employed for statistical analyses of data.

3. Results

The baseline characteristics of the enrolled participants are summarized in Table 1. A total of 293 type 1 diabetics (52.60% males and 47.40% females) were included in this research. Purposely, participants were segregated into two groups according to the existence of DR. Of the 293 diabetics, 94 (32.10%) of them had DR. The mean age of the patients was 28.26±10.52 years, whereas the mean of diabetes duration was 10.15±9.06 years. The mean age of DR patients was statistically greater than in those without DR (34.76±11.30 years *vs.* 25.19±8.59 years, $p<10^{-3}$; respectively). Likewise, the mean duration of T1D was statistically greater among those who had DR (17.21±8.74 years *vs.* 6.82±7.10 years, $p<10^{-3}$; respectively) (Table 2). The most affected age group was the "30-39 years" (36.20%). Conversely, the least affected age group was the "≥ 60 years". In addition, smoking history was strongly correlated with the occurrence of DR (23.40%, p=0.02) while there were no statistical differences between the various weight classes (Table 1).

In our study, the most commonly known complications in the two groups were low visual acuity (33.80%), followed by Anemia (28.30%). However, Ketosis on diabetes (60.60%, $p=<10^{-3}$), diabetic foot (37.20%, $p=<10^{-3}$), hypertension (28.70%, $p=<10^{-3}$), diabetic nephropathy (26.60%, $p=<10^{-3}$), and dyslipidemia (6.40%, $p=10^{-3}$) were all significantly higher in DR patients (Table 1).

© 2022 Jordan Journal of Biological Sciences. All rights reserved - Volume 15, Number 3

Table 1. Basic characteristics of the participants

Variables	All Patients, n=293 Number (%)	Without DR, n=199 Number (%)	With DR, n=94 Number (%)	*p*-value
Gender				
Male	154 (52.60)	101 (50.80)	53 (56.40)	0.369
Female	139 (47.40)	98 (49.20)	41 (43.60)	
Age groups, years				
[13-19]	68 (23.20)	62 (31.20)	6 (6.40)	
[20-29]	110 (37.60)	83 (41.70)	27 (28.70)	
[30-39]	73 (24.90)	39 (19.60)	34 (36.20)	$<10^{-3}$*
[40-49]	28 (9.60)	14 (7.00)	14 (14.90)	
[50-59]	13 (4.40)	1 (0.50)	12 (12.90)	
≥ 60	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (1.10)	
Smoking history				
Male	48 (16.40)	26 (13.10)	22 (23.40)	0.02*
Female	--	--	--	--
Prevalence of weight categories,				
Underweight, BMI <18.5 Kg/m²	84 (28.70)	63 (31.60)	21 (22.30)	
Normal weight, BMI=18.5–24.9Kg/m²	166 (56.70)	112 (56.30)	54 (57.50)	0.06
Overweight, BMI=25.0–29.9Kg/m²	30 (10.20)	18 (9.00)	12 (12.80)	
Obesity, BMI ≥30 Kg/m²	13 (4.40)	6 (3.00)	7 (7.40)	
Other associated complications				
Low visual acuity	99 (33.80)	15 (7.50)	84 (89.40)	$<10^{-3}$*
Diabetic nephropathy	25 (8.50)	0 (0.00)	25 (26.60)	$<10^{-3}$*
Hypertension	29 (9.90)	2 (1.00)	27 (28.70)	$<10^{-3}$*
Hypothyroidism	20 (6.80)	11 (5.50)	9 (9.60)	0.20
Hyperthyroidism	4 (1.40)	2 (1.00)	2 (2.10)	0.44
Anemia	83 (28.30)	47 (23.60)	36 (38.30)	0.009*
Dyslipidemia	6 (2.00)	0 (0.00)	6 (6.40)	$<10^{-3}$*
Diabetic foot	44 (15.00)	9 (4.50)	35 (37.20)	$<10^{-3}$*
Ketosis on diabetes	79 (27.00)	22 (11.10)	57 (60.60)	$<10^{-3}$*
Symptoms and signs				
Weight loss	159 (54.30)	123 (61.80)	36 (38.30)	$<10^{-3}$*
Polyuria-Polydipsia	273 (93.20)	190 (95.50)	83 (88.30)	0.02*
Asthenia	117 (39.90)	89 (44.70)	28 (29.80)	0.07
Overeating	153 (52.20)	101 (50.70)	52 (55.30)	0.14

(*) percentages were compared with Chi-square test, p≤0.05 was considered as significant; DR: Diabetic retinopathy; BMI: body mass index.

Table 2: Comparison of clinical characteristics between patients with and without diabetic retinopathy

Variables	All Patients, n=293		Without DR , n=199		With DR , n=94		p-value
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95%CI	
Mean age (years)	28.26 ± 10.52	27.05-29.47	25.19 ± 8.59	23.99-6.39	34.76 ± 11.30	32.44-37.07	$<10^{-3}$*
Diabetes duration (years)	10.15 ± 9.06	9.11-11.20	6.82 ± 7.10	5.82-7.81	17.21 ± 8.74	15.42-19.00	$<10^{-3}$*
Age at 1st diagnosis (years)	18.17 ± 8.59	17.19-19.16	18.46 ± 8.39	17.29-9.64	17.56 ± 9.02	15.72-19.41	0.40
Body height (m)	1.68 ± 0.08	1.67-1.69	1.68 ± 0.09	1.67-1.69	1.67 ± 0.08	1.66-1.69	0.67
Body weight (Kg)	58.94 ± 11.23	57.65-60.24	58.06 ±10.76	56.55-9.56	60.88 ± 12.02	58.38-63.39	0.04*
BMI (Kg/m²)	20.82 ± 3.71	20.39-21.25	20.50 ± 3.66	19.98-1.01	21.54 ± 3.75	20.76-22.32	0.02*
Waist circumference (cm)	80.66 ± 9.70	78.62-82.69	79.02 ± 9.36	76.68-1.36	84.69 ± 9.52	80.85-88.54	0.01*
SBP (mmHg)	112.8 ± 12.9	111.4-114.3	110.1 ± 11.0	108.76-111.6	118.7 ± 14.7	115.7-121.7	$<10^{-3}$*
DBP (mmHg)	66.7 ± 8.7	65.7-67.7	65.5 ± 7.7	64.4-66.6	69.4 ± 10.0	67.3-71.4	$<10^{-3}$*
Fasting plasma glucose g/L)	2.98 ± 0.92	2.88-3.09	2.87 ± 0.86	2.75-2.99	3.23 ± 1.00	3.02-3.43	0.002*
HbA1c (%)	9.63 ± 2.11	9.38-9.87	9.25 ± 1.95	8.97-9.52	10.45 ± 2.24	9.98-10.92	$<10^{-3}$*
Hb (g/L)	12.63 ± 2.01	12.37-12.90	13.01 ± 1.88	12.71-3.31	11.80 ± 2.03	11.31-12.28	$<10^{-3}$*
hs CRP (mg/L)	35.73 ± 50.18	18.99-52.46	7.99 ± 6.38	4.13-11.84	50.75 ± 57.01	26.68-74.83	0.01*
Total cholesterol (g/L)	1.57 ± 0.36	1.53-1.61	1.56 ± 0.35	1.51-1.61	1.58 ± 0.38	1.50-1.66	0.73
HDL-c (g/L)	0.42 ± 0.11	0.41-0.43	0.43 ± 0.10	0.42-0.45	0.40 ± 0.11	0.38-0.43	0.02*
LDL-c (g/L)	0.90 ± 0.28	0.86-0.93	0.90 ± 0.28	0.86-0.94	0.89 ± 0.29	0.83-0.95	0.84
Triglycerides (g/L)	0.95 ± 0.57	0.88-1.02	0.91 ± 0.52	0.84-0.99	1.03 ± 0.67	0.89-1.17	0.12
TC/HDL-c	3.88 ± 1.17	3.74-4.02	3.75 ± 1.09	3.60-3.91	4.15 ± 1.30	3.88-4.41	0.008*
LDL/HDL-c	2.25 ± 0.90	2.15-2.36	2.20 ± 0.90	2.07-2.32	2.37 ± 0.91	2.18-2.56	0.13
TG/HDL-c	2.48 ± 1.88	2.26-2.69	2.31 ± 1.71	2.07-2.55	2.82 ± 2.17	2.38-3.27	0.03*
Creatinine (mg/L)	11.65 ± 11.50	9.73-13.57	7.32 ± 1.76	6.92-7.72	16.95 ± 15.52	13.04-20.86	$<10^{-3}$*
Urea (g/L)	0.38 ± 0.33	0.32-0.44	0.23 ± 0.07	0.21-0.25	0.56 ± 0.43	0.45-0.67	$<10^{-3}$*
UAER (mg/24h)	130.69±371.75	70.92-90.47	7.71 ± 6.16	6.31-9.11	258.66±501.38	142.50-74.82	$<10^{-3}$*

(*) means were compared with independent sample Student's t-test, a $p<0.05$was considered as significant; DR: Diabetic retinopathy; SD: standard deviation; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated hemoglobin; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Hb: Hemoglobin; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; TC: total cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; UAER: Urinary albumin excretion rate.

The clinic characteristics and laboratory indexes are described in Table 2. Regarding the anthropometric measurements on admission, significant differences were highlighted in body weight (p=0.04), waist circumference (p=<0.01) and BMI (p=<0.02), whereas there was no significant difference in body height. Furthermore, in respect to blood pressure, significant differences were revealed in diabetics who developed DR (SBP, p=$<10^{-3}$; DBP, p=$<10^{-3}$) (Table 2).

Remarkably, fasting plasma glucose and HbA1c levels were statistically increased in DR patients (p=<0.002, p=$<10^{-3}$; respectively). A significant difference was maintained in terms of hemoglobin (p=$<10^{-3}$). Concerning renal function, patients who developed DR had higher plasma values of creatinine and urea and microalbuminuria (16.95±15.52 mg/L, p=$<10^{-3}$; 0.56±0.43 g/L, p=$<10^{-3}$; and 258.66±501.38 mg/24h, p=$<10^{-3}$; respectively).

Interestingly, hs-CRP was significantly increased in DR patients (patients with DR: 50.75±57.01 mg/L *vs.* patients without DR: 7.99±6.38 mg/L, p=0.01; respectively).

In terms of lipid values, as described in Table 2, HDL-c values statistically differed among the two groups (p=<0.02). Moreover, it was revealed that lipid ratios (TC/HDL-c and TG/HDL-c) were statistically higher in the DR group (p=0.008, p=0.008).

The multivariate regression was utilized to identify independent determinants of atherosclerosis according to lipid ratios quartiles. The results showed that the 4th quartile (OR= 2.15 [1.08-4.27]; p=<0.02) of TC/HDL ratio was statistically greater in DR patients as shown in Table 3. Likewise, the 4th quartile of TG/HDL ratio was significantly greater in DR group (OR= 2.06 [1.03-4.13]; p=0.03). ROC curve for lipid ratios showed strong discriminatory power for detecting atherosclerotic disease. TC/HDL ratio was a strong indicator with an optimal cut-off level of ≥ 4.0 (sensitivity of 66.0%, specificity of 64.8%, positive predictive value "PPV" of 64.5%, and negative predictive value "NPV" of 58.7% with a diagnostic accuracy of 0.653). On the other hand, TG/HDL ratio was a moderate indicator for atherosclerotic disease. The optimal cut-off level was ≥ 3.0 (sensitivity of 65.5%, specificity of 62.3%, PPV of 72.0%, and NPV of 62.7% with a diagnostic accuracy of 0.619) (Figure 1B, 1D).

As displayed in Figure 2A-2F, In contrast to females who developed DR, when comparing all lipid parameters (lipid ratios, and conventional lipid parameters) between the two genders, superior values were found in male patients with DR.

© 2022 Jordan Journal of Biological Sciences. All rights reserved - Volume 15, Number 3

Table 3: Crude "Odds Ratio" of blood lipid ratios quartiles associated with diabetic retinopathy presence

Variables	Without DR, n=199 Number (%)	With DR, n=94 Number (%)	Odds ratio (95% CI OR)	p-value
TC/HDL ratio				
1st quartile (1.56-3.01)	52 (26.1)	21 (22.3)	Reference	---
2nd quartile (3.02-3.69)	56 (28.1)	17 (18.1)	0.75 [0.35-1.58]	0.45
3rd quartile (3.70-4.56)	52 (26.1)	22 (23.4)	1.04 [0.51-2.13]	0.89
4th quartile (4.57-8.10)	39 (19.6)	34 (36.2)	2.15 [1.08-4.27]	0.02*
LDL/HDL ratio				
1st quartile (0.35-1.53)	54 (27.1)	20 (21.3)	Reference	---
2nd quartile (1.54-2.12)	55 (27.6)	18 (19.1)	0.88 [0.42-1.85]	0.74
3rd quartile (2.13-2.75)	46 (23.1)	27 (28.7)	1.58 [0.78-3.18]	0.19
4th quartile (2.76-5.93)	44 (22.1)	29 (30.9)	1.78 [0.88-3.56]	0.10
TG/HDL ratio				
1st quartile (0.22-1.28)	53 (26.6)	20 (21.3)	Reference	---
2nd quartile (1.29-1.97)	56 (28.1)	17 (18.1)	0.80 [0.38-1.69]	0.56
3rd quartile (1.98-2.98)	49 (24.6)	25 (26.6)	1.35 [0.66-2.73]	0.40
4th quartile (2.99-8.10)	41 (20.6)	32 (34.0)	2.06 [1.03-4.13]	0.03*

(*) multivariate logistic regression significant at p = 0.05; DR: Diabetic retinopathy; CI, confidence interval; OR, Odd ratio; TC: total cholesterol (g/L); LDL: low-density lipoprotein cholesterol (g/L); HDL: high-density lipoprotein cholesterol (g/L); TG: triglycerides (g/L).

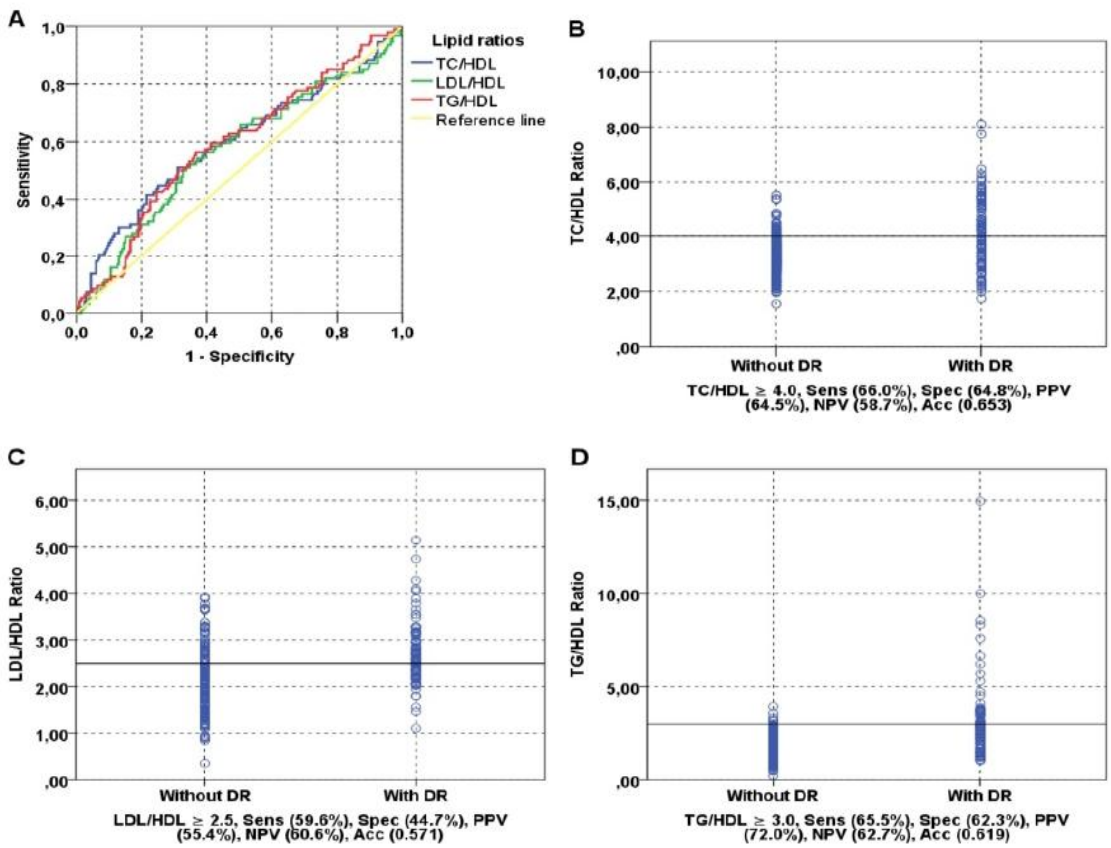


Figure 1. Receiver operating characteristic curve to define the best cut-off lipid ratios to detect atherosclerosis

DR: Diabetic retinopathy; Sens: Sensitivity; Spec: Specificity; PPV: Negative Predictive Value; NPV: Positive Predictive Value; Acc: Accuracy; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides

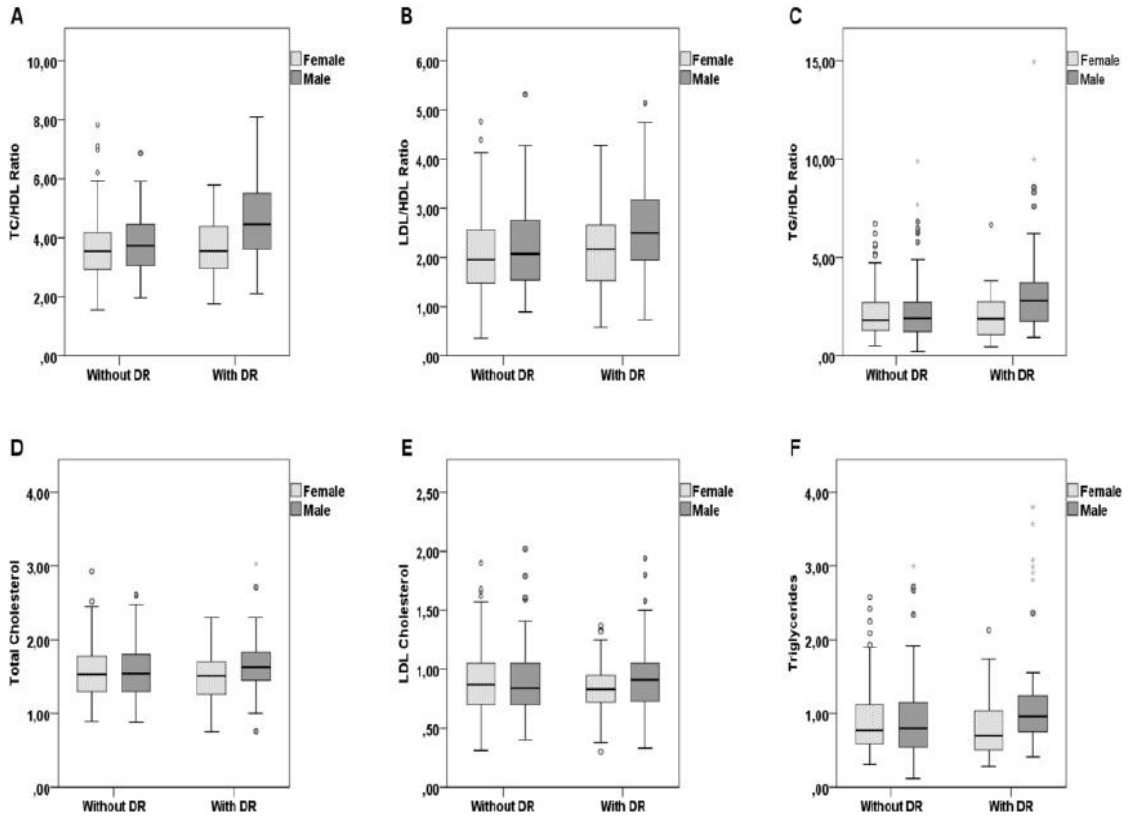


Figure 2. Comparison of lipid ratios levels between patients with and without diabetic retinopathy according to their gender

DR: Diabetic retinopathy; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides

4. Discussion

The current study assessed the potential role of biological and clinical features in diabetics with and without DR in order to establish the factors related with the existence of DR in this population. Surprisingly, in addition to several well-known CV risk factors, this study supports the idea that microvascular disease such as DR may promote the formation of the atherosclerotic plaques in type 1 diabetics. Thus, we examine the link between DR and atherosclerosis by comparing two groups of diabetics based on the existence of DR (patients with and without DR). We revealed that the distribution of diabetics by gender was inequitable, emphasizing a clear male preponderance over females (52.60% - 47.40%) with a sex ratio of 1.10. Compared to patients who developed DR, the proportion of men was higher than that of women among type 1 diabetics. A prospective study conducted by Rajalakshmi *et al*., (2014), demonstrated that 80 patients with T1D had DR; of those, 48 (60.0%) were men, whereas, in the Araszkiewicz's study group, 39 (44.8%) had DR; of those, 22 (56.4%) were men (Araszkiewicz *et al*., 2011). Our findings showed significant effects of age and duration of diabetes on the presence of DR. The findings concord with Matuszewski *et al.* who found that aged patients (≥ 30 years) with long-lasting diabetes (≥ 15 years) had higher risk to develop more severe DR (Matuszewski *et al*., 2020). The results are also consistent with previous studies in the literature (Carbonell *et al*., 2018; Rajalakshmi *et al*., 2014; Araszkiewicz *et al*., 2011).

In addition, our study also indicates that tobacco strongly advanced the progression of DR. A similar conclusion was found by Uruska *et al.,* (2014) regarding patients with T1D. Other authors also established a causal link between smoking and the incidence of DR (Matuszewski *et al*., 2020; Campagna *et al*., 2019). Interestingly, body corpulence elevated the probability of DR in our study population. Authors studied the impact of BMI on the development of DR and concluded that DR is associated to BMI only in its correlation with HbA1c, cholesterol concentration and hypertension (Carbonell *et al*., 2018; Kaštelan *et al.*, 2014). Price *et al.,* (2014) hypothesized that obesity in subject with T1D may lead to the progression of DR and macrovascular complications. Our findings have shown strong and consistent correlations between diabetic nephropathy and DR. Statistically significant associations were highlighted in the Renin-Angiotensin-System investigation between DR and preclinical diabetic nephropathy in patients T1D (Klein *et al.,* 2005). Same observations were made by Kaštelan *et al.* (2014). In our study, hypertension was identified in 29 patients, and 27 (28.70%) of them have developed DR. Our results are in agreement with the previous conclusions which indicate that the prevalence of resistant hypertension escalates with advanced retinopathy and define hypertension as the most significant risk factor for DR (Carbonell *et al*., 2018; Rajalakshmi *et al*., 2014; Araszkiewicz *et al*., 2011; Kaštelan *et al.,* 2014). Notably, our study revealed an association of an increased prevalence of DR with low hemoglobin levels in patients with T1D. Our results are in line with the conclusions

Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL and Azevedo MJ. 2011. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.*, **34**:1238–1244.

Li Y, Yu Y and VanderBeek BL. 2020. Anaemia and the risk of progression from non-proliferative diabetic retinopathy to vision threatening diabetic retinopathy. *EYE.*, **34**:934–941.

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A and Wedel H. 2014. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med.*, **371**:1972–1982.

Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS and Chalmers J. 2012. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med.*, **9**:e1001321.

Long AN and Dagogo-Jack S. 2011. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich).*, **13**:244-251.

Martin SLA, Hoffman WH, Marcus DM, Passmore GG and Dalton RR. 2005. Retinal vascular integrity following correction of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *J Diabetes Complications.*, **19**:233–237.

Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska MM, Szychlińska M and Bandurska-Stankiewicz E. 2020. Differences in Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina.*, **56**:177.

Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, Santos DC, Pizarro MH and Barros BSV. 2019. Diabetic retinopathy may indicate an increased risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes-A nested case-control study in Brazil. *Front Endocrinol.*, **10**:689.

Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE and Schaumberg DA. 2003. Serum Lipid Levels and Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **44**:3099.

Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE and Schaumberg DA. 2004. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes.*, **53**:2883–2892.

Ozawa GY, Bearse MA Jr and Adams AJ. 2015. Male-female differences in diabetic retinopathy?. *Curr Eye Res.*, **40**:234–246.

Price SA, Gorelik A, Fourlanos S, Colman PG and Wentworth JM. 2014. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract.*, **8**:178–182.

Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R and Anjana RM. 2014. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.*, **28**:291-297.

Rema M, Mohan V, Deepa R and Ravikumar R. 2004. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care.*, **27**:1962-1967.

Swärd P, Tofik R, Bakoush O, Torffvit O, Nilsson PM and Christensson A. 2020. Patterns of urinary albumin and IgM associate with markers of vascular ageing in young to middle-aged individuals in the Malmö offspring study. *BMC Cardiovasc Disord.*, **20**:1-9.

Uruska A, Araszkiewicz A, Uruski P and Zozulinska-Ziolkiewicz D. 2014. Higher risk of microvascular complications in smokers with type 1 diabetes despite intensive insulin therapy. *Microvasc Res.*, **92**:79–84.

Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD and Davis M. 2003. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.*, **110**:1677–1682

5.1.5.1 Méthodologie

La rétinopathie diabétique (RD) et les changements athérosclérotiques précoces chez les diabétiques de type 1 sont corrélés. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive comparative, d'un protocole rétrospectif en évaluant le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques à partir d'une comparaison de deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction d'une atteinte de RD, répartis dans les deux groupes suivants: patients avec RD et patients sans RD. Nous avons inclus tous les cas qui avaient un examen de fond d'œil complet dont l'âge est supérieur ou égale à 13 ans et qui ont consulté la maison du diabétique de Sidi-Bel-Abbès durant la période comprise entre Janvier 2015 et Décembre 2019 (4 ans). La RD a été classée selon les données cliniques, biologiques et de suivi. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été appliquée pour définir les meilleurs seuils des ratios lipidiques pour détecter le risque d'athérosclérose.

5.1.5.2 Résultats

- La présente étude a été réalisée avec la participation de 293 patients atteints de DT1 confirmé âgés de 13 à 74 ans, répartis dans les deux groupes suivants: 199 patients sans RD *vs* 94 patients avec RD ;
- Une prédominance masculine (52,60%) avec un sex-ratio H/F de 1,10 a été enregistrée ;
- L'âge moyen de notre population est de 28,26 ± 10,52 ans et la durée du diabète est de 10,15 ± 9,06 ans ;
- Les patients fumeurs atteints de RD étaient plus nombreux par rapport aux patients sans RD (23,40% *vs* 13,10%, p= 0,02, respectivement) ;
- La prévalence de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients atteints de RD par rapport aux patients sans RD (28,70% *vs* 1,00%, p= $<10^{-3}$, respectivement) ;
- La prévalence de la RD était de 32,1% ;
- Par rapport aux patients sans RD, les patients atteints de RD avaient des taux de HbA1c plus élevés (9.25±1.95% *vs* 10.45±2.24%, p= $<10^{-3}$, respectivement) ;
- Les patients atteints de RD avaient des taux de PCR plus élevés par rapport aux patients sans RD (50,75±57,01 mg/L *vs* 7,99±6,38 mg/L, p= 0,01, respectivement);
- Le ratio CT/HDL était un indicateur fort de la maladie athéroscléreuse (sensibilité de 66,0 %, spécificité de 64,8 % et précision diagnostique de 0,653) ;

- La régression multivariée a montré que le 4ème quartile (OR= 2,15 [1,08-4,27] ; *p*=<0,02) du ratio CT/HDL était nettement supérieur chez les patients avec RD. De même, le quatrième quartile du ratio TG/HDL était significativement plus élevé chez les patients atteints de RD (OR= 2,06 [1,03-4,13] ; *p*=0,03) ;
- Contrairement aux femmes qui ont développé une RD, les ratios lipidiques et les profils lipidiques étaient significativement plus élevés chez les hommes.

5.1.6 Description de l'étude 6

Peripheral atherosclerotic profile in type 1 diabetic patients: lipid ratios as a predictive marker of asymptomatic patients

Profil athéroscléreux périphérique chez les patients diabétiques de type 1 : les rapports lipidiques comme marqueur prédictif des patients asymptomatiques

Hamri, W. H., Diaf, M., & Harir, N. (2022). Peripheral atherosclerotic profile in type 1 diabetic patients: lipid ratios as a predictive marker of asymptomatic patients. Siriraj Medical Journal, 74(12), 874-882.

Peripheral Atherosclerotic Profile in Type 1 Diabetic Patients: Lipid Ratios as a Predictive Marker of Asymptomatic Patients

Walid Hassene HAMRI*,, Ph.D., Mustapha DIAF*, AP., Noria HARIR*,****

**Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria, **Laboratory of Molecular Microbiology Proteomics and Health, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria.*

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between Lipid ratios and asymptomatic peripheral artery disease (aPAD) in type 1 diabetic patients.

Materials and Methods: This cross-sectional study was performed among 223 diabetics. Patients were segregated with aPAD when their ankle-brachial index (ABI) was abnormal (ABI ≤ 0.90, or ABI > 1.20). Patients were segregated into the following groups (patients with normal ABI vs. patients with arterial stiffness). The association between lipid ratios and aPAD was analyzed using multivariate logistic regression analysis and the receiver operator characteristic curve.

Results: Our study reported a slight preponderance of females (108 males vs. 115 females), with a mean age of 30.70±9.69 years and a diabetes duration of 11.13±8.95 years. The prevalence of arterial stiffness was 38.11%. TC/HDL-C ratio was a significant predictor for atherosclerosis with a sensitivity of 77.3%, specificity of 62.5%, and diagnostic accuracy of 0.758%. The results revealed that the 4th quartile (odds ratio [OR]=12.52 [5.06-31.00], p=<0.001) of TC/HDL-C ratio was statistically higher in patients with arterial stiffness. Similarly, the last quartiles of LDL-C/HDL-C and TG/HDL-C ratio were higher in the arterial stiffness group (OR=3.70 [1.68-8.11], p=0.001; OR=4.74 [2.12-10.59], p=<0.001; respectively). In the arterial stiffness group, non-traditional lipid values were significantly higher in males compared to females.

Conclusion: Lipid ratios are correlated with aPAD in type 1 diabetic patients, and should thus be assessed in clinical decision-making and risk stratification on atherosclerotic cardiovascular disease.

Keywords: Ankle-brachial index; asymptomatic peripheral artery disease; atherosclerosis; lipid ratios. (Siriraj Med J 2022; 74: 874-882)

INTRODUCTION

Patients with type 1 diabetes (T1D) are highly predisposed to develop early atherosclerosis.[1] Asymptomatic peripheral artery disease (aPAD) is frequent in diabetics.[2] It is usually caused by atherosclerosis, in which an atherosclerotic plaque produces arterial stenosis or occlusion. As a consequence, blood flow to the affected limb is reduced. The majority of subjects are asymptomatic, although many suffer from occasional claudicating.[3] Diabetes-related peripheral neuropathy has a reported prevalence ranging from 15% to 86%,[4] with painful diabetic neuropathy described in around 26% of diabetic patients.[5] People with aPAD have a higher risk of diabetic foot amputation, myocardial ischaemia, and stroke, as well as

Corresponding author: Mustapha DIAF
E-mail: diafmustapha@gmail.com
Received 7 July 2022 Revised 13 November 2022 Accepted 13 November 2022
ORCID ID:http://orcid.org/0000-0001-6065-6659
http://dx.doi.org/10.33192/Smj.2022.102

All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

mortality.[6] According to recent data, aPAD affects more than 200 million individuals globally.[7] Although current guidelines for screening of aPAD vary significantly,[8] the ankle-brachial index (ABI) as a routine examination to identify aPAD is highly recommended. Type 1 diabetic patients aged over forty have an aPAD prevalence of 20%, which rises to 29% over the age of fifty.[9]

Additionally, the clinical characteristics of aPAD in diabetic people differ from those reported in the general population, resulting in a worse prognosis.[10] Thus, an early detection is essential for diabetic patients, since aPAD is a significant risk factor for amputation, and is directly linked to cardiovascular diseases (CVDs).[11] Arterial stiffness, which may be regarded as a sign of subclinical atherosclerotic disease,[12] is an important parameter to study since it reflects CVD and mortality in diabetics and may serve as a valuable marker to prevent future vascular complications.[13]

Dyslipidemia is considered a risk factor for aPAD.[14] Conventional lipid measures, such as abnormal values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), are prevalent risk factors for aPAD.[15] Specifically, numerous studies have highlighted that atherosclerosis develops and progresses under conditions of abnormal lipid values in diabetes. A high triglyceride (TG)/HDL-C ratio may be a favorable indicator of CVD.[17,18] Similarly, the total cholesterol (TC)/HDL-C ratio has also been linked to an increased risk of CVD.[19,20] The connection between the LDL-C/HDL-C ratio and aPAD has been well-established,[21] indicating that the LDL-C/HDL-C ratio was also a stronger marker for major CVD in a prospective observational study.[22]

As a result, identifying atherosclerotic risk factors in patients with T1D will ameliorate diabetes-based screening and preventive strategies in diabetics at higher risk for vascular complications. To that end, in this study, we sought to investigate the prevalence of arterial stiffness among diabetics in order to determine whether there is a link between aPAD and CVD, mainly subclinical atherosclerosis by evaluating lipid ratios in patients with T1D, as similar studies are currently scarce.

MATERIALS AND METHODS

Study design and sampling

The research was designed as a cross-sectional retrospective study that collected data from March 1, 2016, to February 2, 2020, on type 1 diabetic patients admitted to the Endocrinology Unit from an Academic Hospital in Sidi-Bel-Abbes, northwestern Algeria. The study was performed among 370 patients with T1D diagnosed in their pubertal phase (according to the WHO criteria). All the participants' files were revised for the following: medical history, other associated diseases, and complications such as diabetic retinopathy, neuropathy, and nephropathy.

The study included 223 patients with T1D who were above the age of 18, admitted to the hospital, and had no history of CVD. A total of 147 patients were excluded because they were younger than 18, lacked medical data, with missed informed consent (Fig 1).

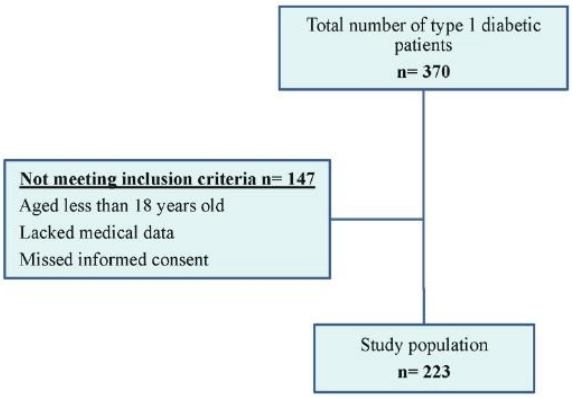


Fig 1. Flow chart of the study population

Data collection

All patients had a full anthropometric evaluation, which comprised height, weight, body mass index (BMI), and waist circumference measures. A sphygmomanometer was used to measure blood pressure in the supine position, followed by a second measurement (after a few minutes) in a standing position. Hypertension was defined as systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg or higher and diastolic blood pressure (DBP) of 90 mmHg or higher. Fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), urea, serum creatinine, urinary albumin excretion rate (UAER), and serum lipids (TC, HDL-C, LDL-C, and TG), as well as thyroid-stimulating hormone (TSH), were all collected from patients' medical records. Two noninvasive tests were used to assess the prevalence of aPAD (pulse examination, and ABI). Lower limbs were assessed for symptoms of aPAD, and peripheral pulses were measured at both dorsalis pedis and tibialis posterior arteries.[23] ABI was calculated using the lowest ankle SBP for each leg divided by the maximum brachial SBP to increase the positive test rate in a screening population.[24] ABI measurements were conducted using the Minidop ES 8 Mhz sonographic device.[25]

Normal (ABI = 0.91 to 1.20), decreased (ABI 0.90), and increased (ABI > 1.20) were the categories for ABI

results. This was considered to be comparable to arterial stiffness, using the following lipid ratios (TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, and TG/HDL-C) as markers of atherogenic risk. The presence of subclinical athérosclerosis was later evaluated in every patient.

Data management and analysis

Qualitative data were reported as percentages (%) and relative frequencies, and continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD) with associated 95 percent confidence intervals (95% CI). The Chi-square test was used for qualitative categorical factors and the Student *t*-test for quantitative data.

The association between ABI status and atherosclerosis, odds ratios (OR) and its 95% CI for lipid values were calculated utilizing the multivariate logistic regression analysis after adjusting across quartiles of lipid ratios. To establish the appropriate cut-off value and validity of lipid ratios, the receiver operator characteristic (ROC) curve was employed, and the area under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were computed. When the *p*-value was less than or equal to 0.05 ($p \leq 0.05$), statistically significant differences were maintained. SPSS software was used to compute and analyze all data (SPSS 22, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013).

Ethical considerations

Written informed consent was maintained from all patients. This retrospective study was approved by the Ethics Committee of Academic Hospital with approval number AAU-5/2022.

RESULTS

The general features of the participants are summerized in Table 1. Two hundred and twenty three type 1 diabetic patients (108 males and 115 females) were admitted to the Diabetes Unit. Patients were arbitrarily segregated into the following groups based on their ABI whether <0.91 or >1.20 for arterial stiffness. Of the 223 diabetic patients, 138 (61.88%) patients had normal ABI while 85 (38.12%) patients had arterial stiffness. The mean age was 30.70±9.69 years, and the mean of diabetes duration was 11.13±8.95 years. The average age of diabetics with arterial stiffness was statistically higher than those with normal ABI (38.76±8.85 years *vs*. 25.73±6.24 years, $p<0.001$). The mean of duration diabetes was statistically increased in the arterial stiffness group compared to normal ABI group (16.05±9.67 years *vs*. 8.10±6.94 years, $p<0.001$) (Table 2).

Clinical features of the diabetics are presented in Table 2. In terms of anthropometric measurements, there was a higher statistical difference in body weight between the two groups (60.08 ± 11.82 kg and 63.60 ± 8.56 kg for the patients with and without normal ABI, respectively, $p=0.01$). Similarly, significant differences were noted in BMI ($p=0.02$), and waist circumference ($p<0.001$), while there was no significant difference in body height. Furthermore, statistically higher SBP and DBP values were reported in the arterial stiffness group compared to the normal ABI type 1 diabetic patients ($p<0.001$) (Table 2).

Remarkably, unlike FBG values, there was a statistical difference in HbA1c values (normal ABI: 10.06±2.51%, arterial stiffness: 10.79±2.25 %, $p=0.03$) between both groups on admission. Concerning lipid values, as shown in Table 2 when the *t*-test was applied to the TC, triglycerides, and HDL-C for the two groups, *p*-value was statistically significant ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$; respectively). Moreover, all lipid ratios were statistically higher in diabetics with arterial stiffness ($p<0.001$).

To determine the optimal cut-off lipid ratios for detecting atherosclerosis, the ROC curve was used. The TC/HDL-C ratio was a reliable predictor of atherosclerosis. The best cut-off value was ≥ 4.0, with a sensitivity of 77.3%, specificity of 62.5%, a PPV of 71.2%, and a NPV of 53.6% with a diagnostic accuracy of 0.758 (Fig 2).

The multivariate regression between lipid ratio quartiles, as potent marker of atherosclerosis, revealed that the 4th quartile (OR=12.52[5.06-31.00]; $p<0.001$) of TC/HDL-C ratio was greater in the arterial stiffness group as indicated in Table 3. Likewise, in patients with arterial stiffness, the last quartile (4th) of the LDL-C/HDL-C, and the TG/HDL-C ratios were statistically higher (OR=3.70 [1.68-8.11], $p=0.001$; OR=4.74 [2.12-10.59], $p<0.001$; respectively).

As shown in Fig 3, all lipid ratios were significantly greater in men than females with arterial stiffness. Males with arterial stiffness had greater TC, LDL-C, and TG values as compared to females

DISCUSSION

Our study examined the clinical and biological characteristics in long-term patients with T1D with a broad range of ABI to discover the variables linked with the existence of aPAD in these patients and to assess whether the link of these findings with more established atherosclerosis could be validated. The gender distribution of diabetics revealed a slight preponderance of females (51.60%) over males (48.40%) with a sex-ratio of 0.93. In patients with arterial stiffness, the percentage of men was statistically higher than that of women (70.60 % *vs*.

TABLE 1. General characteristics of the type 1 diabetic patients.

Variables	All Patients n=223 Number (%)	Normal ABI n=138 Number (%)	Arterial Stiffness n=85 Number (%)	*P* value*
Gender, n (%)				<0.001*
Male	108 (48.40)	48 (34.80)	60 (70.60)	
Female	115 (51.60)	90 (65.20)	25 (29.40)	
Age groups, years				<0.001*
[18-29]	120 (53.80)	108 (78.20)	12 (14.10)	
[30-39]	65 (29.20)	23 (16.70)	42 (49.40)	
[40-49]	26 (11.70)	7 (5.10)	19 (22.40)	
[50-59]	11 (4.90)	0 (0.00)	11 (12.90)	
≥ 60	1 (0.40)	0 (0.00)	1 (1.20)	
Smoking history, n (%)				<0.001*
Male	39 (17.50)	12 (8.70)	27 (31.80)	
Female	--	--	--	
Prevalence of weight categories, n (%)				0.07
Underweight, BMI <18.5 Kg/m²	47 (21.10)	28 (20.30)	19 (22.40)	
Normal weight, BMI=18.5-25.0 Kg/m²	137 (61.40)	99 (71.70)	38 (44.70)	
Overweight, BMI=25.0-29.9 Kg/m²	29 (13.00)	9 (6.50)	20 (23.50)	
Obesity, BMI ≥30 Kg/m²	10 (4.50)	2 (1.50)	8 (9.40)	
Other associated diseases, n (%)				
Low visual acuity	65 (29.10)	29 (21.00)	36 (42.40)	0.001*
Diabetic retinopathy	41 (18.40)	17 (12.30)	24 (28.20)	0.02*
Diabetic nephropathy	19 (8.50)	2 (1.50)	17 (20.00)	<0.001*
Hypertension	28 (12.60)	5 (3.60)	23 (27.10)	<0.001*
Hypothyroidism	18 (8.10)	13 (9.40)	5 (5.90)	0.34
Anemia	66 (29.60)	42 (30.40)	24 (28.20)	0.72
Dyslipidemia	6 (2.70)	1 (0.70)	5 (5.90)	0.02*

(*) percentages were compared with Chi-square test, $p \leq 0.05$ was considered as significant.
Abbreviations: ABI; Ankle-Brachial Index, BMI; body mass index.

29.40 %, $p<0.001$). A cross-sectional study by Nattero-Chàvez et al[26] revealed that 92 patients with T1D had an abnormal ABI; of those, 59 (64.0%) were men, whereas, another study displayed that 73 patients with T1D had an arterial stiffness; of those, 48 (66.0%) were men.[26,27] Our research revealed a significant effect of age and diabetes duration on differences between ABI. The results are consistent with the literature where the most notable risk factors for arterial stiffness were age, and longer diabetes duration.[26-28] In this study, a significant difference between BMI in both groups was noted. These results are in accordance with reports from the literature showing that higher BMI values and obesity were significant risk factors for arterial stiffness.[26,27,29] Interestingly, retinopathy was reported to be linked with an increased prevalence of arterial stiffness, which was consistent with a prior retrospective study of diabetics.[30] In our research group, hypertension was diagnosed in 28 cases, and it was present in 23 (27.10 %) patients with arterial stiffness. Our results are consistent with prior research demonstrating that the

TABLE 2. Comparison of clinical features according to the absence or presence of arterial stiffness.

Variables	All patients n=223		Normal ABI n=138		Arterial stiffness n=85		*P* value*
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95%CI	
Mean age (years)	30.70 ± 9.69	29.42-31.98	25.73 ± 6.24	24.68-26.78	38.76 ± 8.85	36.86-40.67	<0.001*
Diabetes duration (years)	11.13 ± 8.95	9.95-12.31	8.10 ± 6.94	6.93-9.27	16.05 ± 9.67	13.96-18.14	<0.001*
Age at 1st diagnosis (years)	19.65 ± 7.98	18.60-20.71	17.67 ± 7.35	16.44-18.91	22.87 ± 7.96	21.15-24.59	<0.001*
Body height (m)	1.66 ± 0.07	1.65-1.67	1.66 ± 0.07	1.65-1.68	1.66 ± 0.08	1.64-1.67	0.46
Body weight (Kg)	61.42 ± 10.81	60.00-62.85	60.08 ± 11.82	58.09-62.07	63.60 ± 8.56	61.76-65.45	0.01*
BMI (Kg/m²)	22.12 ± 3.66	21.64-22.60	21.54 ± 4.07	20.85-22.22	23.06 ± 2.64	22.49-23.63	0.002*
Waist circumference (cm)	85.00 ± 9.41	82.98-87.02	80.26 ± 9.18	77.25-83.28	88.75 ± 7.84	86.47-91.03	<0.001*
SBP (mmHg)	113.1 ± 12.6	111.4-114.8	110.1 ± 10.6	108.3-111.9	117.9 ± 14.1	114.8-120.9	<0.001*
DBP (mmHg)	66.4 ± 8.32	65.3-67.5	65.6 ± 7.56	64.3-66.9	71.8 ± 8.31	69.8-74.9	<0.001*
FBG (g/l)	3.00 ± 1.21	2.84-3.15	2.89 ± 1.25	2.68-3.10	3.17 ± 1.11	2.93-3.41	0.09
HbA1c (%)	10.33 ± 2.44	10.00-10.67	10.06 ± 2.51	9.62-10.49	10.79 ± 2.25	10.29-11.30	0.03
Hemoglobin (g/l)	12.28 ± 1.67	12.04-12.52	10.95 ± 1.29	10.60-12.24	12.79 ± 1.92	12.38-13.21	<0.001*
Total cholesterol (g/l)	1.46 ± 0.33	1.42-1.50	1.38 ± 0.27	1.33-1.43	1.59 ± 0.37	1.51-1.67	<0.001*
HDL-C (g/l)	0.46 ± 0.11	0.44-0.47	0.48 ± 0.08	0.46-0.49	0.42 ± 0.13	0.39-0.45	<0.001*
LDL-C (g/l)	0.87 ± 0.24	0.84-0.91	0.86 ± 0.21	0.83-0.90	0.89 ± 0.27	0.83-0.95	0.38
Triglycerides (g/l)	0.94 ± 0.61	0.86-1.02	0.86 ± 0.54	0.77-0.96	1.07 ± 0.68	0.93-1.22	0.01*
TC/HDL-C	3.37 ± 1.18	3.21-3.53	2.93 ± 0.68	2.81-3.04	4.09 ± 1.45	3.77-4.40	<0.001*
LDL-C/HDL-C	2.01 ± 0.72	1.92-2.11	1.84 ± 0.54	1.75-1.93	2.29 ± 0.87	2.10-2.48	<0.001*
TG/HDL-C	2.26 ± 1.89	2.01-2.51	1.82 ± 1.01	1.65-1.99	2.98 ± 2.64	2.41-3.55	<0.001*
Creatinine (mg/l)	12.22 ± 12.35	9.87-14.58	8.18 ± 2.65	7.54-8.83	18.83 ± 8.02	13.14-24.51	<0.001*
Urea (g/l)	0.37 ± 0.30	0.31-0.43	0.26 ± 0.14	0.22-0.29	0.56 ± 0.39	0.43-0.68	<0.001*
UAER (mg/24h)	152.15 ± 60.27	87.31-226.59	28.51 ± 6.83	9.52-33.98	216.04-112.83	128.43-339.62	<0.001*
TSH (µIU/mL)	7.13 ± 4.54	2.67-12.46	3.57 ± 2.86	3.10-5.94	12.20 ± 6.57	5.06-22.48	<0.001*

(*) means were compared with independent sample Student's *t*-test, a $p<0.05$ was considered as significant.
Abbreviations: SD; standard deviation, CI; confidence interval, ABI; Ankle-Brachial Index, BMI; body mass index, FBG; Fasting blood glucose, HbA1c; glycosylated hemoglobin, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, TC; total cholesterol, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, TG; triglycerides, UAER; urinary albumin excretion rate, TSH; thyroid-stimulating hormone.

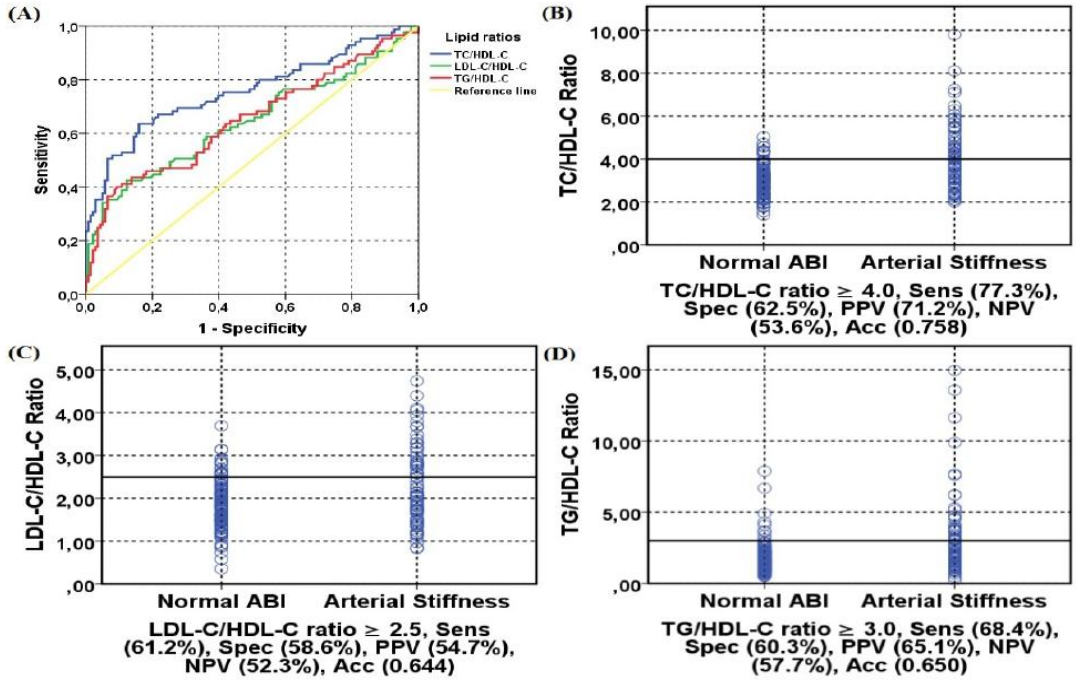


Fig 2. ROC curve to define the best cut-off lipid ratios to detect atherosclerosis.
Abbreviations: ABI; Ankle-Brachial Index, Sens; sensitivity, Spec; specificity, PPV; positive predictive value, NPV; negative predictive value, Acc; accuracy, TC; total cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, TG; triglycerides, ROC; receiver operating characteristics.

TABLE 3. Multivariate analysis of the relationship between lipid ratios quartiles and ABI status in type 1 diabetic patients.

Variables	Normal ABI n= 183 Number (%)	Arterial stiffness n= 85 Number (%)	Odds ratio (95% CI OR)	*P* value*
TC/HDL-C ratio				
1st quartile (1.39-2.55)	41 (29.7)	12 (14.1)	**Reference**	---
2nd quartile (2.56-3.10)	45 (32.6)	12 (14.1)	0.91 [0.36-2.25]	0.84
3rd quartile (3.11-3.91)	40 (29.0)	17 (20.0)	1.45 [0.61-3.42]	0.39
4th quartile (3.92-9.80)	12 (8.7)	44 (51.8)	12.52 [5.06-31.00]	<0.001*
LDL-C/HDL-C ratio				
1st quartile (0.35-1.48)	37 (26.8)	18 (21.2)	**Reference**	---
2nd quartile (1.49-1.92)	41 (29.7)	15 (17.6)	0.75 [0.33-1.70]	0.49
3rd quartile (1.93-2.43)	40 (29.0)	16 (18.8)	0.82 [0.36-1.84]	0.63
4th quartile (2.44-4.74)	20 (14.5)	36 (42.4)	3.70 [1.68-8.11]	0.001*
TG/HDL-C ratio				
1st quartile (0.22-1.26)	39 (28.3)	16 (18.8)	**Reference**	---
2nd quartile (1.27-1.79)	41 (29.7)	15 (17.6)	0.89 [0.38-2.04]	0.78
3rd quartile (1.80-2.46)	39 (28.3)	17 (20.0)	1.06 [0.47-2.39]	0.88
4th quartile (2.47-14.95)	19 (13.8)	37 (43.5)	4.74 [2.12-10.59]	<0.001*

(*) multivariate logistic regression significant at $p \leq 0.05$.
Abbreviations: CI; confidence interval, OR; Odd ratio, Q; quartiles, ABI; Ankle-Brachial Index, TC; total cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, TG; triglycerides.

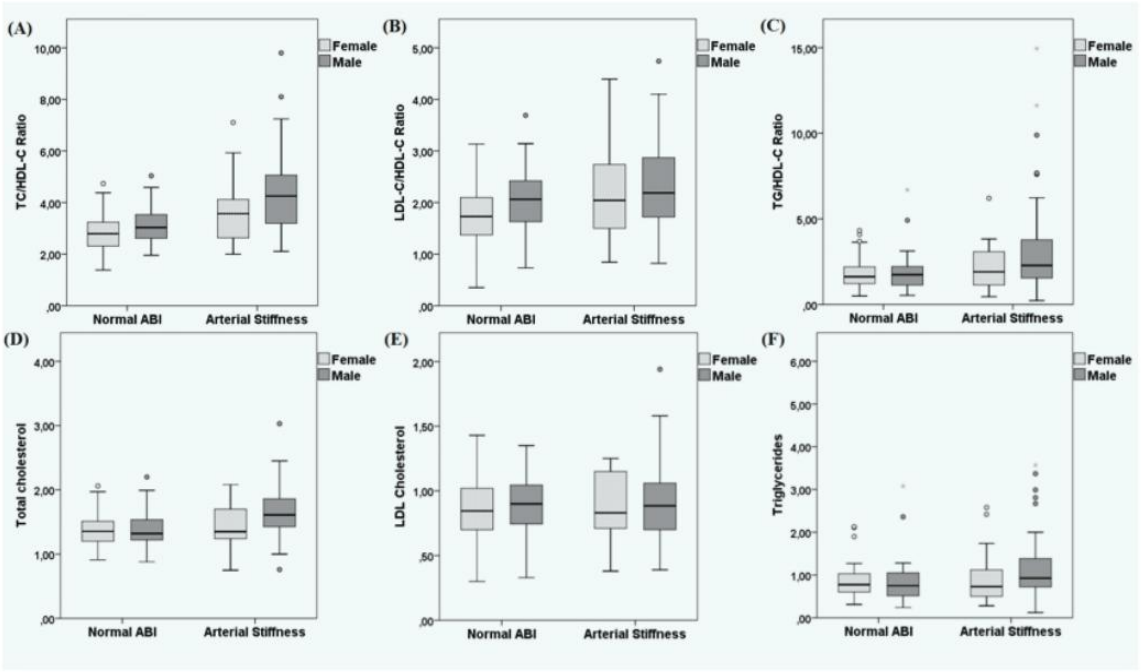


Fig 3. Comparison of lipid ratios levels between patients with and without arterial stiffness according to their gender
Abbreviations: ABI; Ankle-Brachial Index, TC; total cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, TG; triglycerides.

incidence of resistant hypertension rises with advanced aPAD and that hypertension is the greatest risk factor for arterial stiffness.[26-28,29]

Additionally, consistent with the literature review,[31] we discovered that the risk of arterial stiffness is impending in these subjects with each incremental increase in HbA1c. Similarly, Adler et al[32] reported that every 0.9% increase in HbA1c was correlated with a 29% increased risk of incident aPAD in diabetics.[32] Our findings demonstrated a significant increase in hemoglobin values among the arterial stiffness group. Comparable results regarding higher hemoglobin concentrations were independently associated with abnormal ABI in the general population, indicating that a rise in this level may be linked with higher risk of atherosclerosis.[33] We also found that diabetics with increased ABI had an atherogenic lipoprotein profile, defined by greater plasma levels of TC and TG concentrations, and reduced HDL-cholesterol levels, these findings are in consistent with the literature.[26,29,30,32] In addition, we also highlighted a higher values of UAER (≥ 30 mg/24h) in diabetics with arterial stiffness, which may have increased the reliability of the results. Zander et al[29] confirmed that in patients with microalbuminuria and macroalbuminuria, aPAD was observed significantly more often.[30] An significant finding of our investigation was the association between elevated ABI and serum TSH levels in patients with T1D. Our results echo those of Zhao et al[34] who concluded that higher serum TSH values may be a predictor of arterial stiffness.[34]

Considering the substantial link between ABI and increasing values of TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, and TG/HDL-C in this research, we may presume that increased ABI values in individuals with T1D may be indicative of increased CVD risk. Gender disparity is one of the most notable aspects of CVD. Multiple studies demonstrated the influence of gender differences on the prevalence of atherosclerosis risk factors.[35,36] In our study, male participants with higher ABI values had dyslipidaemia, and increased values of lipid ratios that indicate atherosclerosis and stroke. Several studies have analyzed the relationship between TC/HDL-C ratio and arterial stiffness; this ratio has a good discriminating potential for predicting various CVD pathologies such as coronary diseases.[19] Furthermore, a clinical study identified the TC/HDL-C ratio to be the main lipid, or inflammatory indicator for incident aPAD with relative risk of 3.8 [95% CI 1.6–8.5] for patients with the highest TC/HDL-C ratio quartile compared to those with the lowest quartile.[20] On the contrary, minimal evidence suggests an association between LDL-C and incident aPAD. Hence, an inconsistent correlation between LDL-C and aPAD has been established in the studies that have

assessed the values of this lipoprotein.[21] A cross-sectional study included 1911 aPAD patients (467 male *vs* 1444 female) with a mean age of 80 years, indicating that each 1 mg/dL increase in LDL-C was correlated with a 1.8% increased risk of aPAD.[37] Conversely, according to the Women's Health Study, there was no association between LDL-C and incidence aPAD.[38] Based on our findings, the association of the TG/HDL-C ratio with elevated ABI levels and aPAD was stronger in diabetics with arterial stiffness. Thus, TG/HDL-C ratio might be a positive predictor of CVD even in the earliest stages of abnormal lipid metabolism.[17] Moreover, previous study reported that an increased TG/HDL-C ratio independently predicted a decrease in HDL-C and has been strongly linked to a higher risk of atherosclerosis and arterial stiffness.[18]

Like other studies, our research has some limitations. First, this was a cross-sectional retrospective study and, therefore, we cannot identify the severity of aPAD. Second, the lack of non-invasive tests other than ABI has limited our ability to assess arterial stiffness and aPAD prevalence in patients with normal ABI results. Our study also offers several strengths, including the employment of the ROC curve to investigate which lipid ratio is highly associated with arterial stiffness. This research also presented epidemiological evidence from a particular population-based study employing nationally representative data from a single ethnicity. According to our knowledge, this is currently the first study to establish the association between arterial stiffness and dyslipidemia in patients with T1D utilizing an atherogenic lipid profile in Algerian population.

To conclude, in our population of adult patients with T1D, arterial stiffness determined by ABI was related to higher lipid ratio values and subclinical atherosclerosis in a large proportion of patients independent of other conventional CVD risk factors. Therefore, non-invasive methods such as the ABI and the implementation of lipid ratios are highly recommended and may detect a subgroup of cases with undiagnosed aPAD who might benefit from early therapy of CVD risk factors.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the members of the Endocrinology Unit who participate to realize this work.

Conflict of interest: None declared.

Funding sources: None declared.

REFERENCES

1. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2014;130:1110-30.
2. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:37-44.
3. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;9:CD010680.
4. Sobhani S, Asayesh H, Sharifi F, Djalalinia S, Baradaran HR, Arzaghi SM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: a systematic review and metaanalysis. J Diabetes Metab Disord 2014;13:97.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1518-22.
6. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. World J Diabetes 2015;6:961-9.
7. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. Tech Vasc Interv Radiol 2016;19:91-5.
8. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39:763-816.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, 2019.p.88-9.
10. Elgzyri T, Larsson J, Thorne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;46:110-17.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease. Circulation 2006;113:e463-654.
12. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. J Pediatr 2010;156:731-7.

13. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. JRSM Cardiovasc Dis 2012;1:1-10.
14. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. JAMA 2012;308:1660-7.
15. Aponte J. The prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease and peripheral arterial disease risk factors in the US population. Holist Nurs Pract 2011;25:147-61.
16. Wongtiraporn W, Luenee P, Opartkiattikul N, Wongtiraporn W, Laiwejpithaya S, Sangkarat S, et al. Tissue Factor Expression of Endothelial Cell in Response to Atherosclerotic Risk Factors. Siriraj Med J 2011;63:1-3.
17. Su Y, Zhang R, Xu R, Wang H, Geng H, Pan M, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a risk factor of repeat revascularization among patients with acute coronary syndrome after first-time percutaneous coronary intervention. J Thorac Dis 2019;11:5087-95.
18. Jia L, Long S, Fu M, Yan B, Tian Y, Xu Y, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. Metabolism 2006;55: 1141-8.
19. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag 2009;5:757-65.
20. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of c-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001;285: 2481-5.
21. Aday AW, Everett BM. Dyslipidemia profiles in patients with peripheral artery disease. Curr Cardiol Rep 2019;21:42.
22. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, Zhong W, Li B, Li C, et al. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation. Lipids Health Dis 2019;18:40.
23. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41:S105-S18.
24. Taylor-Piliae RE, Fair JM, Varady AN, Hlatky MA, Norton LC, Iribarren C, et al. Ankle brachial index screening in asymptomatic older adults. Am Heart J 2011;161:979-85.
25. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012;126:2890-9.
26. Nattero-Chávez L, Redondo López S, Alonso Díaz S, Garnica Ureña M, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF, et al. The peripheral atherosclerotic profile in patients with type 1 diabetes warrants a thorough vascular assessment of asymptomatic patients. Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3088.
27. Nattero-Chávez L, Redondo López S, Alonso Díaz S, Garnica Ureña M, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF, et al. Association of Cardiovascular Autonomic Dysfunction With Peripheral Arterial Stiffness in Patients With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:2675-84.
28. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. Diabet Med 2010;27:4-14.
29. Konin C, Essam N'loo AS, Adoubi A, Coulibaly I, N'guetta R, Boka B, et al. Artériopathie des membres inférieurs du diabétique noir africain: aspects ultrasoniques et facteurs déterminants [Peripheral arterial disease of the lower limbs in African diabetic patients: ultrasonography and determining factors]. J Mal Vasc 2014;39:373-81.
30. Zander E, Heinke P, Reindel J, Kohnert KD, Kairies U, Braun J, et al. Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors? Vasa 2002;31:249-4.
31. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. BMJ 2018;360:j5842.
32. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:894-9.
33. Chenglong Z, Jing L, Xia K, Yang T. Association of hemoglobin with ankle-brachial index in general population. Clinics (Sao Paulo) 2016;71:375-80.
34. Zhao W, Zeng H, Zhang X, Liu F, Pan J, Zhao J, et al. A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract 2016;115:122-9.
35. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. BMJ 2014;349:g5992.
36. Madonna R, Balistreri CR, De Rosa S, Muscoli S, Selvaggio S, Selvaggio G, et al. Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. J Clin Med 2019;8:98.
37. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. J Am Geriatr Soc 2000;48: 312-4.
38. Aday AW, Lawler PR, Cook NR, Ridker PM, Mora S, Pradhan AD. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence. Circulation 2018;138:2330-41.

5.1.6.1 Méthodologie

La maladie artérielle périphérique asymptomatique (MAPA) est généralement causée par une sténose ou une occlusion artérielle ce qui va aboutir à un développement athérosclérotiques précoces chez les diabétiques de type 1. Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive comparative, d'un protocole rétrospectif en évaluant le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques à partir d'une comparaison de deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction de leurs Index de pression systolique Cheville/Bras (ICB), répartis dans les deux groupes suivants: patients avec un ICB normal *vs* patients atteints d'un durcissement artériel (ICB anormal). Nous avons inclus tous les cas qui avaient un examen du pouls et d'un ICB déjà calculé dont l'âge est supérieur ou égale à 13 ans et qui ont consulté le service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sidi-Bel-Abbès durant la période comprise entre Mars 2016 et Février 2020 (4 ans). Deux tests non invasifs ont été utilisés pour évaluer la prévalence de la MAPA (examen du pouls et l'ICB). Les membres inférieurs ont été évalués pour les symptômes de la MAPA, alors que les pouls périphériques ont été mesurés au niveau des artères dorsales et tibiales postérieures du pied. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été appliquée pour définir les meilleurs seuils des ratios lipidiques pour détecter le risque d'athérosclérose.

5.1.6.2 Résultats

- Nous avons inclus 223 patients atteints de DT1 confirmé âgés de 13 à 74 ans, répartis dans les deux groupes suivants: 138 patients avec un ICB normal *vs* 85 patients atteints d'un durcissement artériel ;
- Nous avons constaté une prédominance féminine (51,60%) avec un sex-ratio H/F de 0,93 ;
- L'âge moyen de notre population est de 30,70 ± 9,69 ans et la durée du diabète est de 11,13 ± 8,95 ans ;
- Les patients fumeurs atteints d'un durcissement artériel étaient plus nombreux par rapport aux patients avec un ICB normal (31,80% *vs* 8,70%, $p= <10^{-3}$; respectivement) ;
- La prévalence de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients atteints d'un durcissement artériel par rapport aux patients avec un ICB normal (27,10% vs 3,60%, $p= <10^{-3}$; respectivement) ;

- Par rapport aux patients avec un ICB normal, les patients atteints d'un durcissement artériel avaient des taux de HbA1c plus élevé (9,62±10,49% *vs* 10,79±2,25%, *p*= 0,03 ; respectivement) ;
- Des différences significatives ont été observées entre les profils lipidiques tels que CT, HDL-c, et TG entre les deux groupes (p = $<10^{-3}$; p = $<10^{-3}$; p = 0,01, respectivement) ;
- Le ratio CT/HDL-c était un indicateur significatif de la maladie athéroscléreuse (sensibilité de 77,3 %, spécificité de 62,5 % et précision diagnostique de 0,758) ;
- La régression multivariée a montré que le 4ème quartile (OR= 12,52 [5,06-31,00] ; p=$<10^{-3}$) du ratio CT/HDL-c était significativement élevé chez les patients atteints d'un durcissement artériel. De même, le quatrième quartile du ratio LDL-c/HDL-c et TG/HDL-c était statistiquement élevée chez les patients atteints d'un durcissement artériel (OR= 3,06 [1,68-8,11], p=0,001 ; OR= 4,74 [2,12-10,59], p=$<10^{-3}$) ;
- Contrairement aux femmes qui ont développé un durcissement artériel, les ratios lipidiques et les profils lipidiques étaient significativement plus élevés chez les hommes.

5.2 Deuxième partie (Partie expérimentale)

Notre étude a pour but d'évaluer le risque athérogène chez des patients diabétiques de type 1 en les répartissant en deux groupes (patients avec un profil athérogène *vs* patients avec un profil non-athérogène). Le profil athérogène a été établi chez les patients qui avaient des ratios lipidiques comme suit : CT/HDL-c ≥ 4, LDL-c/HDL-c ≥ 2.5, et TG/HDL-c ≥ 3. Notre population d'étude est composée de 143 patients âgés de 13 à 72 ans, issus de la ville de Sidi-Bel-Abbès (région nord-ouest de l'Algérie). La répartition des deux groupes ainsi que la description de la population d'étude sont résumées dans la figure ci-dessous (figure 5.2).

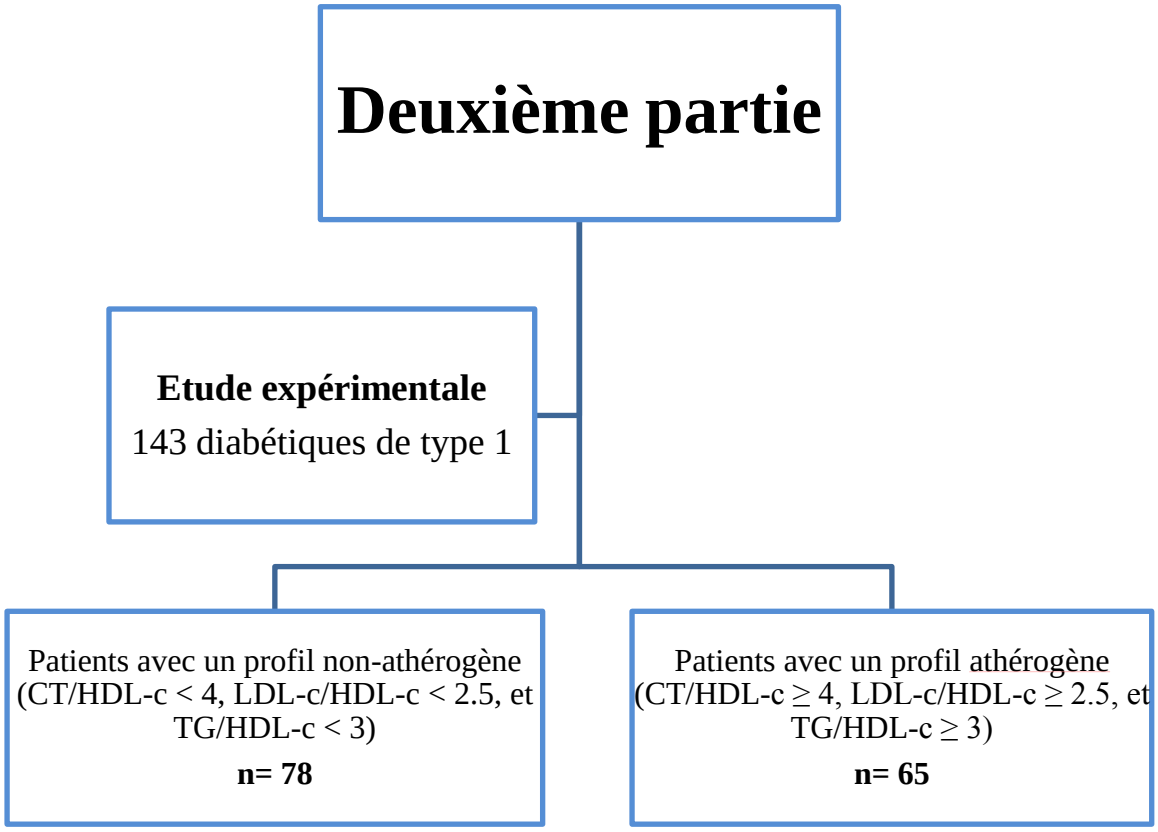


Figure 5.2 Organigramme qui représente l'étude de la deuxième partie. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*.

5.2.1 Paramètres anthropométriques et pressions artérielles

5.2.1.1 Comparaison des paramètres anthropométriques

Tableau 5.1 Comparaison des paramètres anthropométriques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

	Profil non-athérogène (n=78)			**Profil athérogène (n=65)**			***p****
	Min	Max	Moy ± ET	Min	Max	Moy ± ET	
Age (ans)	13,00	43,00	27,54±10,69	20,00	72,00	31,03±10,20	**0,049***
Poids (kg)	33,00	102,00	61,65±14,77	34,00	130,00	67,03±17,74	**0,050***
Taille (m)	1,40	1,92	1,65±0,11	1,30	1,90	1,65±0,11	0,751
IMC (kg/m^2)	14,84	39,48	22,46±4,35	15,35	38,82	24,22±5,30	**0,031***
Tour de taille (cm)	50,00	123,00	86,38±12,56	66,00	118,00	87,82±11,38	0,477
Tour de hanche (cm)	52,00	126,00	102,27±13,04	72,00	121,00	98,00±14,14	0,242

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test *t* de Student. ET: *Écart type*. IMC: *Indice de masse corporelle*. Max: *Maximum*. Min: *Minimum*. Moy: *Moyenne*.

143 patients diabétiques de type 1 ont été inclus dans cette étude, la moyenne d'âge était de 29,13 ± 10,57 ans. L'âge médian était de 28 ans et variait entre un âge minimal de 13 ans et maximal de 72 ans. Les résultats représentés dans le tableau 5.1 montrent que la moyenne d'âge des deux groupes (patients à profil athérogène et non-athérogène) était significativement différente (p=0,049) (Tableau 5.1).

La comparaison des paramètres anthropométriques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène indique qu'il existe une différence significative entre les deux groupes pour les paramètres suivants : le poids (p=0,050), et l'IMC (p=0,031). En revanche, aucune différence significative n'a été enregistrée pour tous les autres paramètres anthropométriques (la taille, le tour de taille, et le tour de hanche) (Tableau 5.1).

5.2.1.2 Comparaison des pressions artérielles

Tableau 5.2 Comparaison des pressions artérielles systolique et diastolique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

	Profil non-athérogène (n=78)			**Profil athérogène (n=65)**			***p****
	Min	Max	Moy ± ET	Min	Max	Moy ± ET	
PAS (mmHg)	80,00	140,00	106,70±12,71	90,00	170,00	112,20±15,74	**0,033***
PAD (mmHg)	40,00	80,00	62,90±9,03	50,00	90,00	67,80±9,84	**0,005***

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test *t* de Student. ET: *Écart type*. IMC: *Indice de masse corporelle*. Max: *Maximum*. Min: *Minimum*. Moy: *Moyenne*. PAD: *Pression artérielle diastolique*. PAS: *Pression artérielle systolique*.

Le tableau 5.2 démontre des différences significatives qui ont été remarqué lors d'une comparaison des pressions artérielles systolique et diastolique entre les deux groupes (patients à profil athérogène et non-athérogène), avec une valeur de *p* égal à p=0,033 (PAS), et p=0,005 (PAD).

5.2.2 Données recueillies par questionnaires

5.2.2.1 Age et sexe

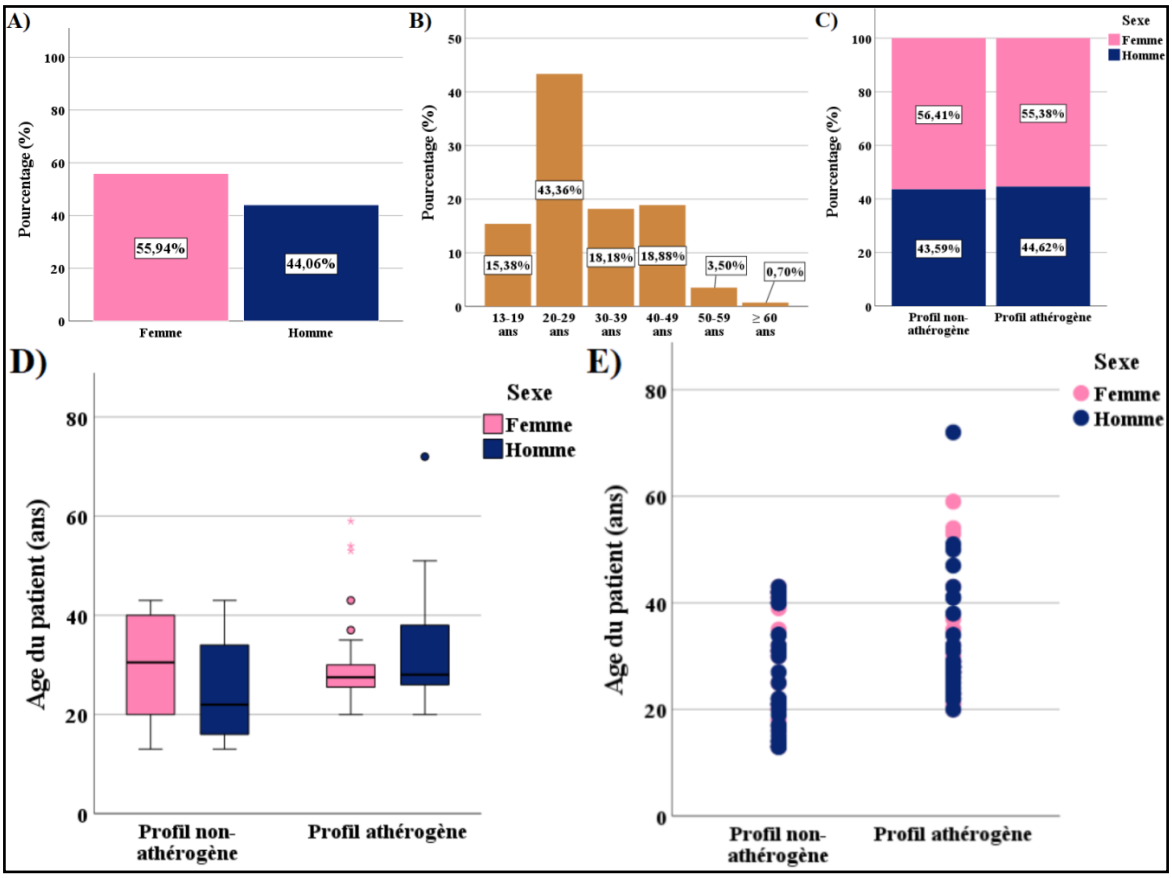


Figure 5.3 Répartition des patients en fonction de leur âge, sexe et profil athérogène

La répartition des patients selon le sexe montre une prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin (55,94% *vs* 44,06%) (Figure 5.3A), avec un sex-ratio H/F de 0,787. La répartition des patients par tranche d'âge révèle que le DT1 peut survenir à tout âge avec une pique de prédominance dans la tranche d'âge de 20-29 ans (Figure 5.3B).

L'analyse de la répartition des patients par sexe selon le profil athérogène indique qu'il existe une prédominance féminine dans les deux groupes (patients à profil athérogène : femmes = 55,38% *vs* hommes = 44,62% ; patients à profil non-athérogène : femmes = 56,41% *vs* hommes = 43,59%) (Figure 5.3C).

L'analyse de la répartition des patients par âge et par sexe selon le profil athérogène n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes (patients à profil athérogène : femmes = 29,81±9,07 *vs* hommes = 32,55±11,42 ; patients à profil non-athérogène : femmes = 28,84±10,61 *vs* hommes = 25,85±10,70) (Figure 5.3D, Figure 5.3E).

5.2.2.2 Résidence

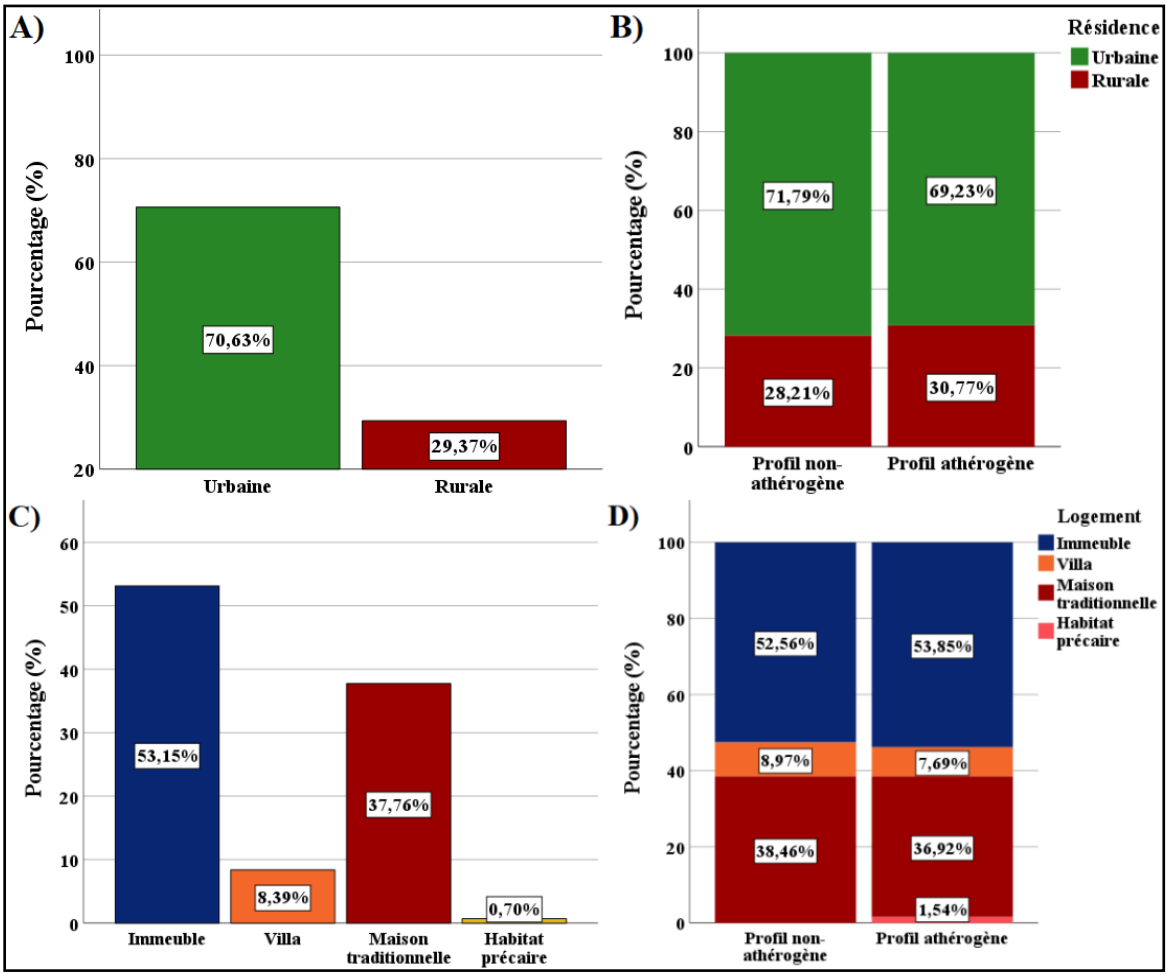


Figure 5.4 Répartition des patients en fonction de leur résidence et profil athérogène

La répartition des patients selon leur résidence représente que la majorité des patients réside dans la zone urbaine de Sidi-Bel-Abbès (70,63% *vs* 29,37%) (Figure 5.4A).

L'analyse de la répartition des patients par résidence selon le profil athérogène montrait que la majorité de nos patients étaient originaires d'une zone urbaine dans les deux groupes (patients à profil athérogène : zone urbaine = 69,23% *vs* zone rurale = 30,77% ; patients à profil non-athérogène : zone urbaine = 71,79% *vs* zone rurale = 28,21%) (Figure 5.4B).

La répartition des patients par type de logement représentait que la majorité des patients habite les immeubles (53,15%), suivi par les maisons traditionnelles (37,76%), les villas (8,39%), et les habitats précaires (0,70%) (Figure 5.4C, Figure 5.4D).

5.2.2.3 Statut marital

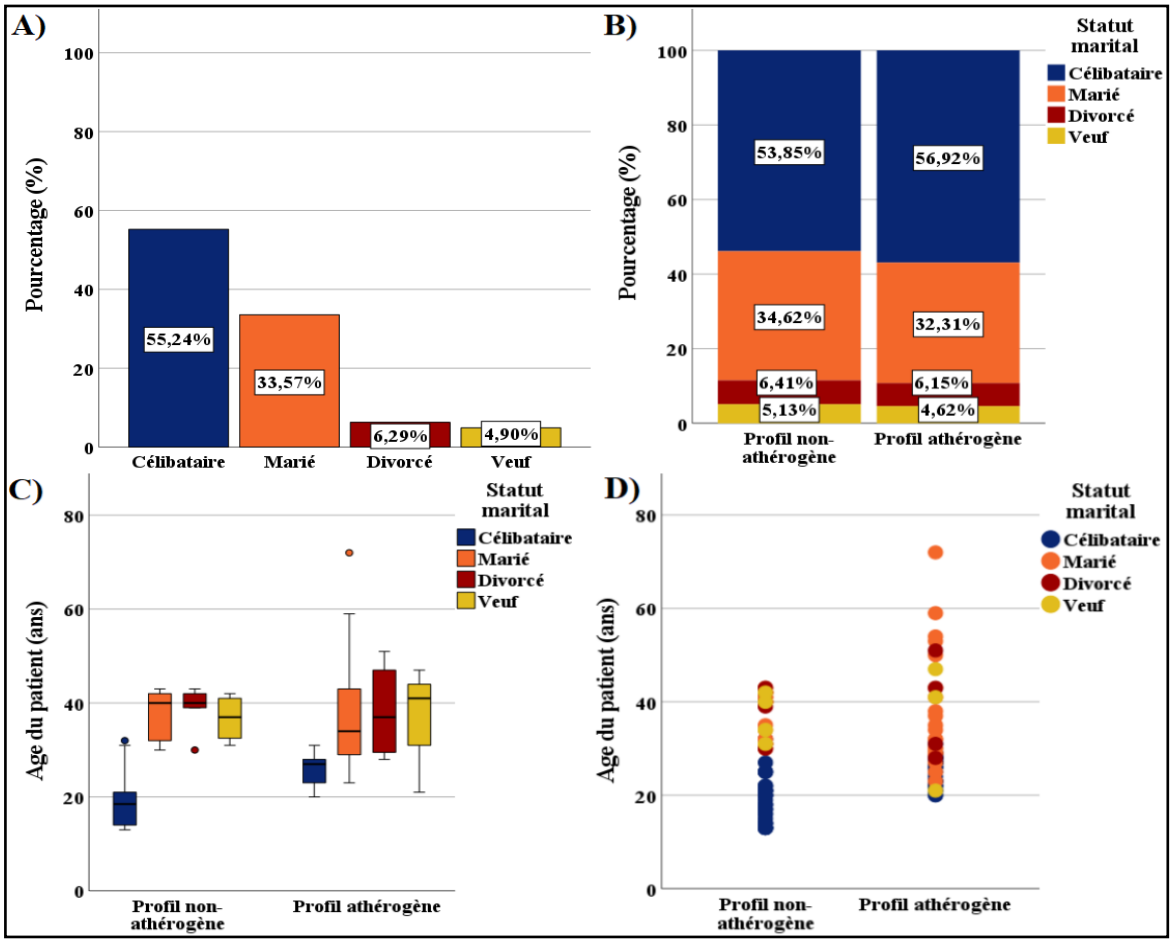


Figure 5.5 Répartition des patients en fonction de leur statut marital et profil athérogène

La répartition des patients selon leur statut marital est illustrée dans la figure 5.5A. Les résultats démontrent que la grande majorité de nos patients sont des célibataires (55,24%), suivis par la catégorie des mariés (33,57%). Cependant, les divorcés (6,29%) et les veufs (4,90%) ne représentent qu'une minorité.

La répartition des patients selon leur statut marital et le profil athérogène indiquent que les patients célibataires étaient majoritaires dans les deux groupes (patients à profil athérogène : célibataire = 56,92%, marié = 32,31%, divorcé = 6,15%, veuf = 4,62% ; patients à profil non-athérogène : célibataire = 53,85%, marié = 34,62%, divorcé = 6,41%, veuf = 5,13%) (Figure 5.5B).

La répartition des patients selon leur statut marital et le profil athérogène par rapport à l'âge affirme que les divorcés étaient les plus âgés chez les deux groupes (patients à profil non-athérogène : divorcés = 38,80 ± 5,16 ans ; patients à profil athérogène : divorcés = 38,25 ± 10,68 ans) (Figure 5.5C, Figure 5.5D).

5.2.2.4 Niveau d'étude

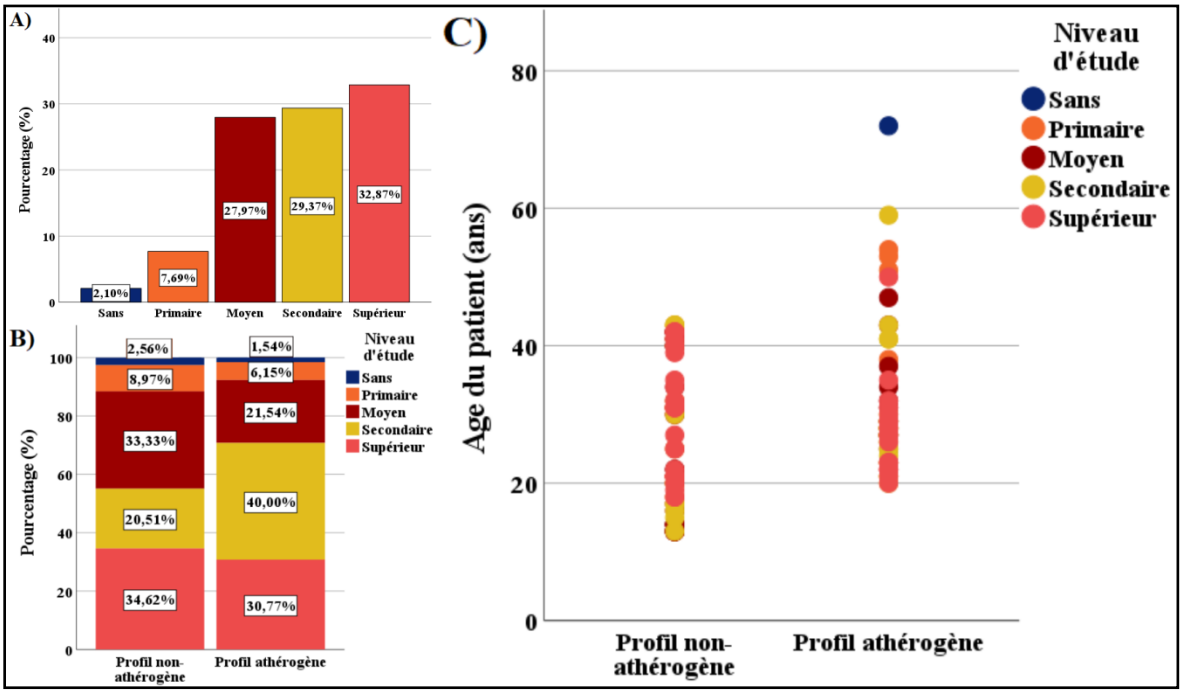


Figure 5.6 Répartition des patients en fonction de leur niveau d'éducation et profil athérogène

L'histogramme en barres ci-dessus (Figure 5.6A) représente la répartition des patients selon leur niveau d'éducation. Il démontre que la majorité de nos patients avaient un niveau universitaire (32,87%), suivi par le niveau secondaire (29,37%), et niveau moyen (27,97%).

La répartition des patients selon leur niveau d'éducation et le profil athérogène illustrent que les trois catégories de niveau étude (universitaire, secondaire, et moyen) étaient majoritaires dans les deux groupes (patients à profil athérogène : universitaire = 30,77%, secondaire = 40,00%, moyen = 21,54% ; patients à profil non-athérogène : universitaire = 34,62%, secondaire = 20,51%, moyen = 33,33%) (Figure 5.6B).

La répartition des patients selon leur niveau d'éducation et le profil athérogène par rapport à l'âge confirme que les analphabètes (sans niveau) étaient les plus âgés chez les deux groupes (patients à profil non-athérogène : sans niveau d'étude = 40,00 ± 0,0 ans ; patients à profil athérogène : sans niveau d'étude = 72,00 ± 0,0 ans) (Figure 5.6C).

5.2.2.5 Statut professionnel

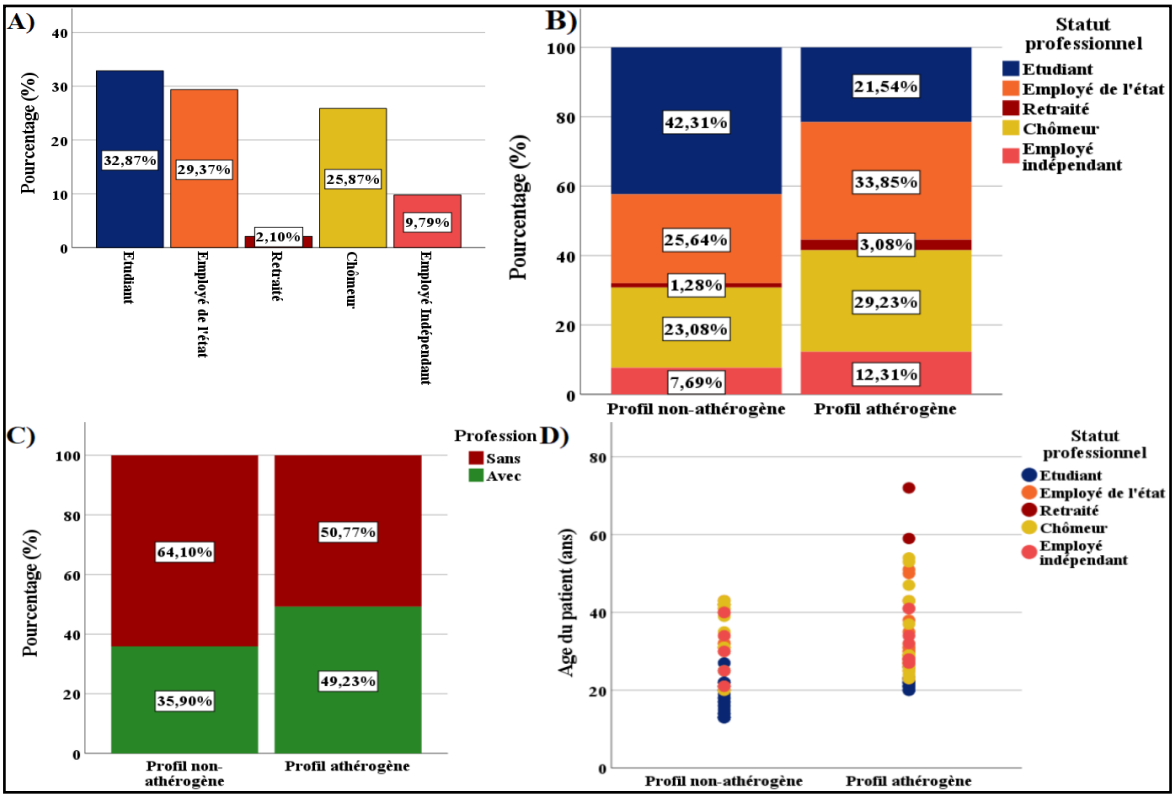


Figure 5.7 Répartition des patients en fonction de leur niveau professionnel et profil athérogène

L'analyse de la répartition des patients selon leur niveau professionnel a montré que la plupart de nos patients étaient des étudiants (32,87%), suivi par les employés de l'état (29,37%), puis les chômeurs (25,87%), les employés indépendants (9,79%), et les retraités (2,10%) (Figure 5.7A).

La répartition des patients selon leur niveau professionnel et le profil athérogène dévoilent que les étudiants étaient majoritaires chez le groupe des patients à profil non-athérogène (42,31%), alors que les employés de l'état représentés la plupart des patients à profil athérogène (33,85%) (Figure 5.7B).

Parmi les patients qui exercent une profession, 35,90% étaient des patients à profil non-athérogène, et 49,23% des patients à profil athérogène (Figure 5.7C).

La répartition des patients selon leur niveau professionnel et le profil athérogène par rapport à l'âge divulgue que les retraités étaient les plus âgés chez les deux groupes (patients à profil non-athérogène : retraités = 42,00 ± 0,0 ans ; patients à profil athérogène : retraités = 65,50 ± 9,19 ans) (Figure 5.7D).

5.2.2.6 Durée du diabète

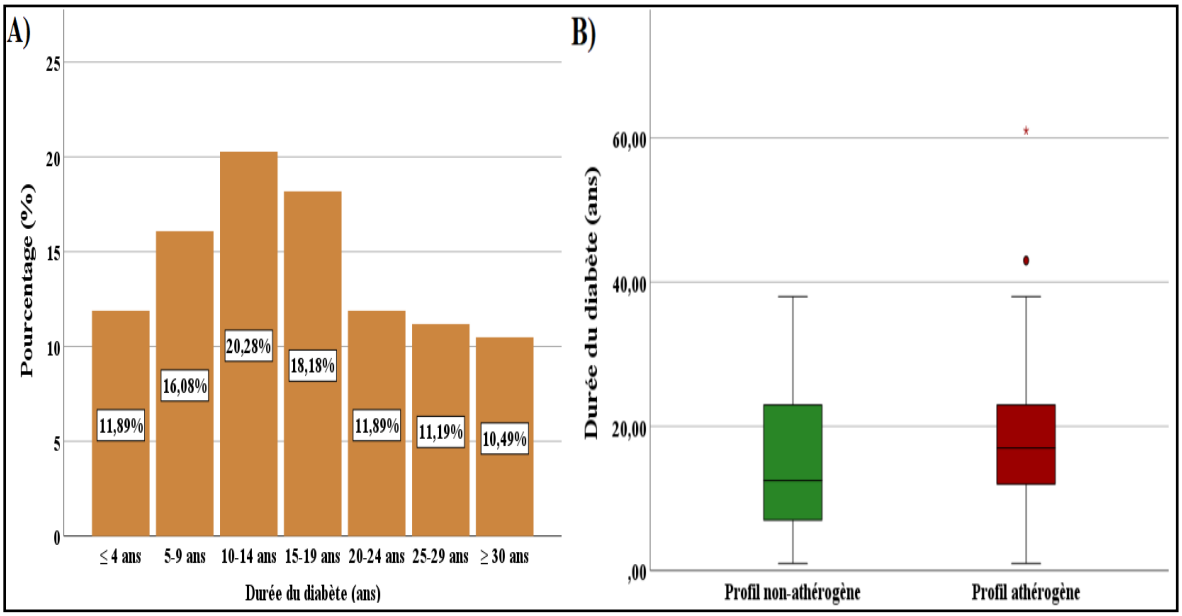


Figure 5.8 Répartition des patients en fonction de leur durée de diabète et profil athérogène

Pour l'ensemble des patients diabétiques de type 1, la durée de diabète était de 16,40 ± 10,33 ans.

La répartition des patients selon la durée de diabète rapporte que les patients qui avaient une durée de diabète compris entre 10 à 14 ans représentaient la catégorie prépondérante dans notre série d'étude (20,28%) (Figure 5.8A).

La comparaison des patients selon la durée de diabète et le profil athérogène montre qu'il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes d'étude (patients à profil non-athérogène : durée de diabète = 14,74 ± 9,92 ans ; patients à profil athérogène : durée de diabète = 18,40 ± 10,54 ans ; p=0,035) (Figure 5.8B).

5.2.2.7 Évaluation des facteurs déclenchant du diabète et leurs impacts

Tableau 5.3 Évaluation des facteurs déclenchant du diabète et leurs impacts en fonction du profil athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	**Profil athérogène (n=65) N (%)**	**Test de Khi-2**	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Cause d'apparition du diabète	Choc émotionnel	24 (30,8 %)	24 (36,9 %)	0,478	0,066
	Stress	3 (3,8 %)	2 (3,1 %)		
	Non mentionnée	51 (65,4 %)	39 (60,0 %)		
Impact sur la vie	Non	49 (62,8 %)	45 (69,2 %)	0,425	0,067
	Oui	29 (37,2 %)	20 (30,8 %)		
Modalités d'impact	Aucun	50 (64,1 %)	45 (69,2 %)	0,579	0,091
	Sport	5 (6,4 %)	4 (6,2 %)		
	Sorties	8 (10,3 %)	6 (9,2 %)		
	Etudes	6 (7,7 %)	5 (7,7 %)		
	Travail	7 (9,0 %)	3 (4,6 %)		
	Vie	2 (2,6 %)	2 (3,1 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

L'analyse de la cause d'apparition du diabète ne dévoile aucune différence entre les deux groupes d'étude (p= 0,478). De même, l'utilisation du test de khi-2 n'indique aucun effet de différence, ni pour l'impact du diabète sur la vie (p= 0,425), ni pour ses modalités (p= 0,579) entre les deux groupes (Tableau 5.3).

5.2.2.8 Répartition du traitement insulinique

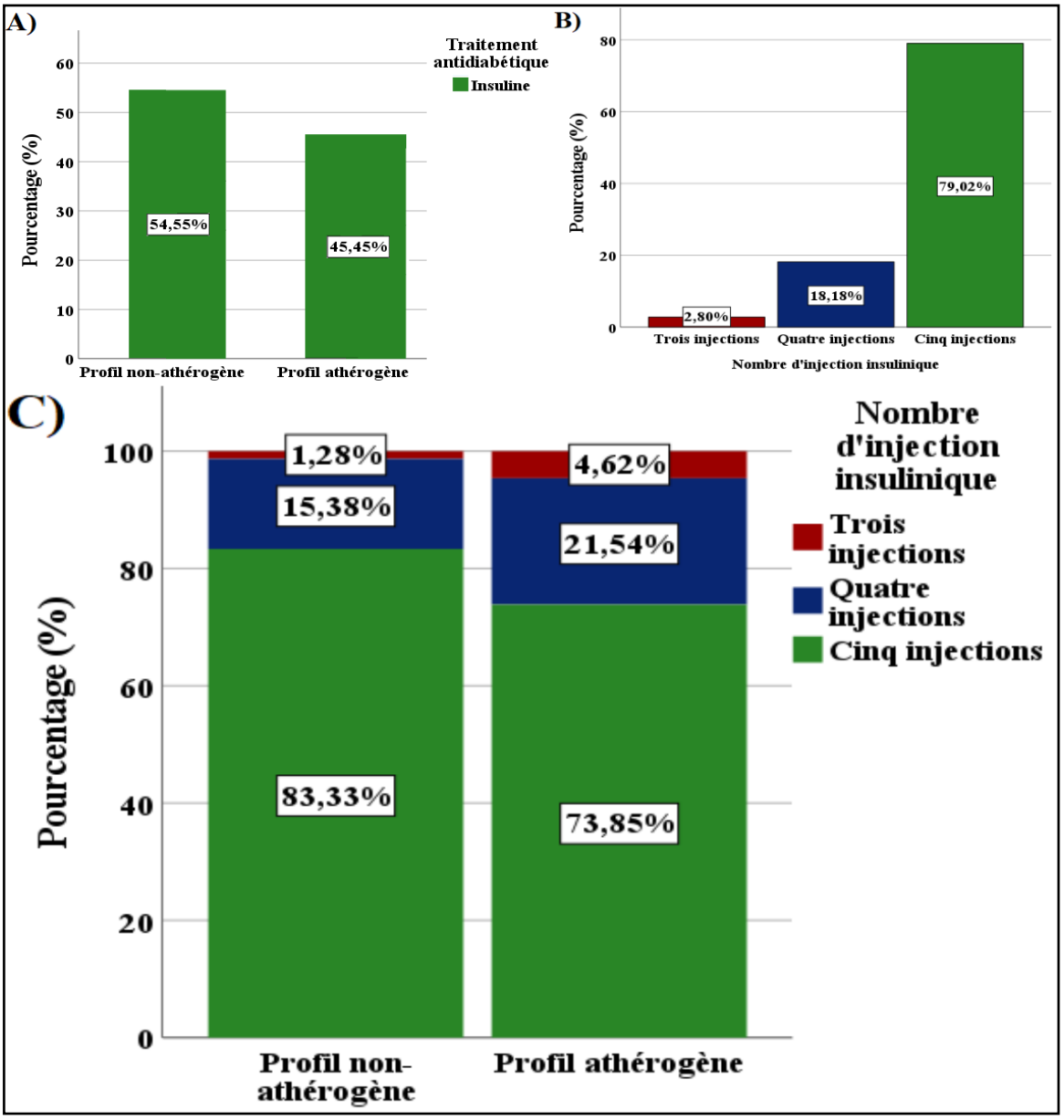


Figure 5.9 Répartition des patients en fonction de leur traitement insulinique et profil athérogène

La répartition des patients selon leur traitement insulinique démontre que la totalité des patients étaient sous un traitement insulinique (Figure 5.9A).

La répartition des patients selon les nombres d'injections insuliniques et le profil athérogène indiquent que la plupart des patients ont bénéficié de cinq injections par jour pour les deux groupes d'étude (patients à profil non-athérogène : cinq injections = 83,33% ; patients à profil athérogène : cinq injections = 73,85%) (Figure 5.9B, Figure 5.9C).

5.2.2.9 Évaluation du suivi glycémique

Tableau 5.4 Évaluation de suivi glycémique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	Profil athérogène (n=65) N (%)	Test de Khi-2	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Type de suivi glycémique	Régulier	64 (82,1 %)	53 (81,5 %)	0,937	0,007
	Irrégulier	14 (17,9 %)	12 (18,5 %)		
Fréquence de suivi glycémique	Aucune	14 (17,9 %)	12 (18,5 %)	0,777	0,105
	Une fois	1 (1,3 %)	1 (1,5 %)		
	Deux fois	4 (5,1 %)	1 (1,5 %)		
	Trois fois	19 (24,4 %)	15 (23,1 %)		
	Quatre fois	24 (30,8 %)	23 (35,4 %)		
	Cinq fois	16 (20,5 %)	13 (20,0 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

L'étude de suivi glycémique chez l'ensemble des patients en fonction du profil athérogène n'a dévoilé aucune différence significative entre les deux groupes (Tableau 5.4).

5.2.2.10 Les antécédents familiaux

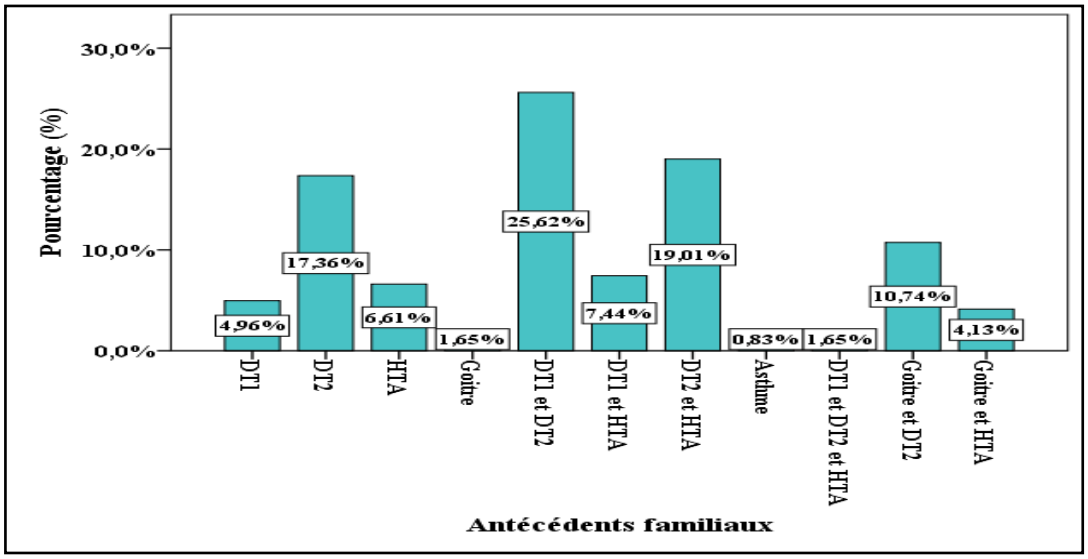


Figure 5.10 Répartition des patients en fonction de leurs antécédents familiaux. DT1**:** *Diabète de type 1***.** DT2**:** *Diabète de type 2***.** HTA**:** *Hypertension artérielle***.**

Les antécédents familiaux les plus couramment enregistrés dans l'histoire médicale de notre population d'étude, étaient respectivement : DT1 et DT2 (25,62%), DT2 et HTA (19,01%), DT2 (17,36%), goitre et DT2 (10,74%) (Figure 5.10).

Tableau 5.5 Évaluation des antécédents familiaux entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	**Profil athérogène (n=65) N (%)**	**Test de Khi-2**	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Antécédents familiaux	DT1	4 (5,1 %)	2 (3,1 %)	**0,014***	0,277
	DT2	13 (16,7 %)	8 (12,3 %)		
	HTA	5 (6,4 %)	3 (4,6 %)		
	Goitre	1 (1,3 %)	1 (1,5 %)		
	DT1 et DT2	19 (24,3 %)	12 (18,5 %)		
	DT1 et HTA	4 (5,1 %)	5 (7,7 %)		
	DT2 et HTA	8 (10,3 %)	15 (23,1 %)		
	Asthme	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)		
	DT1 et DT2 et HTA	1 (1,3 %)	1 (1,5 %)		
	Goitre et DT2	4 (5,1 %)	9 (13,8 %)		
	Goitre et HTA	2 (2,6 %)	3 (4,6 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux. DT1: *Diabète de type 1*. DT2: *Diabète de type 2*. HTA: *Hypertension artérielle*.

L'analyse de la prévalence des antécédents familiaux en fonction du profil athérogène a souligné une différence très significative (p=0,014) (Tableau 5.5).

5.2.3 Mode de vie

5.2.3.1 Évaluation du statut pondéral

Tableau 5.6 Évaluation du statut pondéral entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	Profil athérogène (n=65) N (%)	Test de Khi-2	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Statut pondéral	Amaigrissement	15 (19,2 %)	9 (13,8 %)	**0,049***	0,199
	Corpulence normale	43 (55,1 %)	30 (46,2 %)		
	Surpoids	17 (21,8 %)	17 (26,2 %)		
	Obésité	3 (3,8 %)	9 (13,8 %)		
Changement pondéral	Pas de changement	32 (41,0 %)	28 (43,1 %)	0,187	0,319
	Perte	33 (42,3 %)	11 (16,9 %)		
	Gain	13 (16,7 %)	26 (40,0 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

La comparaison de la corpulence en fonction du profil athérogène indique que les patients avec une corpulence normale étaient prévalent dans les deux groupes. De plus, l'application du test de khi-2 révèle un effet de causalité entre la corpulence et le profil athérogène avec une valeur de p=0,049. Toutefois, aucune différence significative n'a été enregistrée en termes de changement pondéral entre les deux groupes (p=0,187) (Tableau 5.6).

5.2.3.2 Évaluation de l'activité physique

Tableau 5.7 Évaluation de l'activité physique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	**Profil athérogène (n=65) N (%)**	**Test de Khi-2**	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Activité physique	Non	26 (33,3 %)	33 (50,8 %)	**0,035***	0,176
	Oui	52 (66,7 %)	32 (49,2 %)		
Type d'activité physique	Aucun	26 (33,3 %)	33 (50,8 %)	**0,027***	0,277
	Fitness	3 (3,8 %)	7 (10,8 %)		
	Football	22 (28,2 %)	10 (15,4 %)		
	Musculation	7 (9,0 %)	7 (10,8 %)		
	La marche	20 (25,6 %)	8 (12,3 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

Nos résultats de répartition de l'activité physique en fonction du profil athérogène montrent une différence statistique entre les deux groupes d'étude (p=0,035). De même, une différence très significative a été remarqué entre les types d'activité physique et le profil athérogène (p=0,027) (Tableau 5.7).

5.2.3.3 Évaluation du tabagisme actif

Tableau 5.8 Comparaison du statut tabagique entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	**Profil athérogène (n=65) N (%)**	**Test de Khi-2**	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Statut tabagique	Non-fumeur	69 (88,5 %)	47 (72,3 %)	**0,017***	0,211
	Ex-fumeur	3 (3,8 %)	4 (6,2 %)		
	Fumeur	6 (7,7 %)	14 (21,5 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

L'évaluation du tabagisme actif en fonction du profil athérogène indique une prévalence élevée de fumeurs parmi le groupe des patients à profil athérogène (21,5 %), par rapport au groupe des patients à profil non-athérogène (7,7 %). De même manière, la comparaison entre les deux groupes révèle une différence très significative (p=0,017) (Tableau 5.8).

5.2.3.4 Évaluation d'alcoolisme

Tableau 5.9 Comparaison de la consommation d'alcool entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène (n=78) N (%)	**Profil athérogène (n=65) N (%)**	**Test de Khi-2**	
				Valeur de *p**	Valeur Phi et V de Cramer
Consommation d'alcool	Non-consommateur	76 (97,4 %)	55 (84,6 %)	**0,005***	0,234
	Ex-consommateur	0 (0,0 %)	2 (3,1 %)		
	Consommateur	2 (2,6 %)	8 (12,3 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, la comparaison de la consommation d'alcool en fonction du profil athérogène divulgue un pourcentage élevé de consommateur d'alcool au sein du groupe des patients à profil athérogène (12,3%), par rapport au groupe des patients à profil non-athérogène (2,6%). Cette différence entre les deux groupes a été confirmé statistiquement par une valeur de p=0,005 (Tableau 5.9).

5.2.3.5 Évaluation de l'adhérence au régime alimentaire

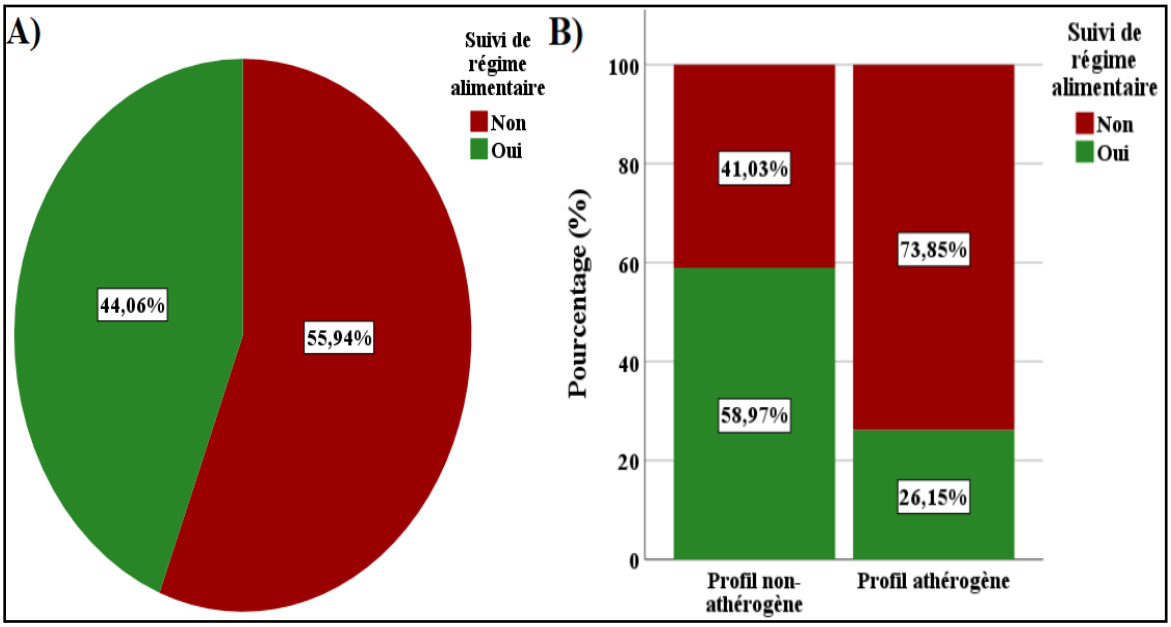


Figure 5.11 Répartition des patients en fonction de leur adhérence au régime alimentaire

La répartition des patients selon leur adhérence au régime alimentaire illustre qu'environ 44,06% des patients suivaient des pratiques diététiques (Figure 5.11A).

L'histogramme en barre empilée ci-dessus représente la comparaison des patients selon l'adhérence au régime alimentaire et le profil athérogène. L'histogramme indique que 58,97% des patients à profil non-athérogène suivaient un régime alimentaire par rapport à 26,15% des patients à profil athérogène (Figure 5.11B).

5.2.3.6 Évaluation diététique

Tableau 5.10 Caractéristiques diététiques des patients à profil athérogène et non-athérogène

		Profil non-athérogène	Profil athérogène	Test de Khi-2	
				Valeur	Valeur
Nombre de repas pris	Une fois	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)	0,119	0,159
	Deux fois	1 (1,3 %)	2 (3,1 %)		
	Trois fois	12 (15,4 %)	14 (21,5 %)		
	Quatre fois	64 (82,1 %)	48 (73,8 %)		
	Cinq fois	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)		
Heure de repas	Non fixe	25 (32,1 %)	30 (46,2 %)	0,085	0,144
	Fixe	53 (67,9 %)	35 (53,8 %)		
Suppression de repas	Non	50 (64,1 %)	24 (36,9 %)	**0,001***	0,271
	Oui	28 (35,9 %)	41 (63,1 %)		
Consommation nocturne	Non	55 (70,5 %)	30 (46,2 %)	**0,003***	0,247
	Oui	23 (29,5 %)	35 (53,8 %)		
Collations	Non	42 (53,8 %)	28 (43,1 %)	0,202	0,107
	Oui	36 (46,2 %)	37 (56,9 %)		
Aliment évité	Non	29 (37,2 %)	20 (30,8 %)	0,425	0,067
	Oui	49 (62,8 %)	45 (69,2 %)		
Type d'aliment évité	Chocolats	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)	**0,009***	0,486
	Frittes	1 (1,3 %)	3 (4,6 %)		
	Fruits	2 (2,6 %)	4 (6,2 %)		
	Gâteaux	10 (12,8 %)	5 (7,7 %)		
	Graisses	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)		
	Boissons	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)		
	Légumes	8 (10,3 %)	10 (15,4 %)		
	Pains	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)		
	Pates	15 (19,2 %)	3 (4,6 %)		
	Poissons	0 (0,0 %)	6 (9,2 %)		
	Viandes	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)		
Consommation de produits sucrés	Non	52 (66,7 %)	28 (43,1 %)	**0,004***	0,237
	Oui	26 (33,3 %)	37 (56,9 %)		
Consommation de fruits	Non	30 (38,5 %)	31 (47,7 %)	0,270	0,093
	Oui	48 (61,5 %)	34 (52,3 %)		
Consommation de légumes	Non	14 (17,9 %)	14 (21,5 %)	0,593	0,045
	Oui	64 (82,1 %)	51 (78,5 %)		
Consommation de féculents	Non	29 (37,2 %)	26 (40,0 %)	0,732	0,029
	Oui	49 (62,8 %)	39 (60,0 %)		
Type de boissons	Eau potable	48 (61,5 %)	38 (58,5 %)	0,969	0,032
	Gazeuses	17 (21,8 %)	15 (23,1 %)		
	Jus	13 (16,7 %)	12 (18,5 %)		
Sensation de faim durant la journée	Non	51 (65,4 %)	46 (70,8 %)	0,496	0,057
	Oui	27 (34,6 %)	19 (29,2 %)		

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux.

Le tableau ci-dessus résume les caractéristiques diététiques de nos patients. A base de notre questionnaire **(voir Annexe1)**, les patients ont interagi à plusieurs questions qui concernent les pratiques diététiques, le type du régime alimentaire et les boissons consommées pendant la journée.

La majorité de nos patients ont une fréquence quotidienne de prise de repas égale à quatre fois (patients à profil non-athérogène = 82,1% ; patients à profil athérogène = 73,8%), et la plupart d'entre eux mangent à des heures fixes (67,9% ; 53,8%, respectivement). Parmi ces patients, 35,9% à profil non-athérogène évitent de prendre l'un des repas quotidiens, par rapport à 63,1 % chez le groupe à profil athérogène. Les résultats de test de Khi-deux ont identifié une différence très significative entre les deux groupes en termes de prise de repas nocturne (p=0,003) (Tableau 5.10).

En ce qui concerne la nature du régime alimentaire, les réponses de nos patients révèlent leur ignorance envers la maladie diabétique sur le plan nutritionnel. La plupart des patients pensent que le diabétique doit s'abstenir de certains types d'aliments afin de contrôler sa maladie (patients à profil non-athérogène : 62,8% ont répondu par « oui » ; patients à profil athérogène : 69,2% ont répondu par « oui »). Nous avons remarqué une différence statistiquement significative pour les types d'aliments à éviter entre les deux groupes (p=0,009) (Tableau 5.10).

Pour les deux groupes de notre étude, nous avons noté une différence très significative par rapport à la consommation des produits sucrés (p=0,004). En revanche, aucune différence significative n'a été signalée entre les deux groupes concernant la consommation de fruits (p=0,270), légumes (p=0,593), féculents (p=0,732) et boissons de tous types (p=0,797) (Tableau 5.10).

5.2.4 Analyse des paramètres biochimiques

5.2.4.1 Évaluation des paramètres biochimiques

Tableau 5.11 Comparaison des paramètres biochimiques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

Paramètres sanguines à jeun	Profil non-athérogène (n=78)			Profil athérogène (n=65)			*p**
	Min	Max	Moy ±ET	Min	Max	Moy ± ET	
Glycémie à jeun (g/L)	0,60	3,64	1,56±0,54	0,86	3,82	1,80±0,66	**0,016***
HbA1c (%)	5,30	13,40	8,20±1,52	5,90	20,00	9,35±2,43	**0,001***
Cholestérol Total (g/L)	1,08	2,38	1,56±0,23	0,95	3,52	2,14±0,51	**$<10^{-3}$***
HDL-c (g/L)	0,34	0,72	0,47±0,07	0,15	0,50	0,31±0,06	**$<10^{-3}$***
LDL-c (g/L)	0,35	1,28	0,78±0,16	0,46	1,49	1,04±0,18	**$<10^{-3}$***
Triglycérides (g/L)	0,41	4,50	1,14±0,63	0,70	5,00	1,68±0,58	**$<10^{-3}$***
Apo-A1 (g/L)	0,66	1,86	1,19±0,24	0,66	1,57	0,85±0,16	**$<10^{-3}$***
Apo-B (g/L)	0,43	1,64	0,86±0,31	0,47	2,20	1,28±0,41	**$<10^{-3}$***
Urée (g/L)	0,12	0,45	0,25±0,08	0,13	1,32	0,29±0,21	0,309
Créatinine (mg/L)	5,50	12,80	8,12±1,78	0,95	0,95	8,02±2,20	0,851

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test *t* de Student. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. ET: *Écart type*. HbA1c: *Hémoglobine glyquée*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. Max: *Maximum*. Min: *Minimum*. Moy: *Moyenne*.

Le tableau 5.11 représente la comparaison des paramètres biochimiques (glycémie, profil lipidique, et profil rénal) en fonction du profil athérogène. L'utilisation de test *t* de Student a rapporté des différences hautement significatives entre les deux groupes d'étude pour les paramètres biochimiques suivants : glycémie à jeun (p=0,016), HbA1c (p=0,001), cholestérol total (p=$<10^{-3}$), HDL-c (p=$<10^{-3}$), LDL-c (p=$<10^{-3}$), triglycérides (p=$<10^{-3}$), Apo-A1 (p=$<10^{-3}$), Apo-B (p=$<10^{-3}$).

Par contre, aucune différence significative n'a été révélée entre les deux groupes pour l'urée (p=0,309), et la créatinine (p=0,851) (Tableau 5.11).

5.2.4.2 Évaluation des ratios lipidiques

Tableau 5.12 Comparaison des ratios lipidiques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

Ratios lipidiques	**Profil non-athérogène (n=78)**			**Profil athérogène (n=65)**			**Valeur de référence**	***p****
	Min	Max	Moy ± ET	Min	Max	Moy ± ET		
CT/HDL-c	1,93	6,26	3,40±0,71	4,03	14,67	7,03±2,42	< 4,0 [a]	**$<10^{-3}$***
LDL-c/HDL-c	0,92	2,49	1,69±0,42	2,50	6,33	3,40±0,92	< 2,5 [a]	**$<10^{-3}$***
TG/HDL-c	0,58	8,65	2,49±1,33	3,02	26,32	5,61±3,13	< 3,0 [a]	**$<10^{-3}$***
Apo-B/Apo-A1	0,27	1,45	0,75±0,32	0,51	2,82	1,56±0,57	< 0,8 [a]	**$<10^{-3}$***
Apo-A1/HDL-c	1,38	3,42	2,50±0,46	1,94	3,93	2,74±0,51	> 3,43 [b]	**0,032**

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test *t* de Student. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. ET: *Écart Type*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. Max: *Maximum*. Min: *Minimum*. Moy: *Moyenne*. TG: *Triglycérides*. Selon (Garí-Llanes *et al.*, 2019) [a], (Jian *et al.*, 2013) [b].

Comme récapituler dans le tableau ci-dessus, les résultats de la comparaison des ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, et Apo-B/Apo-A1) entre les deux groupes, reflètent des valeurs statistiquement élevées aux normes de références chez les patients à profil athérogène. Ainsi, cette élévation a résulté des différences hautement significatives entre les deux groupes comme suit : CT/HDL-c ($p=<10^{-3}$), LDL-c/HDL-c ($p=<10^{-3}$), TG/HDL-c ($p=<10^{-3}$), et Apo-B/Apo-A1 ($p=<10^{-3}$) (Tableau 5.12). Ces résultats prédisent un risque cardiovasculaire (notamment en athérosclérose) considérable chez les patients à profil athérogène.

Néanmoins, nous avons enregistré des valeurs du ratio Apo-A1/HDL-c inférieurs aux valeurs de références dans les deux groupes étudiés (patients à profil non-athérogène : Apo-A1/HDL-c = 2,50 ± 0,46; patients à profil athérogène : Apo-A1/HDL-c = 2,74 ± 0,51 ; p=0,032) (Tableau 5.12).

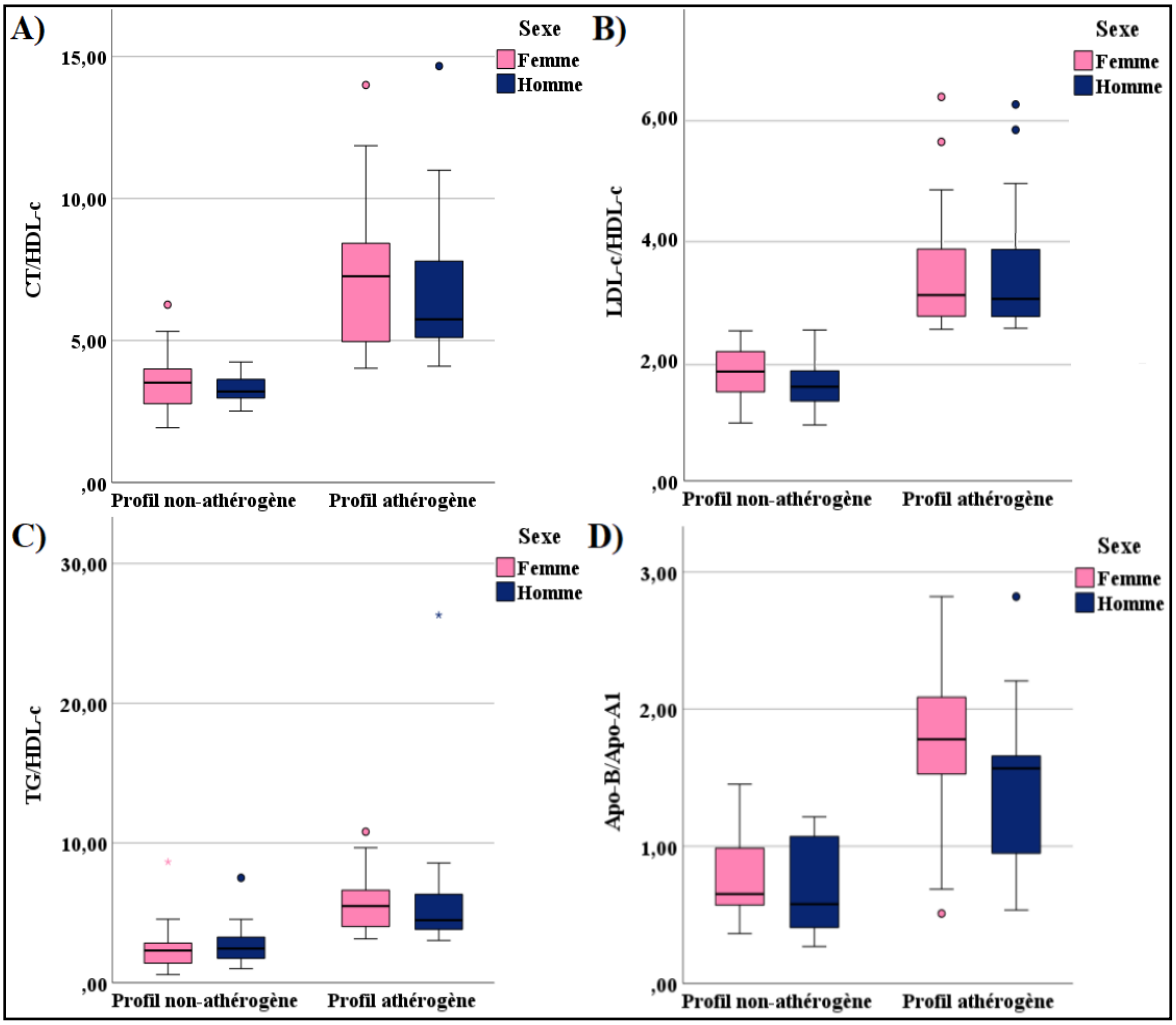


Figure 5.12 Comparaison des ratios lipidiques entre les patients à profil athérogène et non-athérogène selon le sexe. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*.

Nos résultats relatifs à la comparaison des ratios lipidiques entre les deux groupes (patients à profil athérogène, et non-athérogène) selon le sexe (homme, femme) ont montré des valeurs élevées de CT/HDL-c (Figure 5.12A), LDL-c/HDL-c (Figure 5.12B), TG/HDL-c (Figure 5.12C), et Apo-B/Apo-A1 (Figure 5.12D) chez les femmes par rapport aux hommes dans les deux groupes.

Tableau 5.13 Comparaison des Odds Ratios bruts entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

Ratios lipidiques	Profil non-athérogène (n=78) N (%)	Profil athérogène (n=65) N (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*p**
Ratio de CT/HDL-c				
1er quartile (1,93-3,31)	35 (44,9)	0 (0,0)	**Référence**	---
2ème quartile (3,32-4,08)	33 (42,3)	3 (4,6)	73,74 [23,44-111,23]	**<10^{-3}***
3ème quartile (4,09-6,54)	10 (12,8)	25 (38,5)	45,58 [20,53-80,46]	**<10^{-3}***
4ème quartile (6,55-14,67)	0 (0,0)	37 (56,9)	0,000	---
Ratio de LDL-c/HDL-c				
1er quartile (0,92-1,65)	35 (44,9)	0 (0,0)	**Référence**	---
2ème quartile (1,66-2,28)	36 (46,2)	0 (0,0)	0,000	---
3ème quartile (2,29-2,99)	7 (9,0)	28 (43,1)	21,19 [14,27-52,71]	**<10^{-3}***
4ème quartile (3,00-6,33)	0 (0,0)	37 (56,9)	0,000	---
Ratio de TG/HDL-c				
1er quartile (0,58-2,20)	35 (44,9)	0 (0,0)	**Référence**	---
2ème quartile (2,21-3,33)	29 (37,2)	6 (9,2)	40,69 [20,29-110,61]	**<10^{-3}***
3ème quartile (3,34-4,81)	12 (15,4)	25 (38,5)	58,05 [27,96-114,36]	**<10^{-3}***
4ème quartile (4,82-26,32)	2 (2,6)	34 (52,3)	79,60 [34,27-121,58]	**<10^{-3}***
Ratio d'Apo-B/Apo-A1				
1er quartile (0,27-0,60)	16 (20,5)	3 (4,6)	**Référence**	---
2ème quartile (0,61-1,06)	14 (17,9)	6 (9,2)	2,28 [0,48-10,88]	0,29
3ème quartile (1,07-1,61)	9 (11,5)	12 (18,5)	7,11 [1,57-32,05]	**0,01***
4ème quartile (1,62-2,.82)	0 (0,0)	22 (33,8)	0,000	---
Ratio d'Apo-A1/HDL-c				
1er quartile (1,38-2,23)	12 (15,4)	7 (10,8)	**Référence**	---
2ème quartile (2,24-2,59)	9 (11,5)	14 (21,5)	2,66 [0,76-9,33]	0,12
3ème quartile (2,60-2,99)	12 (15,4)	11 (16,9)	1,57 [0,45-5,43]	0,47
4ème quartile (3,00-3,93)	8 (10,3)	14 (21,5)	3,00 [0,83-10,72]	0,09

(*) Régression logistique binaire significative à $p \leq 0,05$. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IC: *Intervalle de confiance*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. OR: *Odds ratio*. TG: *Triglycérides*.

La comparaison des ratios lipidiques (en utilisant la régression logistique binaire) selon le profil athérogène a signalé des différences hautement significatives entre les deux groupes pour les deux quartiles (2ème et 3ème) du ratio CT/HDL-c (p=<10^{-3}), le 3ème quartile du ratio LDL-c/HDL-c (p=<10^{-3}), les trois quartiles (2ème, 3ème, 4ème) du ratio TG/HDL-c (p=<10^{-3}), le 3ème quartile du ratio Apo-B/Apo-A1 (p=0,01). Cependant, aucune différence

n'a été rapportée pour les quartiles du ratio Apo-A1/HDL-c entre les deux groupes (Tableau 5.13).

Tableau 5.14 Comparaison du potentiel de différents ratios lipidiques pour prédire le risque athérogène

Ratios lipidiques	Valeur de référence	Profil non-athérogène (n=78) N (%)	Profil athérogène (n=65) N (%)	Aire sous la courbe (AUC)	*p**	VPP (%)	VPN (%)	Sens (%)	Spec (%)
CT/HDL-c	< 4,0 [a] ≥ 4,0 [a]	64 (82,1) 14 (17,9)	0 (0,0) 65 (100,0)	0,994	**$<10^{-3}$***	96,7 %	65,6 %	95,3 %	97,4 %
LDL-c/HDL-c	< 2,5 [a] ≥ 2,5 [a]	78 (100,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 65 (100,0)	0,999	**$<10^{-3}$***	99,8 %	99,5 %	99,7 %	99,1 %
TG/HDL-c	< 3,0 [a] ≥ 3,0 [a]	55 (70,5) 23 (29,5)	0 (0,0) 65 (100,0)	0,944	**$<10^{-3}$***	95,5 %	65,8 %	93,0 %	94,9 %
Apo-B/Apo-A1	< 0,8 [a] ≥ 0,8 [a]	23 (29,5) 16 (20,5)	6 (9,2) 37 (56,9)	0,886	**$<10^{-3}$***	87,2 %	75,9 %	88,4 %	89,7 %
Apo-A1/HDL-c	< 3,43 [b] ≥ 3,43 [b]	41 (52,6) 0 (0,0)	39 (60,0) 7 (10,8)	0,580	**0,009***	59,7 %	55,2 %	60,5 %	59,7 %

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. Sens: *Sensibilité*. Spec: *Spécificité*. TG: *Triglycérides*. VPN: *Valeurs prédictives négatives*. VPP: *Valeurs prédictives positives*. Selon (Garí-Llanes *et al.*, 2019) [a], (Jian *et al.*, 2013) [b].

Le tableau ci-dessus résume la comparaison du potentiel des ratios lipidiques afin de prédire le risque d'athérosclérose. Les courbes ROC des ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, et Apo-B/Apo-A1) ont indiqué des valeurs de diagnostique élevées pour le risque d'athérosclérose comme suit : CT/HDL-$c_{(AUC)}$ = 0,994, LDL-c/HDL-$c_{(AUC)}$ = 0,999, TG/HDL-$c_{(AUC)}$ = 0,886, et Apo-B/Apo-$A1_{(AUC)}$ = 0,580 (Tableau 5.14).

En outre, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives des ratios lipidiques ont été calculées à base des valeurs de référence établis, et ceci révélait que parmi tous les ratios lipidiques, le LDL-c/HDL-c était un ratio très significatif et efficace pour prédire le risque d'athérosclérose avec une sensibilité à 99,7%, spécificité à 99,1%, VPP à 99,8%, et VPN à 99,5% (Tableau 5.14).

Néanmoins, nous avons noté que l'Apo-A1/HDL-c était un ratio non significatif et faible pour prédire le risque d'athérosclérose avec une valeur de diagnostique de AUC = 0,580, sensibilité à 60,5%, spécificité à 59,7%, VPP à 59,7%, et VPN à 55,2% (Tableau 5.14).

Les illustrations présentées dans la figure ci-dessous (Figure 5.13) représentent séparément le potentiel de chaque ratio lipidique à prédire le risque d'athérosclérose.

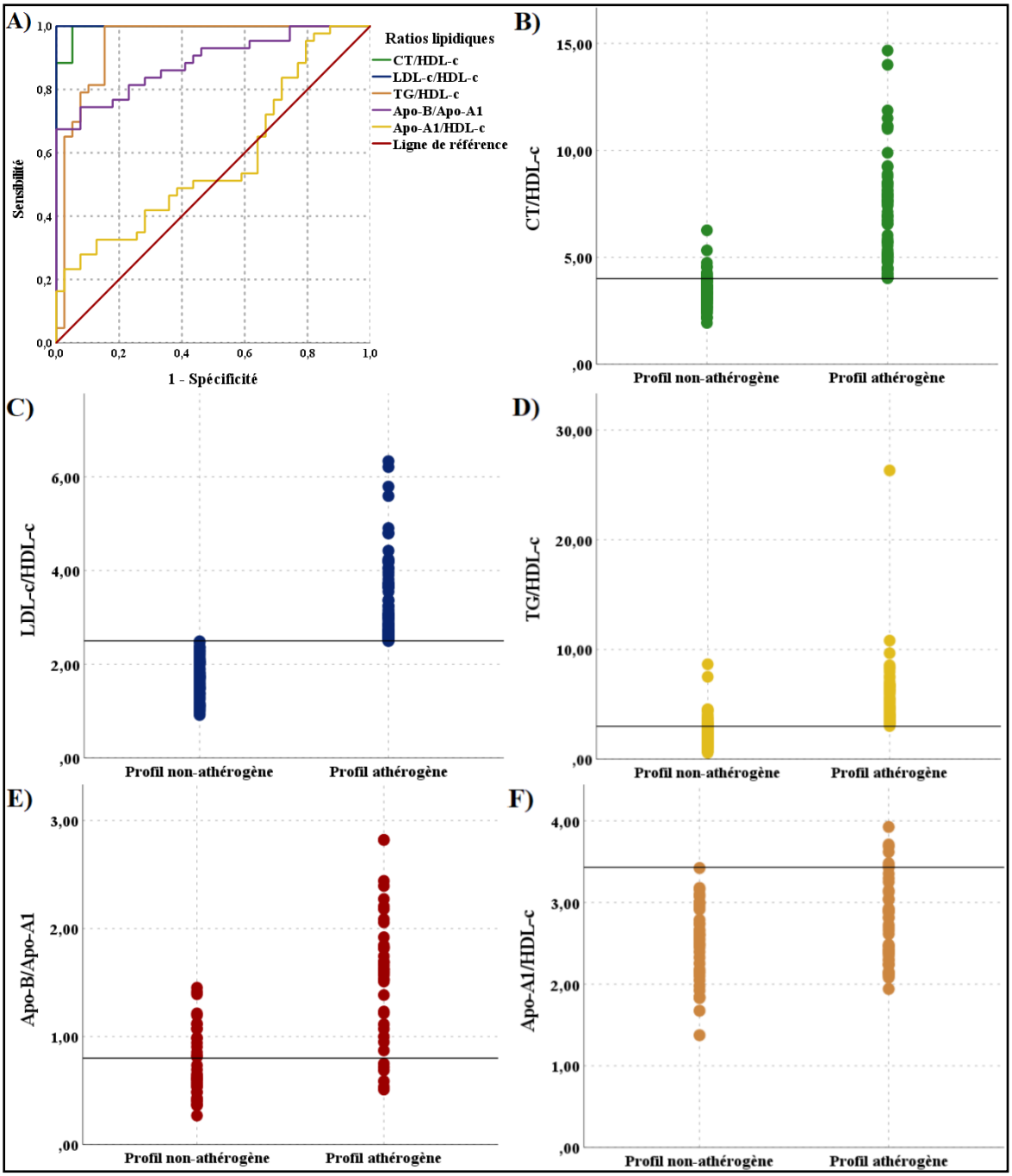


Figure 5.13 Les courbes caractéristiques du potentiel de différents ratios lipidiques pour prédire le risque athérogène. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*.

5.2.5 Étude des facteurs de risque associé aux indicateurs d'athérosclérose

5.2.5.1 Facteurs de risques associés au ratio CT/HDL-c

Tableau 5.15 Comparaison des facteurs de risques associés au ratio CT/HDL-c

Facteurs de risque	CT/HDL-c < 4,0 (n=64) N (%)	CT/HDL-c ≥ 4,0 (n=79) N (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*p**
Tranche d'âge				
< 30 ans	34 (53,1)	50 (63,3)	**Référence**	---
Entre 30 et 40 ans	18 (28,1)	15 (19,0)	0,56 [0,25-1,27]	0,170
> 40 ans	12 (18,8)	14 (17,7)	0,79 [0,32-1,92]	0,608
Corpulence				
Amaigrissement	15 (23,4)	9 (11,4)	**Référence**	---
Poids normal	34 (53,1)	39 (49,4)	1,91 [0,74-4,92]	0,179
Surpoids	13 (20,3)	21 (26,6)	2,69 [0,91-7,90]	0,072
Obésité	2 (3,1)	10 (12,7)	8,33 [1,48-46,93]	**0,016***
Durée du diabète				
< 5 ans	13 (20,3)	4 (5,1)	**Référence**	---
Entre 5 et 10 ans	11 (17,2)	15 (19,0)	4,43 [1,13-17,34]	**0,032***
Entre 11 et 20 ans	23 (35,9)	35 (44,3)	4,94 [1,43-17,05]	**0,011***
Entre 21 et 30 ans	13 (20,3)	15 (19,0)	3,75 [0,97-14,38]	0,054
> 30 ans	4 (6,3)	10 (12,7)	8,12 [1,62-40,75]	**0,011***
Mode de vie				
Non-fumeur	56 (87,5)	60 (75,9)	**Référence**	---
Ex-fumeur	5 (7,8)	15 (19,0)	2,80 [0,95-8,20]	0,061
Fumeur	3 (4,7)	4 (5,1)	1,24 [0,26-5,80]	0,781
Non- consommateur d'alcool	63 (98,4)	68 (86,1)	**Référence**	---
Ex- consommateur d'alcool	1 (1,6)	9 (11,4)	8,33 [1,02-67,69]	**0,047***
Consommateur d'alcool	0 (0,0)	2 (2,5)	0,000	---
Sédentaire	21 (32,8)	38 (48,1)	**Référence**	---
Sportif	43 (67,2)	41 (51,9)	0,52 [0,26-1,04]	0,066
Taux d'HbA1c				
HbA1c < 7 %	9 (14,1)	12 (15,2)	**Référence**	---
HbA1c ≥ 7 %	55 (85,9)	67 (84,8)	0,91 [0,35-2,32]	0,850
Mode alimentaire				
Alimentation quotidienne	26 (40,6)	54 (68,4)	**Référence**	---
Suivi du régime	38 (59,4)	25 (31,6)	0,31 [0,15-0,63]	**0,001***

(*) Régression logistique binaire significative à $p \leq 0,05$. CT: *Cholestérol total*. HbA1c: *Hémoglobine glyquée*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IC: *Intervalle de confiance*. OR: *Odds ratio*.

Nos résultats vis-à-vis la comparaison des facteurs de risques associés au ratio CT/HDL-c (en appliquant la régression logistique binaire) n'indiquent aucun effet causal entre les tranches d'âge (moins de 30 ans, entre 30 et 40 ans, plus de 40 ans). Cependant, un effet significatif de la corpulence sur l'augmentation du ratio CT/HDL-c a été rapporté pour la classe obèse (IC : 95 %, OR : 8,33 [1,48-46,93], p=0,016). De même, la durée de diabète représente un facteur de risque d'athérosclérose très significatif (entre 5 et 10 ans : p=0,032 ; entre 11 et 20 ans : p=0,011 ; plus de 30 ans : p=0,011). De manière similaire, la variante ex-consommateur d'alcool est considérée comme un facteur de risque significatif (IC : 95 %, OR : 8,33 [1,02-67,69], p=0,047).

Le taux d'HbA1c $\geq$ 7 % évoque un facteur de risque très significatif (IC : 95 %, OR : 2,66 [1,13-6,25], p=0,024) de l'augmentation du ratio CT/HDL-c. Nous avons noté également une association très significative entre le mode alimentaire et l'augmentation du ratio CT/HDL-c (p=0,001) (Tableau 5.15).

5.2.5.2 Facteurs de risques associés au ratio LDL-c/HDL-c

Tableau 5.16 Comparaison des facteurs de risques associés au ratio LDL-c/HDL-c

Facteurs de risque	LDL-c/HDL-c < 2,5 (n=78)	LDL-c/HDL-c ≥ 2,5 (n=65)	Odds ratio (95% IC OR)	*p**
Tranche d'âge				
< 30 ans	40 (51,3)	44 (67,7)	**Référence**	---
Entre 30 et 40 ans	23 (29,5)	10 (15,4)	0,39 [0,16-0,93]	**0,034***
> 40 ans	15 (19,2)	11 (16,9)	0,66 [0,27-1,62]	0,371
Corpulence				
Amaigrissement	15 (19,2)	9 (13,8)	**Référence**	---
Poids normal	43 (55,1)	30 (46,2)	1,16 [0,45-3,00]	0,755
Surpoids	17 (21,8)	17 (26,2)	1,66 [0,57-4,83]	0,347
Obésité	3 (3,8)	9 (13,8)	5,00 [1,06-23,46]	**0,041***
Durée du diabète				
< 5 ans	14 (17,9)	3 (4,6)	**Référence**	---
Entre 5 et 10 ans	15 (19,2)	11 (16,9)	3,42 [0,78-14,88]	0,101
Entre 11 et 20 ans	27 (34,6)	31 (47,7)	5,35 [1,39-20,65]	**0,015***
Entre 21 et 30 ans	16 (20,5)	12 (18,5)	3,50 [0,81-14,98]	0,091
> 30 ans	6 (7,7)	8 (12,3)	6,22 [1,21-31,93]	**0,028***
Mode de vie				
Non-fumeur	69 (88,5)	47 (72,3)	**Référence**	---
Ex-fumeur	6 (7,7)	14 (21,5)	3,42 [1,22-9,55]	**0,019***
Fumeur	3 (3,8)	4 (6,2)	1,95 [0,41-9,15]	0,393
Non- consommateur d'alcool	76 (97,4)	55 (84,6)	**Référence**	---
Ex- consommateur d'alcool	2 (2,6)	8 (12,3)	5,52 [1,13-27,04]	**0,035***
Consommateur d'alcool	0 (0,0)	2 (3,1)	0,000	---
Sédentaire	26 (33,3)	33 (50,8)	**Référence**	---
Sportif	52 (66,7)	32 (49,2)	0,48 [0,24-0,95]	**0,036***
Taux d'HbA1c				
HbA1c < 7 %	14 (17,9)	7 (10,8)	**Référence**	---
HbA1c ≥ 7 %	64 (82,1)	58 (89,2)	1,81 [0,68-4,80]	0,232
Mode alimentaire				
Alimentation quotidienne	32 (41,0)	48 (73,8)	**Référence**	---
Suivi du régime	46 (59,0)	17 (26,2)	0,24 [0,12-0,50]	**$<10^{-3}$***

(*) Régression logistique binaire significative à $p \leq 0,05$. HbA1c: *Hémoglobine glyquée.* HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité.* IC: *Intervalle de confiance*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité.* OR: *Odds ratio*.

Nos résultats relatifs à la comparaison des facteurs de risques associés au ratio LDL-c/HDL-c (en utilisant la régression logistique binaire) ont indiqué une relation causale entre la tranche d'âge de 30 à 40 ans et l'augmentation du ratio LDL-c/HDL-c (IC : 95 %, OR : 0,39 [0,16-0,93], p=0,034). De même, une association entre la corpulence et l'augmentation du ratio CT/HDL-c a été enregistrée pour la classe des obèses (IC : 95 %, OR : 5,00 [1,06-23,46], p=0,041).

Un effet très significatif a été remarqué entre la durée de diabète (de 11 à 20 ans : p=0,015 ; plus de 30 ans : p=0,028) et des valeurs élevées du ratio LDL-c/HDL-c. De plus, un mode de vie (ex-fumeur, ex-consommateur d'alcool, et sportif) a été également noté comme un facteur à impact très significatif (p=0,019 ; p=0,035 ; p=0,036 ; respectivement) sur les valeurs du ratio LDL-c/HDL-c. Des associations très significatives ont été rapportées entre l'augmentation du ratio LDL-c/HDL-c et d'autres facteurs de risque notamment ; le taux d'HbA1c $\geq$ 7 % (IC : 95 %, OR : 3,72 [1,61-8,59], p=0,002), et le mode d'alimentation (IC : 95 %, OR : 0,24 [0,12-0,50], p=$<10^{-3}$) (Tableau 5.16).

5.2.5.3 Facteurs de risques associés au ratio TG/HDL-c

Tableau 5.17 Comparaison des facteurs de risques associés au ratio TG/HDL-c

Facteurs de risque	TG/HDL-c < 3,0 (n=55) N (%)	TG/HDL-c ≥ 3,0 (n=88) N (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*p**
Tranche d'âge				
< 30 ans	25 (45,5)	59 (67,0)	**Référence**	---
Entre 30 et 40 ans	20 (36,4)	13 (14,8)	0,27 [0,11-0,63]	**0,003***
> 40 ans	10 (18,2)	16 (18,2)	0,67 [0,27-1,69]	0,407
Corpulence				
Amaigrissement	10 (18,2)	14 (15,9)	**Référence**	---
Poids normal	30 (54,5)	43 (48,9)	1,02 [0,40-2,61]	0,961
Surpoids	13 (23,6)	21 (23,9)	1,15 [0,39-3,35]	0,793
Obésité	2 (3,6)	10 (11,4)	3,57 [0,63-19,97]	0,147
Durée du diabète				
< 5 ans	9 (16,4)	8 (9,1)	**Référence**	---
Entre 5 et 10 ans	8 (14,5)	18 (20,5)	2,53 [0,71-8,97]	0,150
Entre 11 et 20 ans	21 (38,2)	37 (42,0)	1,98 [0,66-5,91]	0,220
Entre 21 et 30 ans	12 (21,8)	16 (18,2)	1,50 [0,44-5,03]	0,512
> 30 ans	5 (9,1)	9 (10,2)	2,02 [0,47-8,63]	0,340
Mode de vie				
Non-fumeur	48 (87,3)	68 (77,3)	**Référence**	---
Ex-fumeur	4 (7,3)	16 (18,2)	2,82 [0,88-8,97]	0,079
Fumeur	3 (5,4)	4 (4,5)	0,94 [0,20-4,39]	0,939
Non- consommateur d'alcool	54 (98,2)	77 (87,5)	**Référence**	---
Ex- consommateur d'alcool	1 (1,8)	9 (10,2)	6,31 [0,77-51,28]	0,085
Consommateur d'alcool	0 (0,0)	2 (2,3)	0,000	---
Sédentaire	20 (36,4)	39 (44,3)	**Référence**	---
Sportif	35 (63,6)	49 (55,7)	0,71 [0,35-1,43]	0,348
Taux d'HbA1c				
HbA1c < 7 %	13 (23,6)	8 (9,1)	**Référence**	---
HbA1c ≥ 7 %	42 (76,4)	80 (90,9)	3,09 [1,18-8,05]	**0,021***
Mode alimentaire				
Alimentation quotidienne	19 (34,5)	61 (69,3)	**Référence**	---
Suivi du régime	36 (65,5)	27 (30,7)	0,23 [0,11-0,47]	**$<10^{-3}$***

(*) Régression logistique binaire significative à $p \leq 0,05$. HbA1c: *Hémoglobine glyquée*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IC: *Intervalle de confiance*. OR: *Odds ratio*. TG: *Triglycérides*.

Dans le tableau 5.17, nos résultats démontrent la comparaison des facteurs de risques associés au ratio TG/HDL-c. Ces résultats ont dévoilé des relations hautement significatives entre les valeurs supérieures du ratio TG/HDL-c et les facteurs de risque prédictibles d'athérosclérose tels que la tranche d'âge de 30 à 40 ans (IC : 95 %, OR : 0,27 [0,11-0,63], *p*=0,002), le taux d'HbA1c $\geq$ 7 % (IC : 95 %, OR : 6,26 [2,06-19,02], p=0,001), et le mode d'alimentation (IC : 95 %, OR : 0,23 [0,11-0,47], $p=<10^{-3}$) (Tableau 5.17).

5.2.5.4 Facteurs de risques associés au ratio Apo-B/Apo-A1

Tableau 5.18 Comparaison des facteurs de risques associés au ratio Apo-B/Apo-A1

Facteurs de risque	Apo-B/Apo-A1 < 0,8 (n=29) N (%)	Apo-B/Apo-A1 ≥ 0,8 (n=53) N (%)	Odds ratio (95% IC OR)	*p**
Tranche d'âge				
< 30 ans	17 (58,6)	28 (52,8)	**Référence**	---
Entre 30 et 40 ans	7 (24,1)	12 (22,6)	1,04 [0,34-3,15]	0,944
> 40 ans	5 (17,2)	13 (24,5)	1,57 [0,47-5,21]	0,454
Corpulence				
Amaigrissement	7 (24,1)	6 (11,3)	**Référence**	---
Poids normal	16 (55,2)	18 (34,0)	1,31 [0,36-4,72]	0,678
Surpoids	5 (17,2)	18 (34,0)	4,20 [0,96-18,32]	0,056
Obésité	1 (3,4)	11 (20,8)	12,83 [1,26-130,51]	**0,031***
Durée du diabète				
< 5 ans	6 (20,7)	4 (7,5)	**Référence**	---
Entre 5 et 10 ans	3 (10,3)	9 (17,0)	4,50 [0,73-27,73]	0,105
Entre 11 et 20 ans	14 (48,3)	18 (34,0)	1,92 [0,45-8,18]	0,373
Entre 21 et 30 ans	4 (13,8)	13 (24,5)	4,87 [0,89-26,42]	0,066
> 30 ans	2 (6,9)	9 (17,0)	6,75 [0,92-49,23]	0,060
Mode de vie				
Non-fumeur	25 (86,2)	39 (73,6)	**Référence**	---
Ex-fumeur	4 (13,8)	9 (17,0)	1,44 [0,40-5,18]	0,575
Fumeur	0 (0,0)	5 (9,4)	0,000	---
Non- consommateur d'alcool	27 (93,1)	46 (86,8)	**Référence**	---
Ex- consommateur d'alcool	2 (6,9)	5 (9,4)	1,46 [0,26-8,09]	0,660
Consommateur d'alcool	0 (0,0)	2 (2,3)	0,000	---
Sédentaire	13 (44,8)	26 (49,1)	**Référence**	---
Sportif	16 (55,2)	27 (50,9)	0,84 [0,34-2,09]	0,714
Taux d'HbA1c				
HbA1c < 7 %	10 (34,5)	8 (15,1)	**Référence**	---
HbA1c ≥ 7 %	19 (65,5)	45 (84,9)	2,96 [1,01-8,65]	**0,047***
Mode alimentaire				
Alimentation quotidienne	10 (34,5)	38 (71,7)	**Référence**	---
Suivi du régime	19 (65,5)	15 (28,3)	0,20 [0,07-0,54]	**0,002***

(*) Régression logistique binaire significative à $p \leq 0,05$. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. HbA1c: *Hémoglobine glyquée*. IC: *Intervalle de confiance*. OR: *Odds ratio*.

Le tableau ci-dessus récapitule les résultats de la comparaison des facteurs de risques associés au ratio Apo-B/Apo-A1. Les résultats ont montré des relations statistiquement significatives entre le ratio Apo-B/Apo-A1 et l'obésité (IC : 95 %, OR : 12,83 [1,26-130,51], p=0,031). De même, le taux d'HbA1c $\geq$ 7 % (IC : 95 %, OR : 2,96 [1,01-8,65], p=0,047), et le mode alimentaire (IC : 95 %, OR : 0,20 [0,07-0,54], p=0,002) évoquent un facteur de risque très significatif de l'élévation du ratio Apo-B/Apo-A1 (Tableau 5.18).

5.2.6 Analyse des biomarqueurs inflammatoires

5.2.6.1 Évaluation des biomarqueurs inflammatoires

Tableau 5.19 Comparaison des biomarqueurs inflammatoires entre les patients à profil athérogène et non-athérogène

Paramètres sanguines à jeun	**Profil non-athérogène (n=78)**			**Profil athérogène (n=65)**			***p****
	Min	Max	Moy ± ET	Min	Max	Moy ± ET	
VS (mm/hr)	7,00	46,00	15,33±11,03	7,00	117,00	38,40±29,97	**0,009***
CRP (mg/L)	1,00	22,00	4,73±5,39	1,00	39,00	17,00±12,38	**0,002***
Moyenne des calculs normalisés d'IL-6	15,62	168,78	72,45±56,40	503,20	25632,00	6810,50±7597,92	**$<10^{-3}$***

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test t de Student. CRP: *Protéine C-réactive*. ET: *Écart type*. IL-6: *Interleukine-6*. Max: *Maximum*. Min: *Minimum*. Moy: *Moyenne*. VS: *Vitesse de sédimentation*.

Le tableau 5.19 représente la comparaison des biomarqueurs inflammatoires en fonction du profil athérogène. Les résultats de test t de Student ont divulgué des différences hautement significatives en comparant la vitesse de sédimentation (VS), le taux de la protéine C-réactive (CRP), et le taux d'expression de l'interleukine-6 (l'IL-6) entre les deux groupes (p=0,009 ; p=0,002 ; p=$<10^{-3}$; respectivement).

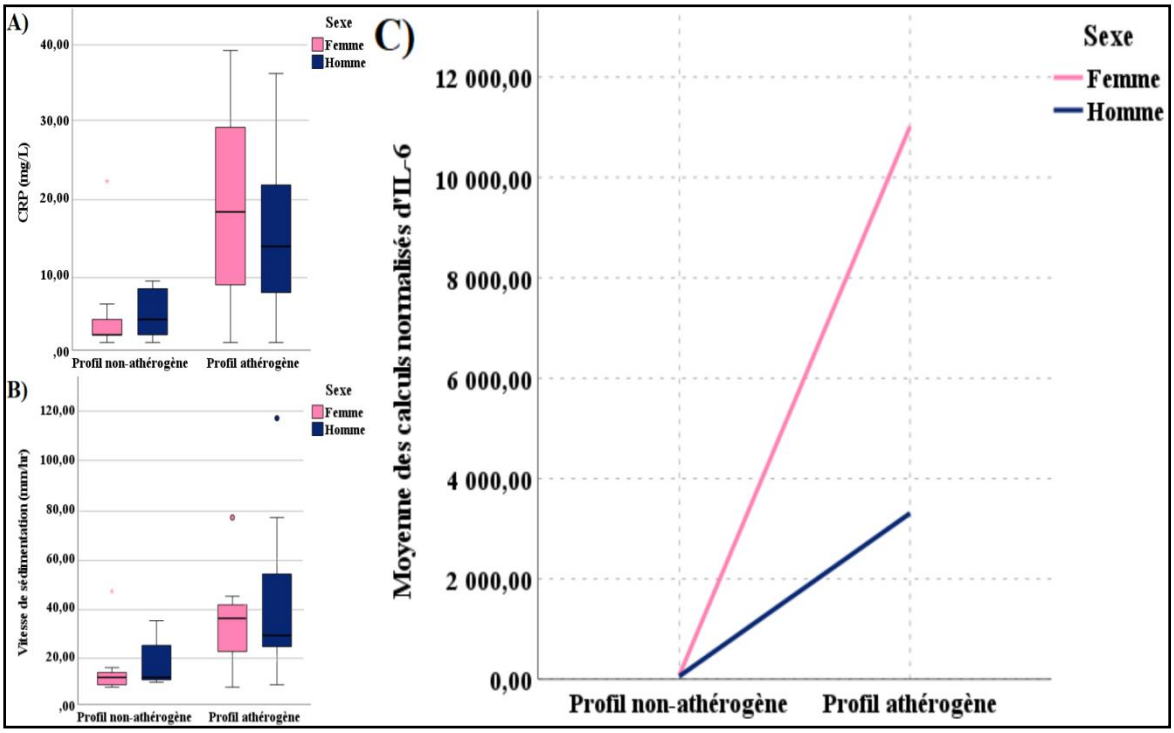


Figure 5.14 Comparaison des biomarqueurs inflammatoires entre les patients à profil athérogène et non-athérogène selon le sexe. CRP: *Protéine C-réactive*. IL-6: *Interleukine-6*.

Comme indiqué sur la figure 5.14, les résultats relatifs à la comparaison des biomarqueurs inflammatoires entre les deux groupes (patients à profil athérogène, et non-athérogène) selon le sexe (homme, femme) ont dévoilé des valeurs élevées de la CRP (Figure 5.14A), la VS (Figure 5.14B), et l'IL-6 (Figure 5.14C) chez les femmes par rapport aux hommes dans les deux groupes. Ces paramètres sont significativement élevés chez les sujets à profil athérogène par rapport aux patients à profil non-athérogène.

Tableau 5.20 Comparaison du potentiel de différents biomarqueurs inflammatoires pour prédire le risque athérogène

Ratios lipidiques	Valeur seuil	Profil non-athérogène (n=78) N (%)	Profil athérogène (n=65) N (%)	Aire sous la courbe (AUC)	*p**	VPP (%)	VPN (%)	Sens (%)	Spec (%)
VS (mm/hr)	< 19,0 ≥ 19,0	12 (15,4) 3 (3,8)	3 (4,6) 12 (18,5)	0, 756	$<10^{-3}$*	76,7 %	65,6 %	80,5 %	81,4 %
CRP (mg/L)	< 6,5 ≥ 6,5	12 (15,4) 3 (3,8)	3 (4,6) 12 (18,5)	0,789	$<10^{-3}$*	79,3 %	72,1 %	79,7 %	79,1 %
Moyenne des calculs normalisés d'IL-6	< 651,01 ≥ 651,01	6 (7,7) 0 (0,0)	1 (1,5) 10 (15,4)	0,999	$<10^{-3}$*	99,8 %	99,5 %	99,8 %	99,9 %

(*) Significativement différent à $p \leq 0,05$ pour le test de Khi-deux. CRP: *Protéine C-réactive*. IL-6: *Interleukine-6*. Sens: *Sensibilité*. Spec: *Spécificité*. VPN: *Valeurs prédictives négatives*. VPP: *Valeurs prédictives positives*. VS: *Vitesse de sédimentation*.

Le tableau 5.20 résume la comparaison du potentiel des biomarqueurs inflammatoires afin de prédire le risque d'athérosclérose. Les courbes ROC des biomarqueurs inflammatoires (VS, CRP, et l'IL-6) ont illustré des valeurs de diagnostique élevées pour le risque d'athérosclérose comme suit : $VS_{(AUC)} = 0,756$, $CRP_{(AUC)} = 0,789$, et l'$IL\text{-}6_{(AUC)} = 0,999$.

La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives des biomarqueurs inflammatoires ont été calculées pour obtenir la valeur seuil optimale, et ceci expose que parmi tous les biomarqueurs inflammatoires, l'IL-6 est un biomarqueur très significatif et robuste pour prédire le risque d'athérosclérose avec une sensibilité à 99,8%, spécificité à 99,9%, VPP à 99,8%, et VPN à 99,5% (Tableau 5.20).

La figure ci-dessous (Figure 5.15) représente le potentiel de chaque biomarqueur inflammatoire à prédire le risque d'athérosclérose.

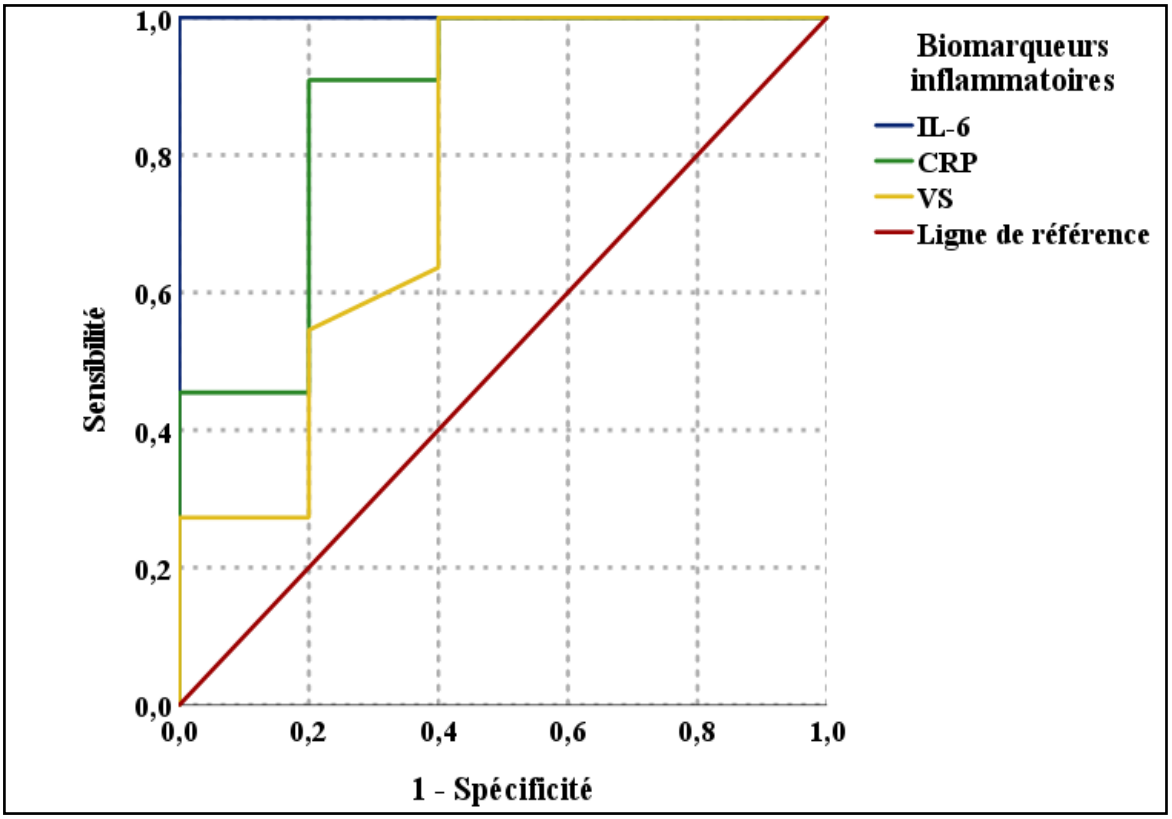


Figure 5.15 Les courbes caractéristiques du potentiel de différents biomarqueurs inflammatoires pour prédire le risque athérogène. CRP: *Protéine C-réactive*. IL-6: *Interleukine-6*. VS: *Vitesse de sédimentation*.

5.2.6.2 Évaluation de l'expression d'IL-6

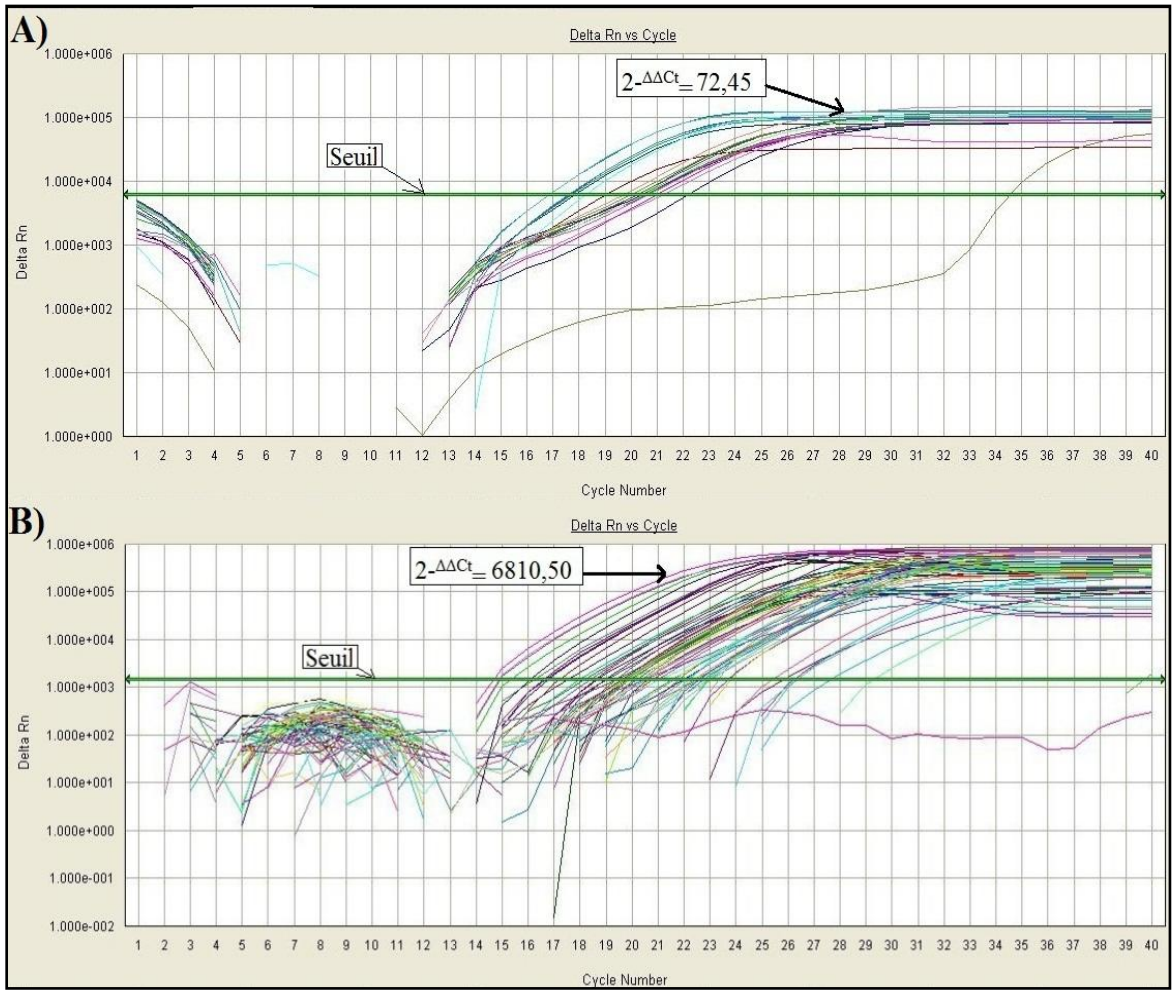


Figure 5.16 Évaluation de l'expression d'IL-6 selon le profil athérogène. A: *Patients à profil non-athérogène*. B: *Patients à profil athérogène*. ΔCt: *Delta seuil de cycle.* Delta Rn (ΔRn): *Valeur de reporter normalisée*.

Le graphique ci-dessus illustre l'évaluation de l'expression d'IL-6 selon le profil athérogène. Il est composé de deux représentations d'amplification par la RT-PCR en temps réel.

La figure 5.16A exprime le profil de fluorescence correspondant à l'expression de l'IL-6 chez les patients avec un profil non-athérogène. Elle montre que la fluorescence propre à l'amplification de l'ARNm de l'IL-6 est inférieure à la valeur seuil établie par la courbe ROC (potentiel d'un risque d'athérosclérose $\geq 651{,}01$).

La figure 5.16B représente le profil de fluorescence correspondant à l'expression de l'IL-6 chez les patients avec un profil athérogène. Elle résume que la fluorescence relative à l'amplification de l'ARNm de l'IL-6 est supérieure à la valeur seuil établie par la courbe ROC.

5.2.7 Étude des biomarqueurs inflammatoires associé aux indicateurs d'athérosclérose

5.2.7.1 VS associés aux indicateurs d'athérosclérose

Tableau 5.21 Corrélations entre les ratios lipidiques et la vitesse de sédimentation

Indice d'athérogène	VS (mm/hr)		
	N	r (coefficient de corrélation)	*p**
Ratios lipidiques	**143**		
CT/HDL-c		0,391	**0,032***
LDL-c/HDL-c		0,352	0,057
TG/HDL-c		0,357	0,052
Apo-B/Apo-A1		0,135	0,521

(*) Corrélation de Pearson significative à $p \leq 0,05$. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*. VS: *Vitesse de sédimentation*.

Comme interprété dans le tableau ci-dessus, l'étude des corrélations entre la VS et les ratios lipidiques (selon la corrélation de Pearson) démontre des associations significativement positives pour le ratio de CT/HDL-c (r=0,391 ; *p*=0,032). Cependant, une corrélation positive non significative est observée pour les ratios suivants : LDL-c/HDL-c (r=0,352 ; *p*=0,057), TG/HDL-c (r=0,357 ; *p*=0,052), Apo-B/Apo-A1 (r=0,135 ; *p*=0,521) (Tableau 5.21).

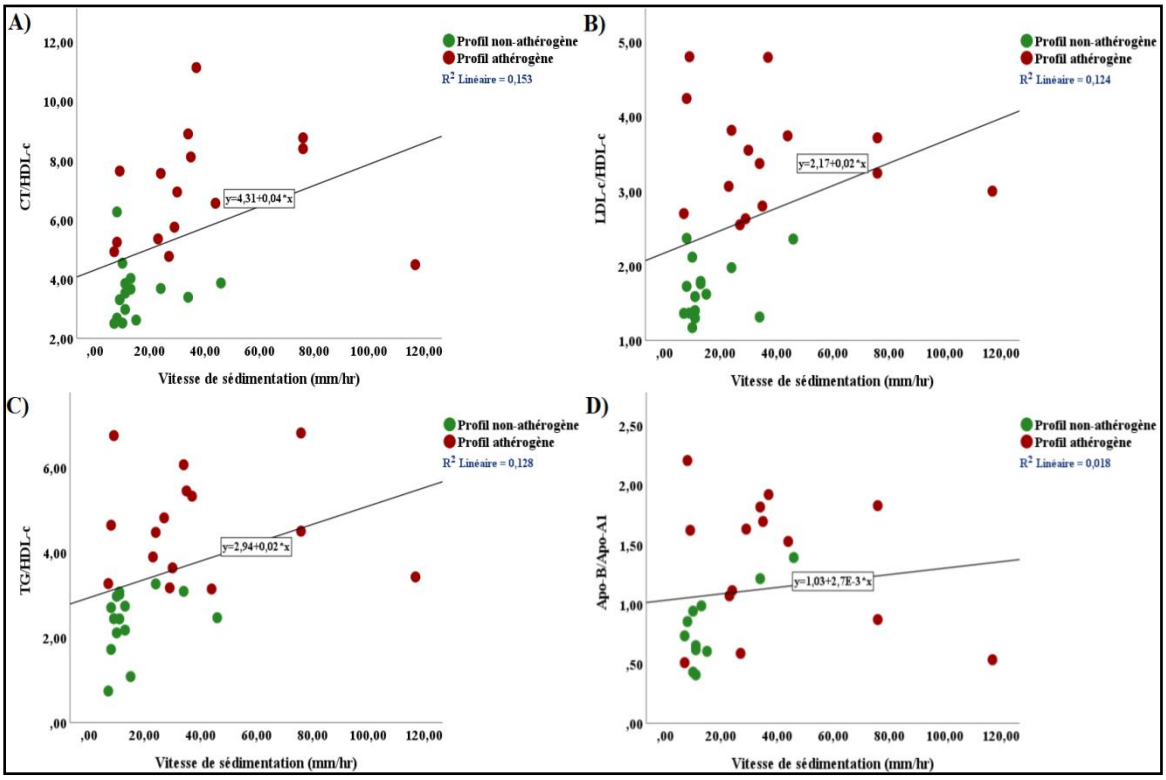


Figure 5.17 Corrélations entre les ratios lipidiques et la VS selon le profil athérogène. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. R^2: Coefficient de détermination. TG: *Triglycérides*.

5.2.7.2 CRP associés aux indicateurs d'athérosclérose

Tableau 5.22 Corrélations entre les ratios lipidiques et la protéine C-réactive

Indice d'athérogène	CRP (mg/L)		
	N	r (coefficient de corrélation)	*p**
Ratios lipidiques	**143**		
CT/HDL-c		0,539	**0,002***
LDL-c/HDL-c		0,466	**0,009***
TG/HDL-c		0,487	**0,006***
Apo-B/Apo-A1		0,322	0,117

(*) Corrélation de Pearson significative à $p \leq 0,05$. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CRP: *Protéine C-réactive*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*.

L'analyse des corrélations entre la CRP et les ratios lipidiques (selon la corrélation de Pearson) divulgue des associations positives hautement significatives pour les ratios suivants : CT/HDL-c (r=0,539 ; *p*=0,002), LDL-c/HDL-c (r=0,466 ; *p*=0,009), TG/HDL-c (r=0,487 ; *p*=0,006). Néanmoins, une corrélation positive non significative est rapporté entre le ratio Apo-B/Apo-A1 (r=0,322 ; *p*=0,117) (Tableau 5.22).

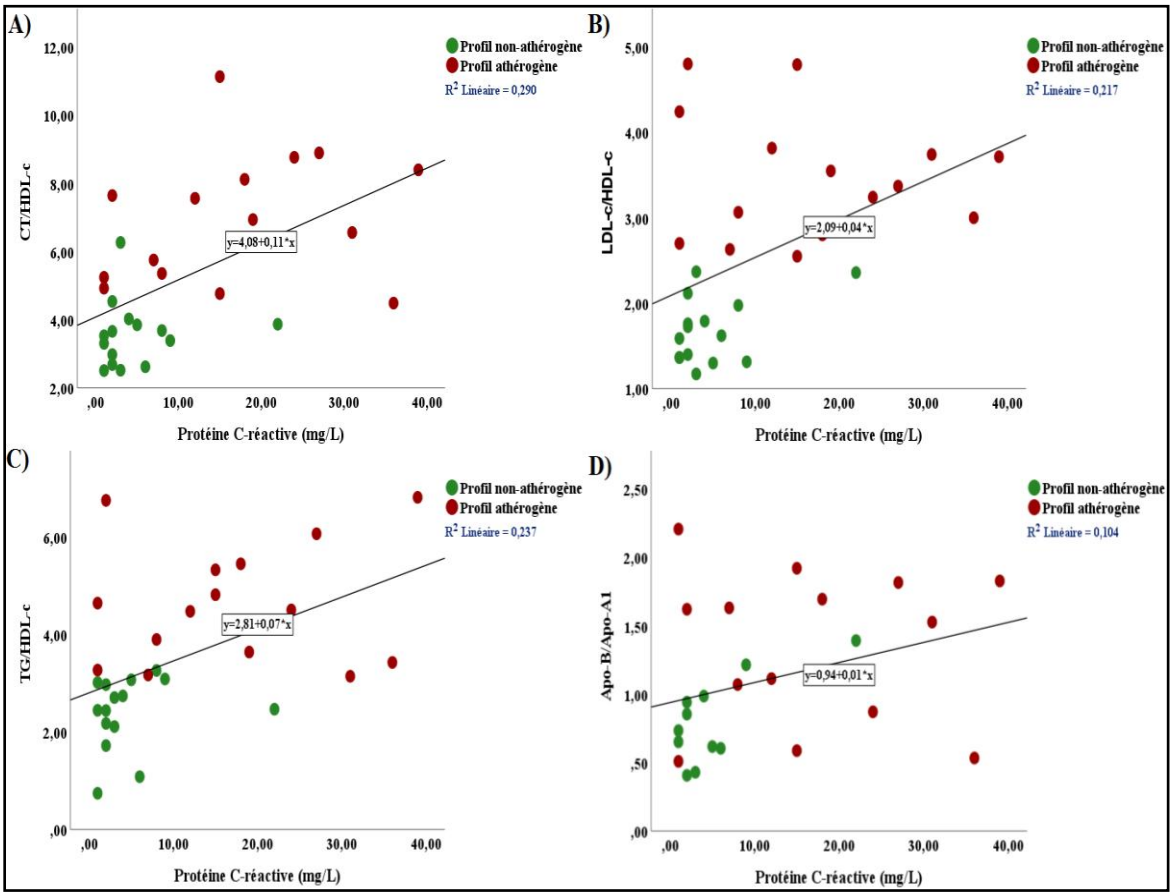


Figure 5.18 Corrélations entre les ratios lipidiques et la CRP selon le profil athérogène. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. R^2: Coefficient de détermination. TG: *Triglycérides*.

5.2.7.3 IL-6 associés aux indicateurs d'athérosclérose

Tableau 5.23 Corrélations entre les ratios lipidiques et l'IL-6

Indice d'athérogène	IL-6		
	N	r (coefficient de corrélation)	*p**
Ratios lipidiques	**143**		
CT/HDL-c		0,426	0,088
LDL-c/HDL-c		0,442	0,076
TG/HDL-c		0,524	**0,031***
Apo-B/Apo-A1		0,471	0,076

(*) Corrélation de Pearson significative à p ≤ 0,05. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IL-6: *Interleukine 6*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. TG: *Triglycérides*.

Le tableau 5.23 met en évidence les résultats des corrélations entre la l'IL-6 et les ratios lipidiques (selon la corrélation de Pearson). Les résultats indiquent des associations positivement non significatives pour les ratios suivants : CT/HDL-c (r=0,426 ; *p*=0,088), LDL-c/HDL-c (r=0,442 ; *p*=0,076), Apo-B/Apo-A1 (r=0,471 ; *p*=0,076). Cependant, une corrélation positive significative est signalé entre le ratio TG/HDL-c (r=0,524 ; *p*=0,031).

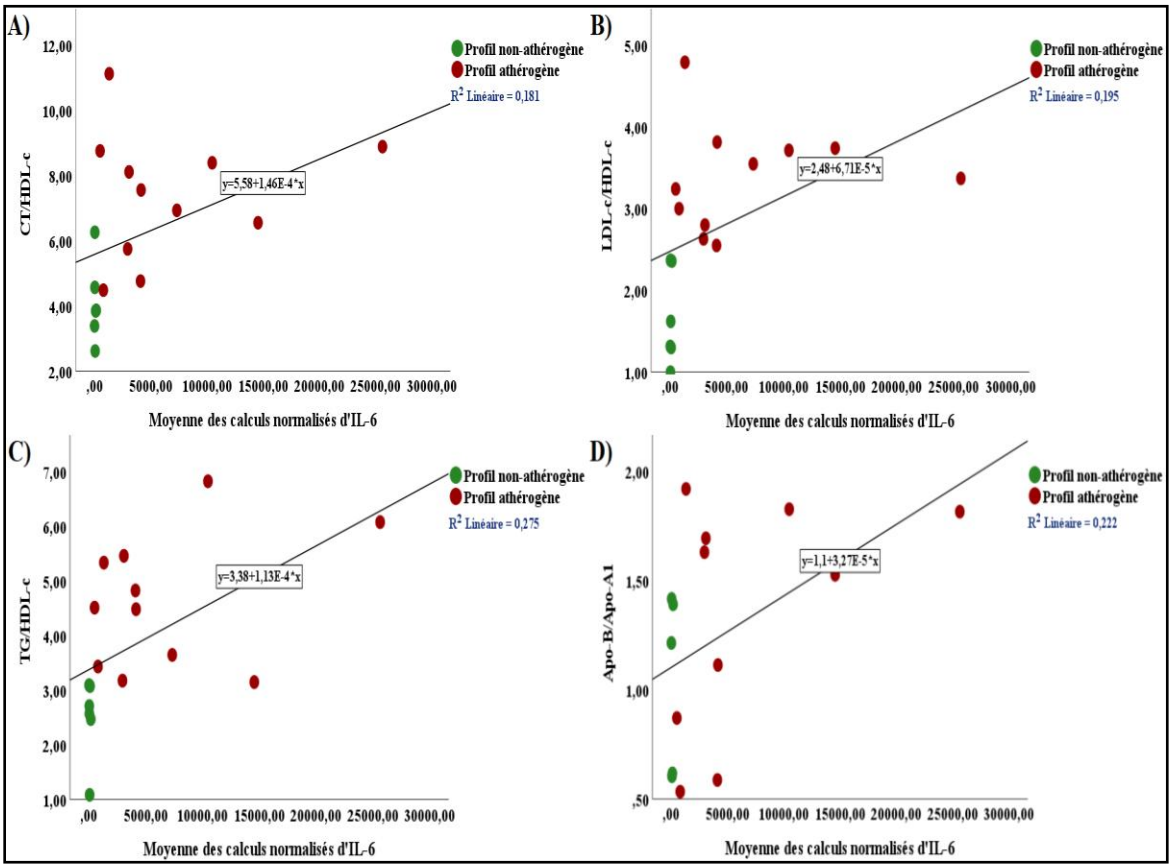


Figure 5.19 Corrélations entre les ratios lipidiques et l'IL-6 selon le profil athérogène. Apo-A1: *Apolipoprotéines A1*. Apo-B: *Apolipoprotéines B*. CT: *Cholestérol total*. HDL-c: *Lipoprotéine de haute densité*. IL-6: *Interleukine 6*. LDL-c: *Lipoprotéine de faible densité*. R^2: Coefficient de détermination. TG: *Triglycérides*.

Discussion générale

- **Première partie (discussion des résultats des articles)..... 268**
- **Deuxième partie (discussion des résultats pratiques) 288**

Discussion générale

- **Première partie (discussion des résultats des articles)**

  - **Discussion de l'étude 1**

L'acidocétose (ACD) est considérée comme l'une des complications aiguës les plus graves du DT1, et son incidence annuelle est d'environ 4,6 à 8 épisodes/1000 patients diabétiques. Son taux de mortalité estimé est de 4% à 10%, et seulement 20% des épisodes d'ACD surviennent chez les patients atteints de diabète récent (sous forme d'acidocétose inaugurale) **(Murray, 2020)**. Par conséquent, l'éducation et le suivi du patient sont essentiels pour réduire l'incidence de l'ACD. Elle se caractérise par une production accrue de cétones et de glucose dans le foie précipitée par un manque total ou relatif d'insuline et une augmentation des taux d'hormones cataboliques **(Maldonado *et al.*, 2003)**. Parallèlement, les patients DT1 sont des sujets à risque élevé d'une dyslipidémie pouvant engendrer ultérieurement une athérosclérose **(Vergès, 2009)**.

Notre étude a consisté en l'analyse des données épidémiologiques et physiopathologiques des patients DT1 sur une période de 10 ans au niveau du service d'endocrinologie du CHU Hassani Abd Elkader. Notre objectif était d'examiner le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques en comparant deux groupes de patients en fonction de leurs états cétosiques (patients atteints d'ACD *vs* patients atteints d'ACD inaugurale).

Durant cette étude, nous avons enregistré 351 cas d'ACD, dont 155 (44,16%) cas avaient une ACD inaugurale. Ces résultats concordent avec ceux des auteurs qui rapportent également une prédominance d'ACD dans leur série d'études, notamment Taieb *et al.* (2018), et Alotaibi *et al.* (2020) ont trouvé respectivement 66,51% et 56.5%.

Nous avons rapporté, dans cette étude, une légère prédominance masculine (50,43%) avec un sex-ratio de 1,01 et une moyenne d'âge de 25,77 ± 8,65 ans. Ces résultats sont différents de ceux rapportés par Taieb *et al.* (2018) où un sex-ratio H/F de 2,1 et une moyenne d'âge de 34 ± 14,33 ans ont été notés **(Taieb *et al.*, 2018)**. Cependant, l'étude d'Alotaibi *et al.* (2020), a rapporté un sex-ratio H/F 3 de 0,90 et une moyenne d'âge de 38,22 ± 11,86 ans.

L'analyse de la corpulence a montré que la plupart de nos patients atteints d'une ACD ou d'une ACD inaugurale étaient soit maigres ou avec un poids normal (patients atteints d'ACD : maigre = 26,53%, poids normal = 47,45%; patients atteints d'ACD inaugurale : maigre = 43,22%, poids normal = 45,16%). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature, dont Low *et al.* (2012), qui avaient rapporté que les patients maigres atteints d'une ACD inaugurale sont souvent diagnostiqués par un diabète auto-immun de type 1, cependant, les patients obèses atteints d'une ACD inaugurale présentent toujours des caractéristiques cliniques, métaboliques et immunologiques du diabète de type 2 **(Low *et al.*, 2012)**.

Les facteurs déclenchants d'ACD les plus couramment enregistrés dans notre étude étaient l'infection urinaire (20,80%), syndrome grippal (9,40%), l'angine (4,80%) et l'omission d'insuline (4,57%). Ces résultats sont concomitants avec ceux trouvés dans la littérature où Ahuja *et al.* (2019) rapportent que l'infection urinaire et l'omission d'insuline étaient les facteurs précipitants les plus fréquents de l'ACD **(Ahuja *et al.*, 2019)**.

Dans notre étude, les vomissements et les douleurs abdominales étaient les symptômes les plus fréquents. Ces résultats concordent avec d'autres études **(Shaltout *et al.*, 2016 ; Mahesh *et al.*, 2017)**.

Au bilan thérapeutique, le groupe des patients atteints d'ACD avait besoin de plus de liquide et d'un traitement insulinique intensif pour éliminer l'excès des corps cétoniques par rapport au groupe DT1 nouvellement diagnostiqué (patients atteints d'ACD inaugurale). Ce résultat rejoint celui noté par certains chercheurs **(Hallett *et al.*, 2016)**.

Au plan biologique, la comparaison entre les deux groupes a révélé des différences significatives, en particulier pour l'hémoglobine glyquée (p=0,08) et l'hémoglobine (p=<0,001). De même, les paramètres lipidiques tels que le CT, HDL-c, LDL-c et TG et leurs ratios associés (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c et TG/HDL-c) étaient plus élevés chez les patients atteints d'ACD inaugurale que chez les patients atteints d'ACD indiquant un risque cardiovasculaire plus élevé chez les patients nouvellement diagnostiqués de DT1. Dans leur étude, Liu *et al.* (2013) ont rapporté que les patients atteints d'ACD inaugurale n'ont pas absolument les mêmes caractéristiques cliniques que les patients atteints d'ACD, et chaque groupe a montré des taux différents **(Liu *et al.*, 2013)**.

Nos résultats ont révélé un risque non-significatif d'athérosclérose (évalué par les ratios lipidiques) chez les deux groupes d'étude. Les mêmes résultats ont été rapportés par d'autres chercheurs **(Wang *et al.*, 2019)**.

Dans notre série, tous les ratios lipidiques ont été classés en quartiles, du quartile le plus élevé ($4^{ème}$) au quartile le plus bas (1^{er}) comme référence. La comparaison des quartiles de ratios lipidiques entre les patients atteints d'ACD inaugurale et de ceux atteints d'ACD a mis en évidence des différences non significatives pour tous les quartiles comparés. Cependant, les rapports de cotes ont augmenté de manière significative du premier au troisième quartile chez les trois ratios lipidiques étudiés (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, et TG/HDL), quel que soit le groupe de cétose. Ainsi, les deux groupes ont un risque plus élevé de développer une athérosclérose selon leurs ratios lipidiques exprimés en quartiles. Nos résultats sont en accord avec les conclusions de l'étude de Framingham (2006), où des proportions croissantes de maladies coronariennes étaient observées lorsque le rapport CT/HDL-c fluctuait des quartiles inférieurs aux quartiles supérieurs **(Nam *et al.*, 2006)**. Nos résultats concordent également avec d'autres auteurs à dire qui ont rapporté que les indices athérogènes ou de Castelli (ratios lipidiques : CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, et TG/HDL) sont les meilleurs indicateurs de risque d'athérosclérose comparés aux paramètres lipidiques traditionnels **(Millán *et al.*, 2009)**. Selon l'étude de Manninen *et al.* (1992), le ratio LDL-c/HDL-c est l'indice le plus pertinent pour le risque de MCVs **(Manninen *et al.*, 1992)**.

Il a été noté que l'accélération de l'oxydation des LDL-c, et le risque accru d'athérosclérose et de MCV chez les patients diabétiques résultent d'un stress oxydatif initié par l'hypercétonémie. Il a également été rapporté que l'ACD peut être indépendamment associée au risque cardiovasculaire malgré l'absence d'antécédents métaboliques ou de sensibilités connues à la pathologie cardiovasculaire **(Stentz *et al.*, 2004)**. De plus, il a été établi que le niveau d'élévation des cétones est proportionnel à la gravité de l'insuffisance cardiaque congestive **(Kanikarla-Marie & Jain, 2016)**.

La comparaison des valeurs de ratios lipidiques entre les deux groupes selon le sexe a démontré que les valeurs du ratio CT/HDL-c étaient plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes dans les deux groupes. Cependant, les valeurs du ratio LDL-c/HDL-c étaient souvent élevées chez les femmes par rapport aux hommes atteints d'ACD inaugurale, et presque identiques entre les deux sexes chez les patients atteints d'ACD.

Ceci s'accorde avec les données de la littérature concernant l'effet de la différence entre les sexes sur les caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints d'ACD, et que ces différences entre les sexes doivent être reconnues et prises en compte pour un traitement optimal et la prévention d'ACD **(Pereira, 2012)**.

- **Discussion de l'étude 2**

La thyroïdite auto-immune est considérée comme l'une des maladies auto-immunes associées au DT1. La thyroïdite auto-immune survient chez 17 % à 30 % des personnes atteintes de DT1, et ces patients présentent un risque plus élevé d'hyperthyroïdie auto-immune (maladie de Graves-Basedow) ou d'hypothyroïdie (thyroïdite de Hashimoto) **(Shun *et al.*, 2014)**. De façon intéressante, un dysthyroïdie non diagnostiqué peut altérer le contrôle métabolique chez les patients atteints de DT1, y compris la synthèse, la mobilisation et le catabolisme des lipides, ce qui peut amplifier le risque d'athérosclérose **(Ichiki, 2010)**.

Notre étude a été basée sur l'analyse des données épidémiologiques et physiopathologiques des patients DT1 durant d'une période de 10 ans au niveau du service d'endocrinologie du CHU Hassani Abd Elkader. Notre objectif était d'évaluer le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques en comparant deux groupes de patients en fonction de leurs niveaux de TSH (patients avec TSH sérique <2,5 µUI/mL *vs* patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL).

Au cours de cette étude, nous avons inclus 190 cas de DT1, dont 73 (38,40%) cas avec TSH sérique <2,5 µUI/mL, et 117 (61,60%) cas avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL. Nous avons noté également une légère prédominance féminine (50,50%) avec un sex-ratio H/F de 0,98 et une moyenne d'âge de 29,25 ± 11,39 ans. Ces résultats rejoignent celui de Parut *et al.* (2017), qui ont constaté que 55,50 % des patients diagnostiqués avec une thyroïdite auto-immune diabétique étaient des femmes avec un sex-ratio de 0,80. Les mêmes observations ont été faites par d'autres chercheurs **(Umpierrez *et al.*, 2003 ; Kakleas *et al.*, 2009)**.

Dans notre étude, la moyenne de durée de diabète était de 12,20 ± 8,45 ans. Nos résultats sont conformes aux certaines études européennes selon lesquelles la thyroïdite auto-immune peut être associée à un âge avancé, au sexe féminin et à une longue durée du diabète **(Kakleas *et al.*, 2009 ; Orzan *et al.*, 2016)**.

L'analyse de la corpulence a montré qu'il n'y avait aucune association significative entre l'augmentation des niveaux de TSH et l'IMC chez les patients atteints de DT1 (avec TSH sérique <2,5 µUI/mL : l'IMC = 20,82 ± 3,65 Kg/m² ; patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL : l'IMC = 21,12 ± 3,50 Kg/m² ; *p*=0,59), ce qui est en accord avec les conclusions de plusieurs auteurs **(Kakleas *et al.*, 2009 ; Orzan *et al.*, 2016)**.

Lors de la comparaison de la pression artérielle avec le statut thyroïdien, nous avons remarqué une association significative entre l'hypertension et des taux sériques plus élevés de TSH. Nos résultats sont en accord avec une étude précédente qui démontre que le déficit en hormones thyroïdiennes affecte le système cardiovasculaire et que l'hypothyroïdie entraîne des altérations substantielles des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, notamment l'hypertension diastolique et l'augmentation de la résistance vasculaire systémique, l'altération des performances cardiaques **(Biondi & Cooper, 2008)**.

Dans notre série, la prévalence de l'hypothyroïdie était similaire à celle rapportée par Paruk *et al.* (2017). Cependant, la prévalence d'autres pays africains, dont l'Ouganda, l'Égypte et la Libye, variait entre 4,2 % et 7,3 %, ce qui est inférieur à ce que nous avons rapporté (14,7 %) **(Muhame *et al.*, 2014 ; Metwalley & El-Saied, 2014 ; Ghawil *et al.*, 2011)**. En ce qui concerne les résultats de l'hyperthyroïdie, nous avons noté une prévalence de 6,3 %, alors que la prévalence rapportée par Ghawil *et al.* (2011) était 1 %.

Nos résultats ont démontré qu'il y a une augmentation significative des valeurs de CRP chez les patients ayant des concentrations de TSH plus élevées. Des résultats similaires concernant l'augmentation des marqueurs inflammatoires tels que la CRP ont été observés chez des patients diabétiques (DT1 ou DT2) présentant des anomalies des hormones thyroïdiennes, représentées par des valeurs plus élevées de CRP **(Neto *et al.*, 2016)**. De plus, d'autres études chez des patients atteints de DT1 ont confirmé l'association entre une CRP élevée et l'athérosclérose **(Jellinger *et al.*, 2017)**.

Nous avons également identifié que les patients diabétiques de type 1 atteints d'une thyroïdite auto-immune avec des taux élevés de TSH avaient un profil lipidique plus athérogène caractérisé par des valeurs de HDL-c significativement basses et des valeurs de TG significativement élevées. Ceci rejoint des résultats documentés dans la littérature **(Korzeniowska *et al.*, 2015 ; Asvold *et al.*, 2007)**.

Une observation importante a été notée dans notre étude, caractérisée par l'association des concentrations élevées de TSH sérique avec l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine chez nos patients. Ces résultats concordent les observations faites par Das *et al.* (2019) qui ont établi une relation similaire entre la prévalence accrue de la microalbuminurie et les quartiles élevés de TSH sérique dans une étude britannique rétrospective.

Dans notre étude, la prévalence globale de la séropositivité d'anticorps anti-thyroperoxydase (Anti-TPO) était de 16,31 %. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature notamment Paruk's *et al.* (2017), 18,1%, et Ghawil *et al.* (2011), 16,5%. Cette prévalence est également similaire au pourcentage de 15% à 30% rapporté dans la littérature des pays occidentaux **(Van den Driessche *et al.*, 2009)**. Cependant, ce taux est supérieur aux 7,3% et 9,5% rapportés dans d'autres études africaines **(Muhame *et al.*, 2014 ; Metwalley & El-Saied, 2014)**.

La capacité des quartiles supérieurs ($2^{ème}$, $3^{ème,}$ $4^{ème}$) par rapport au 1^{er} quartile des ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c et TG/HDL-c) en association avec un risque faible ou élevé d'athérosclérose chez nos patients a été déterminée en fonction de leurs taux de TSH sérique à partir du calcul de l'odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant en utilisant la régression logistique binaire. L'association des ratios CT/HDL-c et LDL-c/HDL-c avec le risque d'athérosclérose dans les deux quartiles supérieurs était plus forte mais non significative, en particulier dans le groupe des patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL. Similairement, les $2^{ème}$ et $4^{ème}$ quartiles du ratio TG/HDL-c étaient significativement plus élevés chez les patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL, indiquant une dyslipidémie relativement accrue, comme en témoignent un risque cardiovasculaire accru principalement chez ces patients. Les mêmes conclusions ont été rapportées par la littérature **(Shivakrishna *et al.*, 2013)**.

Dans leur étude de patients avec des taux sérique de TSH de 4,0 µUI/mL ou plus, Tieche *et al.* (1981) ont rapporté une prévalence plus élevée de maladies coronariennes par rapport aux témoins qui avaient des faibles taux sérique de TSH, en confirmant que par le biais d'un trouble du métabolisme des lipides, l'hypothyroïdie subclinique contribue au dysfonctionnement endothélial vasculaire **(Tieche *et al.*, 1981)**.

D'après les résultats d'une méta-analyse de 27 études cas-témoins, les taux sériques élevés de TSH étaient positivement corrélés avec la dyslipidémie et les marqueurs de

risque cardiovasculaire **(Yao *et al.*, 2018)**. Une autre étude indique également une étroite corrélation entre l'hypothyroïdie, l'épaisseur de la paroi artérielle, la rigidité, le dysfonctionnement endothéliale et un risque accru de maladie cardiovasculaire **(Lai *et al.*, 2010)**.

De plus, le risque de développer une athérosclérose due à des taux sérique élevés de TSH a été identifié comme étant lié au sexe du patient. En outre, les taux des ratios lipidiques étaient significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Ainsi, les résultats de notre étude indiquent que les hormones sexuelles peuvent contribuer activement au développement d'athérosclérose. Plusieurs études ont également constaté que la différence entre les sexes avait des effets considérables sur l'association entre les taux sérique de TSH et les taux sériques de lipides, et leurs conclusions étaient en accord avec celles de notre étude **(Li *et al.*, 2016 ; Tognini *et al.*, 2012)**. Plusieurs hypothèses expliquent le mécanisme des effets des hormones sexuelles sur le métabolisme des lipides, la testostérone et l'œstradiol ayant des rôles différents. Les enzymes lipolytiques comme la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase hépatique (HL) éliminent les TG de la circulation sanguine et abaissent les taux de chylomicrons sériques. Les androgènes jouent un rôle stimulant pour l'activité HL, cependant, les œstrogènes inhibent les activités de HL et LPL **(Agledahl *et al.*, 2008)**. La testostérone augmente la lipolyse en stimulant l'activité β-adrénergique, régule les gènes responsables du catabolisme des HDL-c, et augmente l'activité de HL **(Haffner *et al.*, 1995)**. L'œstrogène, quant à lui, est capable d'augmenter les taux de CT et de LDL-c **(Pellegrini *et al.*, 2014)**.

L'analyse des taux d'anticorps anti-TPO en fonction des concentrations sérique de TSH a dévoilé une association entre les taux élevés d'anticorps anti-TPO et les valeurs supérieures de TSH. Nos résultats sont superposables à la conclusion de Hoogendoorn *et al.* (2006), qui ont rapporté que des taux sériques élevés d'anticorps anti-TPO et de TSH, séparément ou ensemble, sont considérés comme un facteur de risque d'hypothyroïdie. Selon l'étude de Rotterdam menée par Hak *et al.* (2000), un rôle athérogène des anticorps thyroïdiens a été suggéré puisqu'une incidence plus élevée d'athérosclérose a été notée chez les patients hypothyroïdiens d'anticorps anti-TPO positifs **(Hak *et al.*, 2000)**. L'inflammation chronique chez les patients thyroïdiens positifs est l'une des mécanismes à l'origine de cette affection, conduisant finalement à l'athérosclérose **(Raterman *et al.*, 2013 ; İşgüven *et al.*, 2016)**.

Discussion de l'étude 3

Les complications des pieds diabétiques contribuent à la morbidité et à la mortalité à long terme au sein de la population diabétique conduisant à des hospitalisations répétées et à des coûts élevés de traitement pour les patients et la communauté dans son ensemble **(Nyamu *et al.*, 2003)**. Il a été estimé que 24,4% de l'ensemble des dépenses de santé parmi la population diabétique est liée aux complications des pieds **(Sargen *et al.*, 2013)**. Le risque des ulcérations du pied diabétique (UPD) et d'amputation chez les patients diabétiques augmente de deux à quatre fois avec la progression de l'âge et de la durée du diabète, quel que soit le type de diabète **(Katsilambros *et al.*, 2003)**. Il a également été prouvé par de nombreuses études épidémiologiques longitudinales que chez les patients diabétiques, la prévalence des UPD est d'environ 15%, et leurs incidences annuelles peuvent atteindre jusqu'à 25% des cas diabétiques **(Yazdanpanah *et al.*, 2018)**. Défini comme la maladie occlusive athérosclérotique des membres inférieurs, l'UPD est associé à un risque accru d'amputation des membres inférieurs et sert comme biomarqueur à l'athérothrombose cardiovasculaire **(Thiruvoipati *et al.*, 2015)**.

Notre étude comporte l'analyse des données épidémiologiques et physiopathologiques des patients DT1 sur une période de 6 ans au niveau du service d'endocrinologie du CHU Hassani Abd Elkader. Notre objectif était d'estimer le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques en comparant deux groupes de patients selon la présence des UPD (patients avec UPD *vs* patients sans UPD).

Dans cette étude, nous avons identifié 255 cas de DT1, dont 102 (40,0%) cas avaient des UPD, et 153 (60,0%) cas sans UPD. Nous avons signalé également une prédominance du sexe masculin (54,50%) avec un sex-ratio H/F de 1,19, une moyenne d'âge de 28,64 ± 10,92 ans, et une moyenne de durée de diabète de 10,40 ± 9,25 ans. Notre étude a divulgué des impacts significatifs du sexe, de l'âge, et de la durée du diabète sur la prévalence de l'UPD. Une vaste étude rétrospective de cohorte menée par Al-Rubeaan *et al.* (2015) a montré que 2 071 patients diabétiques avaient des UPD ; parmi eux, 1 420 (68,57 %) étaient des hommes **(Al-Rubeaan *et al.*, 2015)** ; alors que, dans l'étude de Bruun *et al.* (2013) un groupe d'étude de suivi, 38 (2,8 %) patients avaient des UPD au moment du diagnostic de diabète. Parmi les 38 patients, 27 (71,0 %) étaient des hommes. Après un suivi de six ans, 28 (2,9 %) avaient des UPD, et parmi ceux-ci, 18 (64,3 %) étaient des hommes **(Bruun *et al.*, 2013)**.

De plus, la corrélation de l'âge et de la durée du diabète avec le risque d'UPD était similaire aux études menées par plusieurs auteurs **(Nehring *et al.*, 2014)**. Selon l'étude d'Al-Maskari & El-Sadig (2007), plus la durée du diabète est longue, plus le risque de développer des UPD est élevé **(Al-Maskari & El-Sadig, 2007)**. Par ailleurs, dans une étude de suivi menée par Al-Delaimy *et al.* (2004), le risque relatif (IC à 95 %) d'UPD par rapport aux patients non diabétiques était de (1,39 [0,82-2,36]) pour 1 à 5 ans de diabète, (3,63 [2,23 -5,88]) pour 6 à 10 ans de diabète, (2,55 [1,50-4,32]) pour 11 à 25 ans de diabète, et (4,53 [2,39-8,58]) pour plus de 25 ans de diabète **(Al-Delaimy *et al.*, 2004)**.

Cette étude a dévoilé également que le tabagisme augmentait la probabilité d'UPD dans l'ensemble de la population étudiée. Une conclusion similaire a été constatée en référence aux patients atteints de DT2 **(Al-Rubeaan *et al.*, 2015)**.

L'analyse de la corpulence a démontré qu'il y avait une association significative entre la présence d'UPD et l'IMC chez nos patients (patients sans UPD : l'IMC = 20,50 ± 3,96 Kg/m² ; patients avec UPD : l'IMC = 21,68 ± 3,79 Kg/m²; p=0,01). Nehring *et al*.(2014), ont étudié l'effet de l'IMC sur la progression des UPD et ont conclu que les patients diabétiques obèses sont susceptibles de développer des complications du pied diabétique. Parallèlement, Hurley *et al.* (2013) ont décrit que le risque du pied diabétique double lorsque le poids d'un patient est supérieur au poids corporel optimal **(Hurley *et al.*, 2013)**.

La néphropathie diabétique et la rétinopathie ont augmenté la prévalence de l'UPD dans notre étude, ce qui pourrait s'expliquer par des changements microangiopathiques **(Frykberg *et al.*, 2006)**, ce qui est également la même observation rapportée dans d'autres études **(Al-Rubeaan *et al.*, 2015 ; Bruun *et al.*, 2013 ; Al-Maskari & El-Sadig, 2007)**.

Dans l'étude actuelle, l'hypertension a été détectée dans 27 cas, et 21 (20,60%) cas avec UPD étaient hypertendus. Nos résultats sont conformes aux études précédentes qui prouvent que la prévalence de l'UPD augmente chez les patients hypertendus **(Thiruvoipati et al., 2015 ; Al-Maskari & El-Sadig, 2007 ; Khan *et al.*, 2018)**.

Une observation importante de notre étude était l'association d'une prévalence accrue d'UPD avec la présence de cétose chez nos patients. Nos résultats concordent aux observations faites par McIntyre (1987) qui a suggéré que la prévention de l'acidocétose pourrait être la clé de la prévention des complications du pied diabétique.

Nous avons également observé une augmentation progressive des valeurs d'HbA1c chez les patients atteints d'UPD, suggérant une relation significative entre les conditions du pied diabétique et le degré de contrôle glycémique. Des études antérieures ont rapporté qu'un mauvais contrôle glycémique était associé à un risque doublé de lésions du pied chez les patients diabétiques **(Adler *et al.*, 2010 ; Selim, 2017)**.

La présente étude a divulgué des associations fortes et cohérentes entre les taux de la CRP et l'UPD. Des corrélations statistiquement significatives ont été montrées dans une étude cas-témoin entre l'UPD et les concentrations élevées de la CRP **(Muhtaroğlu *et al.*, 2016)**.

En plus du taux de filtration glomérulaire réduit (tel qu'utilisé pour établir une néphropathie diabétique), nous avons en outre observé une augmentation du taux d'excrétion urinaire d'albumine (≥ 30 mg/24h) dans le groupe d'UPD, ce qui peut permettre à ces résultats d'être plus fiables. Al-Maskari & El-Sadig (2007) ont confirmé que la présence de microalbuminurie est un facteur de risque significatif de complications du pied diabétique **(Al-Maskari & El-Sadig, 2007)**. Ceci était également conforme à une étude de suivi chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués observés pendant 19 ans **(Bruun *et al.*, 2013)**.

De plus, conformément à plusieurs études précédentes **(Chapman, 2006 ; Muhtaroğlu *et al.*, 2016 ; Nie *et al.*, 2020)**, nous avons également constaté qu'il y avait des concentrations de TG plus élevées et des concentrations de HDL-c plus faibles chez le groupe avec des UPD par rapport au groupe sans UPD. Similairement, la comparaison des quartiles de ratios lipidiques entre les patients sans d'UDP et ceux avec des UPD a signalé des différences significatives pour le quatrième ($4^{ème}$) quartile de chaque ratio lipidique (CT/HDL-c : p=<10^{-3}, LDL-c/HDL-c : p=<10^{-3}, et TG/HDL-c : p=<10^{-3}). Ces observations suggèrent que les ratios lipidiques peuvent être utilisés pour évaluer la survenue de l'athérosclérose et sa gravité, soutenant l'utilisation de ces indices comme biomarqueurs idéals pour le diagnostic dans la pratique clinique **(Nie *et al.*, 2020)**.

L'athérosclérose est connue pour se produire dans les artères proximales du membre diabétique et se présente sous la forme de maladies iliaques, fémorales et poplitées. Le facteur de risque de cette maladie du site proximal est la dyslipidémie **(Janka *et al.*, 1980)**. Par conséquent, en tant que nouvel indicateur complet des taux de lipides sanguins, les ratios lipidiques peuvent être particulièrement utiles pour prédire le risque de MCVs

(Bhardwaj *et al.*, 2013). De plus, les ratios lipidiques sont plus fiables que les paramètres lipidiques classiques pour prédire l'athérosclérose, et contribuent de manière significative à l'estimation du risque cardiovasculaire et de la rigidité artérielle, en particulier lorsque les valeurs absolues du profil lipidique semblent normales ou peu altérées **(Wen *et al.*, 2017)**.

- **Discussion de l'étude 4**

La microalbuminurie a été conventionnellement établie comme le principal marqueur prédictif du risque de progression vers les stades avancés de la néphropathie diabétique **(Hovind *et al.*, 2004)**. Elle a été définie par une augmentation du taux d'excrétion urinaire d'albumine (TEUA) d'environ 30 à 300 microgrammes par minute **(Koroshi, 2007)**. De plus, 20 à 30 % des sujets atteints de DT1 présentent une microalbuminurie après en moyenne 5 à 10 ans de diabète **(ADA, 2017)**. De plus, ces patients présentent un risque plus élevé de MCVs par rapport aux patients diabétiques sans microalbuminurie, ce qui représente une charge importante pour les systèmes de santé **(Pálsson & Patel, 2014)**. Des études préliminaires ont montré que la microalbuminurie est associée à des marqueurs de dysfonctionnement endothélial et de rigidité artérielle **(Ellis *et al.*, 1997)**. Par conséquent, il peut être utilisé comme un indicateur puissant de la fuite trans-capillaire progressive des lipoprotéines qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques dans certaines populations, telles que les patients diabétiques de type 1 d'âge moyen et âgés atteints de la néphropathie diabétique **(De Ferranti *et al.*, 2014)**. Par ailleurs, il existe des preuves convaincantes qui indiquent que les principaux mécanismes de l'athérosclérose diabétique et du remodelage vasculaire se favorisent mutuellement et font partie d'une combinaison vicieuse conduisant à l'avancement du processus pathologique de la microalbuminurie et des MCVs **(Jha *et al.*, 2018)**.

Notre étude regroupe l'analyse des données épidémiologiques et physiopathologiques des patients DT1 durant une période de 10 ans au niveau de la maison diabétique du Sidi-Bel-Abbès. Notre objectif était d'évaluer la signification clinique des profils lipidiques et des ratios lipidiques en tant que modèles biochimiques prédictifs de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse en comparant deux groupes de patients diabétiques de type 1 en fonction de leur statut TEUA (patients normoalbuminurie « TEUA<30 mg/24h » *vs* patients atteints de microalbuminurie « TEUA ≥ 30 mg/24h »).

Durant cette étude, nous avons trouvé 167 cas de DT1, dont 101 (60,5%) cas étaient des normoalbuminuries, et 66 (39,5%) atteints de microalbuminurie. Nous avons remarqué également une prédominance du sexe masculin (52,10%) avec un sex-ratio H/F de 1,08, une moyenne d'âge de 29,55 ± 11,36 ans, et un âge moyen de diabète de 12,73 ± 8,14 ans. Par rapport aux nos patients atteints de microalbuminurie, la proportion d'hommes était significativement plus élevée que celle des femmes. Une étude longitudinale menée par Jenkins *et al.* (2003), après une moyenne de suivi de 14,5 ans, a montré que 824 patients atteints de DT1 avaient un TEUA < 40 mg/24h ; parmi eux, 448 (54,4 %) étaient des hommes, alors que dans le groupe des patients atteints de microalbuminurie (40–299 mg/24h) et le groupe macroalbuminurie (≥300 mg/24h), 30 (59,8 %) et 30 (71,4 %) étaient des hommes, respectivement **(Jenkins *et al.*, 2003)**. Ces résultats sont aussi en accord avec d'autres études de la littérature **(Lithovius *et al.*, 2014 ; Saraheimo *et al.*, 2008 ; Wadén *et al.*, 2009)**.

Notre étude a également montré des impacts significatifs de l'âge et de la durée du diabète sur les valeurs du TEUA. Ces résultats concordent avec les conclusions d'autres études où les facteurs de risque les plus incriminés de microalbuminurie étaient l'âge au diagnostic du diabète et une durée plus longue du diabète **(Lithovius *et al.*, 2014 ; Saraheimo *et al.*, 2008 ; Galler *et al*., 2012)**.

Une autre observation importante dans notre investigation confirmait que le tabagisme était associé à une augmentation de la microalbuminurie. Ceci est déjà mentionné dans d'autres études, ou ils ont montré que la consommation de cigarettes favorise l'apparition et la progression à tous les stades de la néphropathie diabétique dans les deux types de diabète (T1D et T2D) **(Galler *et al.*, 2012 ; Gambaro *et al.*, 2001)**. De plus, l'exposition au tabac pourrait influencer les phénotypes vasculaires précoces de l'athérosclérose chez les patients atteints de DT1 **(Odermarsky *et al.*, 2008)**.

Fait intéressant, nous avons constaté que la rétinopathie était associée à une incidence accrue de microalbuminurie, et cela concorde avec une précédente étude de suivi des patients atteints de DT1 **(Agardh *et al.*, 1997)**.

Dans notre étude, l'hypertension a été détectée chez 26 cas, et 25 (37,90 %) des cas avec microalbuminurie étaient hypertendus. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Lithovius *et al.* (2014) qui ont prouvé que la prévalence de l'hypertension augmente avec la

néphropathie diabétique avancée et définit l'hypertension comme le facteur de risque très significatif de microalbuminurie **(Lithovius *et al.*, 2014)**.

En outre, conformément à d'autres études **(Lithovius *et al.*, 2014 ; Saraheimo *et al.*, 2008)**, nous avons constaté qu'avec une augmentation progressive des valeurs l'HbA1c, le risque de microalbuminurie est imminent chez ces patients. De même, Wadén *et al.* (2009) ont démontré que des valeurs élevées d'HbA1c prédisent non seulement une microalbuminurie incidente et une progression vers une néphropathie diabétique, mais aussi des MCVs chez les patients atteints de DT1 **(Wadén *et al.*, 2009)**.

Nos résultats ont montré qu'il existe une augmentation significative des taux de CRP chez les patients atteints de microalbuminurie. Des résultats similaires concernant l'augmentation des marqueurs plasmatiques de l'inflammation tels que la CRP ont été associés à la progression du dysfonctionnement rénal dans le DT1 pendant un suivi à court et à long terme **(Baker *et al.*, 2018)**. De plus, d'autres études ont confirmé que les biomarqueurs impliqués dans l'inflammation et la déficience endothéliale, y compris la CRP, sont reconnues comme des marqueurs potentiels de risque cardiovasculaire à travers le développement et la progression du processus d'inflammation athéroscléreuse **(Baldassarre *et al.*, 2008)**.

Nous avons noté dans la présente étude une association des valeurs accrues de TEUA avec des taux sériques élevés de TSH chez nos patients. Ces résultats se rapprochent aux observations faites par Das *et al.* (2019) qui ont constaté une corrélation similaire entre une prévalence accrue de microalbuminurie et des quartiles élevés de TSH **(Das *et al.*, 2019)**. De même manière, notre étude précédente a confirmé que des taux sériques élevés de TSH sont caractérisés par un indice athérogène plus élevé, ce qui implique d'être un facteur de risque d'athérosclérose **(Hamri *et al.*, 2020)**.

L'analyse du profil lipidique en fonction des valeurs du TEUA a identifié que nos patients, qui présentent une élévation du TEUA avec un stade précoce d'une néphropathie, avaient un profil lipidique athérogène, caractérisé par des taux plasmatiques élevés de LDL-c et de TG, et des taux plasmatiques de HDL-c plus bas. Ces résultats concordent avec la littérature **(Lithovius *et al.*, 2014 ; Saraheimo *et al.*, 2008 ; Wadén *et al.*, 2009)**.

Tenu en compte la forte corrélation entre l'augmentation des valeurs du TEUA et les niveaux élevés des ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c et TG/HDL-c) dans

notre étude, nous pouvons supposer qu'un TEUA plus élevé chez les patients diabétiques de type 1 peut indiquer un risque cardiovasculaire accru. De plus, nous avons également signalé que les sujets masculins atteints de microalbuminurie présentaient une hyperlipidémie (CT, LDL-c, et TG plus élevés) accompagnée par des valeurs plus élevées des ratios lipidiques. La différence entre les sexes est l'une des caractéristiques les plus remarquables des MCVs. Plusieurs études ont rapporté l'impact de la différence de sexe sur la prévalence des facteurs de risque de MCV **(Leening *et al.*, 2014 ; Lin *et al.*, 2018)**.

Dans des études épidémiologiques récentes, des taux plus élevés de protéinurie et de microalbuminurie ont été associés à un risque accru de mortalité cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque, de maladie coronarienne et d'AVC **(Nakhjavani *et al.*, 2012)**. À la base des résultats de notre étude, l'association du ratio TG/HDL-c avec les valeurs élevées du TEUA et de la néphropathie diabétique était plus forte chez les patients atteints de microalbuminurie. Il est donc possible que le ratio TG/HDL-c puisse indiquer la progression de l'insuffisance rénale même au stade précoce de l'anomalie du métabolisme des lipides. Il existe plusieurs raisons pour lesquelles le ratio TG/HDL-c peut être supérieur à celui d'autres paramètres lipidiques dans l'identification des valeurs accrues du TEUA et de la néphropathie diabétique. Par ailleurs, des taux élevés de TG et une diminution des taux de HDL-c ont été le plus fortement associés à un risque élevé d'athérosclérose et de dysfonctionnement rénal **(Muntner *et al.*, 2000)**.

- **Discussion de l'étude 5**

La rétinopathie diabétique (RD) est considérée comme une complication microvasculaire à forte prévalence et distincte du diabète entraînant une déficience visuelle et la cécité dans le monde, avec une prévalence estimée à 30 % chez les patients atteints de DT1 **(Cheung *et al.*, 2010)**. L'association de l'hyperglycémie, de l'hypertension, de la dyslipidémie et de la microalbuminurie avec la RD est bien établie **(Long & Dagogo-Jack, 2011)**. De plus, il a également été démontré que plusieurs de ces facteurs de risque de RD sont liés à l'athérosclérose **(Jenkins *et al.*, 2019 ; Long & Dagogo-Jack, 2011)**. De nombreuses études ont montré que la RD est un indicateur indépendant des MCVs et de toute cause de décès chez les patients diabétiques **(Kramer *et al.*, 2011)**. Similairement, plusieurs mécanismes possibles ont été suggérés comme étant impliqués dans le lien pathologique entre la micro- et la macroangiopathie diabétique. Ceux-ci comprennent le stress oxydatif, l'hyperglycémie, l'inflammation chronique de bas grade, et le dysfonctionnement des mécanismes de régulation endothéliale **(Garofolo *et al.*, 2019)**.

Concernant l'action qui vise à réguler le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1, il a été prouvé que la sévérité de la RD était liée au risque cardiovasculaire accidentel chez ces patients **(Carbonell *et al*., 2018)**. Chez les patients atteints de DT1, des stades très avancés de RD ont été associés à la calcification de l'artère coronaire **(Almeida *et al*., 2011)**, ainsi qu'à la rigidité d'intima-média carotidienne **(Rema *et al*., 2004)**.

Notre étude aborde l'analyse des données épidémiologiques et physiopathologiques des patients DT1 durant une période de 4 ans au niveau de la maison diabétique du Sidi-Bel-Abbès. Notre objectif visait à examiner la corrélation entre la RD et les changements athérosclérotiques précoces chez les diabétiques de type de 1 en comparant deux groupes de patients selon la présence de la RD (patients sans RD *vs* patients avec RD).

Dans ce présent travail, nous avons noté 293 cas de DT1, dont 94 (32,1%) cas avaient une RD. Nous avons remarqué également une prépondérance du sexe masculin (52,60%) avec un sex-ratio H/F de 1,10, une moyenne d'âge de 28,26 ± 10,52 ans, et une moyenne de durée de diabète de 10,15 ± 9,06 ans. Comparativement, aux patients qui ont développé une RD, la proportion d'hommes était plus élevée que celle des femmes chez nos patients. Une étude prospective menée par Rajalakshmi *et al.* (2014) a démontré que chez 80 patients atteints de DT1 qui avaient une RD ; 48 (60,0 %) étaient des hommes, alors que dans l'étude d'Araszkiewicz *et al.* (2011), 39 (44,8 %) avaient une RD ; parmi eux, 22 (56,4 %) étaient des hommes **(Rajalakshmi *et al.*, 2014 ; Araszkiewicz *et al.*, 2011)**.

Nos résultats ont montré des effets significatifs de l'âge et de la durée du diabète sur la présence de la RD. Ces résultats concordent avec celles de Matuszewski *et al.* (2014) qui ont constaté que les patients âgés (≥ 30 ans) atteints de diabète de longue durée (≥ 15 ans) avaient un risque plus élevé de développer une RD plus sévère **(Matuszewski *et al.*, 2020)**. Ces résultats sont également en accord avec d'autres études de la littérature **(Carbonell *et al*., 2018 ; Rajalakshmi *et al.*, 2014 ; Araszkiewicz *et al.*, 2011)**.

De plus, notre étude indique également que le tabac a fortement accéléré la progression de la RD. Une conclusion similaire a été trouvée par Uruska *et al.* (2014) concernant les patients atteints de DT1 **(Uruska *et al.*, 2014)**. D'autres auteurs ont également établi un lien de causalité entre le tabagisme et l'incidence de la RD **(Matuszewski *et al*., 2020 ; Campagna *et al*., 2019)**.

D’une façon captivante, la corpulence a augmenté la probabilité de la RD dans notre population d'étude. Certains chercheurs ont étudié l'impact de l'IMC sur le développement de la RD, et ont conclu que la RD est associée à l'IMC uniquement dans sa corrélation avec l'HbA1c, la concentration de cholestérol et l'hypertension **(Carbonell *et al*., 2018 ; Kaštelan *et al*., 2014)**. Parallèlement, Price *et al.* (2014) ont émis l'hypothèse que l'obésité chez les sujets atteints de DT1 peut entraîner la progression de la RD et des complications macrovasculaires **(Price *et al*., 2014)**.

Notre étude a dévoilé des corrélations fortes et significatives entre la néphropathie diabétique et la RD. Des associations statistiquement significatives ont été mises en évidence dans l'étude Renin-Angiotensin-System entre la RD et la néphropathie diabétique préclinique chez les patients DT1 **(Klein *et al*., 2005)**. Les mêmes observations ont été faites par d’autres chercheurs **(Kaštelan *et al*., 2014)**.

Dans notre étude, l'hypertension a été identifiée chez 29 patients, et 27 (28,70 %) d'entre eux ont développé une RD. Nos résultats sont rejoints les conclusions précédentes qui indiquent que la prévalence de l'hypertension augmente avec la rétinopathie avancée et définissent l'hypertension comme le facteur de risque le plus signifiant de la RD **(Carbonell *et al*., 2018 ; Rajalakshmi *et al*., 2014 ; Araszkiewicz *et al*., 2011 ; Kaštelan *et al*., 2014)**.

Cependant, notre étude a révélé une association entre une prévalence accrue de RD et des faibles taux d'hémoglobine chez nos patients. Nos résultats sont conformes aux conclusions de Li *et al.* (2020) qui ont établi une corrélation similaire entre une progression accrue vers la RD et l'anémie **(Li *et al*., 2020)**.

Nos résultats ont démontré que la cétose diabétique était associée à une incidence accrue de RD, et cela concorde avec une étude précédente de suivi chez les patients atteints de DT1 **(Martin *et al*., 2005)**.

Nous avons également repéré une augmentation des taux d'HbA1c chez les patients atteints de RD, proposant une interaction précoce entre ces deux conditions. Des études antérieures ont rapporté que l’altération microvasculaire de la rétine (réponse de dilatation artériolaire rétinienne à la lumière scintillante) était associée à des taux plus élevés d'HbA1c **(Carbonell *et al*., 2018 ; Araszkiewicz *et al*., 2011 ; Matuszewski *et al*., 2020 ; Kaštelan *et al*., 2014)**.

En ce qui concerne la diminution du taux de filtration glomérulaire (connue sous le nom de néphropathie diabétique), nous avons également remarqué une augmentation progressive du TEUA (≥ 30 mg/24h) chez les patients qui avaient une RD, ce qui peut permettre aux résultats d'être plus crédibles. Carbonell *et al.* (2018) ont constaté que chez les patients ayant un rapport albumine/créatinine urinaire supérieur à 4 mg/g, la RD était observée significativement plus souvent **(Carbonell *et al.*, 2018)**.

De plus, en concordance avec plusieurs études de la littérature **(Carbonell *et al.*, 2018; Araszkiewicz *et al.*, 2011; Miljanovic *et al.*, 2004)**, nous avons également établi qu'il y avait une augmentation de la concentration de TG et une diminution de la concentration de HDL-c chez les patients qui avaient développé une RD par rapport à ceux qui n'en avaient pas. En outre, ces résultats suggèrent que l'implication de la dyslipidémie peut refléter des mécanismes sous-jacents, liés au dysfonctionnement vasculaire **(Chang & Wu, 2013)**.

Selon Melo *et al.* (2019) chez les hommes et les femmes, plusieurs facteurs de risque cliniques et physiopathologiques sont communs aux MCVs et à la rétinopathie diabétique **(Melo *et al.*, 2019)**. Cependant, même après avoir contrôlé les principaux facteurs de risque, les patients atteints de la RD ont une probabilité plus élevée de présenter une MCV. Une association significative entre la RD et le risque d'athérosclérose (établie à travers les ratios lipidiques et les paramètres lipidiques traditionnels) a été révélée chez nos patients masculins par rapport aux femmes. Dans leur étude, Ozawa *et al.* (2015) suggèrent que fondamentalement, la différence de sexe semble modifier le risque d'une RD menaçant la vision et d'autres complications cardiovasculaires **(Ozawa *et al.*, 2015)**. En effet, la relation entre la différence de sexe, RD et risque cardiovasculaire n'est pas unidirectionnelle. La relation causale peut être expliquée de plusieurs manières.

Depuis au moins deux décennies, les découvertes selon lesquelles des taux élevés de lipides sériques ainsi que le ratio CT/HDL-c ont été associés à un risque accru de progression de la RD, suggèrent donc une relation avec la perturbation de la barrière hémato-rétinienne. Dans le même temps, le contrôle des complications rétiniennes chez les patients diabétiques peut aider à prévenir l'apparition ou même l'aggravation des MCVs **(Miljanovic *et al.*, 2004)**.

Discussion de l'étude 6

La maladie artérielle périphérique asymptomatique (MAPA) est considérée comme l'une des complications macrovasculaires qui favorise le développement de l'athérosclérose. La majorité des patients sont asymptomatiques, bien que beaucoup souffrent de claudication occasionnelle **(Hinchliffe *et al.*, 2016)**. Sa prévalence rapportée allant de 15 % à 86 %, avec une neuropathie diabétique douloureuse décrite chez 26 % des patients diabétiques **(Sobhani *et al.*, 2014)**. Les diabétiques atteintes du MAPA ont un risque plus élevé d'amputation du pied diabétique, d'ischémie myocardique et d'accident vasculaire cérébral, ainsi que de mortalité. Les patients diabétiques de type 1 âgés de plus de quarante ans ont une prévalence de MAPA de 20 %, qui passe à 29 % au-delà de cinquante ans **(IDF, 2021)**. Un diagnostic précoce est essentiel pour les patients diabétiques, car la MAPA est un facteur de risque lié aux MCVs. Un durcissement artériel, qui peut être considéré comme un signe d'athérosclérose subclinique, est un marqueur révélateur d'une atteinte par la MAPA **(Cecelja & Chowienczyk, 2012)**. Bien que les directives actuelles pour le dépistage du durcissement artériel varient considérablement, l'ICB comme un examen de routine pour identifier la MAPA est fortement recommandé **(Aboyans *et al.*, 2018)**.

Notre étude englobe l'analyse des données épidémiologiques et physiopathologiques des patients DT1 sur une période de 4 ans au niveau du service d'endocrinologie du CHU Hassani Abd Elkader. Notre objectif était d'analyser le risque de développer une athérosclérose via des ratios lipidiques en comparant deux groupes de patients en fonction de leurs ICB (patients avec ICB normal *vs* patients atteints d'un durcissement artériel).

Durant cette étude, nous avons enregistré 223 cas atteints d'un DT1, dont 85 (38,11%) cas avaient un durcissement artériel. Nous avons signalé également une prépondérance du sexe féminin (51,60%) avec un sex-ratio de 0,93, une moyenne d'âge de 30,70 ± 9,69 ans, et une moyenne de durée de diabète de 11,13 ± 8,95 ans. Chez les diabétiques atteints d'un durcissement artériel, le pourcentage d'hommes était statistiquement supérieur à celui des femmes (70,60 % *vs* 29,40 %, p<0,001). De plus, les hommes avec des valeurs plus élevées d'ICB avaient des valeurs accrues des ratios lipidiques et étaient plus prédisposés à développer une athérosclérose. Dans une étude transversale de Nattero-Chàvez *et al.* (2019), 92 patients atteints de DT1 avaient un durcissement artériel ; parmi eux, 59 (64,0 %) étaient des hommes, alors qu'une autre étude

a montré que 73 patients atteints de DT1 et qui avaient un ICB anormal ; parmi eux, 48 (66,0 %) étaient des hommes **(Nattero-Chàvez *et al*., 2019 ; Nattero-Chàvez *et al*., 2019)**.

Cette étude a également révélé un effet significatif de l'âge et de la durée du diabète sur les valeurs d'ICB. Ces résultats sont cohérents avec la littérature où les facteurs de risque les plus notables du durcissement artériel étaient l'âge et la durée plus longue du diabète **(Jude *et al*., 2010)**.

Dans le travail présent, une différence significative a été notée entre l'IMC des deux groupes. Ces résultats sont conformes aux études qui montrent que les valeurs plus élevées d'IMC et l'obésité étaient des facteurs de risque significatifs du durcissement artériel **(Nattero-Chàvez *et al*., 2019 ; Konin *et al*., 2014)**. De même, il a été rapporté que la rétinopathie était liée à une prévalence accrue du durcissement artériel, ce qui était cohérent avec une étude rétrospective précédente sur les diabétiques de type 1 **(Zander *et al*., 2002)**.

Dans l'étude actuelle, l'hypertension a été diagnostiquée chez 28 cas, et elle était présente chez 23 (27,10 %) diabétiques présentant un durcissement artériel. Nos résultats sont en accord avec des recherches qui démontrent que l'hypertension est le plus grand facteur de risque du durcissement artériel, et que son incidence augmente à cause de la MAPA **(Nattero-Chàvez *et al*., 2019 ; Jude *et al*., 2010 ; Konin *et al*., 2014)**.

De plus, conformément à la littérature, nous avons découvert que le risque d'un durcissement artériel est imminent chez ces diabétiques qui avaient des valeurs élevées de l'HbA1c **(Morley *et al*., 2018)**. En effet, dans une étude rapportée par Adler *et al.* (2002), chaque augmentation de 0,9 % de l'HbA1c était corrélée à un risque accru de 29 % de la MAPA chez les diabétiques **(Adler *et al*., 2002)**. Nos résultats ont également démontré une augmentation significative des valeurs d'hémoglobine parmi le groupe des diabétiques atteints d'un durcissement artériel. Des résultats similaires concernant des concentrations d'hémoglobine plus élevées ont été indépendamment associés à des valeurs anormales d'ICB en indiquant qu'une détérioration de ce dernier peut être liée à un risque plus élevé d'athérosclérose **(Chenglong *et al*., 2016)**.

Nous avons également constaté que les diabétiques avec les valeurs anormales d'ICB avaient un profil de lipoprotéines athérogènes, défini par des taux plasmatiques plus élevés de concentrations de CT et de TG ainsi que des taux réduits de HDL-c. Ces résultats

sont conformes à la littérature **(Nattero-Chàvez *et al*., 2019 ; Jude *et al*., 2010 ; Konin *et al*., 2014 ; Adler *et al*., 2002 ; Zander *et al*., 2002)**.

Nous avons également mis en évidence, dans cette étude, des valeurs plus élevées de TEUA (≥ 30 mg/24h) chez les diabétiques atteints d'un durcissement artériel, ce qui peut avoir augmenté la fiabilité de nos résultats. Selon Zander *et al.* (2002), les diabétiques atteints de microalbuminurie et de macroalbuminurie avaient une incidence beaucoup plus élevée de la MAPA **(Zander *et al*., 2002)**.

Une découverte importante de notre étude caractérisait par la corrélation entre les valeurs anormales d'ICB et les taux accrus de TSH sériques chez les patients diabétique de type 1. Nos résultats concordent avec ceux de Zhao *et al.* (2016) qui ont conclu que des valeurs plus élevées de TSH sérique peuvent prédire un durcissement artériel **(Zhao *et al*., 2016)**.

Concernant la comparaison des ratios lipidiques entre les deux groupes d'étude, nous avons noté des valeurs statistiquement élevées du CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c et TG/HDL-c chez le groupe des diabétiques atteints d'un durcissement artériel. De plus, la courbe ROC a dévoilé que le ratio du CT/HDL-c était un indicateur hautement significatif de l'athérosclérose. Plusieurs études ont analysé le lien entre le ratio du CT/HDL-c et le durcissement artériel, et ont conclu que ce ratio peut être considéré comme un bon biomarqueur discriminant pour prédire diverses MCVs telles que les maladies coronariennes **(Millán *et al*., 2009)**. Par ailleurs, une étude clinique a identifié le ratio du CT/HDL-c comme étant le principal indicateur lipidique du MAPA avec un risque relatif de 3,8 [IC à 95 % = 1,6–8,5] **(Ridker *et al*., 2001)**. En revanche, certaines études suggèrent également une association entre le LDL-c et le durcissement artériel **(Aday & Everett, 2019)**. Une autre étude transversale a inclus 1911 patients atteints du MAPA (467 hommes et 1444 femmes), indiquait que chaque augmentation de 1 g/l du LDL-c était corrélée à une augmentation de 1,8 % du risque de MAPA **(Ness *et al*., 2000)**. De plus, une étude précédente a rapporté qu'une augmentation du ratio de TG/HDL-c prédisait indépendamment une diminution du HDL-c, et était fortement liée à un risque plus élevé d'athérosclérose et de durcissement artériel **(Jia *et al*., 2006)**.

Compte tenu du lien substantiel entre l'ICB et l'augmentation des valeurs de ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c et TG/HDL-c) dans cette étude, nous pouvons

supposer que l'augmentation des valeurs de l'ICB chez les diabétiques de type 1 peut être un signe d'un risque cardiovasculaire.

- **Deuxième partie (discussion des résultats pratiques)**

Le diabète de type 1 représente un problème majeur de santé publique, son incidence et en augmentation successif. En 2021, environ 1,21 millions d'enfants et d'adolescents (moins de 20 ans) étaient atteints de DT1, ce qui correspond à une prévalence de 13 % des cas de diabète **(IDF, 2021)**.

Les diabétiques de type 1 sont prédisposés à des complications qui peuvent être aigues ou chroniques. C'est l'hyperglycémie chronique qui est considérée comme l'élément caractéristique permettant de promouvoir ces complications physiopathologiques. Ces complications incluent notamment l'athérosclérose, qui se définit comme une maladie artérielle chronique et elle engendre de divers altérations endothéliales menant au développement des MCVs.

L'athérosclérose est initiée par différents facteurs de risque, certains d'entre eux sont modifiables (diabète, hypertension artérielle, obésité, l'inflammation, inactivité physique, tabagisme, alcoolisme, dyslipidémie, régime alimentaire,…etc), d'autres non (âge avancé, sexe). Dans notre travail, nous avons évalué l'effet de ces facteurs sur le développement de complications cardiovasculaires tel que l'athérosclérose. L'évaluation de l'ensemble des paramètres anthropométriques, cliniques, biochimiques, et inflammatoires nous ont permis d'estimer le risque athérogène chez nos patients.

Durant cette étude, nous avons inclus 143 cas de DT1, dont 65 (45,50%) cas avec un profil athérogène, et 78 (54,50%) cas avec profil non-athérogène. Nous avons noté également une prépondérance féminine (55,94%) avec un sex-ratio H/F de 0,78 et une moyenne d'âge de 29,13 ± 10,57 ans. Parmi les patients à profil athérogène, 55,38% des cas étaient des femmes. Ces résultats sont en accord avec ceux d'Alshahrani *et al.* (2022) qui ont enregistré une prédominance féminine (62,0%) dans leur échantillon d'étude **(Alshahrani *et al.*, 2022)**. Selon, Fonseca *et al.* (2017), après la ménopause, les femmes subissent des troubles lipidiques majeurs et acquièrent un profil lipidique plus athérogène que leur homologue pré-ménopausique dû à la perte de la production hormonale ovarienne.

La présente étude révèle une prévalence de dyslipidémie qui atteint 45,50%. Dans leur étude sur la dyslipidémie chez des adultes bangladais atteints de DT1, Zabeen *et al*.

(2018) ont indiqué que 50 % des cas avaient une dyslipidémie. Cependant, Homma *et al.* (2015) ont enregistré une prévalence de dyslipidémie de 72,5 % chez les diabétiques de type 1 brésiliens, tandis que Demirel *et al.* (2013) ont trouvé une prévalence de dyslipidémie de 30 % chez les adolescents turcs atteints de DT1.

D'après nos résultats, les patients à profil athérogène étaient plus âgés que ceux d'un profil non-athérogène. D'ailleurs, l'étude de Bekele *et al.* (2017) rapporte que la dyslipidémie était significativement affectée par l'âge, et qu'il est obligatoire de dépister, traiter et éduquer les patients diabétiques âgés de plus de 30 ans sur la dyslipidémie et ses facteurs de risque associés **(Bekele *et al.*, 2017)**.

A la lumière de nos résultats, nous avons observé que le groupe des patients à profil athérogène avait une durée du diabète plus longue par rapport à celle du groupe à profil non-athérogène. Ce résultat est attendu puisque les patients diabétiques de type 1 depuis longtemps sont caractérisés par un profil lipidique déséquilibré et sont plus susceptibles de développer des complications micro- et macrovasculaire notamment l'athérosclérose **(Bekele *et al.*, 2017 ; Colom *et al.*, 2021)**.

Concernant les paramètres anthropométriques (poids, et l'IMC), nous avons relevé des différences statistiquement significatives entre les patients à profil athérogène et non-athérogène. Nos résultats sont similaires à ceux de Ciężki *et al.* (2022) et de Bekele *et al.* (2017) qui ont confirmé que la prévalence de l'obésité était élevée chez les diabétiques de type 1 qui souffrent d'une dyslipidémie, en considérant l'obésité comme un facteur de risque pour les complications vasculaires tel que l'athérosclérose. De même, Alshahrani *et al.* (2022) ont conclu qu'il existe un effet de causalité entre le statut pondéral et les profils lipidiques anormaux, et ont suggéré que les professionnels de la santé doivent viser à dépister et à intervenir tôt pour retarder et prévenir de futures complications vasculaires graves liées à une dyslipidémie non traitée **(Alshahrani *et al.*, 2022)**.

La dyslipidémie et l'obésité favorisent la détérioration des valeurs de tension systolique et diastolique chez les patients diabétiques de type 1. Nous avons remarqué dans notre étude des différences très significatives entre les deux groupes d'étude en ce qui concerne la pression artérielle systolique et diastolique. D'autres travaux ont éprouvé des résultats similaires. En effet, Bekele *et al.* (2017) ont rapporté que l'hypertension était prévalente chez les patients diabétiques avec une dyslipidémie (22,3%), par rapport aux patients sans dyslipidémie (10,3%) **(Bekele *et al.*, 2017)**. De plus, Gouaref *et al.* (2020) et

Colom *et al.* (2021) ont démontré que le profil lipidique module les biomarqueurs de risque cardiométabolique, y compris l'hypertension.

La disparité géographique est très importante en ce qui concerne le DT1. Nos résultats dévoilent que la majorité de nos patients résident dans la zone urbaine de notre Wilaya. Cette disparité géographique importante pourrait s'expliquer par une différence des susceptibilités génétiques vis-à-vis des facteurs environnementaux, tels que l'urbanisation rapide dans notre zone d'étude (Sidi-Bel-Abbès) **(Dali-sahi & Benmansour, 2014)**.

Nos résultats relatifs au statut marital révèlent que la plupart de nos patients étaient célibataires. Ceci est en accord avec les conclusions de Willers *et al.* (2018) et Hero *et al.* (2021), en montrant que les patients qui ne vivent pas avec un partenaire (divorcé, veuf ou célibataire) trouvent des difficultés à gérer leur diabète, en considérant particulièrement de surveiller plus régulièrement les facteurs de risque chez ces patients. De plus, le DT1 survient le plus souvent chez l'enfance voire même à l'adolescence, mais peut survenir à tout âge **(Bronner *et al.*, 2020)**.

Lors de la comparaison du niveau entre les deux groupes d'étude, nous avons remarqué que le niveau intellectuel universitaire était le niveau le plus représenté chez les patients à profil non-athérogène. Ce résultat corrobore avec l'étude de Willers *et al.* (2018) qui confirme que le niveau d'éducation est un facteur essentiel à prendre en considération lors de l'évaluation des complications liées au diabète **(Willers *et al.*, 2018)**. Selon Blomster *et al.* (2017), un niveau d'éducation plus élevé est associé à un risque réduit de complications cardiovasculaires majeures et à un risque plus faible de mortalité, chez les patients diabétiques **(Blomster *et al.*, 2017)**.

Dans ce travail, en termes de statut professionnel, il s'avère que les étudiants (32,87%) et les employés de l'état (29,37%) représentent la plupart de nos patients. Ces observations sont en accord avec la moyenne d'âge de notre population. Des résultats similaires ont été démontrés dans l'étude de Hakkarainen *et al.* (2017) ou la fréquence de personnes travailleuses atteints de DT1 a augmenté de 35 % **(Hakkarainen *et al.*, 2017)**. Selon les mêmes auteurs, une attention particulière doit être portée aux travailleurs atteints de DT1 vu qu'ils sont plus prédisposés à développer des complications liées au diabète.

Parmi les causes d'apparition du diabète inclus dans notre étude, il semblerait que le choc émotionnel soit prédominant. Ce résultat se concorde avec les données de la littérature qui prouvent que les facteurs psychosociaux influencent l'étiologie et la prise en charge du DT1 chez les enfants et les adolescents, en mettant l'accent sur les événements stressants de la vie au sein de la dynamique familiale et leurs impacts sur le développement du DT1 **(Turin & Drobnič Radobuljac, 2021)**.

L'évaluation du type de traitement antidiabétique entre les deux groupes n'a enregistré aucune différence significative. Cependant, nous avons remarqué que la totalité de nos patients était sous l'insuline, plus précisément sous cinq injections insuliniques journalières. D'après Janež *et al.* (2020), la plupart des patients atteints de DT1 doivent suivre un régime d'injections quotidiennes multiples d'insuline basale/bolus **(Janež *et al.*, 2020)**.

Nous n'avons remarqué aucune différence significative concernant le suivi glycémique du diabète entre les deux groupes d'étude. Cela montre que la majorité de nos patients mesuraient régulièrement leurs glycémies. En effet, Janež *et al.* (2020) ont déduit que la surveillance continue de la glycémie peut améliorer le contrôle glycémique, quel que soit le schéma thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons trouvé un taux élevé d'antécédents familiaux de DT1 et DT2. Un antécédent familial de diabète est un indicateur important du risque de la maladie chez l'enfant, car il montre la coexistence de facteurs pro-diabétogènes, à la fois génétiques et environnementaux **(Zorena, 2022)**. Par ailleurs, les parents diabétiques ont également un risque accru d'avoir un enfant diabétique, et la transmission de la maladie génétique se ferait préférentiellement d'un père à sa fille, et de façon plus prépondérante dans la tranche d'âge pédiatrique **(Kuusela *et al.*, 2020)**.

Selon nos données, l'évaluation de l'activité physique nous a divulgué qu'il existe des différences significatives entre les deux groupes d'étude. En effet, environ 49,20% des patients à profil athérogène ont été considérée comme physiquement active, par rapport à 66,70% des patients à profil non-athérogène qui pratiquaient de l'activité physique. Il existe de divers type d'exercices physiques, la plupart de nos patients ont mentionné qu'ils pratiquent régulièrement de la marche, et du football. Nos résultats sont similaires avec ceux de Wake (2022) qui a signalé dans son étude que l'activité physique avait un effet protecteur contre les risques associés au DT1. L'exercice physique améliore le contrôle

glycémique dans le DT1, les besoins d'insuline, la forme physique, la fonction endothéliale, la sensibilité à l'insuline, minimise le risque cardiovasculaire, et réduit le profil lipidique **(Wake, 2022)**.

En ce qui a trait au tabagisme, nous avons enregistré des fréquences élevées de la consommation du tabac parmi le groupe des patients à profil athérogène (21,5%) contre 7,7% pour le deuxième groupe. De façon intéressante, une méta-analyse des études précédentes a confirmé une corrélation significative entre le tabagisme et le développement de la plaque athéroscléreuse, et considère le tabac comme un facteur de risque modifiable qui pourrait élever le risque d'athérosclérose jusqu'au 50% **(Ji *et al.*, 2019)**.

Un autre facteur de risque modifiable s'ajoute, l'alcoolisme qui, d'après notre résultat, est exclusivement au sexe masculin. Nous avons également rapporté une différence significative entre les deux groupes d'étude en termes de consommation d'alcool. Il a été démontré que la suppression d'alcool permet de réduire la formation de la plaque athéroscléreuse jusqu'à 30%, alors que la consommation d'alcool après l'apparition de diabète accroît fortement la mortalité d'origine vasculaire **(Ji *et al.*, 2019)**.

Les résultats relatifs à l'adhérence au régime alimentaire et les caractéristiques diététiques dévoilent un manque de familiarisation de nos patients avec les pratiques de régimes alimentaires et aussi avec les besoins du malade diabétique sur le plan nutritionnel. Parmi les patients à profil athérogène, 73,85% des cas ne suivaient aucun régime alimentaire. En plus, certains patients pensent que le diabétique ne doit pas s'abstenir de certaines habitudes alimentaires afin de maîtriser sa maladie notamment la prise de repas nocturne, de collations, et de boissons sucrées. Les conseils diététiques pour les diabétiques de type 1 ont épousé les recommandations générales en matière d'hygiène alimentaire de la population. Ils auront pour but de maintenir un équilibre alimentaire sur le plan quantitatif et qualitatif, et favoriser l'équilibre glycémique en évitant les hyper- et hypoglycémies spontanées **(March *et al.*, 2021)**. En effet, l'alimentation proposée au diabétique de type 1 devra être normocalorique, équilibrée, dépourvu de graisses, et riche en fibres. Ainsi, ce choix nutritionnel pourrait être bénéfique pour réduire le risque cardiovasculaire et l'inflammation athérosclérotique **(Garonzi *et al.*, 2021)**.

L'analyse des paramètres biochimiques a révélé des valeurs accrues de glucose, HbA1c, CT, LDL-c, TG, et Apo-B chez les patients à profil athérogène. En revanche, aucune différence significative n'a été remarquée entre les deux groupes d'étude en ce qui

concerne la créatinine et l'urée. Dans leur étude, Alshahrani *et al.* (2022) ont rapporté des taux élevés de glucose et d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 1 avec une dyslipidémie, en confirmant que les profils lipidiques anormaux sont associés à un contrôle glycémique détérioré (exprimé en HbA1c ≥ 9%) **(Alshahrani *et al.*, 2022)**. Il a été bien établi que l'hyperglycémie est impliquée dans la destruction endothéliale par quatre voies principales : l'activation des isoformes de la protéine kinase C, l'augmentation du flux à travers les voies de l'hexosamine et des polyols, et la formation accrue de produits avancée de glycation (AGE) **(O'Brien *et al.*, 2021)**. Il a été également démontré que chacun de ces mécanismes augment la surproduction d'espèces oxydatifs et favorise la coagulation ainsi la formation de la plaque d'athérosclérose **(O'Brien *et al.*, 2021)**.

De même, d'autres études ont signalé des taux significativement élevés de CT, de LDL-c, de TG, et d'Apo-B chez les patients diabétiques à profil athérogène **(Zabeen *et al.*, 2018 ; Homma *et al.*, 2015 ; Alshahrani *et al.*, 2022)**. Il a été décrit que toutes les particules de LDL-c ne sont pas athérogènes et que les LDL-c natives ne provoquent pas nécessairement une accumulation importante de lipides dans la paroi artérielle. C'est la modification du LDL-c natif (particulièrement son oxydation) qui conduit à ses propriétés athérogènes **(Hirano, 2018)**. La protéine de transfert d'ester de cholestérol facilite le transfert des TG par la conversion des lipoprotéines riches en triglycérides aux LDL-c formant des LDL-c riches en TG qui sont le substrat préféré de la lipase hépatique entraînant une lipolyse accrue et la formation des LDL-c de faible densité (sdLDL) **(Hirano, 2018)**. Ces particules de sdLDL-c sont plus athérogènes pour un certain nombre de raisons notamment, leurs demi-vies plasmatiques plus longue, ce qui augmente la probabilité d'une modification athérogène telle que l'oxydation ou la glycosylation, leurs potentiels de pénétrer dans la paroi artérielle par rapport aux LDL-c natif **(Hirano, 2018)**. D'autres études qui impliquent également des lipoprotéines enrichies en TG, ont également confirmé que les LDL-c et ses restes (sdLDL-c et VLDL-c) sont significativement corrélés au risque de maladie coronarienne **(Toth, 2021)**. Métaboliquement, les TG sont hydrolysées par la lipoprotéine lipase pour libérer des acides gras libres (AGL), qui fournissent un substrat vital pour le métabolisme oxydatif et la transduction énergétique. En plus, il a été bien établi que l'hypertriglycéridémie est associé à une dyslipidémie athérogène, et au sein d'une coiffe fibreuse athérogène, l'environnement est fortement pro-oxydant grâce aux AGL libérés par la LPL dans l'espace sous-endothélial qui peuvent non seulement potentialiser l'inflammation, mais aussi le dysfonctionnement endothélial

(Ghosh *et al.*, 2017). Ainsi, l'hypertriglycéridémie induit un dysfonctionnement endothélial et l'expression des molécules d'adhésion, altère la vasoréactivité, active l'inflammasome des cellules endothéliales et favorise l'élaboration d'interleukines et de cytokines pro-inflammatoires **(Toth, 2021)**. Lorsque les macrophages récupèrent les particules résiduelles, ils intériorisent également leur charge de TG, ainsi des niveaux accrus de TG intracellulaires sont associés à la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène), qui sont cytotoxiques et peuvent potentialiser l'oxydation et la peroxydation des lipides **(Ghosh *et al.*, 2017)**. Plusieurs études confirmaient que l'Apo-B est considéré comme un marqueur de risque de MCVs, vu qu'elle représente la majorité de particules de lipoprotéines athérogènes (VLDL-c, des IDL-c et des LDL-c), car chaque particule de lipoprotéine mentionnée contient une molécule d'Apo-B **(Bjornstad *et al.*, 2015 ; Qu *et al.*, 2021)**. Par conséquent, la mesure de l'Apo-B pourrait être un facteur prédictif lors de l'évaluation du nombre de particules athérogènes. D'ailleurs, la société européenne de cardiologie et la société européenne de l'athérosclérose (ESC/EAS Guidelines), en 2016, a considéré l'Apo-B comme une cible secondaire pour le traitement hypolipidémiant d'athérosclérose afin de réduire les événements de MCVs **(Catapano *et al.*, 2016)**.

Par contre, les valeurs de HDL-c et d'Apo-A1 dans notre étude étaient significativement inférieures chez le groupe des patients à profil athérogène. Ces résultats sont concomitants à d'autres études de la littérature **(Zabeen *et al.*, 2018 ; Homma *et al.*, 2015 ; Alshahrani *et al.*, 2022)**. Les effets cardioprotecteurs des HDL-c sur les modifications des maladies métaboliques et inflammatoires tels que l'athérosclérose sont bien connus. Parmi ses effets, on peut citer notamment le transport inverse du cholestérol, son activité antioxydante, ses propriétés anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, vasodilatatrices, antithrombotiques, anti-infectieuses et peuvent moduler directement le métabolisme du glucose **(Fonseca *et al.*, 2020)**. De plus, son rôle principal est de réguler l'efflux de CT dans les plaques d'athérosclérose, initialement par des interactions avec ABCA1, puis après remodelage par échange de CT via SR-BI et ABCG1 **(Di Bartolo *et al.*, 2021)**. En effet, une déficience ou une inhibition du gène d'Abca1 et d'Abcg1 augmente l'accumulation du CT dans la plaque d'athérosclérose via une inflammation accrue et une infiltration de monocytes/macrophages **(Westerterp *et al.*, 2016)**. Tandis que l'Apo-AI, le composant principal de HDL-c, favorise non seulement le transport inverse du cholestérol dans l'athérosclérose, mais réduit aussi la taille de la plaque en modifiant sa composition

histologique et inhibe l'oxydation des LDL-c, ce qui suggère que les interventions qui augmentent les niveaux de HDL-c peuvent être bénéfiques dans les MCVs associées au diabète **(Di Bartolo *et al.*, 2021)**. Dans une étude de cohorte, chez les patients diabétiques, Kashyap *et al.* (2018) ont démontré que malgré la concentration normale de HDL-c, le métabolisme et la fonction de l'Apo-AI étaient clairement anormaux. En effet, l'Apo-AI glyquée isolée des patients diabétiques présente un potentiel altéré et une faible affinité aux lipides, ainsi qu'une stabilité réduite **(Di Kashyap *et al.*, 2018)**.

L'analyse des Odds Ratio (OR) brut des ratios lipidiques élabore l'évaluation du profil lipidique à estimer le risque athérosclérotique chez nos patients. L'évaluation des ratios de CT/HDL-c, de LDL-c/HDL-c, de TG/HDL-c et d'Apo-B/Apo-A1 a dévoilé des différences hautement significatives entre les deux groupes d'étude. L'utilisation simultanée du profil lipidique dans un ratio est plus utile que les valeurs lipidiques traditionnelles, car elle reflète plus étroitement les interactions complexes du métabolisme des lipoprotéines. Certains chercheurs ont affirmé que le ratio lipidique indique la proportion de lipoprotéines athérogènes et anti-athérogéniques **(Millan *et al.*, 2009)**. Nous supposons que les patients avec un ratio élevé de CT/HDL-c ont un plus grand risque d'athérosclérose en raison du déséquilibre entre le CT transporté par les lipoprotéines athérogènes et protectrices. Cela peut être dû à une augmentation du composant athérogène contenue dans le numérateur, et à une diminution du composant anti-athéroscléreux du dénominateur, ou aux deux.

Il a été signalé que les individus ayant un ratio de CT/HDL-c plus élevé avaient un risque cardiovasculaire accru en raison du déséquilibre entre les molécules de cholestérol portées par les lipoprotéines antiathérogènes **(Wen *et al.*, 2017)**. Quispe *et al.* (2020) ont mentionné le ratio de CT/HDL-c parmi les indicateurs de risque de MCVs, vu qu'il possédait une valeur prédictive plus grande que chaque paramètre utilisé indépendamment chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse **(Quispe *et al.*, 2020)**. Dans une étude précédente, des auteurs ont rapporté une forte association entre le ratio de CT/HDL-c et la maladie coronarienne, et suggèrent qu'il pourrait être un prédicteur plus utile du risque cardiovasculaire que les paramètres lipidiques traditionnels seuls **(da Luz *et al.*, 2005)**.

Le LDL-c transporte le cholestérol du foie vers les tissus périphériques et favorise la formation des macrophages spumeux via son absorption dans la paroi artérielle. Ainsi, le

taux du ratio de LDL-c/HDL-c est utilisé comme une cible thérapeutique dans le traitement des patients atteints de MCVs mondialement **(Wen *et al.*, 2017)**. De plus en plus de preuves ont validé l'association entre le ratio de LDL-c/HDL-c et le score de plaque d'athérosclérose, et le considèrent comme un biomarqueur puissant à prédire les stades précoces de l'athérosclérose **(Tamada *et al.*, 2010)**. Selon les mêmes auteurs, l'évaluation de ce ratio lipidique peut donc mieux faciliter la prise en charge précoce des risques d'athérosclérose plutôt que l'évaluation du LDL-c seul.

Récemment, le ratio de TG/HDL-c est devenu de plus en plus reconnu comme un indice important de particules athérogènes chez les diabétiques étant donné que ce ratio fournit probablement une prédiction de la raideur artérielle liée à la résistance à l'insuline. Wen *et al.* (2017) ont affirmé que le ratio de TG/HDL-c comme un indice athérogène pourrait être un prédicteur indépendant hautement significatif de maladie coronarienne, encore plus fort que le ratio CT/HDL-c **(Wen *et al.*, 2017)**. De même, il a été suggéré que les ratios accrus de TG/HDL-c et les taux plasmatiques réduits d'adiponectine observés chez les patients diabétiques accélèrent la dégradation de l'Apo-A1 ainsi l'initiation d'athérosclérose **(Fonseca *et al.*, 2020)**.

Le ratio d'Apo-B/Apo-A1 est une mesure simple et précise pour estimer le risque cardiovasculaire. Selon Schianca *et al.* (2011), une valeur inférieure du ratio d'Apo-B/Apo-A1 reflète un profil lipidique moins athérogène, quel que soit le taux de LDL-c **(Schianca *et al.*, 2011)**. Plusieurs études ont également suggéré qu'un ratio d'Apo-B/Apo-A1 élevé est un prédicteur plus puissant que d'autres fractions lipidiques pour l'athérosclérose **(Schianca *et al.*, 2011 ; Mao *et al.*, 2017)**. Récemment, il a été démontré que le ratio d'Apo-B/Apo-A1 est indépendamment associé à l'athérosclérose carotidienne chez les patients diabétiques avec des taux contrôlés de LDL-c **(Jun *et al.*, 2018)**.

En revanche, l'évaluation des OR brut du ratio d'Apo-A1/HDL-c n'a dévoilé aucune différence significative entre les deux groupes d'étude. Cependant, lorsqu'on a établi une valeur de référence (≥ 3,43) chez nos patients, nous avons observé une différence hautement significative entre les patients à profil athérogène et non-athérogène. Dans leur étude, Jian *et al.* (2013) ont remarqué que le ratio d'Apo-A1/HDL-c avait une association linéaire significative avec le diabète chez les deux sexes confondus et était supérieure aux autres variables lipidiques et lipoprotéiques **(Jian *et al.*, 2013)**. Dans leur étude portant sur l'association entre le ratio d'Apo-A1/HDL-c et les scores de calcium de

l'artère coronaire (marqueur de l'athérosclérose préclinique), San Mauro-Martín *et al.* (2015) ont constaté qu'une augmentation du ratio d'Apo-A1/HDL-c pourrait être considérée comme un biomarqueur alternatif pour l'athérosclérose subclinique **(San Mauro-Martín *et al.*, 2015)**.

La comparaison des ratios lipidiques selon le profil athérogène et le sexe a rapporté des valeurs élevées chez les femmes par rapport aux hommes dans les deux groupes d'étude. Plusieurs études ont montré que le profil lipidique chez les femmes était plus athérogène par rapport à celui des hommes **(Zabeen *et al.*, 2018 ; Homma *et al.*, 2015 ; Alshahrani *et al.*, 2022)**. Ceci a été également confirmé par Fonseca *et al.* (2017) qui montrent que parmi les diabétiques, les MCVs en particulier la maladie coronarienne est de 2 à 4 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes **(Fonseca *et al.*, 2017)**.

Certaines études ont confirmé que les hormones sexuelles régulent le métabolisme lipidique, et ont prouvé qu'une ménarche précoce par rapport à une tardive peut entraîner des événements cardiovasculaires différentiels à long terme, y compris des taux de lipoprotéines altérés, chez les femmes diabétiques **(Arnold *et al.*, 2017 ; Robinson *et al.*, 2021)**. De plus, après la ménopause, une réduction des taux d'œstrogènes sériques augmente la sensibilité au développement de maladies métaboliques, notamment le syndrome métabolique, l'athérosclérose chez les femmes diabétiques **(Robinson *et al.*, 2021)**.

La comparaison des facteurs de risque associés au ratio élevé de CT/HDL-c a divulgué des différences significatives en termes d'obésité, de durée du diabète, de mode de vie ex-alcoolique, de taux d'HbA1c, et de régime alimentaire. Similairement à nos résultats concernant l'obésité et la durée du diabète, et le taux d'HbA1c, Calling *et al.* (2021) ont constaté que des valeurs élevées du ratio de CT/HDL-c ont été trouvées chez les patients diabétiques obèses qui avaient un déséquilibre glycémique **(Calling *et al.*, 2021)**. En plus, Millán *et al.* (2009) ont déduit que les patients diabétiques alcooliques qui ne suivaient aucun régime alimentaire avaient des valeurs accrues du ratio de CT/HDL-c, affirmant ainsi que le mode de vie déséquilibré engendre un risque d'athérosclérose chez ces patients **(Millán *et al.*, 2009)**.

L'étude des facteurs de risque associés au ratio élevé de LDL-c/HDL-c a dévoilé des différences significatives en termes de tranche d'âge, d'obésité, de durée du diabète, de mode de vie ex-fumeur et ex-consommateur d'alcool, d'activité physique, de taux

d'HbA1c, et de régime alimentaire. Nos résultats concordent avec l'étude de Zhang *et al.* (2022) qui suggère que les valeurs élevées du ratio de LDL-c/HDL-c ≥ 2.595 peuvent prédire le risque cardiovasculaire coronarien, confirmant ainsi que les patients diabétiques âgés et obèses qui consommaient du tabac et d'alcool et qui ne suivaient aucun régime alimentaire avaient des taux significativement élevés d'HbA1c et étaient plus prédisposés à développer des MCVs **(Zhang *et al.*, 2022)**.

L'analyse des facteurs de risque associés au ratio élevé de TG/HDL-c a également révélé des différences significatives en termes de tranches d'âge, de taux d'HbA1c, et de régime alimentaire. Selon da Luz *et al.* (2005), lors de la comparaison des ORs (IC 95%) pour le ratio de TG/HDL-c chez les sujets diabétiques âgés moins de 50 ans, ont trouvé que ces patients souffraient d'un déséquilibre glycémique et avaient un risque plus élevé d'avoir des taux détériorés de TG/HDL-c [8.1 (2.9–22.6)] **(da Luz *et al.*, 2005)**. Les mêmes résultats ont été rapportés par Millán *et al.* (2009).

Nos résultats concernant les facteurs de risque associés au ratio élevé d'Apo-B/Apo-A1 ont montré des différences significatives en termes d'obésité, et de régime alimentaire. De façon intéressante, Diaf & Khaled (2018) ont signalé que les patients diabétiques obèses qui ne suivaient pas un régime alimentaire bien équilibré, avaient des taux élevés du ratio d'Apo-B/Apo-A1, et étaient plus susceptibles à développer une maladie athéroscléreuse cardiovasculaire **(Diaf & Khaled, 2018)**.

La comparaison des biomarqueurs inflammatoires selon le profil athérogène a enregistré des valeurs statistiquement élevées de la VS, de la CRP, et de l'IL-6 chez le groupe des patients à profil athérogène. Il a été noté que les patients diabétiques présentent de multiples facteurs de risque d'athérosclérose tels que la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, donc il est possible qu'ils aient présenté une condition pro-inflammatoire/pro-coagulante préexistante, qui peut, au moins en partie, contribuer à l'augmentation des valeurs de la VS **(Singh *et al.*, 2014)**. Dans leur étude, Singh *et al.* (2014) ont rapporté une corrélation significative entre la VS et les marqueurs de l'athérosclérose confirmant l'interaction complexe entre le système immunitaire et la coagulation qui joue un rôle très important dans la thrombogénèse, conduisant ainsi à des MCVs comme l'athérosclérose **(Singh *et al.*, 2014)**.

En outre, plusieurs études suggèrent que la CRP peut augmenter le risque d'athérosclérose chez les patients diabétiques susceptibles de développer une dyslipidémie

en rendant leurs systèmes vasculaires très vulnérables **(Tanaka *et al.*, 2014 ; Ammirati *et al.*, 2015)**. D'après López-Mejías *et al.* (2016), la CRP est associée aux plusieurs processus d'athérosclérose parmi eux, la stimulation de la production des molécules d'adhésion cellulaire par les cellules endothéliales vasculaires tels que les ICAM-1 et VCAM-1, l'adhésion et la migration des monocytes à travers la paroi vasculaire, médier l'absorption du LDL-c par les macrophages, et l'activation du complément **(López-Mejías *et al.*, 2016)**.

De multiples études ont indiqué que l'IL-6 peut être également considéré comme un biomarqueur d'évaluation des risques de lésions athérosclérotiques chez les patients diabétiques **(Ammirati *et al.*, 2015 ; Kim *et al.*, 2019 ; Kang *et al.*, 2019)**. L'implication de l'IL-6 dans la cascade d'athérogénèse a été précédemment élucidée dans différents étapes y compris l'augmentation du stress oxydatif et la réduction de la phosphorylation d'eNOS **(Jonghae Lee *et al.*, 2011)**, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses ainsi que le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires **(Kang *et al.*, 2019)**, la régulation de la synthèse hépatique de la CRP et du fibrinogène à travers la voie de signalisation STAT3 **(Tanaka *et al.*, 2014)**, l'élaborations avec divers chimiokines en augmentant l'expression des ICAM-1 et VCAM-1 ce qui permet la transmigration intimale des leucocytes **(Lin *et al.*, 2013)**, l'activation de la voie de signalisation NF-κB incriminée dans la déstabilisation et la rupture de la paroi artérielle **(Bonomini *et al.*, 2017)**.

Il a été bien établi que les hormones sexuelles régulent la réponse immunitaire dans l'athérosclérose chez les patients âgés notamment les femmes ménopausées sachant que la ménopause a été associée à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires d'IL-1, d'IL-6, (IL-1β augmente l'expression d'IL-6), d'IL-18, de TNF, et à des concentrations élevées de la CRP. Ces cytokines sont connues sous le nom de biomarqueur de la réponse inflammatoire et sont associées à un risque accru d'athérosclérose. Ils sont principalement dérivés des cellules immunitaires innées telles que les macrophages qui résident dans les sites d'inflammation tissulaire. Une baisse des niveaux d'œstrogènes pendant la ménopause augmente ces biomarqueurs d'inflammation vue que l'œstrogène inhibe les expressions géniques du ligand de TLR2/TLR4 tels que le TNF, l'IL-1, et l'IL-6 en inhibant la voie de signalisation NFκB via les ERα (Estrogen receptors). Ainsi, pendant la ménopause, le rôle protecteur des œstrogènes dans l'inhibition de l'activité des cellules immunitaires innées est absent, permettant une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires **(Fairweather, 2015)**.

L'étude des corrélations entre les biomarqueurs inflammatoires et les ratios lipidiques montrait que la VS était positivement corrélée au ratio du CT/HDL-c, avec un coefficient de détermination significatif à R^2=0,153. De même, la CRP était aussi positivement corrélée aux ratios du CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c avec des coefficients de détermination significatifs à R^2=0,290 et R^2=0,217, R^2=0,237, respectivement. En revanche, l'IL-6 était positivement corrélée seulement au ratio du TG/HDL-c avec un coefficient de détermination significatif à R^2=0,275.

Précédemment, chez les sujets hyperlipidémiques, Böttiger *et al.* (1973) ont conclu que l'augmentation de la VS est davantage causée par une maladie vasculaire asymptomatique **(Böttiger *et al.*, 1973)**. Selon les mêmes auteurs, il existe une relation indirecte entre l'hyperlipidémie et la VS qui peut en partie s'expliquer que l'hyperlipidémie provoque une maladie vasculaire (athérosclérose) suivie par une augmentation de la VS. Une telle relation peut également identifier pourquoi la VS s'est avérée être un soi-disant «biomarquer» de l'athérosclérose. D'après Choi et Pai (2004), l'hypercholestérolémie augmente significativement la VS chez les personnes âgées ce qui les rend susceptibles à développer des MCVs **(Choi & Pai, 2004)**. Par ailleurs, Shah *et al.* (2017) ont constaté qu'une élévation du profil inflammatoire déterminée par la VS et la CRP est associée à des faibles taux de HDL-c, en confirmant l'existence d'une corrélation négative entre les biomarqueurs inflammatoires (VS et CRP) et le HDL-c **(Shah *et al.*, 2017)**.

Concernant la corrélation entre la CRP et les valeurs élevées des ratios lipidiques, Dongway *et al.* (2015) ont établi une corrélation significativement positive entre la CRP et le CT et les TG, contre une corrélation significativement négative entre la CRP et le HDL-c, en suggérant que la CRP augmente les valeurs de CT et de TG et diminue les taux de HDL-c **(Dongway *et al.*, 2015)**. Ainsi, la coexistence d'un métabolisme lipidique dérégulé associé d'une inflammation chez les patients diabétiques. En outre, Zhang *et al.* (2022) ont démontré qu'il y avait une corrélation positive significative entre les valeurs élevées de la CRP et le ratio de LDL-c/HDL-c **(Zhang *et al.*, 2022)**. Compte tenu de cela, il a été considéré que la CRP accélère l'athérosclérose en augmentant directement la transcytose du LDL-c à travers les cellules endothéliales. Les LDL-c oxydés stimulent les cellules endothéliales pour produire de la CRP, ce qui augmente ensuite l'expression du récepteur de LDL-c oxydé de type lectine-1 (LOX-1) des cellules endothéliales. En conséquence, la CRP impose une boucle de rétroaction positive avec LOX-1 qui favorise l'absorption des

LDL-c oxydés. Les LDL-c oxydés, à leurs tours, régulent la surexpression de la CRP par la voie IGF2 dans les macrophages **(Nafari *et al.*, 2022)**.

Le lien potentiel entre l'IL-6 et le profil athérogène a été démontré par plusieurs recherches, étant donné que la concentration sérique des lipides est l'un des principaux déterminants de l'athérosclérose. La dyslipidémie affecte l'expression de l'IL-6 ce qui facilite une importation excessive des acides gras qui peuvent entraîner une accumulation de lipides à l'intérieur de la paroi artérielle. De façon intéressante, les sujets qui portent le polymorphisme G174C du gène d'IL-6 présentent une tendance à l'augmentation des taux plasmatiques d'IL-6 qui sont corrélés avec des valeurs de TG, de LDL-c, et des acides gras libres élevées **(Xu *et al.*, 2018)**.

Hashizume et Mihara (2012) ont découvert que l'IL-6 favorisait l'accumulation de LDL-c oxydées dans la lignée cellulaire de monocytes/macrophages THP-1 humains. Dans ces macrophages THP-1, l'IL-6 a augmenté l'expression des récepteurs scavengers (SR-A), mais pas les LOX-1 **(Hashizume & Mihara, 2012)**. Selon les mêmes chercheurs, en présence de sIL-6R, l'IL-6 induisait l'expression du SR-A, mais pas du LOX-1 ou CD36, dans l'endothélium artériel humain en culture **(Hashizume & Mihara, 2012)**. En outre, la production induite par les LDL-c oxydées de la MCP-1 par cet endothélium cultivé a été améliorée en présence d'IL-6, ce qui reflète le rôle d'IL-6 dans l'activation endothéliale.

Chez les sujets humains, des niveaux élevés d'IL-6 sont associés à des faibles taux d'HDL-c, indépendamment de multiples variables de confusion potentielles **(Zuliani *et al.*, 2007)**. Ainsi, les fonctions athéro-protectrices des HDL-c y compris le transport du CT de l'intima sous-endothéliale vers le sang circulant, des actions antithrombotiques, la réduction du stress oxydatif, et l'inhibition de la transition des macrophages vers un phénotype inflammatoire de type M1 peuvent être défaillantes **(Reiss*et al.*, 2017)**.

Une étude a examiné l'expression de l'ARNm de l'IL-6 dans les artères athérosclérotiques de patients subissant une vascularisation chirurgicale, en utilisant la réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse (RT-PCR) et les analyses d'hybridation *in situ*. Dans l'analyse RT-PCR, les artères athéroscléreuses ont montré des niveaux d'expression d'ARNm d'IL-6 de 10 à 40 fois supérieurs à ceux de l'artère non-athéroscléreuse. Dans l'analyse d'hybridation *in situ*, une surexpression du gène d'IL-6 a été observée dans la couche intimale épaisse des lésions athérosclérotiques. Ces résultats

suggèrent fortement l'implication de l'IL-6 dans le développement de l'athérosclérose **(Omoigui, 2007)**.

Actuellement, de nombreux efforts sont réalisés afin d'inhiber les propriétés inflammatoires d'IL-6 et de réguler le métabolisme lipidique chez les patients diabétiques à risque élevé de développer l'athérosclérose. Une équipe de recherche a montré pour la première fois les effets anti-inflammatoires des traitements de la *pravastatine* et de la *minocycline*, qui ont la capacité de moduler le métabolisme lipidique ainsi que l'abrogation des voies de signalisation d'IL-6. Par conséquent, l'inflammation artérielle en réponse à une lésion vasculaire se diminue, ce qui conduit à l'inhibition de l'inflammation vasculaire systémique, ainsi l'abaissement du risque d'athérosclérose **(Lavin Plaza *et al.*, 2020)**. Récemment, dans un essai clinique nommé « RESCUE », le *ziltivekimab*, anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le ligand de l'IL-6, a été très efficace pour réduire la réponse inflammatoire et les biomarqueurs athérosclérotiques, ce qui suggère que l'IL-6 est devenue une nouvelle cible thérapeutique pour l'athérosclérose **(Ridker *et al.*, 2021)**. Précédemment, Schuett *et al.* (2012) ont rapporté que l'inhibition de la trans-signalisation de l'IL-6 réduisait l'inflammation athérosclérotique, et ont conclu que les thérapies cliniques visant à réduire l'athérosclérose devraient se concentrer sur cette voie de l'IL-6 **(Schuett *et al.*, 2012)**. En ce qui concerne les nouvelles perspectives épigénétiques, Zheng *et al.* (2022) ont démontré que la méthylation m6A des ARNm d'IL-6 agit sur la polarisation des macrophages, la migration des cellules spumeuses, et l'inhibition de la voie de signalisation NF-κB/p65, diminuant ainsi une palette de processus physiopathologiques qui contribuent à la formation des plaques d'athérosclérose **(Zheng *et al.*, 2022)**.

En associant l'ensemble des résultats obtenus concernant les approches thérapeutiques avec ceux de Lavin Plaza *et al.* (2020), Ridker *et al.* (2021), Schuett *et al.* (2012), et Zheng *et al.* (2022), nous pouvons conclure que l'inhibition de l'action et/ou l'expression d'IL-6 peut être une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de l'athérosclérose.

Conclusion

Conclusion

La présente thèse a été réalisée dans le but de vérifier l'hypothèse selon laquelle les biomarqueurs inflammatoires peuvent participer à la prédiction du développement de la maladie athéromateuse dans un contexte de DT1.

L'impact du risque de dyslipidémie (estimé à travers l'application des différents ratios lipidiques et qui est influé par l'exposition aux d'autres facteurs de risque notamment l'hypertension artérielle, l'obésité, la sédentarité, l'alimentation déséquilibrée, l'alcoolisme, et le tabagisme) sur les biomarqueurs inflammatoires associés aux plaques d'athérosclérose chez les patients diabétiques de type 1 a été étudié. Parmi les biomarqueurs que nous avons quantifiés dans le plasma et le sang de nos patients, seuls la VS, la CRP, et l'IL-6 apparaissent caractéristiques de l'inflammation systémique.

Selon nos travaux, les données recueillies permettent de tirer quelques conclusions :

- Les patients diabétiques à profil athérogène étaient plus âgés, obèses, sédentaires, et avaient des valeurs élevées de PAS et de PAD par rapport à ceux avec un profil non-athérogène ;
- L'activité physique est considérée comme un facteur protecteur, et la plupart des patients diabétiques à profil non-athérogène pratiquaient du sport ;
- La consommation du tabac et d'alcool augmente le risque athérosclérotique en rendant le profil lipidique plus athérogène ;
- Un contrôle glycémique régulier et permanent est obligatoire afin d'éviter les hypo- et hyperglycémies spontanées ;
- Le maintien des pratiques diététiques et le suivi d'un régime alimentaire sain diminuent le risque athérosclérotique ;
- Les ratios lipidiques (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, Apo-B/Apo-A1, et Apo-A1/HDL-c) représentent des indices primordiaux dans l'évaluation du risque athérosclérotique chez notre population. Parmi ces ratios lipidiques, le LDL-c/HDL-c était le marqueur le plus puissant à prédire le risque d'athérosclérose en appliquant la courbe ROC ;
- Les taux circulants de la CRP, la VS, et le niveau d'expression d'ARNm d'IL-6 sont plus élevés chez les patients diabétiques à profil athérogène par rapport à ceux avec un profil non-athérogène ;

- Bien que ces résultats ne soient que préliminaires, on peut supposer qu'une augmentation de la VS et du taux de la CRP ainsi qu'une surexpression de l'IL-6 chez les patients diabétiques de type 1 à profil athérogène indiquent une possible altération de l'endothélium vasculaire et le développement de la plaque d'athérosclérose.

Nous avons mis au point un modèle de la courbe ROC ayant une relevance d'un point de vue physiopathologique en référant à les biomarqueurs inflammatoires selon le profil lipidique. De manière intéressante, nous avons trouvé que l'IL-6 avait une valeur diagnostique hautement significative pour prédire le risque athérosclérotique et permet de distinguer les cas à risque élevé des cas à risque faible. Ainsi, son expression extrêmement élevée est une force motrice importante de l'orage cytokinique qui peut provoquer un dysfonctionnement vasculaire chez les patients diabétiques de type 1.

En termes d'interventions pharmacologiques, un traitement visant à modifier l'expression ou la concentration de cette cytokine a fait l'objet de plusieurs essais cliniques. Des publications récentes visant à élucider le rôle de l'immunomodulation ont révélé que le blocage du récepteur de l'IL-6 par des anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-6 peut avoir un rôle dans la réduction de la gravité de la maladie athéromateuse. Cependant, l'efficacité de la thérapie dirigée par l'anticorps monoclonal d'IL-6 reste à être pleinement évaluée et des études de haute qualité sur les interventions dans ce domaine sont requises.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816**.**

ADA (American Diabetes Association). 11. microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S124- S138.

ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(Suppl 1):S81-590.

ADA (American Diabetes Association). Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. 2018;41(5):917–928.

ADA (American Diabetes Association). Standard of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2017;40:S4-128.

Aday AW, Everett BM. Dyslipidemia profiles in patients with peripheral artery disease. Curr Cardiol Rep. 2019;21(6):42-51.

Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. Diabetologia. 2010;53(5):840-849.

Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(5):894-899.

Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. Diabetes Res Clin Pract. 1997;35(2-3):113-121.

Agledahl I, Skjaerpe PA, Hansen JB, Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non fasting serum triglycerides: The Tromsø study. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008;18(4):256-262.

Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: Results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ. 1980;58(1):113-130.

Ahuja W, Kumar N, Kumar S et al. Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes. 2019. Cureus 11(5): e4789.

Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. Am J Med. 2004;116(4):236-240.

Al-Maskari F, El-Sadig M. Prevalence of risk factors for diabetic foot complications. BMC Fam Pract. 2007;8(1):59-68.

Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. PLoS One. 2015;10(5):124446.

Almeida FK, Esteves JF, Gross JL, Biavatti K, Rodrigues TC. Severe forms of retinopathy predict the presence of subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes subjects. Arq Bras Cardiol. 2011;97(4):346–349.

Alotaibi A, Aldoukhi A, Albdah B, Alonazi JA, Alseraya AS, Alrasheed N. Diabetic Ketoacidosis Treatment Outcome and Associated Factors Among Adult Patients Admitted to the Emergency Department and Medical Wards at King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. Cureus. 2020;12(8):e10067.

Alshahrani AS, Alibrahim AR, Alanazi MM, Omair A, Alsadhan MA, Alattiah TM, Kanadily FA, Alattiah SM, Mahzari MM. A Pattern of Lipid Profile Among Saudi Adults With Type 1 Diabetes Mellitus in a Tertiary Hospital: A Retrospective Study. Cureus. 2022;14(6):e25622.

AMAR (Auxiliaires Médicaux en Anesthésie Réanimation). Les glandes endocrines. (2014). Disponible sur : http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/cours-pour-autres-specialites/anatomie-physiologie/le-systeme-endocrinien.html, page consultée le : Avril 02, 2022.

Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2015;2015:718329.

André JM, Catala M, Morère JJ, Escudier E, Katsanis G, Poirier J. Histologie : les tissus. (2008). Disponible Sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/histoP1.pdf, page consultée le : Mai 19, 2021.

Anidjar S. Chirurgie des artères. 1st ed. Elsevier Masson. (2011): pp 30-43.

Aquaportail. Triglycéride : définition, explications. (2018). Disponible sur : https://www.aquaportail.com/definition-6172-triglyceride.html#, page consultée le : Mai 21, 2021.

Araszkiewicz A, Rogowicz-Frontczak A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Pilacinski S, Wykretowicz A, Wierusz-Wysocka B. Presence of retinopathy in type 1 diabetic patients is associated with subclinical macroangiopathy. Scand J Clin Lab Investig. 2011;71(7):563–568.

Araújo LS, Torquato BGS, da Silva CA, Dos Reis Monteiro MLG, Dos Santos Martins ALM, da Silva MV, Dos Reis MA, Machado JR. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. BMC Nephrol. 2020;21(1):308-319.

Arnold AP, Cassis LA, Eghbali M, Reue K, Sandberg K. Sex Hormones and Sex Chromosomes Cause Sex Differences in the Development of Cardiovascular Diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(5):746-756.

Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjøro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. Eur J Endocrinol. 2007;156(2):181–186.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014;383(9911):69–82.

Aussel C. Métabolisme des acides gras et des triglycérides. 1st ed. Elsevier Masson. (2015): pp 62-66.

Bagdade J, Pedersen BK, Schwenke D, Saremi A, Alaupovic P. Acute effects of interleukin-6 infusion on apo-B-containing lipoprotein subclasses in humans. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(6):449-455.

Baker NL, Hunt KJ, Stevens DR, Jarai G, Rosen GD, Klein RL, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Research Group. Association Between Inflammatory Markers and Progression to Kidney Dysfunction: Examining Different Assessment Windows in Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(1):128-135.

Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B, Veglia F, Tremoli E, Sirtori CR. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. Ann Med. 2008;40(1):21-44.

Banzet S. Rôle physiologique joué par l'interleukine-6 au cours de l'exercice physique-Contribution à l'étude des mécanismes de production par le muscle et des réponses du tissu hépatique. (2007). Thèse de doctorat. Disponible sur : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00250458/document, page consultée le : Mars 20, 2022.

Barlovic DP, Harjutsalo V, Gordin D, Kallio M, Forsblom C, King G, Groop PH. The association of severe diabetic retinopathy with cardiovascular outcomes in long-standing type 1 diabetes: a longitudinal follow-up. Diabetes Care. 2018;41(12):2487-2494.

Batina A. Diabétologie maladie métabolique et de nutrition, cours inédit. UNIKIS. 2010.

Bekele S, Yohannes T, Mohammed AE. Dyslipidemia and associated factors among diabetic patients attending Durame General Hospital in Southern Nations, Nationalities, and People's Region. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017;10:265-271.

Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-1866.

Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S: Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient-new parameters in assessing cardiovascular risk. Int J Pharm Biol Sci. 2013;3(3):359-364.

Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):25-33.

Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008;29(1):76–131.

Biron S. Apolipoprotéine A. (2014). Disponible sur : https://www.biron.com/fr/glossaire/apolipoproteine-a/, page consultée le : Juillet 15, 2021.

Bishop FK, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Ogden LG, Kinney GL, Rewers M. Lifestyle risk factors for atherosclerosis in adults with type 1 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2009;6(4):269-275.

Bjornstad P, Eckel RH, Pyle L, Rewers M, Maahs DM, Snell-Bergeon JK. Relation of Combined Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B With Atherosclerosis in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. Am J Cardiol. 2015;116(7):1057-1062.

Blomster JI, Zoungas S, Woodward M, Neal B, Harrap S, Poulter N, Marre M, Williams B, Chalmers J, Hillis GS. The impact of level of education on vascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the ADVANCE study. Diabetes Res Clin Pract. 2017;127:212-217.

Bonomini F, Favero G, Rezzani R. NF-κB—A Key Factor in Atherogenesis and Atheroprogression. Throm Ather Ins Exp Pro. 2015;27:94.

Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. FEBS Lett. 2017;591(19):3042-3060.

Böttiger LE, Carlson LA, Ekelund LG, Olsson AG. Raised erythrocyte sedimentation rate in asymptomatic hyperlipidaemia. Br Med J. 1973;2(5868):681-684.

Boustani F. L'essentiel en cardiologie. Sauramps Médical. 2017;11(2):391-433.

Bronner MB, Peeters MA, Sattoe JN, Van Staa A. The impact of type 1 diabetes on young adults' health-related quality of life. Health Qual Life. 2020;18(1):1-7.

Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and comorbidity. Diabet Med. 2013;30:964-972.

Buithieu M, Geoffroy L, Mousseau S, Trottier ED. Diabète connu et acidocétose. (2020). Disponible sur : http://www.urgencehsj.ca/protocoles/diabete-connu-et-acidocetose/, page consultée le : Juin 02, 2022.

Calling S, Johansson SE, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA): a 17-year follow-up cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):239.

Calling S, Johansson SE, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):163-172.

Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, Polosa R. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:85-96.

Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, Granado-Casas M, Mauricio D.. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of subclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. Cardiovasc Diabeto. 2018;17(1):1-10.

Cardenas J. Anatomie du corps humain: Le système cardiovasculaire. (2017). Disponible Sur : https://www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/fiches-corps-humain/systeme-cardiovasculaire.htm, page consultée le : Mai 19, 2021.

Casnin C. Le lait comme facteur déclencheur du diabète de type 1 ?. (2019). Disponible sur: https://www.acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-

vaccination/thematiques/perturbations-du-systeme-immunitaire/le-role-du-lait-comme-facteur-declencheur, page consultée le: Mai 05, 2021.

Catalan-Massé S. Angioplastie et pose de stent : définition et déroulement. (2020). Disponible Sur: https://www.doctissimo.fr/sante/maladies-cardiovasculaires/chirurgie-cardiaque/angioplastie-convalescence-stent-deroulement-risques, page consultée le : Septembre 9, 2021.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37:2999–3058.

Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. JRSM Cardiovasc Dis. 2012;1:1-10.

CEEDMM (Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques). Néphropathies diabétiques. (2018). Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233c/site/html/3_2.html, page consultée le : Juin 04, 2022.

Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:74-85.

Chang YC, Wu WC. Dyslipidemia and diabetic retinopathy. Rev Diabet Stud. 2013 Summer-Fall;10(2-3):121-132.

Chapman MJ. The effects of fibrates on lipid metabolism and inflammation in type 2 diabetes. Diabetes Vasc Dis Res. 2006;3:6-9.

Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. J Am Coll Cardiol. 2007;49(25):2379-2393.

Chenglong Z, Jing L, Xia K, Yang T. Association of hemoglobin with ankle-brachial index in general population. Clinics (Sao Paulo). 2016;71:375-380.

Cheung N, Mitchell P and Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010;376(9735):124–136.

Chirurgiens cardiaques associés. Chirurgie Coronaire : « Les pontages aorto-coronariens ». (2018). Disponible Sur : https://www.chirurgien-cardiaque.com/chirurgie-coronaire/pontage-coronarien/, page consultée le : Octobre 19, 2021.

Choi JW, Pai SH. Influences of hypercholesterolemia on red cell indices and erythrocyte sedimentation rate in elderly persons. Clinica Chimica Acta. 2004;341(1-2):117-121.

Chu NF, Lin FH, Chin HC, Hong YJ. Association between interleukin-6 receptor gene variations and atherosclerotic lipid profiles among young adolescents in Taiwan. Lipids Health Dis. 2011;10:136-145.

Ciężki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children - From Disease Pathogenesis to Complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:890833.

Close TE, Cepinskas G, Omatsu T, Rose KL, Summers K, Patterson EK, Fraser DD. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. Microcirculation. 2013;20:534–543.

Colom C, Rull A, Sanchez-Quesada JL, Pérez A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. J Clin Med. 2021;10(8):1798.

Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, Udaondo P, Simó R. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). J Ophthalmol. 2017;2017:8234186.

Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. N Engl J Med. 2009;360:1646–1654.

Cox RA, García-Palmieri MR. Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins. 3rd edition. Boston: Butterworths. (1990): pp 31-40.

Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. Nat Rev Cardiol. 2013;10(4):219-230.

D'Addio F, Valderrama Vasquez A, Ben Nasr M, Franek E, Zhu D, Li L, Ning G, Snarski E, Fiorina P. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in new-onset type 1 diabetes: a multicenter analysis. Diabetes. 2014;63(9):3041-3046.

Dalhoum M, Amor NB, Essid FM, Berriche O, Bani I, Yamna HB, Jamoussi H. Diabète type 1 et maladies auto-immunes. Ann Endocrinol. 2021;82(5):523.

Dali-Sahi M, Benmansour D. Évaluation du risque de survenue du diabète de type 1 dans une population consanguine de l'ouest algérien. Leb Sci J. 2014;15(2):25-38.

Da Luz PL, Cesena FH, Favarato D, Cerqueira ES. Comparison of serum lipid values in patients with coronary artery disease at <50, 50 to 59, 60 to 69, and >70 years of age. Am J Cardiol. 2005;96(12):1640-1643.

Da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. Clinics (Sao Paulo). 2008;63(4):427-432.

Daniels TF, Killinger KM, Michal JJ, Wright RW Jr, Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. Int J Biol Sci. 2009;5(5):474-488.

Das G, Taylor PN, Abusahmin H, Ali A, Tennant BP, Geen J, Okosieme O. Relationship between serum thyrotropin and urine albumin excretion in euthyroid subjects with diabetes. Ann Clin Biochem. 2019;56(1):155-162.

DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686-693.

DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. Diabetes. 2016;65(5):1370-1379.

De Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(11):1969-1977.

De Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, Magge SN, Marx N, McGuire DK, Orchard TJ, Zinman B, Eckel RH. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(10):2843-2863.

Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic): principes et principales applications en biologie clinique. Ann Biol Clin. 2005;63(2):145-154.

Demirel F, Tepe D, Kara O, Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(3):145-149.

De Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Clin Nutr. 2012;96(2):397-404.

Diabetes. Heavy alcohol consumption could raise risk of heart disease among men. (2017). Disponible sur : https://www.diabetes.co.uk/news/2017/feb/heavy-alcohol-consumption-

could-raise-risk-of-heart-disease-among-men-93221353.html, page consultée le : Septembre 04, 2021.

Diabète & Nutrition. Quelles sont les complications du diabète ?. (2013). Disponible sur : https://diabetnutrition.ch/les-complications/quelles-sont-les-complications-du-diabete/schema-des-complications-du-diabete-2/, page consultée le : Mai 09, 2021.

Diabète LAB. Diabète et Activité Physique. (2019). Disponible sur : https://diabetelab.federationdesdiabetiques.org/diabete-activite-physique, page consultée le : Septembre 25, 2021.

Diaf M, Khaled MB. Associations Between Dietary Antioxidant Intake and Markers of Atherosclerosis in Middle-Aged Women From North-Western Algeria. Front Nutr. 2018;5:29.

Di Bartolo BA, Cartland SP, Genner S, Manuneedhi Cholan P, Vellozzi M, Rye KA, Kavurma MM. HDL Improves Cholesterol and Glucose Homeostasis and Reduces Atherosclerosis in Diabetes-Associated Atherosclerosis. J Diabetes Res. 2021;2021:6668506.

Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. J Diabetes Complications. 2016;30(4):738-745.

Donate-Correa J, Ferri CM, Sánchez-Quintana F, Pérez-Castro A, González-Luis A, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory Cytokines in Diabetic Kidney Disease: Pathophysiologic and Therapeutic Implications. Front Med (Lausanne). 2021;7:1137.

Dongway AC, Faggad AS, Zaki HY, Abdalla BE. C-reactive protein is associated with low-density lipoprotein cholesterol and obesity in type 2 diabetic Sudanese. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015;8:427-435.

Dubois-Laforgue D. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. Endocr Nutr. 2007;10(10) :1-18.

Echchad L, Doghri SK, Amira I, Rifai K, Iraqi H, Gharbi MH. Association de diabète type 1 et maladie cœliaque: difficulté de prise en charge. Ann Endocrinol. 2021;82(5):479.

El-Mikkawy DM, EL-Sadek MA, EL-Badawy MA, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. Egypt Rheumatol Rehabil. 2020;47(1):1-7.

Ellis EN, Warady BA, Wood EG, Hassanein R, Richardson WP, Lane PH, Howard C, Kemp SF, Aceto T, Garibaldi L, Wiegmann TB, Savin VJ. Renal structural-functional relationships in early diabetes mellitus. Pediatr Nephrol. 1997;11(5):584-591.

Eurodiab-Substudy-2 Study Group. Infections And Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: A Multicentre Case-Control Investigation. Diabetologia. 2014;43(1):47-53.

Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. Clin Med Insights Cardiol. 2015;8(Suppl 3):49-59.

Fatima B. Affolante augmentation du diabète de type 1 en Algérie. (2020). Disponible sur :https://www.sudhorizons.dz/fr/les-news/l-edito/40178-diabete-hausse-inquietante-du-taux-de-prevalence-en-algerie, page consultée le: Mai 03, 2021.

Fédération Française des Diabétiques. Hémoglobine glyquée ou HbA1c. (2010). Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c, page consultée le : Septembre 04, 2021.

Ferrara CT, Geyer SM, Liu YF, Evans-Molina C, Libman IM, Besser R, Becker DJ, Rodriguez H, Moran A, Gitelman SE, Redondo MJ, Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Excess BMI in childhood: A modifiable risk factor for type 1 diabetes development?. Diabetes Care. 2017;40(5):698-701.

Ferré P. Action et sécrétion de l'insuline: Double jeu pour les canaux potassiques. M/S: médecine sciences. 2005;21(8-9):694-696.

Fischer KL, Jaffredo M, Lang J, Raoux M. Cellules α et β du pancréas-Meilleures ennemies ou partenaires pour la vie?. Médecine/sciences. 2021;37(8-9):752-758.

Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. Lipids Health Dis. 2020;19(1):127.

Fonseca MIH, da Silva IT, Ferreira SRG. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women?. Diabetol Metab Syndr. 2017;9:22.

Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197-208.

Fredrickson M. Encyclopédie Santé : classification de Fredrickson. (2011). Disponible sur: https://www.notrefamille.com/sante/encyclopedie-sante/fredrickson-classification-10252 , page consultée le: Juillet 19, 2021.

Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, Landsman AS, Lavery LA, Moore JC, Schuberth JM, Wukich DK, Andersen C, Vanore JV; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). J Foot Ankle Surg. 2006;45(5 Suppl):S1-66.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373-376.

Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. Lancet. 2004;363:925–931.

Galler A, Haberland H, Näke A, Hofer S, Holder M, Raile K, Holl RW. Natural course of untreated microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes and the importance of diabetes duration and immigrant status: longitudinal analysis from the prospective nationwide German and Austrian diabetes survey DPV. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):493-501.

Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, Dangelo A, Fedele D, Favaro S. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab. 2001;14(6):337-342.

Garofolo M, Gualdani E, Giannarelli R, Aragona M, Campi F, Lucchesi D. Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1diabetes: a 10-year follow-up study. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):1-16.

Garonzi C, Forsander G, Maffeis C. (2021). Impact of fat intake on blood glucose control and cardiovascular risk factors in children and adolescents with Type 1 diabetes. Nutrients;13(8), 2625.

Ghawil M, Tonutti E, Abusrewil S, Visentini D, Hadeed I, Miotti V, Pecile P, Morgham A, Tenore A. Autoimmune thyroid disease in Libyan children and young adults with type 1 diabetes mellitus. Eur J Pediatr. 2011;170(8):983-987.

Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. J Biomed Sci. 2017; 24(1):50.

Ghosh CC, Ramaswami S, Juvekar A, Vu HY, Galdieri L, Davidson D, Vancurova I. Gene-specific repression of proinflammatory cytokines in stimulated human macrophages by nuclear IκBα. J Immunol. 2010;185(6):3685-3693.

Goldenberg R, Punthakee Z. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Can J Diabetes. 2013;37:S369-S372.

Gondoin A, Morzyglod L, Desbuquois B, Burnol AF. Contrôle de la signalisation et de l'action de l'insuline par la protéine Grb14. Biologie Aujourd'hui. 2014;208(2):119-136.

Gouaref I, Bouazza A, Abderrhmane SA, Koceir EA. Lipid Profile Modulates Cardiometabolic Risk Biomarkers Including Hypertension in People with Type-2 Diabetes: A Focus on Unbalanced Ratio of Plasma Polyunsaturated/Saturated Fatty Acids. Molecules. 2020;25(18):4315.

Guérin C. Images au microscope optique d'îlots de Langerhans d'individus diabétiques. (2013). Disponible sur : https://clubsvtcamilleguerin.blogspot.com/2019/10/terminale-spe-svt-theme-3-tp5-le.html, page consultée le : Juin 05, 2021.

Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(6):401-408.

Haffner SM, Valdez RA. Endogenous sex hormones: Impact on lipids, lipoproteins and insulin. Am J Med. 1995;98(1):S40-S47.

Hägg-Holmberg S, Dahlström EH, Forsblom CM, Harjutsalo V, Liebkind R, Putaala J, Tatlisumak T, Groop PH, Thorn LM; FinnDiane Study Group. The role of blood pressure in risk of ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):88.

Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infection in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000;132(4):270-278.

Hakkarainen P, Sund R, Arffman M, Koski S, Hänninen V, Moilanen L, Räsänen K. Working people with type 1 diabetes in the Finnish population. BMC Public Health. 2017;17(1):805.

Halimi S, Béani JC, Muller M. Nécrobiose lipoïdique chez le diabétique (Necrobiosis lipoïdica diabæticorum): courte mise au point. Médecine des maladies Métaboliques. 2014;8(5):505-508.

Hallett A, Modi A, Levy N. Developments in the management of diabetic ketoacidosis in adults: implications for anaesthetists. BJA Education. 2016;16(1):814.

Hammacher A, Ward LD, Weinstock J, Treutlein H, Yasukawa K, Simpson RJ. Structure-function analysis of human IL-6: identification of two distinct regions that are important for receptor binding. Protein Sci. 1994;3(12):2280-2293.

Hamri WH, Diaf M, Harir N, Hadj Habib M. Lipid ratios as a predictive marker of Subclinical Atherosclerosis inflammation among Type 1 Diabetic patients with Thyroid Dysfunction. J Drug DelivTher. 2020;10(4-s):112-129.

Hao W, Friedman A. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. PLoS One. 2014;9(3):e90497.

Harjutsalo V, Thomas MC, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study Group. Risk of coronary artery disease and stroke according to sex and presence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2759-2767.

Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF-α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. Cytokine. 2012;58:424–430.

Hashizume M, Mihara M. IL-6 and lipid metabolism. Inflamm Regen. 2011;31(3):325–333.

Health Encyclopedia. Lipid Panel with Total Cholesterol: HDL Ratio. (2013). Disponible sur:https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=167&ContentID=lipid_panel_hdl_ratio, page consultée le : Juillet 23, 2021.

Herati R. Crystal structure of IL-6 as published in the Protein Data Bank (PDB: 1ALU). (2006). Disponible Sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:IL6_Crystal_Structure.rsh.png, page consultée le : Octobre 9, 2021.

Hero C, Karlsson SA, Franzén S, Svensson AM, Miftaraj M, Gudbjörnsdottír S, Andersson-Sundell K, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. Impact of Socioeconomic Factors and Gender on Refill Adherence and Persistence to Lipid-Lowering Therapy in Type 1 Diabetes. Diabetes Ther. 2021;12(9):2371-2386.

Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32:37-44

Hinterdobler J, Schott S, Jin H, Meesmann A, Steinsiek AL, Zimmermann AS, Wobst J, Müller P, Mauersberger C, Vilne B, Baecklund A, Chen CS, Moggio A, Braster Q, Molitor M, Krane M, Kempf WE, Ladwig KH, Hristov M, Hulsmans M, Hilgendorf I, Weber C, Wenzel P, Scheiermann C, Maegdefessel L, Soehnlein O, Libby P, Nahrendorf M, Schunkert H, Kessler T, Sager HB. Acute mental stress drives vascular inflammation and

promotes plaque destabilization in mouse atherosclerosis. Eur Heart J. 2021;42(39):4077-4088.

Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2018;25:771–782.

Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature. 1986;324(6092):73-76.

Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA. 2001;286(11):1317-1324.

Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori API, Noronha RMD, Monte O, Calliari LEP. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. Arch. Endocrinol Metab. 2015;59:215-219.

Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeney LA, Swinkels DW, Sweep FC, den Heijer M. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. Clin Chem. 2006;52(1):104-111.

Houda L. Tests du Khi-deux. (2014). Disponible Sur : http://oemmndcbldboiebfnladdacbdfmadadm/https://oraprdnt.uqtr.uquebec.ca/Gscdepot/paf1010/18/M12.pdf, page consultée le : Mai 22, 2022.

Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ. 2004;328(7448):1105.

Hsu CY, Lee CM, Chou KY, Lee CY, Chen HC, Chiou JY, Hsu MY. The Association of Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease: A 13-Year Nationwide Population-Based Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(15):8106.

Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. Circ Res. 2013;112(11):1405-1408.

Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol. (2020). Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470561/, page consultée le 20 Mai 2021.

HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève). La régulation de la glycémie. (2020). Disponible sur : https://www.hug.ch/ophtalmologie/retinopathie-diabetique-traitements, page consultée le : Juin 04, 2022.

Hummel S, Pfluger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. Diabetes Care. 2011;34:1301–1305.

Hundhausen C, Roth A, Whalen E, Chen J, Schneider A, Long SA, Wei S, Rawlings R, Kinsman M, Evanko SP, Wight TN, Greenbaum CJ, Cerosaletti K, Buckner JH. Enhanced T cell responses to IL-6 in type 1 diabetes are associated with early clinical disease and increased IL-6 receptor expression. Sci Transl Med. 2016;8(356):356ra119.

Hurley L, Kelly L, Garrow AP, Glynn LG, McIntosh C, Alvarez-Iglesias A, Avalos G, Dinneen SF. A prospective study of risk factors for foot ulceration: the West of Ireland Diabetes Foot Study. QJM. 2013;106(12):1103-1110.

Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2010;52(3-4):151–156.

IDF (International Diabetes Federation) Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels. (2021): pp 30-55.

Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. Hypertension. 1990;16(5):477-483.

Inserm (Institut National de la Sante et de la Recherche Médicale). Fonction endothéliale et régulation rhéologique, in Activité physique – Contextes et effets sur la santé. (2008). Disponible sur : https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/97/expcol_2008_activite_12ch.pdf?sequence=18&isAllowed=y, page consultée le : Mai 23, 2021.

Inserm (Institut National de la Sante et de la Recherche Médicale). Information en santé. Athérosclérose : une évolution lente, mais parfois dramatique. (2019). Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose, page consultée le : Mai 22, 2021.

Inserm (Institut National de la Sante et de la Recherche Médicale). Information en santé. Diabète de type 1 : une maladie auto-immune de plus en plus fréquente. (2014). Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1, page consultée le: Mai 03, 2021.

Iscan S, Yurekli I, Cakir H, Gokalp O. Inflammatory activity of adipose tissue. Anatol J Cardiol. 2017;17(4):343–344.

İşgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(2):150-156.

ISH (International Society of Hypertension). ISH Global Hypertension Practice Guidelines. (2020). Disponible Sur : https://ish-world.com/ish-global-hypertension-practice-guidelines/, page consultée le : Mai 21, 2022.

Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. Pathol Biol. 2001;49(4):326-332.

James RW. Rapports lipides/lipides et lipides/apolipoprotéines: qu'apportent-ils au bilan cardiovasculaire?. Rev Méd suisse. 2006;56:632.

Janež A, Guja C, Mitrakou A, Lalic N, Tankova T, Czupryniak L, Tabák AG, Prazny M, Martinka E, Smircic-Duvnjak L. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Ther. 2020;11(2):387-409.

Janka HU, Standl E, Mehnert H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the doppler ultrasonic technique. Diabetes Care. 1980;3:207-213.

Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract. 2017;23(Suppl 2):1-87.

Jenkins A, Januszewski A, O'Neal D. The early detection of atherosclerosis in type 1 diabetes: why, how and what to do about it. Cardiovasc Endocrinol Metab. 2019;8(1):14-27.

Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL; DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. Kidney Int. 2003;64(3):817-828.

Jha JC, Ho F, Dan C, Jandeleit-Dahm K. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. Clin Sci. 2018;132 (16):1811-1136.

Ji X, Leng XY, Dong Y, Ma YH, Xu W, Cao XP, Hou XH, Dong Q, Tan L, Yu JT. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. Ann Transl Med. 2019;7(22):632.

Jia L, Long S, Fu M, Yan B, Tian Y, Xu Y. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. Metabolism. 2006;55(9):1141-1148.

Jiang CQ, Lam TH, Liu B, Lin JM, Yue XJ, Jin YL, Cheung BM, Thomas GN. Interleukin-6 receptor gene polymorphism modulates interleukin-6 levels and the metabolic syndrome: GBCS-CVD. Obesity (Silver Spring). 2010;18(10):1969-1974.

Jian ZH, Lung CC, Ko PC, Sun YH, Huang JY, Ho CC, Ho CY, Chiang YC, Chen CJ, Liaw YP. The association between the apolipoprotein A1/ high density lipoprotein - cholesterol and diabetes in Taiwan - a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2013;13:42.

Joffe YT, van der Merwe L, Evans J, Collins M, Lambert EV, September AV, Goedecke JH. Interleukin-6 gene polymorphisms, dietary fat intake, obesity and serum lipid concentrations in black and white South African women. Nutrients. 2014;6(6):2436-2465.

Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. Diabet Med. 2010;27(1):4-14.

Jun JE, Choi YJ, Lee YH, Kim DJ, Park SW, Huh BW, Lee EJ, Jee SH, Hur KY, Choi SH, Huh KB. ApoB/ApoA-I ratio is independently associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus with well-controlled LDL cholesterol levels. Korean J Intern Med. 2018;33(1):138-147.

Kaefer K, Botta I, Mugisha A, Berdaoui B, De Bels D, Attou R, Honoré PM, Redant S. Acute coronary syndrome and diabetic keto acidosis: the chicken or the egg?. Ann Transl Med. 2019;7(16):397.

Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 diabetes–a clinical perspective. Point of care. 2017;16(1):37.

Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, Karavanaki K. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Ups J Med Sci. 2009;114(4):214-220.

Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity. 2019;50(4):1007-1023.

Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. Free Radic Biol Med. 2016;95:268-277.

Kar D, Gillies C, Zaccardi F, Webb D, Seidu S, Tesfaye S, Davies M, Khunti K. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):158.

Karavanaki K, Karanika E, Georga S, Bartzeliotou A, Tsouvalas M, Konstantopoulos I, Fotinou A, Papassotiriou I, Karayianni C. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). Endocr J. 2011;58:1045–1053.

Kashyap SR, Osme A, Ilchenko S, Golizeh M, Lee K, Wang S, Bena J, Previs SF, Smith JD, Kasumov T. Glycation reduces the stability of ApoAI and increases HDL dysfunction in diet-controlled type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metabol. 2018;103:388–396.

Kaštelan S, Salopek Rabatić J, Tomić M, Gverović Antunica A, Ljubić S, Kaštelan H, Novak B, Orešković D. Body mass index and retinopathy in type 1 diabetic patients. Int J Endocrinol. 2014;2014:387919.

Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA., Lernmark Å. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17016.

Katsilambros N, Tentolouris N, Tsapogas P, Dounis E. Who is the patient at risk for foot ulceration?. Atlas of Diabetic Foot. John Wiley & Sons, Chichester, UK. (2003): pp 1-21.

Keymeulen B, Walter M, Mathieu C, Kaufman L, Gorus F, Hilbrands R, Vandemeulebroucke E, Van de Velde U, Crenier L, De Block C, Candon S, Waldmann H, Ziegler AG, Chatenoud L, Pipeleers D. Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. Diabetologia. 2010;53(4):614-623.

Khandekar N, Berning BA, Sainsbury A, Lin S. The role of pancreatic polypeptide in the regulation of energy homeostasis. Mol Cell Endocrinol. 2015;418:33-41.

Khan Y, Khan MM, Jain A, Namdev RK: A study of association of diabetic foot ulcers and peripheral vascular disease. Int J Adv Med. 2018;5:1454-1459.

Kılıç S, Şimşek E, Soner Kemal H, Yüce Eİ, Türkoğlu C, Kayıkçıoğlu M. The role of specialized prevention clinics for the short term follow-up of acute coronary syndromes. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(6):498-505.

Kim JY, Han YH, Nam MW, Kim HJ, Lee MO. RORα suppresses interleukin-6-mediated hepatic acute phase response. Sci Rep. 2019;9(1):11798.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-1343.

Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM, Sinaiko AR. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: the Renin-Angiotensin System Study. Diabetes. 2005;54(2):527-533.

Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hämäläinen AM, Paronen J, Dosch HM, Hakulinen T, Akerblom HK. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. N Engl J Med. 2010;363:1900–1908.

Konin C, Essam N'loo AS, Adoubi A, Coulibaly I, N'guetta R, Boka B. Peripheral arterial disease of the lower limbs in African diabetic patients: ultrasonography and determining factors. J Mal Vasc. 2014;39(6):373-381.

Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important?. Hippokratia. 2007;11:105-107.

Korzeniowska K, Ramotowska A, Szypowska A, Szadkowska A, Fendler W, Kalina-Faska B, Młynarski W, Jarosz-Chobot P, Myśliwiec M. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume?. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(3-4):275-278.

Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Pöhö P, Mattila I, Lähdesmäki H, Franzosa EA, Vaarala O, de Goffau M, Harmsen H, Ilonen J, Virtanen SM, Clish CB, Orešič M, Huttenhower C, Knip M; DIABIMMUNE Study Group, Xavier RJ. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. Cell Host Microbe. 2015;17(2):260-273.

Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. Diabetes Care. 2011;34(5):1238–1244.

Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(19):1891-1902.

Kuntzer T, Ruiz J. Neuropathies diabétiques: tableaux cliniques, détection précoce et appel au spécialiste. Neurologie. 2014;428(17):950-953.

Kuusela S, Keskinen P, Pokka T, Knip M, Ilonen J, Vähäsalo P, Veijola R. Extended family history of type 1 diabetes in HLA-predisposed children with and without islet autoantibodies. Pediatr Diabetes. 2020;21(8):1447-1456.

Labac C. Apolipoprotéine B. (2013). Disponible sur : http://www.labtestsonline.fr/tests/ApoB.html?tab=2, page consultée le : Juillet 15, 2021.

Lafon C. Athérosclérose : genèse, physiopathologie. (2012). Thèse de pharmacie. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01626419/file/Pharmacie_2017_Sanchez.pdf, page consultée le : Juin 21, 2021.

Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, Liu H, Li C, Xue H, Li N, Yu J, Shi L, Bai X, Hou X, Zhu L, Lu L, Wang S, Xing Q, Teng X, Teng W, Shan Z. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. Endocr J. 2011;58(1):23-30.

Laporte-Daube C. Immunothérapie du diabète de type 1: le point sur les essais cliniques récents. Correspondances en MHDN. 2013;17(3):55-59.

Larivière AI. Régulation de la glycémie 1- passage du glucose dans le sang. (2016). Disponible sur : https://slideplayer.fr/slide/10450251/, page consultée le : Juin 04, 2022.

Lavin Plaza B, Phinikaridou A, Andia ME, Potter M, Lorrio S, Rashid I, Botnar RM. Sustained Focal Vascular Inflammation Accelerates Atherosclerosis in Remote Arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(9):2159-2170.

Le quotidien d'Oran. L'AVC, une pathologie coûteuse qui tue dans le silence : une dizaine de cas admis quotidiennement dans les hôpitaux (2014). Disponible Sur : http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=18625, page consultée le : Mai 16, 2021.

Lee J, Lee S, Zhang H, Hill MA, Zhang C, Park Y. Interaction of IL-6 and TNF-α contributes to endothelial dysfunction in type 2 diabetic mouse hearts. PLoS One. 2017;12(11):e0187189.

Lee MK, Moore XL, Fu Y, Al-Sharea A, Dragoljevic D, Fernandez-Rojo MA, Parton R, Sviridov D, Murphy AJ, Chin-Dusting JP. High-density lipoprotein inhibits human M1 macrophage polarization through redistribution of caveolin-1. Br J Pharmacol. 2016;173:741–751.

Lee SW, Kim HC, Lee YH, Song BM, Choi H, Park JH, Rhee Y, Kim CO. Association between HbA1c and carotid atherosclerosis among elderly Koreans with normal fasting glucose. PLoS One. 2017;12(2):e0171761.

Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, Heeringa J, Portegies ML, Hofman A, Ikram MA, Hunink MG, Franco OH, Stricker BH, Witteman JC, Roos-Hesselink JW. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. BMJ. 2014;349:g5992.

Levitan I, Volkov S. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. Antioxid Redox. 2010;13:39–75.

Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr Rev. 2012;23(2):201-229.

LHE (Laboratoire d'Histologie et d'embryologie). Les glandes annexes du tube digestif : le pancréas. (2015). Disponible sur : http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/cours-pour-autres-specialites/anatomie-physiologie/le-systeme-endocrinien.html, page consultée le : Mai 02, 2022.

Li Y, Yu Y, VanderBeek BL. Anaemia and the risk of progression from non-proliferative diabetic retinopathy to vision threatening diabetic retinopathy. EYE. 2020;34(5):934–941.

Li X, Meng Z, Tan J, Liu M, Jia Q, Zhang G, He Y, Zhang Q, Liu L, Song K, He Q, Zhu M, Wang S, Zhang J, Zheng W, Wang R, Hu T, Liu N, Upadhyaya A. Gender impact on the correlation between thyroid function and serum lipids in patients with differentiated thyroid cancer. Exp Ther Med. 2016;12(5):2873-2880.

Life Sciences. Diagnostic de l'athérosclérose. (2019). Disponible Sur : https://www.news-medical.net/health/Diagnosing-Atherosclerosis-(French).aspx, page consultée le : Septembre 9, 2021.

Lin CC, Tang KT, Li CI, Liu CS, Lai MM, Lin WY, Lin CC. Gender Difference in the Relationship of Albuminuria and Arterial Stiffness in Chinese Adults - a 6.6-Year Follow-Up Longitudinal Study. Kidney Blood Press Res. 2018;43(5):1479-1487.

Lin YM, Chang ZL, Liao YY, Chou MC, Tang CH. IL-6 promotes ICAM-1 expression and cell motility in human osteosarcoma. Cancer Lett. 2013;328(1):135-143.

Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S, Feigin V. World stroke organization (WSO): global stroke fact sheet 2019. (2019). Disponible sur: https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Fact-sheet_15.01.2020.pdf, page consultée le: Mai 07, 2021.

Lithovius R, Harjutsalo V, Forsblom C, Saraheimo M, Groop PH; FinnDiane Study Group. Antihypertensive treatment and resistant hypertension in patients with type 1 diabetes by stages of diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2014;37(3):709-717.

Liu B, Yu C, Li Q, Li L. Ketosis-onset diabetes and ketosis-prone diabetes: same or not? Int J Endocrinol. 2013;2013:821403.

Liu YC, Zou XB, Chai YF, Yao YM. Macrophage polarization in inflammatory diseases. Int J Biol Sci. 2014;10(5):520-529.

Lokau J, Schoeder V, Haybaeck J, Garbers C. Jak-Stat Signaling Induced by Interleukin-6 Family Cytokines in Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel). 2019;11(11):1704.

Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(4):244-251.

López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, González-Juanatey C, Robustillo-Villarino M, Llorca J, Corrales A, Vicente E, Miranda-Filloy JA, Magro C, Tejera-Segura B, Ramírez Huaranga MA, Pina T, Blanco R, Alegre-Sancho JJ, Raya E, Mijares V, Ubilla B, Mínguez Sánchez MD, Gómez-Vaquero C, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, González-Álvaro I, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Ferraz-Amaro I, Castañeda S, Martín J, González-Gay MA. Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic Caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2016;6:31979.

Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, Mandel H. Cardiac manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. Pediatr Cardiol. 2013;24(5):476-481.

Low JC, Felner EI, Muir AB, Brown M, Dorcelet M, Peng L, Umpierrez GE. Do obese children with diabetic ketoacidosis have type 1 or type 2 diabetes?. Prim Care Diabetes. 2012;6(1):61-65.

Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castaño L, Greening J, Kordonouri O, Otonkoski T, Pozzilli P, Robert JJ, Veeze HJ, Palmer J, Samuelsson U, Elding Larsson H, Åman J, Kärdell G, Neiderud Helsingborg J, Lundström G, Albinsson E, Carlsson A, Nordvall M, Fors H, Arvidsson CG, Edvardson S, Hanås R, Larsson K, Rathsman B, Forsgren H, Desaix H, Forsander G, Nilsson NÖ. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2012;366(5):433-442.

Luo Y, Zheng SG. Hall of Fame among Pro-inflammatory Cytokines: Interleukin-6 Gene and Its Transcriptional Regulation Mechanisms. Front Immunol. 2016;7:604.

Magrinelli F, Briani C, Romano M, Ruggero S, Toffanin E, Triolo G, Peter GC, Praitano M, Lauriola MF, Zanette G, Tamburin S. The Association between Serum Cytokines and Damage to Large and Small Nerve Fibers in Diabetic Peripheral Neuropathy. J Diabetes Res. 2015;2015:547834.

Mahesh MG, Shivaswamy RP, Chandra BS, Syed S. The Study of Different Clinical Pattern of Diabetic Ketoacidosis and Common Precipitating Events and Independent Mortality Factors. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):OC42-OC46.

Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, Bolgiano D, Rodriguez L, Rajan A, Lernmark A, Balasubramanyam A. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5090-5098.

Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttäri M, Heinonen OP, Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation. 1992;85(1):37-45.

Mao Y, Xu Y, Lu L. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. Medicine. 2017; 96(1):1-4.

March CA, Becker DJ, Libman IM. Nutrition and Obesity in the Pathogenesis of Youth-Onset Type 1 Diabetes and Its Complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:622901.

Marchand L, Thivolet C. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC–Endocrinol. 2016;13(4):1-12.

Marmouch H, Lahouel I, Youssef M, Belhajali H, Zili J. Association de vitiligo et diabète. Diabetes & Metabolism. 2015;41:68-69.

Martin SL, Hoffman WH, Marcus DM, Passmore GG, Dalton RR. Retinal vascular integrity following correction of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. J Diabetes Complications. 2005;19(4):233-237.

Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska MM, Szychlińska M, Bandurska-Stankiewicz E. Differences in Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. Medicina. 2020;56(4):177.

Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. Trends Immunol. 2015;36(2):92-101.

Maxicours. La régulation de la glycémie. (2017). Disponible sur : https://www.maxicours.com/se/cours/la-regulation-de-la-glycemie/, page consultée le : Juin 04, 2022.

Mayo Foundation for Medical Education and Research. (2021). Apolipoprotein A1 and B, Serum. Disponible sur : https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/607593#Fees-and-Codes, page consultée le : Septembre 30, 2021.

McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, Barr RG, Budoff MJ, Szklo M, Navas-Acien A, Polak JF, Blumenthal RS, Post WS, Blaha MJ. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(4):1002-1010.

McIntyre KE. Control of infection in the diabetic foot: the role of microbiology, immunopathology, antibiotics, and guillotine amputation. J Vasc Surg. 1987;5:787-790.

McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? Am J Cardiol. 2005;96(3):399-404.

Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, Santos DC, Pizarro MH, Barros BSV, Mattos TCL, Pinheiro AA, Mallmann F, Leal FSL, Muniz LH, Malerbi FK, Gomes MB. Diabetic Retinopathy May Indicate an Increased Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes-A Nested Case-Control Study in Brazil. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:689.

Mercier N. Coagulation et inflammation. (2016). Disponible sur : https://slideplayer.fr/slide/8864070/, page consultée le : Juillet 15, 2021.

Metwalley KA, El-Saied ARAH. Thyroid abnormalities in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center study from Upper Egypt. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(5):637–641.

Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. Diabetes. 2003;53(11):2883-2892.

Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, Masana L, Mangas A, Hernández-Mijares A, González-Santos P, Ascaso JF, Pedro-Botet J. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:757-765.

Miller RG, Anderson SJ, Costacou T, Sekikawa A, Orchard TJ. Hemoglobin A1c Level and Cardiovascular Disease Incidence in Persons With Type 1 Diabetes: An Application of Joint Modeling of Longitudinal and Time-to-Event Data in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Am J Epidemiol. 2018;187(7):1520-1529.

Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). Diabetes. 2019;68(2):409-419.

Mocan MC, Kadayifcilar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. Can J Ophthalmol. 2006;41(6):747-752.

Morieri ML, Passaro A, Zuliani G. Interleukin-6 "Trans-Signaling" and Ischemic Vascular Disease: The Important Role of Soluble gp130. Mediators Inflamm. 2017;2017:1396398.

Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. BMJ 2018;360:j5842.

Mosbah H, Andreelli F. Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion. Médecine des maladies métaboliques. 2012;6(3):215-219.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Turner MB. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360.

Muhame RM, Mworozi EA, McAssey K, Lubega I. Thyroid autoimmunity and function among Ugandan children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. Pan Afr Med J. 2014;19:137.

Muhtaroğlu S, Barlak Keti D, Ünlühizarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot. Turk J Med Sci. 2016;46:126-132.

Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int. 2000;58(1):293-301.

Murray MT. Diabetes Mellitus Types I and II. In Textbook of Natural Medicine. 5th edition. Elsevier Churchill Livingstone. 2020: pp. 1262-1286.

Murthy S, Mathur S, Bishop WP, Field EJ. Inhibition of apolipoprotein B secretion by IL-6 is mediated by EGF or an EGF-like molecule in CaCo-2 cells. J Lipid Res. 1997;38(2):206-216.

Nafari A, Mohammadifard N, Haghighatdoost F, Nasirian S, Najafian J, Sadeghi M, Roohafza H, Sarrafzadegan N. High-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol association with incident of cardiovascular events: Isfahan cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):241-250.

Nakhjavani M, Morteza A, Jenab Y, Ghaneei A, Esteghamati A, Karimi M, Farokhian A. Gender difference in albuminuria and ischemic heart disease in type 2 diabetes. Clin Med Res. 2012;10(2):51-56.

Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. Am J Cardiol. 2006;97(3):372–375.

Nattero-Chavez L, Redondo López S, Alonso Díaz S, Garnica Ureña M, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M. The peripheral atherosclerotic profile in patients with type 1 diabetes warrants a thorough vascular assessment of asymptomatic patients. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(2):3088.

Nattero-Chávez L, Redondo López S, Alonso Díaz S, Garnica Ureña M, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M. Association of Cardiovascular Autonomic Dysfunction With Peripheral Arterial Stiffness in Patients With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(7):2675-2684.

NCBI (National Center for Biotechnology Information). Cholésterol. (2020). Disponible sur : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol, page consultée le 20 Mai 2021.

Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM., de Koning EJP, Dekkers OM. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2019;180(2):135-144.

Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Krzyżewska M, Sobczyk-Kopcioł A, Płoski R, Broda G, Karnafel W. Diabetic foot risk factors in type 2 diabetes patients: a cross-sectional case control study . J Diabetes Metab Disord. 2014;13:79.

Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. J Am Geriatr Soc. 2000;48(3):312-314.

Neto AM, Parisi MCR, Alegre SM, Pavin EJ, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Endocrine. 2016;51(1):63-71.

Nie X, Gao L, Wang L, Wang J: Atherogenic index of plasma: a potential biomarker for clinical diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. Surg Infect (Larchmt). 2020;21:9-14.

NKF (National Kidney Foundation). KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis Nov. 2012;60(5):850-886.

Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a007732.

Noh M, Kwon H, Jung CH, Kwon SU, Kim MS, Lee WJ, Park JY, Han Y, Kim H, Kwon TW, Cho YP. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):74-85.

Nyamu PN, Otieno CF, Amayo EO, McLigeyo SO: Risk factors and prevalence of diabetic foot ulcers at Kenyatta National Hospital, Nairobi. Afr Med J. 2003;80:36-43.

O'Brien ST, Neylon OM, O'Brien T. Dyslipidaemia in type 1 diabetes: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Biomedicines. 2021;9(7):826.

Odermarsky M, Andersson S, Pesonen E, Sjöblad S, Ylä-Herttuala S, Liuba P. Respiratory infection recurrence and passive smoking in early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Eur J Clin Invest. 2008;38(6):381-388.

Oh KY, Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Frequency of diabetes and thyroid autoantibodies in patients with type 1 diabetes and their siblings. Chonnam Med J. 2016;52(2):136-140.

Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging--role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. Immun Ageing. 2007;4(1):1-22.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Classification de l'état nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC). (1998). Disponible Sur : https://www.aly-abbara.com/utilitaires/calcul%20imc/IMC_fr_classification.html, page consultée le : Mai 19, 2022.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Diabète. Geneva, (2019). Disponible Sur : https://www.who.int/health-topics/diabetes, page consultée le: Mai 01, 2021.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Obesity and overweight. (2021). Disponible sur : https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight, page consultée le : Aout 26, 2021.

Orzan A, Novac C, Mihu M, Tirgoviste CI, Balgradean M. Type 1 Diabetes and Thyroid Autoimmunity in Children. Maedica (Bucur). 2016;11(4):308-312.

Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed?. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(4):724-736.

Ozawa GY, Bearse MA Jr, Adams AJ. Male-female differences in diabetic retinopathy? Curr Eye Res. 2015;40(2):234-246.

Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. advances in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21:273-280.

Paraskevas N. Quels sont les examens nécessaires pour le diagnostic et pour guider le traitement?. (2017). Disponible sur: http://www.dr-paraskevas.fr/category/fr/318/quels-sont-les-examens-necessaires-pour-le-diagnostic-et-pour-guider-le-traitement.html, page consultée le : Septembre 9, 2021.

Paruk IM, Ganie Y, Maharaj S, Pirie FJ, Naidoo VG, Nkwanyana NM, Dinnematin HL, Ramdial PK, Motala AA. High prevalence of antithyroid peroxidase and antiparietal cell antibodies among patients with type 1 diabetes mellitus attending a tertiary diabetes centre in South Africa. Postgrad Med J. 2017;93(1100):338-343.

Patil C, Zhu X, Rossa C Jr, Kim YJ, Kirkwood KL. p38 MAPK regulates IL-1beta induced IL-6 expression through mRNA stability in osteoblasts. Immunol Invest. 2004;33(2):213-233.

Pellegrini M, Pallottini V, Marin R, Marino M. Role of the sex hormone estrogen in the prevention of lipid disorder. Curr Med Chem. 2014;21(24):2734-2742.

Pereira T. Dyslipidemia and cardiovascular risk: lipid ratios as risk factors for cardiovascular disease. Dyslipidemia- From Prevention to Treatment. in R. Kelishadi ed. London. (2012): pp 279-302.

Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Marks JB, McGee PF, Moran AM, Raskin P, Rodriguez H, Schatz DA, Wherrett D, Wilson DM, Lachin JM, Skyler JS; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med. 2009;361(22):2143-2152.

Poggio R, Gutierrez L, Irazola V, Rubinstein AL, Danaei G. Preventable ischaemic heart disease and stroke deaths attributable to insufficient physical activity: a comparative risk assessment analysis in the argentinian population. Int J Sports Exerc Med. 2017;3(2):1-9.

Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the american diabetes association. Diabetes Care. 2017;40(1):136-154.

Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. Int J Mol Sci. 2020;21(5):1835.

Prachi S, Ganesh R. Kokil, Karnaker R. Tupally, Kingshuk Poddar, Aaron Tan, Venky Venkatesan, Harendra S. Parekh, Giorgia Pastorin. Therapeutic Perspectives in Type-1 Diabetes. 1ST ed. Springer Nature. Singapore. (2016): pp 8.

Price SA, Gorelik A, Fourlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. Obes Res Clin Pract. 2014;8(2):178–182.

ProActiv Expert. Comment mesurer le rapport entre HDL et LDL ?. (2012). Disponible sur : https://www.pro-activ.com/fr-fr/testez-votre-cholesterol/comprendre-son-taux-de-cholesterol/comment-mesurer-le-rapport-entre-hdl-et-ldl, page consultée le : Juillet 20, 2021.

Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk

factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. Circulation. 2013;127(2):180-187.

Qin-kang Lu, Jun-tao Zhang, Na Zhao, Hui-yun Wang, Qi-hu Tong, Shou-li Wang. Association of IL-6 Gene (–174 and –572 G/C) Polymorphisms with Proliferative Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in a Chinese Population. Ophthalmic Res. 2017;58:162–167.

Qu G, Zhang Z, Zhu H. Discordance between apolipoprotein B or non-HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in middle-aged and elderly Chinese patients predicts arterial stiffness. Lipids Health Dis. 2021;20(1):80.

Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic α-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. J Endocrinol. 2008;199(1):5-19.

Quispe R, Elshazly MB, Zhao D, Toth PP, Puri R, Virani SS, Blumenthal RS, Martin SS, Jones SR, Michos ED. Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio discordance with LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: The ARIC study. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(15):1597-1605.

Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Anjana RM. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2014;28(3):291-297.

Rajendran S, Anquetil F, Quesada-Masachs E, Graef M, Gonzalez N, McArdle S, Chu T, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, von Herrath M. IL-6 is present in beta and alpha cells in human pancreatic islets: Expression is reduced in subjects with type 1 diabetes. Clin Immunol. 2020;211:108320.

Rakotomalala R. Analyse de corrélation: Étude des dépendances-Variables quantitatives. (2012). Document de Cours. Disponible sur : https://gilles-hunault.leria-info.univ-angers.fr/wstat/Eda/Analyse_de_Correlation.pdf, page consultée le : Juillet 03, 2022.

Rao X, Huang X, Zhou Z, Lin X. An improvement of the 2ˆ(-delta delta CT) method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. Biostat Bioinforma Biomath. 2013;3(3):71-85.

Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, Schreurs MW, van Hoogstraten IM, Peters MJ, van Halm VP, Dijkmans BA, Lips P, Lems WF, Nurmohamed MT. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients. Eur J Endocrinol. 2013;169(6):751-757.

Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. Lancet. 2018;392(10146):477-486.

Raz I, Ziegler AG, Linn T, Schernthaner G, Bonnici F, Distiller LA, Giordano C, Giorgino F, de Vries L, Mauricio D, Procházka V, Wainstein J, Elias D, Avron A, Tamir M, Eren R, Peled D, Dagan S, Cohen IR, Pozzilli P; DIA-AID 1 Writing Group. Treatment of recent-onset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. Diabetes Care. 2014;37(5):1392-1400.

Reis JP, Allen NB, Bancks MP, Carr JJ, Lewis CE, Lima JA, Rana JS, Gidding SS, Schreiner PJ. Duration of Diabetes and Prediabetes During Adulthood and Subclinical Atherosclerosis and Cardiac Dysfunction in Middle Age: The CARDIA Study. Diabetes Care. 2018;41(4):731-738.

Reiss AB, Siegart NM, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective?. Clin Lipidol. 2017;12(1):14-23.

Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). Diabetes Care. 2004;27(8):1962-1967.

Reyes-Soffer G, Westerterp M. Beyond Lipoprotein(a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation. Pharmacol Res. 2021;169:105689.

Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, Lo L, Kling D, Pergola P, Raj D, Libby P, Davidson M, Investigators R. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;397:2060–2069.

Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of c-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA. 2001;285(19):2481-2485.

Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2013;10(6):472-482.

Robinson GA, Peng J, Peckham H, Radziszewska A, Butler G, Pineda-Torra I, Jury EC, Ciurtin C. Sex hormones drive changes in lipoprotein metabolism. iScience. 2021;24(11):103257.

Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2005;6(2):75-78.

Roder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. Exp Mol Med. 2016;48:1-19.

Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113(6):646-659.

Rojas MA, Zhang W., Xu, Z., Nguyen, D. T., Caldwell, R. W., & Caldwell, R. B. Interleukin 6 has a critical role in diabetes-induced retinal vascular inflammation and permeability. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(14):1003-1003.

Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d671.

Roques M. Les principales voies de signalisation de l'insuline. (2015). Disponible sur : https://slideplayer.fr/slide/453849/, page consultée le : Juin 04, 2022.

Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1237-1247.

Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-126.

Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25.

Rutter GA, Pullen TJ, Hodson DJ, Martinez-Sanchez A. Pancreatic β-cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. Biochem J. 2015;466(2):203-218.

Saarinen HJ, Sittiwet C, Simonen P, Nissinen MJ, Stenman UH, Gylling H, Palomäki A. Determining the mechanisms of dietary turnip rapeseed oil on cholesterol metabolism in men with metabolic syndrome. J Investig Med. 2018;66(1):11-16.

Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. Heart Lung Circ. 2013;22(6):399-411.

Salardi S, Porta M, Maltoni G, Rubbi F, Rovere S, Cerutti F, Iafusco D, Tumini S, Cauvin V; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Infant and toddler type 1 diabetes: complications after 20 years' duration. Diabetes Care. 2012;35(4):829-833.

Salari N, Mansouri K, Hosseinian-Far A, Ghasemi H, Mohammadi M, Jalali R, Vaisi-Raygani A. The effect of polymorphisms (174G> C and 572C> G) on the Interleukin-6 gene in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Genes Environ. 2021;43(1):1.

San Mauro Martín I, Collado Yurrita L, Cuadrado Cenzual MÁ, Ciudad Cabañas MJ, Mendive Dubourdieu P. Role of ApoA1 on high-density lipoprotein: an intervention with plant sterols in patients with hypercholesterolemia. Nutr Hosp. 2014;31(1):494-499.

Sanofi. Sanofi Algérie confirme son engagement dans la prise en charge de L'hypertension artérielle à l'occasion de la Journée mondiale. Communiqué de presse Algérie. (2020). Disponible sur : https://www.sanofi.dz/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Africa-Middle-East/Sanofi-DZ/Home/newsroom/2020/Communique_de_presse_Journee_mondiale_de-lhypertension-arterielle_Sanofi-confirme-_on_engagemen.pdf?la=fr , page consultée le : Aout 26, 2021.

Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, Hietala K, Gordin D, Frystyk J, Flyvbjerg A, Groop PH; FinnDiane Study Group. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2008;31(6):1165-1169.

Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Geographic variation in Medicare spending and mortality for diabetic patients with foot ulcers and amputations. J Diabetes Complications. 2013;27:128-133.

Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, Hilton L, Dyer PH, Hamersley MS; Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med. 2011;28(5):508-515.

Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;26:475–487.

Schianca GC, Pedrazzoli R, Onolfo S, Colli E, Cornetti E, Bergamasco L, Fra G, Bartoli E. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21:406–411.

Schipper HM. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. Neurobiol Aging. 2011;32(5):778-790.

Schneider DA, von Herrath MG. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes. Diabetologia. 2014;57:2009–2018.

Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema W, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tietge UJ, Schieffer B, Grote K. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(2):281-290.

Science Magazine. L'insuline et la régulation de l'homéostasie glucidique. (2016). Disponible sur : https://www.magazinescience.com/biologie/linsuline-regulation-de-lhomeostasie-glucidique/, page consultée le : Avril 02, 2022.

SCVE (Société de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire). Quels sont les principaux traitements pour l'athérosclérose?. (2021). Disponible Sur: http://www.vasculaire.com/fr/Maladies/Stenose-Carotidienne/Quels-sont-les-principaux-traitements-Quels-sont-les-risques-de-ces-traitements, page consultée le : Septembre 9, 2021.

Selim S. Frequency and pattern of chronic complications of diabetes and their association with glycemic control. Diabetes Metab Syndr. 2017;11:311-314.

Selvaraj S, Kelly DP, Margulies KB. Implications of altered ketone metabolism and therapeutic ketosis in heart failure. Circulation. 2020;141(22):1800-1812.

Senchenkova EY, Komoto S, Russell J, Almeida-Paula LD, Yan LS, Zhang S, Granger DN. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. Am J Pathol. 2013;183(1):173-181.

Service d'angiologie. L'Echo-Doppler. (2018). Disponible Sur : https://www.chuv.ch/fr/angiologie/ang-home/patients-et-famille/examens/echo-doppler, page consultée le : Septembre 9, 2021.

Servier Medical Art. Atherosclerosis. (2013). Disponible Sur : https://smart.servier.com/smart_image/artery-37/, page consultée le : Mai 17, 2021.

Shah SAR, Baba MS, Khaliq A, Jeelani I, Shah SJ, Nadeem S. Lipid profile in rheumatoid arthritis and its relation with inflammatory markers. Insights Biomed. 2017;2(1):1-6.

Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA, Omar D, Abdulrasoul M, Zanaty N, Almahdi M, Alkandari H, AlAbdulrazzaq D, d'Mello L, Mandani F, Alanezi A, AlBasiry E, Alkhawari M. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. Sci Rep. 2016;6:27519.

Sharif K, Watad A, Coplan L, Amital H, Shoenfeld Y, Afek A. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link?. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(12):1081-1088.

Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, Jain SM, Wahlen J, Ferry RJ Jr, Bode B, Aronoff S, Holland C, Carlin D, King KL, Wilder RL, Pillemer S, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Herold KC, Daifotis AG; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;378(9790):487-497.

Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. J Diabetes. 2017;9(5):434-449.

Shim J, Karin M. The control of mRNA stability in response to extracellular stimuli. Mol Cells. 2002;14(3):323-331.

Shivakrishna G, Reddy S, Varikasuvu ARB, Sachan A, Suresh V, Lalitha D. Evaluation of Dyslipidemia, Lipid Ratios and Atherogenic Index as Cardiovascular Risk Factors in Overt and Subclinical Hypothyroid Patients. Natl J Lab Med. 2013;2(3):11-15.

Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Kimoto E, Yamada A, Tabata T, Nishizawa Y. Atherogenic lipoprotein changes in diabetic nephropathy. Atherosclerosis. 2001;156(2):425-433.

Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2014;31(2):126-135.

Sigurdsson AF. The Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio. (2014). Disponible sur: https://www.docsopinion.com/triglyceride-hdl-ratio/, page consultée le : Juillet 24, 2021.

Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, Daemen MJ, Lutgens E, Soehnlein O. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies. Circ Res. 2014;114(1):214-226.

Singh AS, Atam V, Yathish BE, Das L, Koonwar S. Role of erythrocyte sedimentation rate in ischemic stroke as an inflammatory marker of carotid atherosclerosis. J Neurosci Rural Pract. 2014;5(1):40-50.

Sinning D, Landmesser U. Dyslipidemias: Diagnostics and management. Herz. 2017;42(6):607-620.

Snouffer E. La lipohypertrophie à l'origine de haut et de bas inexpliqués. (2019). Disponible sur : https://diabetesvoice.org/fr/prendre-soin-du-diabete/la-lipohypertrophie-a-lorigine-de-haut-et-de-bas-inexpliques/, page consultée le : Juin 05, 2022.

Sobhani S, Asayesh H, Sharifi F, Djalalinia S, Baradaran HR, Arzaghi SM. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: a systematic review and metaanalysis. J Diabetes Metab Disord. 2014;13:97.

Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, Rudan, I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. The Lancet Global Health. 2020;8(5):e721-e729.

Sparks JD, Cianci J, Jokinen J, Chen LS, Sparks CE. Interleukin-6 mediates hepatic hypersecretion of apolipoprotein B. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;299(4):G980-G989.

Stary HC. "Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update." Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1177-1178.

Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull Jr W, Richardson M, Wagner WD. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1992;12(1):120-134.

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-1374.

Stein RA, Rockman CB, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Hiatt WR, Berger JS. Association between physical activity and peripheral artery disease and carotid artery stenosis in a self-referred population of 3 million adults. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(1):206-212.

Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara, M. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. Islets. 2010;2(3):135-145.

Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes. 2004;53(8):2079-2086.

Stephan BCM, Harrison SL, Keage HAD. Cardiovascular Disease, the Nitric Oxide Pathway and Risk of Cognitive Impairment and Dementia. Curr Cardiol Rep. 2017;19(9):87.

Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2012;9:360–370.

Swelheim HT, Westerlaken C, van Pinxteren-Nagler E, Bocca, G. Lipoatrophy in a girl with type 1 diabetes: beneficial effects of treatment with a glucocorticoid added to an insulin analog. Diabetes Care. 2012;35(3):e22-e22.

Taieb A, Cheikh AB, Hasni Y, Maaroufi A, Kacem M, Chaieb M, Ach K. Etude sur le diabète aigu cétosique inaugural dans un hôpital du Centre-Est Tunisien [Study of acute inaugural ketosis-prone diabetes in a Hospital in Central-Eastern Tunisian]. Pan Afr Med J. 2018;31:134.

Talha K, Benferhat S. Association diabète de type 1–Maladie de Basedow et son retentissement sur l'équilibre glycémique chez l'enfant. Ann Endocrinol. 2020;81(4):350.

Tamada M, Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a useful marker for early-stage carotid atherosclerosis. Metabolism. 2010;59(5):653-657.

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(10):a016295.

Thanassoulis G, Afshar M. Troubles cardiaques et vasculaires: Athérosclérose. (2019). Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose, page consultée le : Mai 22, 2021.

Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: epidemiology, mechanisms, and outcomes. World J Diabetes. 2015;6:961-969.

Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, Thomas GS. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. The lancet. 2013;381(9873):1211-1222.

Tian M, Li R, Shan Z, Wang DW, Jiang J, Cui G. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Lipids Health Dis. 2019;18(1):202-211.

Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H .Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease?. Br Heart J. 1981;46(2):202–206.

Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, Ursino S, Caraccio N, Ferdeghini M, Monzani F. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study. Thyroid. 2012;22(11):1096-1103.

Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol. 2018;217(7):2273-2289.

Toth PP. Triglycerides and Atherosclerosis: Bringing the Association Into Sharper Focus. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):3042-3045.

Touhami M, Zennaki A, Bouchetara A, Naceur M, Aoui A, Gharnouti M, Latroch C, Bouziane-Nedjadi K, Boudraa G. Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017. Rev Epidemiol Sante Publique. 2019;67(6):369-374.

Tracey M. The power of nitric oxide, Advances in orthomolecular research. 1st ed. Calgary. (2010): pp 75.

Truswell AS. Fredrickson's Classification of the Hyperlipoproteinaemias. In : Cholesterol and Beyond. Springer, Dordrecht. (2010): pp 29-31.

Turin A, Drobnič Radobuljac M. Psychosocial factors affecting the etiology and management of type 1 diabetes mellitus: A narrative review. World J Diabetes. 2021;12(9):1518-1529.

Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, Kitabchi AE. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabetes Care. 2003;26(4):1181-1185.

University of Eastern Finland. Excessive alcohol consumption increases progression of atherosclerosis, risk of stroke. (2013). Disponible sur : www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131021094642.htm, page consultée le : Septembre 04, 2021.

Ururahy MA, de Souza KS, Oliveira YM, Loureiro MB, da Silva HP, Freire-Neto FP, Bezerra JF, Luchessi AD, Doi SQ, Hirata RD, Almeida Md, Arrais RF, Hirata MH, de Rezende AA. Association of polymorphisms in IL6 gene promoter region with type 1 diabetes and increased albumin-to-creatinine ratio. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(5):500-506.

Uruska A, Araszkiewicz A, Uruski P, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Higher risk of microvascular complications in smokers with type 1 diabetes despite intensive insulin therapy. Microvasc Res. 2014;92:79–84.

Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med, 2009;67(11):376–387.

Van Koeverden ID, Scholtes VPW, den Ruijter HM, Hazenberg SCE, de Kleijn DPV, de Borst GJ. The Impact of Diabetes and Time on the Atherosclerotic Plaque and Cardiovascular Outcome in Patients Undergoing Iliofemoral Endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(6):832-841.

Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. Diabetes Metab. 2009;35(5):353–360.

VIDAL. Les complications du diabète de type 1. (2020). Disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/complications.html, page consultée le : Mars 09, 2022.

Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. Front Neurosci. 2018;12:591.

Virtanen SM, Takkinen HM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Salmenhaara M, Uusitalo L, Kenward MG, Erkkola M, Veijola R, Simell O, Ilonen J, Knip M. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced ß-cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. Diabet Med. 2011;28(8):965-971.

Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz guide pratique des médicaments. 36th edition. France: Maloine . (2017): pp 618-623.

Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. Front Microbiol. 2014;5:494.

Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH; Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes. 2009;58(11):2649-2655.

Wake AD. Protective effects of physical activity against health risks associated with type 1 diabetes: "Health benefits outweigh the risks". World J Diabetes. 2022;13(3):161-184.

Wang JW, Wang AP, Chen MY, Lu JX, Ke JF, Li LX, Jia WP. Prevalence and clinical characteristics of hypertension and metabolic syndrome in newly diagnosed patients with ketosis-onset diabetes: a cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:31.

Wang L, Walia B, Evans J, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. IL-6 induces NF-kappa B activation in the intestinal epithelia. J Immunol. 2003;171(6):3194-3201.

Wang P, Xu YY, Lv TT, Guan SY, Li XM, Li XP, Pan HF. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology. 2019;70(2):141-159.

Wang R, Zhang Y, Xu L, Lin Y, Yang X, Bai L, Chen Y, Zhao S, Fan J, Cheng X, Liu E. Protein Inhibitor of Activated STAT3 Suppresses Oxidized LDL-induced Cell Responses during Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient Mice. Sci Rep. 2016;6:36790.

Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. Lipids Health Dis. 2017;16(1):132.

Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, Sachs-Barrable K, Thornton SJ. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(1):84-99.

Watanabe S, Mu W, Kahn A, Jing N, Li JH, Lan HY, Nakagawa T, Ohashi R, Johnson RJ. Role of JAK/STAT pathway in IL-6-induced activation of vascular smooth muscle cells. Am J Nephrol. 2004;24(4):387-392.

Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijsen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. Cardiovasc Res. 2012;96(2):234-243.

Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2013;13:608–615.

Wei T, Liu J, Zhang D, Wang X, Li G, Ma R, Chen G, Lin X, Guo X. The Relationship Between Nutrition and Atherosclerosis. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:635504.

Wen J, Zhong Y, Kuang C, Liao J, Chen Z, Yang Q: Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(8):771-776.

Westerterp M, Tsuchiya K, Tattersall IW, Fotakis P, Bochem AE, Molusky MM, Ntonga V, Abramowicz S, Parks JS, Welch CL, Kitajewski J, Accili D, Tall AR. Deficiency of ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1 in Endothelial Cells Accelerates Atherosclerosis in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(7):1328-1337.

Willers C, Iderberg H, Axelsen M, Dahlström T, Julin B, Leksell J, Lindberg A, Lindgren P, Looström Muth K, Svensson AM, Lilja M. Sociodemographic determinants and health outcome variation in individuals with type 1 diabetes mellitus: A register-based study. PLoS One. 2018;13(6):e0199170.

Wirfält E, Drake I, Wallström P. What do review papers conclude about food and dietary patterns? Food Nutr Res. 2013;57(1):205-223.

Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Marks JB, Monzavi R, Moran A, Orban T, Palmer JP, Raskin P, Rodriguez H, Schatz D, Wilson DM, Krischer JP, Skyler JS. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. Lancet. 2011;378(9788):319-327.

Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. Int J Biol Sci. 2013;9(7):666-679.

Xia Y, Xie Z, Huang G, Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(1):e3075.

Xu Y, Zhang Y, Ye J. IL-6: A Potential Role in Cardiac Metabolic Homeostasis. Int J Mol Sci. 2018;19(9):2474.

Yao BC, Meng LB, Hao ML, Zhang YM, Gong T, Guo ZG. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. J Int Med Res. 2019;47(4):1429-1440.

Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. Sci Rep. 2018;8(1):4579-4590.

Yao Y, Li R, Du J, Long L, Li X, Luo N. Interleukin-6 and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Eye Res. 2019;44(5):564-574.

Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, Arti HR, Ahmadi F, Mohammadianinejad SE, Cheraghian B, Hesam S. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)-Two-Year Follow-Up Study. Int J Endocrinol. 2018;2018:7631659.

Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. Br Med J. 2011;342:d35.

Zabeen B, Balsa AM, Islam N, Parveen M, Nahar J, Azad K. Lipid Profile in Relation to Glycemic Control in Type 1 Diabetes Children and Adolescents in Bangladesh. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(1):89-92.

Zander E, Heinke P, Reindel J, Kohnert KD, Kairies U, Braun J. Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors?. Vasa. 2002;31(4):249-244.

Zguira MS. Vasomotricité Endothélium-Dépendante et Activité physique: approches expérimentales chez le rat diabétique et cliniques chez des sujets sains, sédentaires, en surpoids ou obèses. (2014). Thèse de doctorat. Disponible sur : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01170278/document, page consultée le : Juin 20, 2022.

Zhang R, Fan Y, Xue Y, Feng Y, Dong C, Wang Y, Kou P, Li G, Ma A, Wang T. The LDL/HDL ratio predicts long-term risk of coronary revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention: a cohort study. Braz J Med Biol Res. 2022;55:e11850.

Zhang YH, Lin JX, Vilcek J. Interleukin-6 induction by tumor necrosis factor and interleukin-1 in human fibroblasts involves activation of a nuclear factor binding to a kappa B-like sequence. Mol Cell Biol. 1990;10(7):3818-23.

Zhao S, Zhang Z, Long Q, Ma Y, Lian X, Yang Y, Wang L. Association between time of day of sports-related physical activity and the onset of acute myocardial infarction in a Chinese population. PloS one. 2016;11(1):e0146472.

Zhao W, Zeng H, Zhang X, Liu F, Pan J, Zhao J. A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract. 2016;115:122-129.

Zhao Y, Qian Y, Sun Z, Shen X, Cai Y, Li L, Wang Z. Role of PI3K in the Progression and Regression of Atherosclerosis. Front Pharmacol. 2021;12:263.

Zheng H, Sun W, Zhang Q, Zhang Y, Ji L, Liu X, Zhu X, Ye H, Xiong Q, Li Y, Lu B, Zhang S. Proinflammatory cytokines predict the incidence of diabetic peripheral neuropathy over 5 years in Chinese type 2 diabetes patients: A prospective cohort study. EClinicalMedicine. 2020;31:100649.

Zheng Y, Li Y, Ran X, Wang D, Zheng X, Zhang M, Yu B, Sun Y, Wu J. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF-κB/IL-6 signaling pathway. Cell Mol Life Sci. 2022;79(6):311.

Ziegler L. Interleukin 6 Trans-Signalling: Cardiovascular Risk Marker or Therapeutical Target?. (2020). Thèse de doctorat. Disponible sur : https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46986/Thesis_Louise_Ziegler.pdf?sequence=6&isAllowed=y, page consultée le : Mai 24, 2022.

Zorena K, Michalska M, Kurpas M, Jaskulak M, Murawska A, Rostami S. Environmental Factors and the Risk of Developing Type 1 Diabetes-Old Disease and New Data. Biology (Basel). 2022;11(4):608.

Zuliani G, Volpato S, Blè A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Paolisso G, Fellin R, Ferrucci L. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. Atherosclerosis. 2007;192(2):384-390.

Annexes

Annexe 1

Diabète & Inflammation

Formulaire

Partie réservée à l'organisateur

L'organisateur :..... N° de code ☐ N° de formulaire ☐

L'organisateur :.....

Date de remise : Jour ☐☐ Mois ☐☐ Année ☐☐☐☐

Date de récupération : Jour ☐☐ Mois ☐☐ Année ☐☐☐☐

Identification du répondant

بطاقة تعريفية

Nom :..... اللقب:.....

Prénom : ..... الاسم:.....

Sexe : M☐ F☐ الجنس: ذكر☐ أنثى☐

Date de naissance : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐ تاريخ الميلاد: ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

N° Téléphone : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ رقم الهاتف: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

DONNEES SOCIOPROFESSIONNELLES المعلومات الاجتماعية المهنية

▪ **Statut civil :**
-Marié ☐ -Divorcé ☐
-Veuf (ve) ☐ -Célibataire ☐

▪ **الحالة العائلية:**
- متزوج ☐ - مطلق ☐
- أرمل ☐ - أعزب ☐

▪ Nombre d'enfants :.....

▪ عدد الأبناء:.....

▪ **Niveau d'étude :**
-Sans ☐ -Primaire ☐
-Moyen ☐ -Secondaire ☐
-Supérieur ☐

▪ **المستوى الدراسي:**
- بدون مستوى ☐ - الابتدائي ☐
- المتوسط ☐ - الثانوي ☐
- العالي ☐

▪ **Profession :**
-Occupez-vous un emploi ?
-Oui ☐ -Non ☐
-Horaires de travail :
-Nocturne ☐ -Diurne ☐

▪ **الوظيفة:**
-هل تشغل أي وظيفة؟
-نعم ☐ -لا ☐
- ساعات العمل:
- في الليل ☐ - في النهار ☐

▪ **Activité professionnelle :**
- Employé (e) de l'Etat ☐
- Employé dans le privé ☐
- Indépendant (e) ☐
- Bénévole ☐
- Etudiant (e) ☐
- Maître (sse) de maison ☐
- Retraité (e) ☐
- Chômeur (se) ☐
- Autres ……

▪ **Logement :**
- Immeuble ☐
- Villa ou étage de villa ☐
- Maison traditionnelle ☐
- Habitat précaire ☐
- Autres ……

▪ **Résidence :**
- Urbaine ☐ -Rurale ☐

▪ **المهنة:**
- موظف (ة) في الدولة ☐
- موظف في القطاع الخاص ☐
- خاص ☐
- متطوع ☐
- طالب (ة) ☐
- رب (ة) منزل ☐
- متقاعد (ة) ☐
- عاطل (ة) عن العمل ☐
- أخرى.....

▪ **المسكن:**
- عمارة ☐
- فيلا أو طابق فيلا ☐
- بيت تقليدي ☐
- بيت غير مستقر ☐
- أخرى.....

▪ **الإقامة:**
-منطقة حضرية ☐ -منطقة ريفية ☐

MODE DE VIE — نمط الحياة

- Est-ce que vous êtes fumeur ?
  Oui ☐ Non ☐ Ex-fumeur ☐
- Si oui, depuis quand ? ⌊_⌋⌊_⌋ ans
- Quelle est la quantité moyenne par jour ? ⌊_⌋⌊_⌋
- Prenez vous des boissons alcoolisées ?
  Oui ☐ Non ☐
- Si oui, à quelle fréquence ? ⌊_⌋⌊_⌋
- Avez-vous une allergie quelconque ?

……

- Faites vous une activité physique régulière ?
  Oui ☐ Non ☐ Laquelle ?.....
- Si oui, combien de jours par semaine ? ⌊_⌋⌊_⌋j
- Combien de temps y consacrez-vous ? ⌊_⌋⌊_⌋h
- Combien de fois vous vous pesez ? ⌊_⌋⌊_⌋ /mois

- هل تدخن؟
  نعم ☐ لا ☐ مدخن سابق ☐
- إذا كانت الإجابة بنعم، منذ متى؟ ⌊_⌋⌊_⌋ سنوات
- ما هو متوسط عدد السجائر في اليوم الواحد؟ ⌊_⌋⌊_⌋
- هل تشرب المشروبات الكحولية؟
  نعم ☐ لا ☐
- إذا كانت الإجابة بنعم، ما هو المعدل المعتاد؟ ⌊_⌋⌊_⌋
- هل لديك أي نوع من الحساسية؟

……

- هل تمارس الرياضة بانتظام؟
  نعم ☐ لا ☐ ما نوعها؟ ……
- إذا كانت الإجابة بنعم، كم عدد أيام في الأسبوع؟ ⌊_⌋⌊_⌋يوم
- كم من الوقت تخصص لها؟ ⌊_⌋⌊_⌋ ساعة
- كم من مرة تزن جسمك؟ ⌊_⌋⌊_⌋ في الشهر

▪ Historique du patient :

- Depuis quand êtes-vous diabétique? ⌊_⌋⌊_⌋ ans
- Comment vous en êtes vous rendu compte?

……

- Cela a-t-il changé votre vie ?

Sport ☐ Sorties ☐ Etudes ☐ travail ☐

- Etes-vous en surpoids ?
- Depuis quand ? ⌊_⌋⌊_⌋ ans
- Suivez-vous votre glycémie régulièrement ?
  Oui ☐ Non ☐
- Si oui, à quelle fréquence ? ⌊_⌋⌊_⌋ / jour
- Avez-vous un parent (1er ou 2ème degré) ou un frère (sœur) vivant ou décédé souffrant ou ayant souffert de :
  Hypertension ☐ Surpoids (obésité) ☐
  Diabète ☐ Maladie cardiaque ☐

-منذ متى أنت مصاب بالسكري؟ ⌊_⌋⌊_⌋ سنوات
-كيف اكتشفت انك مصاب بالسكري؟

……

-هل غير مرض السكري من مجرى حياتك؟
الرياضة ☐ الخروج ☐ الدراسة ☐ العمل ☐

-هل تعاني من زيادة الوزن؟
-منذ متى ؟ ⌊_⌋⌊_⌋ سنوات
-هل تتابع نسبة السكر في الدم بشكل منتظم؟
نعم ☐ لا ☐
-إذا كانت الإجابة بنعم، كم مرة؟ ⌊_⌋⌊_⌋ مرة في اليوم
-هل لديك والد (ة) (الدرجة الأولى أو الثانية) أو أخ (أخت) أحياء أو متوفين يعاني أو عانى من:
ارتفاع ضغط الدم ☐ مرض السكري ☐
زيادة الوزن (السمنة) ☐ مرض القلب ☐

COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET HYGIENE

- Combien de repas prenez-vous par jour ? ☐☐
- A quelle heure prenez vous ?
  le petit déjeuner ☐☐☐☐ le diner ☐☐☐☐
- Est-ce que vous mangez à des heures fixes ?
  Oui ☐ Non ☐
- Vous arrive-t-il souvent de supprimer un repas ?
  Oui ☐ Non ☐ lequel ?.....
- Vous arrive-t-il de vous levez la nuit pour manger ?
  Oui ☐ Non ☐
- Prenez vous certaines collations pendant la journée ?
  Oui ☐ Non ☐
- Évitez-vous un certain type d'aliment ?
  Oui ☐ Non ☐ pourquoi ?.....
- Suivez-vous un régime ?
  Oui ☐ Non ☐
- Lequel……
- Souffrez-vous de troubles digestifs ?
  Oui ☐ Non ☐
- Avez-vous faim pendant la journée ?
  Oui ☐ Non ☐ combien de fois ? ☐☐
- Pouvez-vous ne pas manger pendant 4 heures ?
  Oui ☐ Non ☐
- Que buvez-vous habituellement au cours des repas ?
  - Eau du robinet ☐
  - Eau minérale ☐
  - Soda ☐
  - Boissons fruitées ☐
  - autres ☐

السلوك الغذائي و الوقاية

-كم عدد الوجبات التي تتناولها يوميا؟☐☐
-في أي وقت تتناول وجبة؟
الإفطار☐☐☐☐ العشاء☐☐☐☐
-هل تناول الوجبات في أوقات محددة؟
نعم ☐ لا ☐
-هل يحدث و أن تتخلى عن وجبة ؟
نعم ☐ لا ☐ أي وجبة؟.....
-هل تقوم أثناء الليل لتناول الطعام؟
نعم ☐ لا ☐
-هل تتناول بعض الوجبات الخفيفة خلال اليوم؟
نعم ☐ لا ☐
-هل تتجنب نوع معين من الطعام؟
نعم ☐ لا ☐ لماذا؟.....
-هل تتبع حمية؟
نعم ☐ لا ☐
- ماهي.....
-هل تعاني من اضطرابات في الجهاز الهضمي؟
نعم ☐ لا ☐
-هل تشعر بالجوع خلال النهار؟
نعم ☐ لا ☐ كم مرة؟ ☐☐
-هل تستطيع عدم تناول الطعام لمدة 4 ساعات؟
نعم ☐ لا ☐
-ماذا تشرب عادة خلال الوجبات؟
- ماء الحنفية ☐
- مياه معدنية ☐
- مشروبات غازية ☐
- مشروبات فواكه ☐
- اخرى ☐

TYPE DE TRAITEMENT ET PROBLEME DE MALADIE

نوع العلاج و مشاكل المرض

Etes-vous traité pour le diabète par comprimés ?
Oui ☐ Non ☐
Si oui, depuis combien ? ☐☐ ans
- Etes-vous traité pour le diabète par injections d'insuline ?
Oui ☐ Non ☐
Si oui, depuis combien ? ☐☐ ans
-Avez-vous des troubles visuelles à cause de votre diabète ?
Oui ☐ Non ☐
-Si oui, précisez lesquels……
-Avez-vous des troubles cardiaques à cause de votre diabète ?
Oui ☐ Non ☐
--Si oui, précisez lesquels……
-Avez-vous des troubles urinaires à cause de votre diabète ?
Oui ☐ Non ☐
--Si oui, précisez lesquels……
-Avez-vous fait une (des) hypoglycémie(s) sévère(s) au cours des 12 derniers mois ?
Oui ☐ Non ☐

--Si oui, combien ? ☐☐

- هل تعالج مرض السكري عن طريق الأقراص ؟
نعم ☐ لا ☐
- إذا كانت الإجابة بنعم، منذ متي؟ سنوات ☐☐
- هل تعالج مرض السكري عن طريق حقن الأنسولين ؟
نعم ☐ لا ☐
- إذا كانت الإجابة بنعم، منذ متي؟ سنوات ☐☐
- مل لديك مشاكل بصرية بسبب مرض السكري ؟
نعم ☐ لا ☐
– إذا كانت الإجابة بنعم ، ماهي .....
- مل لديك مشاكل في القلب بسبب مرض السكري ؟
- نعم ☐ لا ☐
– إذا كانت الإجابة بنعم ، ماهي .....
- مل لديك مشاكل في المسالك البولية بسبب مرض السكري ؟
- نعم ☐ لا ☐
– إذا كانت الإجابة بنعم ، ماهي .....
- مل كان لديك أي نقص شديد في سكر الدم خلال ال12شهرا الماضية؟
- نعم ☐ لا ☐
-إذا كانت الإجابة بنعم ،كم عددها؟ ☐☐

Merci pour votre collaboration

Annexe 2

FORMULAIRE DE CONSENTEMMENT LIBRE ET ECLAIRÉ DE PARTICIPATION À UN PROJET DE RECHERCHE

Lisez avec attention les différentes parties de ce document. Ne signez ce document qu'après en avoir lu et rempli toutes les parties.

Je soussigné(e), Monsieur,.....certifie avoir reçu la note d'information concernant l'Etude .....

Il m'a clairement été précisé que je suis ENTIEREMENT LIBRE D'ACCEPTER OU DE REFUSER DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE.

Je certifie avoir compris l'objectif, et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet acte biologique et sa finalité sur les examens à caractéristiques génétiques réalisés à partir du sang qui m'a été prélevé le :……..

Ces analyses sont réalisées pour: Génotypage du gène de l'IL-6 (Quantifier l'expression de son ARNm), d'identifier certains paramètres biochimiques. A travers ce projet de recherche, nous visons à : Déterminer le profil épidémiologique, clinique, immunologique, et thérapeutique chez les patients diabétiques de type 1 ainsi que d'évaluer le risque de développer certaines maladies cardiovasculaires notamment la maladie d'athérosclérose, et d'identifier les facteurs génétiques et moléculaires de susceptibilité prédisposant la population algérienne à cette pathologie.

Enfin, j'ai compris que je ne recevrai aucune indemnité pour ma participation à cette étude.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

Date et Signature du patient/représentant légal, Précédé de la mention «lu et approuvé».....

Si la personne est inapte à lire et à écrire le français: le cas échéant,

La tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet la notice d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Mme, Mlle, M .....Signature.....

Date et Signature de l'Investigateur Précédé de la mention «lu et approuvé».....

Annexe 3

SPINREACT

CE

GLUCOSE -LQ

Glucose-LQ

GOD-POD. Liquide

Détermination quantitative de glucose
IVD

Conserver à 2-8ºC

PRINCIPE DE LA METHODE

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4–aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):

$$\beta\text{-D-Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} \text{Acide gluconique} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-AF} \xrightarrow{POD} \text{Quinone} + H_2O$$

L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé[1,2].

SIGNIFICATION CLINIQUE

Le glucose est la plus grande source d'énergie pour les cellules de l'organisme ; l'insuline facilite l'entrée de glucose dans les cellules.
Le diabète est une maladie qui se manifeste par une hyperglycémie, causée par un déficit d'insuline[1,5,6].
Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

RÉACTIFS

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4 – Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L

PRÉPARATION

Tous les réactifs sont prêts à l'emploi.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.
Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.
Indices de détérioration des réactifs:
- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (a) du blanc à 505 ≥ 0,32.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Auto-analyseur SPIN640 / SPIN640Plus.
- Equipement classique de laboratoire.

ÉCHANTILLONS

Sérum ou plasma, sans hémolyse[1].
Le sérum doit être séparé le plus tôt possible du coagulum.
Stabilité de l'échantillon : Le glucose en sérum ou plasma est stable 3 jours à 2-8ºC.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

POUR TRAVAILLER AVEC CODES A BARRES, IL FAUT CHARGER LA BASE DE DONNEES QUE VOUS DEVEZ SOLLICITER PREALABLEMENT A SPINREACT.

APPLICATION AU SPIN640

INFORMATIONS DE TEST		VOLUME RÉACTIF			
Numéro	**	Vol. R1	300		
Test	GLU	Vol. R2			
Nom complet	Glucose	Vol. R3			
Standard nº	1	Vol. R4			
VOLUME ÉCHANTILLON		**RESULT SETUP**			
Vol. Échantillon Stand.	3	Décimal	1	Pente	1
Vol. Échantillon Increas.		Unité	mg/dL	Inter.	0
Vol. Échantillon Dec.					
PARAMÈTRES DE RÉACTION					
Réac. Type	End Point	Direction	Augmenter		
Long. onde Primaire	505	Blanc réactif	10-11		
Long. onde Second.		Temps réaction	79-80		

APPLICATION AU SPIN640Plus

EDIT PARAMETERS			
Test	GLU	No.	**
Full name	GLUCOSE	Print name	GLU
Reac. Type	End Point	Direction	Increase
Pri. Wave.	505	Sec. Wave.	
Unit	mg/dL	Decimal	0.1
Reagent Blank	10 - 11	React. Time	81 - 82
Vol. Sample	3 ul	R1	300 ul
Increased		R2	
Decreased		R3	
Sample blank		R4	

*L'étalonnage est stable jusqu'à **36 jours**. Passé ce délai, doit étalonnager de nouveau pour obtenir de bons résultats.*

VALEURS DE REFERENCE[1]

Sérum ou plasma :
60 – 110 mg/dL ≅ 3,33 – 6,10 mmol/L
Ces valeurs ont un caractère d'orientation. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Plage de mesure: Depuis la *limite de détection* de 0,3709 mg/dL, jusqu'à la *limite de linéarité* de 500 mg/dL.
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.
Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	98,5	264,6	92,5	250
SD	0,5754	1,2733	2,76	6,44
CV (%)	0,59	0,48	2,98	2,57

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,0039 (A)
Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation $(r)^2$: 0,99492.
Equation de la Coubre de régression: y=1,104x - 1,249.
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

REMARQUES

1. La calibration avec l'Étalon aqueux peut donner lieu à des erreurs systémiques dans les méthodes automatiques. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des calibrateurs sériques.
2. Utiliser des embouts de pipette jetables propres pour la dispensation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaplan L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036.
2. Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRÉSENTATION

Ref: MD41011	Cont.	R: 6 x 40 mL

SPINREACT, S.A./S.A.U Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE

HbA1c

Hémoglobine glycosylée

Turbidimétrie Latex

Détermination quantitative de l'hémoglobine glycosylée (HbA$_1$c) dans le sang humain

IVD

Conserver à 2 - 8 °C

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Cette méthode utilise l'interaction entre l'antigène et l'anticorps, afin de déterminer directement la HbA$_1$C totale dans le sang. L'hémoglobine totale et la HbA$_1$C ont la même absorption non spécifique pour les particules de latex. En cas d'ajout de l'anticorps monoclonal anti-HbA$_1$c(souris) (R2), un complexe latex - HbA$_1$c - anticorps HbA$_1$c de souris est formé. Une agglutination a lieu lorsque l'anticorps polyclonal IgG de chèvre anti-souris interagit avec l'anticorps monoclonal. La quantité d'agglutination est proportionnelle à la quantité de HbA$_1$c absorbée sur la surface des particules de latex. La quantité d'agglutination est mesurée comme absorbance. La valeur de HbA$_1$C est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Tout au long de la vie circulatoire des hématies, de l'hémoglobine A$_1$C est continuellement formée en ajoutant du glucose au groupe N-extrême de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Ce processus, qui n'est pas enzymatique, reflète l'exposition moyenne de l'hémoglobine au glucose au cours d'une période prolongée. Dans une étude classique, Trivelli et al1 a montré que l'hémoglobine A$_1$C augmente de 2-3 fois chez les individus diabétiques par rapport aux individus normaux. Plusieurs chercheurs ont recommandé que l'hémoglobine A$_1$C serve d'indicateur du contrôle métabolique de diabétiques, étant donné que les niveaux d'hémoglobine A$_1$C atteignent des valeurs normales chez les diabétiques sous contrôle métabolique. [2,3,4]

L'hémoglobine A$_1$C a été définie comme la « fraction rapide » d'hémoglobine (Hb$_1$A, A$_1$B, A$_1$C) éluée la première dans une chromatographie sur colonne avec des résines échangeuses de cations. L'hémoglobine non glycosylée, qui représente la plus grande part d'hémoglobine, est désignée comme HbA$_0$. Cette procédure utilise une réaction antigène-anticorps, afin de déterminer directement la concentration de HbA$_1$C.

RÉACTIFS

R1	Latex 0,13 %, Tampon, stabilisant.
R2	Anticorps monoclonal anti-HbA$_1$C (souris) 0,05 mg/mL, anticorps polyclonal IgG de chèvre anti-souris 0,08 mg/dL, tampon, stabilisants.
R3 (Réactif hémolysant)	Eau et stabilisants
En option	Réf : 43105 HbA$_1$c CALIBRATEUR. (4 niveaux) Réf : 43106 HbA$_1$c CONTRÔLE. (4 niveaux)

PRÉCAUTIONS

Tous les échantillons humains doivent être traités comme potentiellement biodangereux. Il faut donc utiliser les précautions universelles de traitement d'échantillons (gants, vêtements de laboratoire, éviter la production d'aérosols, etc.).

PRÉPARATION

R1, R2 et R3 sont prêts à être utilisés. Mélanger doucement avant utilisation.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'emballage, lorsque les flacons sont maintenus bien fermés à 2-8 °C, et en évitant leur contamination lors de leur utilisation. Ne pas utiliser de réactifs après leur date d'expiration.

R1 et R2, une fois ouverts, sont stables pendant au moins 1 mois s'ils sont conservés à 2-8°C.

Indicateurs de détérioration des réactifs : Altérations de l'aspect physique des réactifs ou valeurs de contrôle hors de la plage établie.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Bain-marie à 37 °C.
- Spectrophotomètre ou photomètre avec cuvette thermostatable à 37 °C pour lectures à 660 nm.
- Équipement habituel de laboratoire (Remarque 1).

ÉCHANTILLONS

Aucune préparation particulière du patient ni de conditions spécifiques d'alimentation ne sont nécessaires. Aucun additif ni conservateurs particuliers ne sont requis, à l'exception d'anticoagulants. Prélever le sang veineux avec de l'EDTA en utilisant des techniques aseptiques. L'hémoglobine HbA$_1$C dans le sang totale recueillie avec de l'EDTA est stable pendant une semaine à 2-8°C.[5]

Pour déterminer la HbA$_1$c, il faut préparer un hémolysât pour chaque échantillon :

1. Distribuer 1 ml de Réactif hémolysant dans des tubes étiquetés : Calibrateur, Contrôle, patients, etc. Remarque : Les tubes en plastique ou en verre de taille appropriée sont valides.
2. Placer 20 µL de sang total bien mélangé dans un tube correctement étiqueté. Mélanger.
3. Laisser reposer pendant 5 minutes ou jusqu'à ce que la lyse complète soit évidente. Les hémolysâts peuvent être conservés pendant 10 jours à 2-8 °C.

PROCÉDURE

1. Conditions d'essai:
   Longueur d'onde: 660 nm (600 – 660)
   Température : 37 °C
   Passage de lumière de la cuvette. 1 cm
2. Ajuster le spectrophotomètre à zéro par rapport à l'eau distillée.
3. Pipeter dans une cuvette: (Remarque 2)

R1 (µL)	360
Calibrateur ou échantillon (µL)	10

4. Mélanger et incuber pendant 5 minutes à température ambiante.
5. Pipeter dans la même cuvette :

R2 (µL)	120

6. Mélanger et lire l'absorbance (A) 5 minutes après l'ajout du Réactif R2.

CALCULS

Concentration HbA$_1$C.(%)

Représenter l'absorbance (A) obtenue par rapport aux concentrations de HbA$_1$c de chaque Calibrateur (du 1 au 4). Le pourcentage de HbA$_1$C dans l'échantillon est calculé par interpolation de son absorbance (A) dans la cuve d'étalonnage.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est recommandé d'utiliser des sérums de contrôle pour contrôler les essais aussi bien lors de procédure manuel qu'automatique, Spinreact dispose de sérums de contrôles HbA$_1$C (Réf : 43106). Les Contrôles, une fois reconstitués, requièrent un traitement hémolysant avant leur utilisation.

Chaque laboratoire doit établir son propre Contrôle de Qualité et des corrections en cas de non-conformité des contrôles en termes de tolérances exigées.

VALEURS DE RÉFÉRENCE[11]

Valeurs recommandées : inférieure à 6 % pour non-diabétiques, inférieure à 7 % pour contrôle glycémique de personnes diabétiques.

Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs de référence. En cas d'utilisation d'hémoglobine A$_1$c pour le contrôle de patients diabétiques, les résultats doivent être individuellement interprétés. Ceci signifie que le patient doit être contrôlé par rapport à ses propres valeurs. Il existe un intervalle de temps de 3-4 semaines avant que l'hémoglobine A$_1$c ne reflète des variations du niveau de glucose dans le sang.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

Gamme de mesures: Depuis la *limite de détection de* 2% jusqu'à la limite de linéarité de 16%.

Précision:

	Intra-série (n= 20)		Inter-série (n= 20)	
Moyenne (mg/dL)	5,95	12,15	5,97	12,21
SD	0,19	0,18	0,14	0,15
CV (%)	3,20	1,47	2,31	1,24

Sensibilité analytique: 1 % = 0,056 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 40 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation $(r)^2$: 0,995.

Equation de la Coubre de régression: y=0,989x – 0,047.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFÉRENCES ET LIMITATIONS

1. La bilirubine jusqu'à 50 mg/dL l'acide ascorbique jusqu'à 50 mg/dL, les triglycérides jusqu'à 2000 mg/dL, la Hb carbamylée jusqu'à 7,5 mmol/L et la Hb acétylée jusqu'à 5,0 mmol/L n'interfèrent pas dans l'essai.
2. Les résultats peuvent être incohérents chez des patients avec les conditions suivantes : dépendance aux opiacés, empoisonnement au plomb, alcoolisme, fortes ingestions d'aspirine.[6,1,8,9]
3. Il a été démontré que des valeurs élevées de HbF peuvent conduire à une sous-estimation de HbA$_1$cet que l'urémie n'interfère pas dans la détermination de HbA$_1$c par immunoessai.[10] Il a également été démontré que des intermédiaires labiles (base de Schiff) ne sont pas détectés et n'interfèrent pas dans la détermination de HbA$_1$c par immunoessai.[5]
4. Il a été déterminé que les variantes d'hémoglobine HbA$_2$, HbC et HbS n'interfèrent pas par cette méthode.
5. D'autres variantes rares d'hémoglobine (ex. HbE) n'ont pas été évaluées-

REMARQUES

1. Afin d'éviter toute contamination, l'utilisation du matériel jetable est recommandée.
2. Utilisez la pipette jetable propre pour la dispensation.
3. SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Trivelli, L.A., Ranney, H.M., and Lai, H.T., New Eng. J. Med. 284,353 (1971).
2. Gonen, B., and Rubenstein, A.H., Diabetologia 15, 1 (1978).
3. Gabbay, K.H., Hasty, K., Breslow, J.L., Ellison, R.C., Bunn, H.F., and Gallop, P.M., J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 859 (1977).
4. Bates, H.M., Lab. Mang., Vol 16 (Jan. 1978).
5. Tietz, N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B. Saunders Company, p.794-795 (1999).
6. Ceriello, A., et al, Diabetologia 22, p. 379 (1982).
7. Little, R.R., et al, Clin. Chem. 32, pp. 358-360 (1986).
8. Fluckiger, R., et al, New Eng.J. Med. 304 pp. 823-827 (1981).
9. Nathan, D.M., et al, Clin. Chem. 29, pp. 466-469 (1983).
10. Engbaek, F., et al, Clin. Chem. 35, pp. 93-97 (1989).
11. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations (Position Statement). Diabetes Care 24 (Suppl. 1): S33-S55, (2001).

PRÉSENTATION

Cont..	Réf. 43099	Réf : 43100	Réf : 43101
R1 :	1x15 mL	1 x 30 mL	1 x 90 mL
R2 :	1x5 mL	1 x 10 mL	1 x 30 mL
R3 :	1x60 mL	1 x 125 mL	3 x 125 mL

SPINREACT,S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE
Tél. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99 e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE CHOLESTEROL

Cholestérol

CHOD-POD. Enzymatique chlorimétrique

Détermination quantitative de cholestérol
IVD

Conserver à 2-8ºC

PRINCIPE DE LA METHODE

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:

$$\text{Cholestérol ester} + H_2O \xrightarrow{CHE} \text{Cholestérol} + \text{Acides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{CHOD} \text{4-Cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-Aminophénazone} \xrightarrow{POD} \text{Quinonimine} + 4H_2O$$

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé[1,2].

SIGNIFICATION CLINIQUE

Le cholestérol est une substance grasse présente dans toutes les cellules de l'organisme. Le foie produit naturellement tout le cholestérol dont il a besoin pour former les membranes cellulaires et pour produire certaines hormones. La détermination du cholestérol est l'un des outils les plus importants pour diagnostiquer et classifier les lipémies. L'augmentation du niveau de cholestérol est l'un des facteurs de risques cardiovasculaires possibles[5, 6].
Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1 Tampon	PIPES pH 6,9 phénol	90 mmol/L 26 mmol/L
R 2 (Remarque 2) Enzymes	Cholestérol estérase (CHE) Cholestérol oxydase (CHOD) Peroxydase (POD) 4 - Aminophénazone (4-AF)	300 U/L 300 U/L 1250 U/L 0,4 mmol/L
CHOLESTEROL CAL	Patron primaire de détection du cholestérol 200 mg/dL. Contient Triton X-114 10-15%.	

PRÉCAUTIONS

CAL : H225- Liquide et vapeurs très inflammables. H318- Provoque des lésions oculaires graves. H412- Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
Suivez les conseils de prudence donnés en SDS et étiquette.

PREPARATION

Réactif de travail (RT): Dissoudre (→) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 dans un 1 flacon de tampon R 1.
Refermer et mélanger doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout
Stabilité (RT): 4 mois au réfrigérateur (2-8ºC) ou 40 jours à 15-25ºC.
Conserver à l'abri de la lumière.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.
Indices de détérioration des réactifs:
- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 505 nm ≥ 0,1.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm (500-550).
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS

Sérum ouplasma[1, 2]: Stabilité de l'échantillon 7 jours à 2-8ºC et 3 mois si l'échantillon est congelé (-20ºC).

PROCEDURE

1. Conditions de test:
   Longueur d'ondes: . . . . . 505 nm (500-550)
   Cuvette:. . . . . 1 cm d'éclairage
   Température: 37ºC/15-25ºC
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
3. Pipetter dans une cuvette (Remarque 4):

	Blanc	Étalon	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon (Remarque 1,3) (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

4. Mélanger et incuber pendant exactement 5 minutes à 37ºC ou 10 min. at température ambiante.
5. Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A)\text{Échantillon} - (A)\text{Blanc}}{(A)\text{Étalon} - (A)\text{Blanc}} \times 200\,(\text{étalon conc.}) = \text{mg/dL de cholestérol dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0258= mmol/L

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE

Evaluation du risque[5, 6]:

Moins de 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Modéré
≥ 240	Elevé

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection de 0 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 900 mg/dL.
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.
Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	90,4	187	92,8	193
SD	1,15	1,01	1,98	2,39
CV (%)	1,27	0,54	2,14	1,24

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00152 A.
Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation (r^2): 0,99541.
Equation de la Coubre de régression: y=0,95293x – 3,020.
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Aucune interférence d'hémoglobine n'a été constaté jusqu'à 5 g/L et bilirubine jusqu'à 10 mg/dL[1, 2].
Différentes drogues ont été décrites ainsi que des substances pouvant interférer dans la détermination du cholestérol[3, 4].

REMARQUES

1. CHOLESTEROL CAL: Etant donné la nature du produit, il est conseillé de le manipuler avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé avec facilité.
2. LCF (*Lipid Clearing Factor*) intégré au réactif.
3. Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques
4. Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
5. **SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

1. Naito H.K. Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1194-11206 and 437.
2. Meiattini F. et al. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. Clin Chem 1978; 24 (12): 2161-2165.
3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTATION

Ref: 1001090	Cont.	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001091		R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001092		R1: 4 x 125 mL, R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001093		R1: 4 x 250 mL, R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL

SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE HDLc -D

HDL Cholestérol D

Directe. Enzymatique colorimétrique

Détermination quantitative de cholestérol HDL

IVD

Conserver à 2-8ºC

PRINCIPE DE LA METHODE

Détermination directe de HDL (cholestérol de lipoprotéines de haute densité) sans besoin de prétraitement ou centrifugation de l'échantillon.
La détermination est réalisée en deux étapes :

– 1º Elimination de lipoprotéines non-HDL

$$\text{Esters cholestérol} \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Cholestérol} + \text{Acides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\text{CHOD}} \text{4-Cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 \xrightarrow{\text{Catalasa}} 2H_2O + O_2$$

– 2º Mesure de HDL

$$\text{Esters cholestérol} \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Cholestérol} + \text{Ácides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\text{CHOD}} \text{4-Cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{HDAOS} + \text{4-AA} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Quinonimine} + 4H_2O$$

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de HDL présente dans l'échantillon testé.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Les particules de HDL sont des lipoprotéines qui transportent le cholestérol vers les cellules. Le cholestérol transporté par les lipoprotéines à forte densité est appelé "bon cholestérol", étant donné que des niveaux élevés sont associés à un risque cardiovasculaire faible. Un niveau faible de cholestérol HDL est considéré comme l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et y de maladies des artères coronaires [1,5,6].
La diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIF

R 1	N,N-bis (2-hydroxyéthyl)-2-Acide Aminoéthanesulfonique pH 6.6	100 mM
	N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline (HDAOS)	0.7 mM
	Cholestérol estérase	≥800 U/L
	Cholestérol oxydase	≥ 500U/L
	Catalase	≥300 U/L
	Ascorbique oxydase	≥3000 U/L
R 2	N,N-bis (2-hydroxyéthyl)-2-Acide Aminoéthanesulfonique pH 7,0	100 mM
	4 – Aminoantipyrine	4 mM
	Péroxydase	≥ 3500 U/L
HDLc/LDLc CAL	Calibrateur. Sérum humain lyophilisé.	

PRECAUTIONS

HDLc/LDLc CAL

Les composants d'origine humaine se sont révélés négatifs pour l'antigène HBs, HCV et pour l'anti-HIV (1/2). Toutefois, ils doivent être considérés avec précaution car ils sont très infectieux.
TRAÇABILITÉ: les valeurs sont attribuées conformément aux conditions du Protocole de la Méthode d'Évaluation US National Reference System CRMLN.

PREPARATION

- **R 1 et R 2:** Prêts à l'emploi.
- **HDLc/LDLc CAL:** Reconstituer le contenu d'une capsule avec 1 mL d'eau distillée. Fermer et mélanger doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la capsule, et si les capsules sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas congeler les réactifs.

- **R 1 et R 2:** Une fois ouverts, restent stables 8 semaines à 2-8ºC.
- **HDLc/LDLc CAL:** Une fois reconstitué, stable 2 semaines à 2-8ºC ou 3 mois à –20ºC.

-Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour lectures à 600 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire

ECHANTILLONS

Sérum ou plasma:[1] Ne pas utiliser de coagulants contenant du citrate.
Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés. Séparer le sérum des hématies le plus tôt possible. Stabilité de l'échantillon: 7 jours à 2-8ºC.

PROCEDURE

1. Conditions de test:
   Longueur d'ondes: . . . . . 600-700 nm
   Cuvette: . . . . . 1 cm d'éclairage
   Température 37ºC
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
3. Pipetter dans une cuvette:

	Blanc	Calibreur	Echantillon
R 1 (µL)	300	300	300
Calibreur (µL)	–	3	--
Echantillon (µL)	–	–	3

4. Mélanger, laisser incuber 5 minutes à 37ºC
5. Lire l'absorption (A_1) du calibreur et l'échantillon.
6. Ajouter:

	Blanc	Calibreur	Echantillon
R 2 (µL)	100	100	100

7. Mélanger et incuber 5 minutes à 37ºC.
8. Lire l'absorbation (A_2) en fonction du blanc du réactif.
9. Calculer: $\Delta A = A_2 - A_1$.

CALCULS

$$\frac{(\Delta A)\text{Echantillon}}{(\Delta A)\text{Calibreur}} \times \text{Calibreur conc.} = \text{mg/dL de HDL cholestérol dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0259 = mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées:SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE[2]

	Hommes	Femmes
Risque mineur	> 50 mg/dL	> 60 mg/dL
Risque normal	35 – 50 mg/dL	45 – 60 mg/dL
Risque élevé	< 35 mg/dL	< 45 mg/dL

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection 3 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité 150 mg/dL.
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n= 30)		Inter-série (n= 30)	
Moyenne (mg/dL)	37,07	57,93	37,7	58,1
SD	0,45	0,88	0,35	0,51
CV (%)	1,20	1,53	0,93	0,88

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation (r): 0,994.
Equation de la Coubre de régression: y=0,93x + 0,033
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Aucune interférence avec Bilirubine n'a été observée jusqu'à 30 mg/dL, hémoglobine jusqu'à 500 mg/dL facteurs rhumatoïdes jusqu'à 1000 UI/mL ou lipémie jusqu'à 1200 mg/dL.
Les échantillons lipémiques avec concentration de triglycérides supérieure à 1200 mg/dL, doivent être dilués 1/10 avec ClNa 9 g/L et il faut multiplier le résultat final par 10.

REMARQUES

Le réactif 2 présente une coloration jaune due à la peroxydase qu'il contient, ce qui n'affecte pas dans l'absolu la fonctionnalité du réactif.

SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Naito H K. HDL Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1207-1213 and 437.
2. US National Cholesterol Education Program of the National Institutes of Health.
3. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
4. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
5. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
6. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.PCT/JP97/04442

PRESENTATION

Réf.1001096	Cont.	R1 :1 x 60 mL, R2:1 x 20 mL, CAL: 1 x 1 mL
Réf.1001097		R1:1 x 30 mL, R2:1 x 10 mL, CAL: 1 x 1 mL
Réf.1001098		R1:1 x 240 mL, R2:1 x 80 mL, CAL: 1 x 1 mL
Réf.1001099		R1:3 x 240 mL, R2:1 x 240 mL, CAL : 4 x 1 mL

SPINREACT,S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPGNE
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE

LDLc -D

LDL Cholestérol D

Enzymatique colorimétrique. Liquide

Détermination quantitative de cholestérol LDL
IVD

Conserver à 2-8ºC

PRINCIPE DE LA METHODE

Détermination directe du LDLc (cholestérol de lipoprotéines de faible densité) sans besoin de prétraiter ou centrifuger l'échantillon[3,4].
La détermination est réalisée en deux étapes :
– 1º Élimination de lipoprotéines non-LDL

$$\text{Esters cholestérol} \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Cholestérol} + \text{Acides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\text{CHOD}} \text{Cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 \xrightarrow{\text{Catalase}} 2H_2O + O_2$$

– 2º Mesure du LDLc

$$\text{Esters cholestérol} \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Cholestérol} + \text{Acides gras}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\text{CHOD}} \text{Cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{TOOS} + \text{4-AA} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Pigment Quinone} + 4H_2O$$

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de LDLc présent dans l'échantillon testé.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Les particules de LDLc sont des lipoprotéines qui transportent le cholestérol dans les cellules. Des niveaux élevés de cholestérol LDL constituent un facteur de risque de développement de maladies cardiovasculaires, c'est pourquoi on l'appelle souvent « mauvais cholestérol ». Des niveaux élevés de cholestérol LDL sont rattachés à l'obésité, aux diabètes et à la néphrose[1,2,9].
Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

RÉACTIFS

R 1	Tampon PIPES pH 7,0	50 mmol/L
	Cholestérol-estérase (CHE)	≥600 U/L
	Cholestérol-oxydase (CHOD)	≥500 U/L
	Catalase	≥600 KU/L
	TOOS	2 mmol/L
R 2	Tampon PIPES pH 7,0	50 mmol/L
	4-Aminoantipyrine (4-AA)	4 mmol/L
	Peroxydase (POD)	≥4 KU/L
HDLc/LDLc CAL	Calibrateur. Sérum humain lyophilisé	

PRÉCAUTIONS

HDLc/LDLc CAL : Tous les composants d'origine humaine sont apparus comme négatifs pour l'antigène HBs, HCV et pour l'anti-HIV (1/2). Toutefois, ils doivent être traités avec précaution car ils sont potentiellement infectieux.

PRÉPARATION

R 1 et R 2 : Prêts à l'emploi.
HDLc/LDLc CAL : Reconstituer le contenu d'un flacon avec 1 mL d'eau distillée. Boucher le flacon et mélanger doucement jusqu'à dissoudre son contenu.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.
R 1 et R 2 : Une fois ouverts, ils sont stables 4 semaines à 2-8ºC.
HDLc/LDLc CAL : Une fois reconstitué, il est stable 30 heures à 20-25ºC, 2 semaines à 2-8ºC ou 3 mois à –20ºC. Ne pas utiliser les réactifs si la date indiquée est dépassée.
Indices de détérioration des réactifs:
- Présence de particules et turbidité.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 600 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire

ÉCHANTILLONS

Sérum, plasma hépariné ou plasma EDTA.
Si un échantillon a précipité centrifugeuse avant d'utiliser[5].
Le sérum est stable pendant 6 jours à 2-8 °C Ne pas congeler les échantillons.

PROCEDURE

1. Conditions de test:
   Longueur d'ondes: . . . . . 600 nm (590-700)
   Cuvette: . . . . . 1 cm d'éclairage
   Température: 37ºC
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.
3. Pipeter dans une cuvette:

	Blanc	Étalon	Échantillon
R 1 (µL)	300	300	300
Étalon (µL)	--	4	--
Échantillon (µL)	--	--	4

4. Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37ºC
5. Ajouter :

R 2 (µL)	100	100	100

6. Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37ºC et lire l'absorbance (A) contre le Blanc du réactif.

CALCULS

$$\frac{(A)\text{Échantillon} - (A)\text{Blanc}}{(A)\text{Étalon} - (A)\text{Blanc}} \times \text{Conc. Étalon} = \text{mg/dL de LDL cholestérol dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion : mg/dL x 0,0259 = mmol/L

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE[6,7,8]

Optimal	< 100 mg/dL
Bon	100-129 mg/dL
Modérément élevé	130-160 mg/dL
Élevé	> 160 mg/dL

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Plage de mesure: *Depuis* la *limite de détection de* 10 mg/dL, jusqu'à la *limite de linéarité* de 976 mg/dL
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du NaCl 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.
Précision:

	Intra-série (n= 20)		Inter-série (n= 20)	
Moyenne mg/dL)	31,4	67,8	32,1	68,1
SD	0,42	1,11	0,92	2,02
CV (%)	1,35	1,64	2,87	2,97

Sensibilité analytique: 1mg/dL = 0,001784 (A).
Exactitude[10,11]: Les réactifs de SPINREACT (y) ne présentent pas de différences systématiques significatives quand ils sont comparés à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation $(r)^2$: 0,99123
Equation de la Coubre de régression: y=0,914x + 1,58283
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé

INTERFÉRENCES

Le test n'a pas été affecté par échantillons ictériques. Les concentrations en acide ascorbique n'interfèrent pas jusqu'à 50 mg/dL, l'hémoglobine jusqu'à 0,5 g/dL, as d'interférences ont été détectées jusqu'à 30 mg/dL de bilirubine, les facteurs rhumatoïdes jusqu'à 1000 UI/mL et les échantillons lipémiques jusqu'à 1200 mg/dL de triglicerides.
Les échantillons lipémiques avec concentration de triglycérides supérieure à 1200 mg/dL doivent être dilués à raison de 1/10 avec NaCl 9 g/L et il faut multiplier le résultat final par 10.

REMARQUES

SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Naito H. K., et al, Clin Chem, 41: 132-133, 1995.
2. Seidel d., et al, Internist, 28: 606-314, 1987.
3. Weiland H. and Seidel D., J Lip Res, 24: 904-909, 1983.
4. Friedewald w.F., et al, Clin Chem, 18:499-502, 1972.
5. Clinical Laboratory Diagnostics: use and Assesment of Clinical Laboratory Results: First Edition T-H Books Germany; p 172.
6. Rifai N., et al, Clin Chem, 38 : 150-160, 1992.
7. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, Vol.285, No. 19; p.2846-2897 Publication 2001.
8. Armstrong V., et al, Arztl Lab, 31: 325-330, 1985.
9. Bachorik P.S. and Ross J.W., Clin Chem, 41: 1414-1420, 1995.
10. Passing H. and Bablok W., J Clin Chem Clin Biochem, 21: 709-720, 1983.
11. Bablok W., et al, J Clin Chem Clin Biochem, 26: 783-790, 1988.

PRÉSENTATION

Réf: 41023	Cont.	R 1 1 x 30 mL R 2 1 x 10 mL CAL 1 x 1 mL

SPINREACT,S.A.U. Ctra Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tél. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail : spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE TRIGLYCERIDES

Triglycérides

GPO-POD. Enzymatique colorimétrique

Détermination quantitative de triglycérides
IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE
Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorilasé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le GPO.
Au final, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:

$$\text{Triglycérides} + H_2O \xrightarrow{\text{LPL}} \text{Glycérol} + \text{Acides gras libres}$$

$$\text{Glycérol} + \text{ATP} \xrightarrow{\textit{Glycérolkinase}} \text{G3P} + \text{ADP}$$

$$\text{G3P} + O_2 \xrightarrow{\text{GPO}} \text{DAP} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{4-AF} + \text{p-Chlorophénol} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Quinone} + H_2O$$

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé [1,2,3].

SIGNIFICATION CLINIQUE
Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang.
Un régime fort en graisses saturés ou en carbohydrates peut élever les niveaux de triglycérides.
Leur augmentation est relativement neutre. Diverses maladies, telles que certaines dysfonctions hépatiques (cirrhose, hépatite, obstruction biliaire) ou diabètes mellitus, peuvent être associées à des hausses de triglycérides[3,6,7].
Le diagnostique clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1 Tampon	GOOD pH 7,5 p-Chlorophénol	50 mmol/L 2 mmol/L
R 2 Enzymes	Lipoprotéine lipase (LPL) Glycérol kinase (GK) Glycérol-3-oxydase (GPO) Peroxydase(POD) 4 – Aminophénazone (4-AF) ATP	150000 U/L 500 U/L 2500 U/L 440 U/L 0,1 mmol/L 0,1 mmol/L
TRIGLYCERIDES CAL	Patron primaire de détection de triglycérides 200 mg/dL	

PREPARATION
Réactif de travail (RT): Dissoudre (→) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 et un flacon de tampon R 1.
Réf. 1001310 Réactif de travail (RT): Reconstituer (→) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 dans 10 mL de tampon R 1.
Refermer et agiter doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout. Stabilité du R:: 6 semaine au réfrigérateur (2-8°C) ou une semaine à 15-25°C.

CONSERVATION ET STABILITE
Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.
Indices de détérioration des réactifs:
- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 505 nm ≥ 0,14.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE
- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS
Sérum ou plasma héparinisé ou EDTA [1]. Stabilité de l'échantillon : 5 jours à 2-8°C.

PROCEDURE
1. Conditions de test:
   Longueur d'ondes: . . . . . 505 nm (490-550)
   Cuvette: . . . . . 1 cm d'éclairage
   Température . . . . . 37°C/.15-25°C
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
3. Pipetter dans une cuvette:

	Blanc	Modèle	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Modèle (Remarque 1,2) (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

4. Mélanger et incuber 5 minutes a 37°C ou 10 min. à température ambiante.
5. Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A)\text{Echantillon}}{(A)\text{Modèle}} \times 200\ (\text{modèle conc.}) = \text{mg/dL de triglycéride dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0113 = mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE
Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE
Hommes: 40 – 160 mg/dL
Femmes: 35 – 135 mg/dL
Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE
Gamme de mesures: Depuis la limite de détection de 0,000 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 2200 mg/dL.
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.
Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	103	219	103	217
SD	0,41	0,93	3,74	7,80
CV (%)	0,39	0,43	3,62	3,59

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00137 A.
Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation (r): 0,99760.
Equation de la Coubre de régression: y=0,905x +10,77.
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES
Aucune interférence n'a été relevée avec bilirubine jusqu'à 170 µmol/L et hémoglobine jusqu'à 10 g/L.[2].
Différentes drogues ont été décrites ainsi que d'autres substances qui peuvent interférer lors de la détermination de la triglycérides [4,5].

REMARQUES
1. TRIGLYCERIDES CAL: Etant donné la nature du produit, il est conseillé de manipuler le produit avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé très facilement.
2. Du LCF (*Lipid Clearing Factor*) est intégré au réactif.
3. Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques
4. Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
5. **SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

1. Buccolo G et al. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzimes. Clin Chem 1973; 19 (5): 476-482.
2. Fossati P et al. Clin. Chem 1982; 28(10): 2077-2080.
3. Kaplan A et al. Tryglycerides. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 437 and Lipids 1194-1206.
4. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
5. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
6. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
7. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTATION

Ref. 1001310	Cont	R1: 1 x 50 mL, R2: 5 → 10 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref. 1001311		R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref. 1001312		R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref. 1001313		R1: 4 x 125 mL, R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref. 1001314		R1: 4 x 250 mL, R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL

SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

APO A-I

Apolipropotéine A-I

Turbidimétrie

Détermination quantitative de l'apolipropotéine A-I (APO A-I) IVD

Conserver à 2 - 8ºC.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE[1]

Essai turbidimétrique pour la quantification d'apolipropotéine A-I en sérum ou plasma humain.

Les anticorps anti-Apo A-I forment des composés insolubles quand ils sont associés avec les Apo A-I de l'échantillon du patient, occasionnant un changement d'absorption proportionnel à la concentration d'Apo A-I dans l'échantillon, et qui peut être quantifiée par comparaison avec un calibreur d'Apo A-I de concentration connue.

SIGNIFICATION CLINIQUE[1]

L'Apo A-I est la principale apoliproprotéine structurelle associée à la lipoprotéine HDL et constitue environ 70% du total de la protéine. L'Apo A-I, est un cofacteur de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT), enzyme responsable de la majeure partie de l'estérification du cholestérol et du transport de celui-ci à partir des cellules des tissus vers le fois, pour être finalement excrété. La mesure de la concentration d'Apo A-I est particulièrement importante dans la détection du risque de maladie cardiovasculaire (CHD) et dans le diagnostic de l'hyperlipoprotéinémie. Les concentrations <120 mg/L peuvent être associées à une augmentation du risque CHD tandis que les concentrations ≥ 160 mg/L peuvent même protéger de ce même risque. Le risque de CHD augmente énormément chez les individus avec des déficiences dans la synthèse d'Apo A-I.

La maladie de Tangier, conséquence d'un défaut dans le catabolisme de l'Apo A-I, se caractérise par une grave diminution des concentrations de HDL cholestérol (HDL-c), une composition anormale de HDL et une accumulation d'esters de cholestérol dans de nombreux tissus corporels. Chez les individus homozygotes, la concentration Apo A-I et HDL-c est très faible, tandis que celle d'Apo A-II est inférieure à 10% de sa concentration normale. Chez les individus hétérozygotes, la concentration de HDL-c, Apo A-I et Apo A-II est réduite à la moitié. Ces patients possèdent une augmentation de l'incidence de CHD.

RÉACTIFS

Diluant (R1)	Tampon tris 20 mmol/L, PEG pH 8,3. Azoture de sodium 0,95 g/L.
Anticorps (R2)	IgG de chèvre, anti-Apo A-I humaine, tris 50 mmol/L, pH 7,5. Azoture de sodium 0,95 g/L.
En option :	APO CAL réf : 93005

ÉTALONNAGE

La sensibilité des réactifs ainsi que la valeur de concentration du calibreur sont standardisées face au Matériel de référence certifié WHO/IFCC SP1-01 (CDC, USA). Il est recommandé d'utiliser le calibreur APO CAL pour l'étalonnage. Le réactif (aussi bien monoréactif que biréactif) doit être recalibré toutes les trois semaines, quand les contrôles sont en dehors des spécifications, et quand le lot de réactif ou la configuration de l'instrument change. Dans le cas de monoréactif il faut verser un blanc de réactif avant les échantillons.

PRÉPARATION

Réactifs : Prêt à l'usage.

Courbe d'étalonnage : Préparer les dilutions suivantes du calibreur APO CAL dans ClNa 9 g/L comme diluant. Pour obtenir les concentrations de chaque dilution d'Apo A-I, multiplier la concentration d'Apo A-I du calibreur par le facteur correspondant indiqué dans le tableau :

Dilution calibreur	1	2	3	4	5	6
Calibreur (µL)	--	10	25	50	75	100
ClNa 9 g/L (µL)	100	90	75	50	25	-
Facteur	0	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration quand les flacons sont gardés bien fermés à 2-8ºC, et que la contamination est évitée au cours de leur utilisation. Ne pas utiliser de réactifs qui ont dépassé la date d'expiration.

Indicateurs de détérioration : La présence de particules et de turbidité.

Ne pas congeler, la congélation de l'anticorps ou du diluant peut affecter leur fonctionnalité.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Bain d'eau à 37°C.
- Spectrophotomètre ou photomètre avec cuvette thermostabilisable à 37ºC pour des lectures à 340 nm.

ÉCHANTILLONS

Sérum ou plasma frais, recueilli avec héparine ou EDTA comme anticoagulants. Stable 2 semaines à 2-8°C ou 3 mois à -20°C.

Les échantillons avec des restes de fibrine doivent être centrifugés.

Ne pas utiliser d'échantillons fortement hémolysés ou lypémiques.

PROCÉDURE

1. Chauffer les réactifs et le photomètre (porte cuvettes) à 37°C.
2. Conditions de l'essai :
   Longueur d'onde : 340 nm
   Température : 37ºC
   Passage de lumière de la cuvette : 1 cm
3. Régler le spectrophotomètre à zéro par rapport à l'eau distillée.
4. Introduire la pipette dans une cuvette :

Réactif R1	800 µL
Échantillon ou calibreur	7 µL

5. Mélanger et lire l'absorbance (A_1) après l'ajout de l'échantillon.
6. Introduire la pipette dans la cuvette tout de suite après :

Réactif R2	200 µL

7. Mélanger et lire l'absorption (A_2) exactement 2 minutes après avoir ajouté le réactif R2.

Spinreact dispose d'adaptations détaillées à la majorité des analyseur automatiques du marché. Demandez des informations à votre distributeur.

CALCULS

Calculer la différence d'absorbances ($A_2 - A_1$) obtenues pour les différents calibreurs, et construire la courbe d'étalonnage des valeurs obtenues face aux concentrations en ApoA1 de chaque dilution du calibreur. La concentration en ApoA1 dans l'échantillon est calculée par interpolation de sa différence ($A_2 - A_1$) dans la courbe d'étalonnage.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est conseillé d'utiliser des sérums de contrôle pour contrôler les essais aussi bien en procédure manuel qu'automatique. Spinreact dispose du Sérum APO Contrôle Réf : 93006.

Chaque laboratoire devrait établir son propre Contrôle de qualité et établir des corrections dans le cas où les contrôles ne sont pas conformes aux tolérances exigées.

VALEURS DE RÉFÉRENCE[5]

Entre 122 – 161 mg/dL.

Il est conseillé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

1. **Gamme de mesure :** jusqu'à 250 mg/dL dans les conditions décrites de l'essai. Les échantillons avec des valeurs supérieures doivent être dilués 1/5 avec ClNa 9 g/L et testés à nouveau. L'intervalle de mesure dépend du rapport échantillon/réactif. En réduisant le volume d'échantillon, on augment la limite supérieure de l'intervalle de mesure, même si la sensibilité est réduite.
2. **Limites de détection** : les valeurs en dessous de 0.31 mg/dL entraînent des résultats peu reproductibles.
3. **Précision** : Le réactif a été testé pendant 20 jours avec trois niveaux de sérum différents dans une étude basée sur les normes EP5 (NCCLS).

EP5	CV (%)		
	27,22mg/dL	65,74 mg/dL	131,07 mg/dL
Total	4%	3,7%	4,8%
Pendant l'exécution	2,2%	0,8%	1,1%
Entre l'exécution	2,3%	1,3%	1,4%
Entre jours	2,4%	3,3%	4,5%

4. **Exactitude** : Le comportement de cette méthode (y) a été comparé avec une méthode immunoturbidimétrique de Bayer. 39 échantillons de concentrations d'Apo-A1 entre 50 et 200 mg/dL ont été analysés avec les deux méthodes. Le coefficient de régression (r) a été de 0,92 et l'équation de la droite de régression y = 1,18 x –37,8.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier selon l'analyseur utilisé.

INTERFÉRENCES

Bilirubine (40 mg/dL), hémoglobine (20 g/L), lipides (<5 g/L) et facteurs rhumatoïdes (800 UI/mL), n'interfèrent pas. D'autres substances peuvent interférer [6-7]

REMARQUES

1. Le diagnostic clinique ne doit pas être réalisé uniquement avec les résultats d'un seul essai, il faut considérer en même temps les données cliniques du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clinical Guide to Laboratory Tests, Edited by NW Tietz W B Saunders Co., Philadelphia, 483, 1983.
2. Mahley RW et al. J Lipids Res 1984; 25: 1277-1294.
3. Rifai N Arch Pathol Lab Med 1986: 110: 694-701.
4. Freedman DS et al. N Eng J Med 1986; 315: 721-726.
5. Sakurabayashi I et al. Clinica Chimica Acta 2001; 312: 87-95.
6. Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Pres, 1997.
7. Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3tn ed. AACC Pres, 1997.

PRÉSENTATION

Réf : 1003012	Cont.	R1. Diluant : 1 x 40 mL R2. Anticorps : 1 x 10 mL

SPINREACT,S.A./S.A.U. Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99 e-mail: spinreact@spinreact.com

APO B

Apolipoprotéine B

Turbidimétrie

Détermination quantitative de l'apolipropotéine B (APO B) IVD

Conserver à 2 - 8ºC.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE[1]

Essai turbidimétrique pour la quantification d'apolipropotéine B en sérum ou plasma humain.
Les anticorps anti-Apo B forment des composés insolubles quand ils sont associés avec les Apo B de l'échantillon du patient, occasionnant un changement d'absorption proportionnel à la concentration d'Apo B dans l'échantillon, et qui peut être quantifiée par comparaison avec un calibreur d'Apo B de concentration connue.

SIGNIFICATION CLINIQUE[1]

L'Apo B est la principale apolipoprotéine structurelle associée aux lipoprotéines de VLDL (Very Low Density Lipids), LDL (Low Density Lipides) et chylomircrons. Sa principale fonction est la sécrétion de lipoprotéines riches en triglycérides depuis l'intestin et le foie vers d'autres tissus. L'Apo B existe sous deux formes distinctes. Apo B-100 composant majoritaire de la LDL synthétisée dans le foie et excrétée dans le plasma comme partie de VLDL et l'Apo B-48, composant majoritaire des chylomicrons et synthétisée dans l'intestin.
Diverses études montrent que des individus avec une maladie coronaire (CHD) subissent des changements dans les concentrations d'Apo A-I et Apo B, semblables aux changements de concentration de HDL et LDL. En outre, la concentration d'Apo A-I et Apo B sont de meilleurs indicateurs que la concentration LDL et HDL cholestérol.
Dans l'hyperbétalipoprotéinémie, la concentration de LDL cholestérol est normale ou légèrement basse, tandis que la concentration d'Apo B-100 est nettement élevée. Le rapport de LDL cholestérol et l'Apo B-100 diminue chez ces patients.
Les défauts dans la structure d'Apo B ou les lipoprotéines qui contiennent de l'Apo B empêchent la sécrétion des lipoprotéines intestinales et hépatiques riches en triglycérides. Cette dislipoprotéinémie se nomme abétalipoprotéinémie ou hypobétalipoprotéinémie homozygotique.

RÉACTIFS

Diluant (R1)	Tampon tris 20 mmol/L, PEG pH 8,3. Conservateur.
Anticorps (R2)	IgG de chèvre, anti-Apo B humaine, tris 50 mmol/L, pH 7,5. Conservateur.
En option :	APO CAL réf : 93005

ÉTALONNAGE

La sensibilité des réactifs ainsi que la valeur de concentration du calibreur sont standardisées face au Matériel de référence certifié WHO/IFCC SP3-07 (CDC, USA).
Il est recommandé d'utiliser le calibreur APO CAL pour l'étalonnage.

PRÉPARATION

Réactifs : Prêt à l'usage.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date d'expiration quand les flacons sont gardés bien fermés à 2-8ºC, et que la contamination est évitée au cours de leur utilisation. Ne pas utiliser de réactifs qui ont dépassé la date d'expiration.
Indicateurs de détérioration : La présence de particules et de turbidité.
Ne pas congeler, la congélation de l'anticorps ou du diluant peut affecter leur fonctionnalité.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Auto-analyseur SPIN640 / SPIN640Plus
- Equipement classique de laboratoire.

ÉCHANTILLONS

Sérum ou plasma frais, recueilli avec héparine ou EDTA comme anticoagulants.
Stable 2 semaines à 2-8°C ou 3 mois à -20°C.
Les échantillons avec des restes de fibrine doivent être centrifugés.
Ne pas utiliser d'échantillons fortement hémolysés ou lypémiques.

VALEURS DE RÉFÉRENCE[5]

Entre 69 – 105 mg/dL.
Il est conseillé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est conseillé d'utiliser des sérums de contrôle pour contrôler les essais aussi bien en procédure manuel qu'automatique. Spinreact dispose du Sérum APO Contrôle Réf : 93006.
Chaque laboratoire devrait établir son propre Contrôle de qualité et établir des corrections dans le cas où les contrôles ne sont pas conformes aux tolérances exigées.

REMARQUES

Le diagnostic clinique ne doit pas être réalisé uniquement avec les résultats d'un seul essai, il faut considérer en même temps les données cliniques du patient.

POUR TRAVAILLER AVEC CODES A BARRES, IL FAUT CHARGER LA BASE DE DONNEES QUE VOUS DEVEZ SOLLICITER PREALABLEMENT A SPINREACT.

APPLICATION AU SPIN640

TEST INFORMATION		REAGENT VOLUME	
Nº	**	Vol. R1	240
Test	ApoB	Vol. R2	60
Full Name	ApoliproteinB	Vol. R3	
Standard nº	6	Vol. R4	
SAMPLE VOLUME		RESULT SETUP	
Vol. Sample Stand.	2	Decimal 1	Slope 1
Vol. Sample Increas.		Unit mg/dL	Inter. 0
Vol. Sample Dec			
REACTION PARAMETERS			
Reac. Type	End Point	Direction	Increase
Pri. Wave.	340	Reagent Blank	40-41
Sec. Wave.		React. Time	75-76

CALIBRATION DILUTION (5 **CAL + 1 WATER BLANK**)
CALIBRATION TYPE: SPLINE

Nº CAL DIL	CONCENTRATION	SAMPLE DIL	VOL DIL	VOL SAMPLE
0	CAL *0.1	10.0	90.0	2.0
1	CAL *0.25	30.0	90.0	2.0
2	CAL *0.4971	30.0	90.0	4.0
3	CAL *0.7412	30.0	90.0	6.0
4	CAL	0.0	0.0	2.0

APPLICATION AU SPIN640Plus

EDIT PARAMETERS			
Test	APO B	No.	**
Full name	APO B	Print name	APO B
Reac. Type	End Point	Direction	Increase
Pri. Wave.	340	Sec. Wave.	
Unit	mg/dL	Decimal	0.1
Reagent Blank	46 - 47	React. Time	81 - 82
Vol. Sample	2.1 ul	R1	240 ul
Increased		R2	60 ul
Decreased		R3	
Sample blank		R4	

CALIBRATION	Spline	Water	0	*Vol aspirated*	*Vol net*	*Vol dil*
		Calibrator	*0.1	2.1	13	115
		Calibrator	*0.25	2.1	35	105
		Calibrator	*0.489	4.2	35	105
		Calibrator	*0.735	6.3	35	105
		Calibrator	(*)Cal Value	2.1	--	--

*The L'étalonnage est stable jusqu'à **27 jours**. Passé ce délai, doit étalonnager de nouveau pour obtenir de bons résultats.*

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

1. **Plage de mesure** : jusqu'à 250 mg/dL dans les conditions décrites de l'essai. Les échantillons avec des valeurs supérieures doivent être dilués 1/5 avec NaCl 9 g/L et testés à nouveau. L'intervalle de mesure dépend du rapport échantillon/réactif. En réduisant le volume d'échantillon, on augmente la limite supérieure de l'intervalle de mesure, même si la sensibilité est réduite.
2. **Limites de détection** : les valeurs en dessous de 1,91 mg/dL entraînent des résultats peu reproductibles.
3. **Précision** : Le réactif a été testé pendant 20 jours avec trois niveaux de sérum différents dans une étude basée sur les normes EP5 (NCCLS).

EP5	CV (%)		
	23,92 mg/dL	59,08 mg/dL	119,07 mg/dL
Total	7,4%	4,3%	3,6%
Pendant l'exécution	2,0%	1,4%	1,0%
Entre l'exécution	3,7%	2,2%	1,8%
Entre jours	6,1%	3,4%	3,0%

4. **Précision :** Le comportement de cette méthode (y) a été comparé avec une méthode immunoturbidimétrique de Daiichi. 48 échantillons de concentrations d'Apo B entre 50 et 200 mg/dL ont été analysés avec les deux méthodes. Le coefficient de régression (r) a été de 0,965 et l'équation de la droite de régression y = 0,996 x +5,112.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier selon l'analyseur utilisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clinical Guide to Laboratory Tests, Edited by NWTietz W B Saunders Co., Philadelphia, 483, 1983.
2. Mahley RW et al. J Lipids Res 1984; 25: 1277-1294.
3. Brown MS at al. Science 1986; 232:34-47.
4. Freedman DS et al. N Eng J Med 1986; 315: 721-726.
5. Sakurabayashi I et al. Clinica Chimica Acta 2001; 312: 87-95.
6. Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Pres, 1997.
7. Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3tn ed. AACC Pres, 1997.

PRÉSENTATION

Réf : MD1103013	Cont.	R1. Diluant : 2 x 40 mL R2. Anticorps : 1 x 20 mL

SPINREACT,S.A./S.A.U. Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99 e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE UREA-B

Urée-B

Berthelot. Enzymatique colorimétrique

Détermination quantitative d'urée

IVD

Conserver à 2-8ºC

PRINCIPE DE LA METHODE

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2).

Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypoclorithe (ClONa), en présence du catalyseur nitroprisuate, pour former un indophénol vert ::

$$\text{Urée} \xrightarrow{Uréase} (NH_4^+)_2 + CO_2$$

$$NH_4^+ + \text{Salicylate} + \text{ClONa} \xrightarrow{Nitroprusiate} \text{Indophénol}$$

L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

SIGNIFICATION CLINIQUE

L'urée est le résultat final du métabolisme des protéines; elle se forme dans le foie à partir de sa destruction.

Il peut apparaître un taux d'urée élevé dans le sang (urémie) dans le cadre de régimes excessives en protéines, de maladies d'insuffisances cardiaques, d'hémorragies, d'hypovolémie et d' obstructions rénales [1,4,5].

La diagnostique clinique doit tenir compte des données cliniques et des données de laboratoire.

REACTIFS

R 1 Tampon	Tampon phosphates pH 6,7 EDTA Salicylate de sodium Nitroprusiate de sodium	50 mmol/L 2 mmol/L 400 mmol/L 10 mmol/L
R 2 ClONa	Hypochlorite de sodium (ClONa) Hydroxyde de sodium	140 mmol/L 150 mmol/L
R 3 Enzymes	Uréase	30000 U/L
UREA CAL	Patron primaire de détection d'urée 50 mg/dL	

PRECAUTIONS

R2: Corrosif (C): R35: provoque des brûlures graves.

S26 En cas de contact avec les yeux, laver à grande eau claire immédiatement et se rendre chez un médecin. S37/39 Utiliser des gants adaptés et des protections pour les yeux/les mains.

S45 En cas d'accident ou de malaise se rendre au plus chez le médecin (si possible, lui montrer l'étiquette).

PREPARATION

- Réactif de travail (RT): Dissoudre (➢) une tablette de R3 dans le flacon de R1. Refermer et mélanger doucement jusqu'à dissolution complète du contenu.
  Stabilité: 4 semaines à 2-8ºC ou 7 jours à température ambiante (15-25ºC).
- Le R 2 ClONa prêt à l'emploi.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la capsule, et si les capsules sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 580 nm ≥ 0,32.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour lectures à 580 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire (Remarque2).

ECHANTILLONS

- Sérum ou plasma héparinisé[1]: Ne pas utiliser de sels d'ammonium ni de fluorure comme anticoagulants.
- Urine[1]: Diluer l'échantillon à 1/50 dans de l'au distillée; mélanger. Multiplier le résultat obtenu par 50 (facteur de dilution). Eviter le développement de bactéries, en réglant le pH < 4.

L'urée est stable 5 jours à 2-8ºC.

PROCEDURE

1. Conditions de test:
   Longueur d'ondes: ..... 580 nm
   Cuvette: ..... 1 cm d'éclairage
   Température: 37/15-25ºC
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
3. Pipetter dans une cuvette:

	Blanc	Étalon	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon (Remarque 1,3,6) (µL)	--	10	–
Echantillon (µL)	--	–	10

4. Mélanger et incuber 5 min à 37ºC ou 10 min à température ambiante.
5. Pipeter:

	Blanc	Étalon	Echantillon
R 2 (mL)	1,0	1,0	1,0

6. Mélanger et incuber 5 min. à 37ºC ou 10 min. À température ambiante.
7. Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes à 15-25ºC.

CALCULS

$$\frac{(A)\,\text{Échantillon} - (A)\,\text{Blanc}}{(A)\,\text{Étalon} \quad (A)\,\text{Blanc}} \times 50\ (\text{Étalon conc.}) = \text{mg/dL d'urée dans l'échantillon testé}$$

10 mg/L d'urée BUN divisé par 0,466 = 21 mg/L d'urée = 0,36 mmol/L d'urée[1].

Facteur de conversion: mg/dL x 0,1665 = mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE

Sérum: de 15 a 45 mg/dL (2,49-7,49 mmol/L)

Urine: de 20 a 35 gr/24 heures

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: *Depuis la limite de détection de* 0,3 mg/dL jusqu'à la *limite de linéarité* de 200 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (mg/dL)	40,0	139	40,0	142
SD	1,27	3,50	1,86	3,75
CV (%)	3,17	2,50	4,64	2,63

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00505 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r): 0,9941.

Equation de la Coubre de régression: y=0,9972x + 0,011.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Comme anticoagulants, il est conseillé d'utiliser de l'héparine. Ne jamais utiliser de sels d'ammonium ou de fluorure[1].

Différentes drogues ont été décrites ainsi que d'autres substances pouvant interférer dans la détermination de l'urée[4,5]

REMARQUES

1. UREA CAL: Etant donné la nature du produit, manipuler avec précaution. Peut être contaminé très facilement.
2. Le matériel utilisé et l'eau distillée ne doivent ni contenir d'ammonium, ni de sels[1].
3. Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques
4. Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
5. **SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

1. *Kaplan A. Urea. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1257-1260 and 437 and 418.*
2. *Tabacco A et al. Clin Chem 1979; 25: 336-337.*
3. *Fawcett J K et al. J Clin Path 1960; 13: 156-169.*
4. *Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.*
5. *Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.*
6. *Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.*
7. *Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.*

PRESENTACION

Ref. 1001331	Cont.	R1: 2 x 150 mL,R2: 2 x 150 mL, R3: 2 ➞ 150 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref. 1001329		R1: 5 x 50 mL,R2: 5 x 50 mL, R3: 5 ➞ 50 mL, CAL: 1 x 5 mL

SPINREACT,S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE CREATININE -J

Créatinine

Jaffé. Colorimétrique - cinétique

Détermination quantitative de créatinine
IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

Le test de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate sodium décrit par Jaffé.
La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer une grande partie des interférences connue pour la méthode.
L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé[1].

SIGNIFICATION CLINIQUE

La créatinine est le résultat de la dégradation de la créatine, composant des muscles et qui peut être transformée en ATP, source d'énergie pour les cellules.
La production de créatinine dépend de la modification de la masse musculaire. Elle varie peu et les niveaux sont généralement très stables.
Elle est éliminée par le rein. En cas d'insuffisance rénale progressive, il existe une rétention de sang dans l'urée, la créatine et l'acide urique.
Des niveaux élevés de créatinine sont un signe de pathologie rénale[1,2].
Le diagnostic clinique doit être réalisé en prenant compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1 Réactif picrique	Acide picrique	17,5 mmol/L
R 2 Réactif alcalinisant	Hydroxyde de sodium	0,29 mol/L
CREATININE CAL	Patron premier de détection de la créatinine	2 mg/dL

PRECAUTIONS

R1/ R2: H314-Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
CAL: H290- Peut être corrosif pour les métaux.
Suivez les conseils de prudence donnés en SDS et étiquette.

PREPARATION

Réactif de travail (RT): Mélanger des volumes égaux de réactif picrique R1 et de réactif alcalinisant R2.
Stabilité du réactif de travail: 15 jours à 2-8°C ou 7 jours à température ambiante (15-25°C).

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon, et s'ils sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.
Indices de détérioration des réactifs:
- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 492 nm ≥ 1,80.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 492 nm (490-510).
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS

- Sérum ou plasma héparinisé[1].
  Stabilité de la créatinine: 24 heures à 2-8°C.
- Urine (24 h): Diluer l'échantillon à 1/50 avec de l'eau distillée. Mélanger. Multiplier le résultat obtenu par 50 (facteur de dilution)
  Stabilité de la créatinine: 7 jours à 2-8°C.

PROCEDURE

1. Conditions de test:
   Longueur d'ondes: . . . . . 492 nm (490-510)
   Cuvette: . . . . . 1 cm d'éclairage
   Température: . . . . . 37°C / 15-25°C
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
3. Pipetter dans une cuvette(Remarque 3):

	Blanc	Étalon	Échantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon(Remarque 1,2,3) (µL)	--	100	--
Échantillon (µL)	--	--	100

4. Mélanger et activer le chronomètre.
5. Consulter l'absorbation (A_1) au bout de 30 secondes puis de 90 secondes (A_2) après voir ajouté l'échantillon de test.
6. Calculer: $\Delta A = A_2 - A_1$.

CÁLCULS

$$\frac{\Delta A \text{ Échantillon} - \Delta A \text{ Blanc}}{\Delta A \text{ Étalon} - \Delta A \text{ Blanc}} \times 2 \text{ (Conc. Étalon)} = \text{mg/dL de créatinine dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 88,4= µmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).
Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.
Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE[1]

Sérum plasma:

Hommes	0,7 - 1,4 mg/dL	≅ 61,8 - 123,7 µmol/L
Femmes	0,6 - 1,1 mg/dL	≅ 53,0 - 97,2 µmol/L

Orina: 15-25 mg/Kg/24 h

Hommes	10 - 20 mg/Kg/24 h
Femmes	8 - 18 mg/Kg/24 h

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la *limite de détection* de 0,000 mg/dL jusqu'à la *limite de linéarité* de 35 mg/dL.
Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.
Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Mesure (mg/dL)	0,92	3,43	0,96	3,50
SD	0,03	0,07	0,04	0,09
CV (%)	2,76	1,90	3,97	2,51

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,0407 ΔA/min.
Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).
Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:
Coefficient de corrélation $(r)^2$: 0,99584.
Equation de la Coubre de régression: y=0,953x + 0,075.
Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Hémoglobine (1 g/L), Bilirubine (55 mg/dL), interfèrent[1]. Lipides < 4 g/L n'interfèrent pas. Différente drogues ont été décrites ainsi que d'autres substances qui interfèrent dans la détermination de la créatinine[2,3].

REMARQUES

1. CREATININE CAL: Etant donné la nature du produit, il est conseillé de le manipuler avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé avec facilité.
2. Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques
3. Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
4. **SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.**

BIBLIOGRAPHIE

1. Murray R.L. Creatinine. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.
2. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
3. Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
4. Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
5. Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTATION

Ref: 1001110	Cont.	R1: 1 x 50 mL, R2: 1 x 50 mL, CAL: 1 x 2 mL
Ref: 1001111		R1: 1 x 150 mL, R2: 1 x 150 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001112		R1: 1 x 1000 mL, R2: 1 x 1000 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001113		R1: 2 x 250 mL, R2: 2 x 250 mL, CAL: 1 x 5 mL

SPINREACT,S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) ESPAGNE
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99 e-mail: spinreact@spinreact.com

SPINREACT

CE CRP-LATEX

PCR-Latex

Agglutination en porte

Détermination qualitative de protéine C-réactive (PCR)

IVD

Conserver à 2-8ºC.

PRINCIPE DE LA METHODE

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

SIGNIFICATION CLINIQUE

La protéine C-réactive est une protéine de phase aigue, présente dans le sérum de patients sains, et qui peut augmenter significativement dans la majorité des procédés infectieux bactériens et viraux, des tissus endommagés, d'inflammation et de néoplasies malignes. L'augmentation de la concentration de cette protéine a lieu quelques heures après l'inflammation et peut atteindre des niveaux de 300 mg/L en 12-24 heures.

PRECAUTIONS

Les composants d'origine humaine se sont révélés négatifs pour l'antigène HBs, HCV et pour l'anti-HIV (1/2). Toutefois, ils doivent être considérés avec précaution car ils sont très infectieux.

CALIBRAGE

La sensibilité du réactif de PCR-latex est standardisé au moyen du matériel de référence ERM-DA 474/IFCC.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la capsule, et si les capsules sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8ºC, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas congeler. La congélation des réactifs altère de manière irréversible leurs fonctionnalités.
Mélangez doucement les réactifs avant utilisation.
Indices de détérioration des réactifs: Présence de particules et turbidité.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Agitateur mécanique rotatif à vitesse réglable de 80-100 t.p.m.
- Agitateur Vortex.
- Pipettes de 50 µL.

ECHANTILLONS

Sérum frais. Stable 7 jours à 2-8ºC ou 3 mois à –20ºC.
Les échantillons à restes de fibrine doivent être centrifugés avant le test.
Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés ou lipémiques.

PROCEDURE

Méthode qualitative

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduit à températures basses.
2. Déposer 50 µL de l'échantillon (Remarque 1) à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle positif et négatif, sur cercles différentes d'une porte.
3. Mélanger le réactif PCR-latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Déposer une goutte (50 µL) à côté de chaque goutte précédente.
4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.
5. Situer la porte sur un agitateur rotatif à 80-100 t.p.m. et agiter durant 2 minutes. Trop de temps peut donner lieu à des résultats positifs erronés.

Méthode semi-quantitative

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
2. Our chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.

LECTURE ET INTERPRETATION

Examiner au microscope la présence ou l'absence d'agglutination, immédiatement après avoir retiré la porte de l'agitateur. La présence d'agglutination indique une concentration en PCR égale ou supérieure à 6 mg/L (remarques 2 et 3).
Dans la méthode semi quantitative, l'intitulé est défini comme la dilution principale qui donne un résultat positif.

CALCULS

La concentration moyenne de PCR dans l'échantillon du patient s'obtient en appliquant la formule suivante: 6 x intitulé de PCR = mg/L

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'utiliser le contrôle positif et négatif pour réguler la fonctionnalité du réactif de latex, et comme méthode de comparaison pour interpréter les résultats. Tout résultat autre que le résultat qui donne le contrôle négatif est considéré comme positif.

VALEURS DE REFERENCE

Jusqu'à 6 mg/L. Il est conseillé à chaque laboratoire de déterminer ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

1. **Sensibilité analytique:** 6 (5-10) mg/L, sous les conditions décrites pour le test.
2. **Effet prozone:** Aucun effet prozone n'est observé pour des valeurs jusqu'à 1600 UI/mL (Remarque 1).
3. **Sensibilité diagnostique:** 95,6%.
4. **Caractéristique diagnostique:** 96,2%.

INTERFERENCES

La bilirubine (20 mg/dL), l'hémoglobine (10 g/L) et les lipides (10 g/L) n'interfèrent pas. Les facteurs rhumatoïdes (100 UI/mL), interfèrent. D'autres substances peuvent interférer[7].

REMARQUES

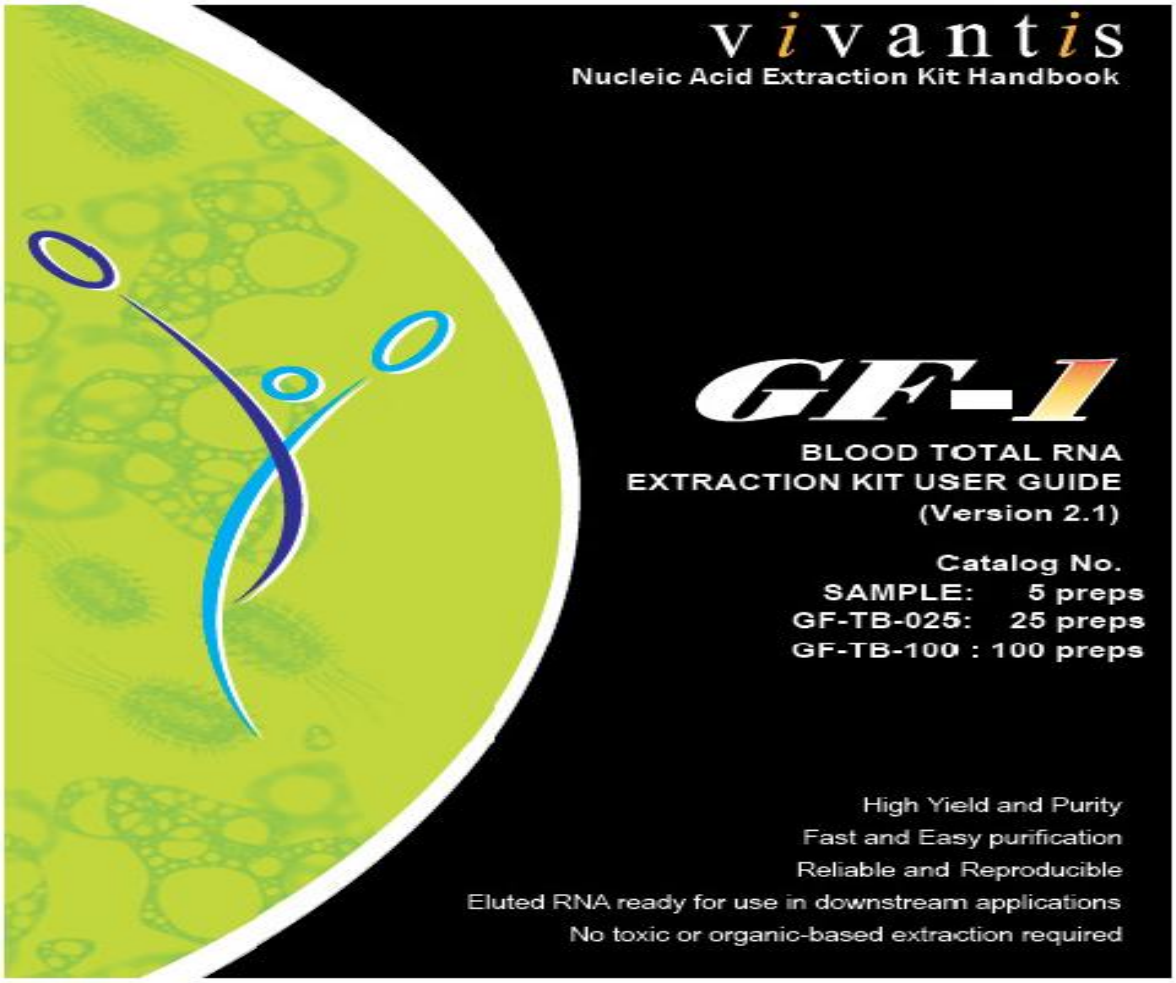
1. Une concentration très élevée en PCR dans l'échantillon du patient peut donner lieu à un résultat négatif erroné, étant donné l'effet prozone. Il est dans ce cas conseillé de recommencer le test, en utilisant un volume de 20 µL.
2. L'intensité de l'agglutination n'indique pas la concentration de PCR dans les échantillons testés.
3. Le diagnostique clinique ne soit pas se baser que sur un test, mais doit prendre un compte les données cliniques du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lars-Olof Hanson et al. Current Opinion in Infectious diseases 1997; 10: 196-201.
2. M.M. Pepys. The Lancet 1981; March 21: 653-656.
3. Chetana Vaishnavi. Immunology and Infectious Diseases 1996; 6: 139-144.
4. Yoshitsugy Hokama et al. Journal of Clinical Laboratory Status 1987; 1: 15-27.
5. Yamamoto S et al. Veterinary Immunology and Immunopathology 1993; 36: 257-264.
6. Charles Wadsworth et al. Clinica Chimica Acta; 1984: 138: 309-318.
7. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory test, 4th ed. AACC Press, 1995.

PRÉSENTATION

Ref.: 23113	Cont.	: 1 x 5 mL PCR-Latex
Ref.: 23114		: 1 x 1 mL Control +



Introduction

The **GF-1 Blood Total RNA Extraction Kit** is designed for the isolation of total RNA (longer than 200 bases) from up to 1ml fresh or frozen anti-coagulated whole blood. Samples are lysed in the presence of a specially formulated buffer which inactivates cellular RNases. Meanwhile, fragments of DNA are simply removed by applying the sample into a specially designed homogenization column followed by DNase I treatment. Optimized buffer and ethanol are added to provide selective binding of RNA onto the column matrix while contaminants are efficiently washed away. High-quality RNA is then eluted in RNase-free water. Isolated RNA is ready for use in downstream applications such as dephosphorylation, blotting, cDNA synthesis, etc.

Kit components

Product Catalog No.	5 Preps SAMPLE	25 Preps GF-TB-025	100 preps GF-TB-100
Components			
Homogenization Columns	5	25	100
RNA Binding Columns	5	25	100
Collection tubes	10	50	200
Buffer BR*	2ml	10ml	40ml
Inhibitor Removal Buffer*	1.5ml	8ml	30ml
Wash Buffer*	3ml	15ml	2x30ml
Proteinase K*	0.11ml	0.55ml	2x1.05ml
DNase I*	0.04ml	0.2ml	0.8ml
Digestion Buffer	0.35ml	2ml	8ml
Digestion Enhancer	0.04ml	0.2ml	0.8ml
RNase-free Water	1.ml	10ml	30ml
Handbook	1	1	1

* Please refer to **Reconstitution of Solutions** and **Storage and Stability**.

The **GF-1 Blood Total RNA Extraction Kit** is available as 25 purifications per kit.
The reagents and materials provided with the kit are for research purposes only.

Additional Materials to be Supplied by User
80% Ethanol
Absolute Ethanol (>95%)
β-mercaptoethanol

Reconstitution of Solutions
The bottles labeled **Inhibitor Removal Buffer** and **Wash Buffer** contain concentrated buffer which must be diluted with absolute ethanol (>95%) before use.

For **SAMPLE (5 preps)**,
Add **1.5ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Inhibitor Removal Buffer**.
Add **7ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer**.

For **GF-TB-025 (25 preps)**,
Add **8ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Inhibitor Removal Buffer**.
Add **35ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer**.

For **GF-TB-100 (100 preps)**
Add **30ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Inhibitor Removal Buffer.**
Add **70ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffe**r.
Add **70ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer** only prior to use.

DNase I is sensitive to physical denaturation. **DO NOT VORTEX**. Mix gently by inverting the tube. Prepare **DNase I** in 7ml aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles. Store at -20°C.

Store **Inhibitor Removal Buffer** and **Wash Buffer** at room temperature with bottle capped tight after use.

Storage and Stability
Store all solutions (EXCEPT **DNase I** and **Proteinase K**) at 20°C-30°C.
Store **DNase I** and **Proteinase K** at -20°C.
Buffer BR is stable for 1 month after addition of β-mercaptoethanol (prepare as needed).Kit components are guaranteed to be stable for 18 months from the date of manufacture. **Buffer BR** and **Inhibitor Removal Buffer** may exhibit salt precipitation due to cold temperature. If this occurs, simply warm the bottle at 55°C -65°C with occasional mixing until completely dissolved.

Chemical Hazard
Buffer BR and **Inhibitor Removal Buffer** contain guanidine salts which can be harmful when in contact with skin or swallowed. Always wear gloves and practice standard safety precautions. Do NOT disinfect guanidine or extraction waste in solutions containing bleach or any form of acid. To clean any items contaminated with the reagent, simply soak in detergent and water to remove all traces of guanidine before cleaning with bleach or acidic solutions.

Procedures

Reminders

- All steps are to be carried out at room temperature unless otherwise stated.
- Do not exceed 1ml of blood sample to prevent reduction in yield and purity.
- Be certain not to introduce any RNases during the whole purification process. Wear gloves at all times.
- Pre-set waterbath to 65°C.
- Add 10µl of β-mercaptoethanol into 1ml of **Buffer BR** before use. **Buffer BR** is stable for 1 month upon addition of β-mercaptoethanol.
- For each purification, prepare the **DNase I Digestion Mix** as follows (prepare as needed):

DNase I	**7µl**
Digestion Buffer	**56µl**
Digestion Enhancer	**7µl**

Mix the **DNase I Digestion Mix** by gentle pipetting (**DO NOT VORTEX**). Store the **DNase I Digestion Mix** on ice while performing the initial steps of RNA extraction.

1. Blood lysis

Add 400µl of blood sample into a clean microcentrifuge tube. Add 300µl of **Buffer BR** to the blood sample and mix thoroughly by pulse-vortexing. Add 180µl of **RNase-free Water**. Add 20µl of **Proteinase K** and mix immediately. Incubate at 65°C for 10 min.

Ensure that β-mercaptoethanol is added into Buffer BR before use. Blood samples may vary in the number of leukocytes depending on the individual, age, health status of donor and storage time. Processing too many cells may lead to overloading of the glass filter membrane. Therefore, ensure that there are not more than $5x10^6$ leukocytes in the samples. If sample volume is less than 400µl, add the same amount of Buffer BR but adjust the total volume to 880µl with RNase-free Water. If sample volume is more than 400µl, adjust the volume of Buffer BR and RNase-free water proportionally.

2. Separation from cell debris

Centrifuge the sample at maximum speed for 3 min.

3. Loading to Homogenization Column

Transfer ~650µl of the lysate into a **Homogenization Column** assembled in a collection tube. Centrifuge at maximum speed for 2 min. Save the flow-through onto a clean 1.5ml microcentrifuge tube. Repeat for the remaining lysate from step 2.

4. Addition of ethanol

Add 0.5 volumes of 80% ethanol to the flow-through. Mix thoroughly by pipetting.

5. Loading to RNA Binding Column

Transfer the sample (max. 650µl), including any precipitate into a **RNA Binding Column** assembled in a collection tube. Centrifuge at 10,000 x *g* for 1 min. Discard flow-through.

6. Column washing 1

Add 500µl of **Wash Buffer** and centrifuge at maximum speed for 1 min. Discard flow-through.
Ensure that ethanol has been added into Wash Buffer before use (refer to Reconstitution of Solutions).

7. DNase I digestion

Pipette 70µl of **DNase I Digestion Mix** into **RNA Binding Column** and incubate at room temperature for 15 min.
Some samples may have high genomic DNA content. Prolong the incubation time (to be determined empirically) if necessary.

8. Inhibitor removal

Add 500µl of **Inhibitor Removal Buffer** and centrifuge at maximum speed for 1 min. Discard flow-through.
(Ensure that ethanol has been added into Inhibitor Removal Buffer before use (refer to Reconstitution of Solutions).

9. Column washing 2

Add 500µl of **Wash Buffer** and centrifuge at 10,000 x *g* for 1 min. Discard flow-through. Wash column again with 500µl of **Wash Buffer** and centrifuge at 10,000 x *g* for 1 min. Discard flow through.
Ensure that ethanol has been added into Wash Buffer before use (refer to Reconstitution of Solutions).

10. Column drying

Centrifuge the column at 10,000 x *g* for 1 min to remove traces of buffer.
It is essential to remove traces of ethanol as it will inhibit downstream applications.

11. RNA elution

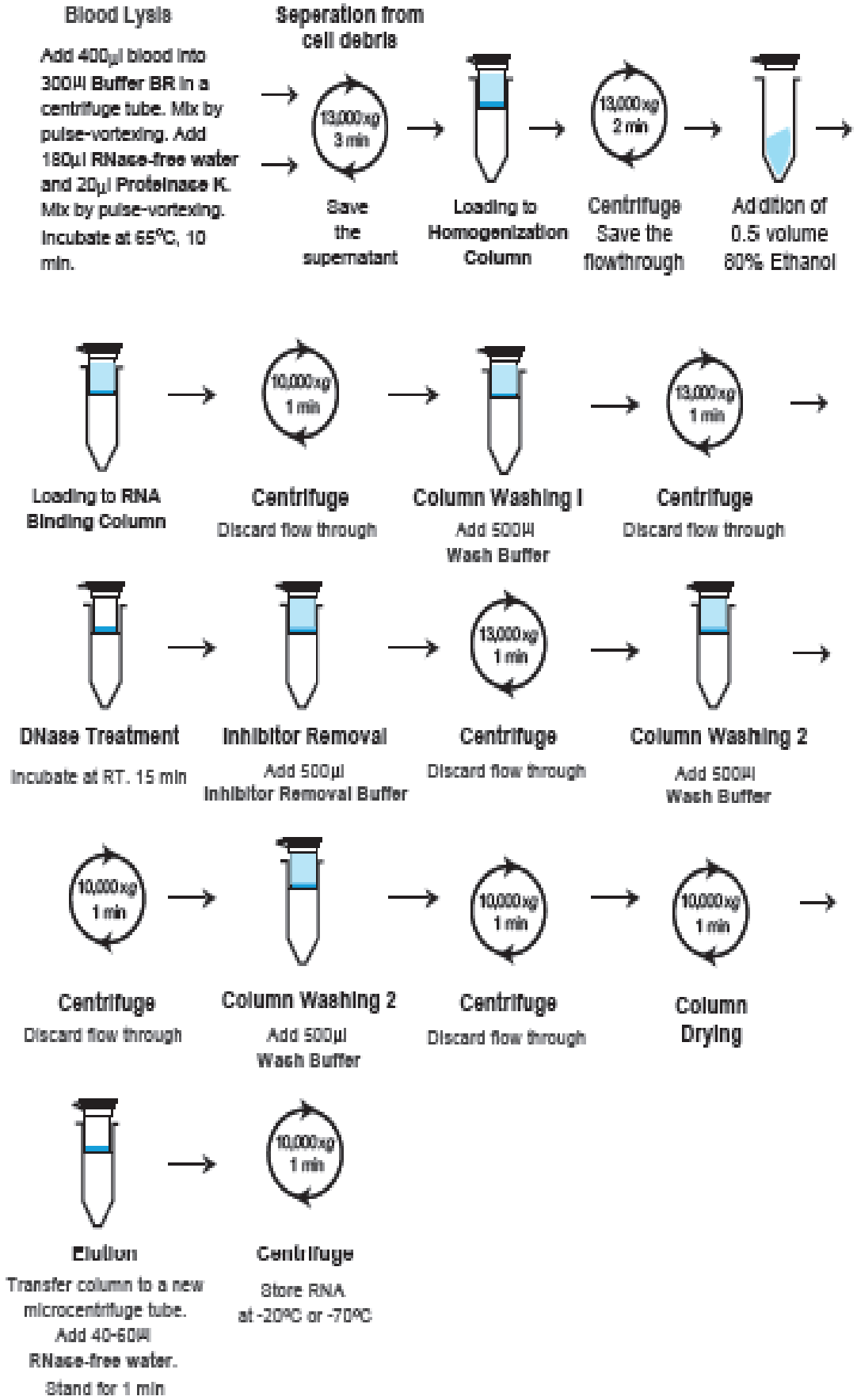
Place the column into a clean microcentrifuge tube. Add 40-60µl of **RNase-free Water** directly onto the membrane and stand for 1 min. Centrifuge at 10,000 x g for 1 min.
Store RNA at -20°C or -80°C.
Ensure that RNase-free Water is dispensed directly onto the center of the membrane for complete.

Troubleshooting

Please note that by not adhering to the recommended protocols, unsatisfactory results related to yield and quality of DNA may occur. If problems arise, please refer to the following:

Problem	Possibility	Suggestions
Homogenization Column Clogged	*Too much starting material*	*Reduce amount of starting material in the subsequent purification.*
	Lysate is too viscous	*Users may dilute homogenate with additional lysis buffer.*
Low RNA yield	*80% ethanol is not added prior loading onto* **RNA Binding Column**	*Repeat purification with new sample.*
	80% ethanol is prepared wrongly	*Repeat purification with new sample.*
	Inhibitor Removal Buffer *and* **Wash Buffer** *are reconstituted wrongly*	*Please refer to "Reconstitution of Solutions". Repeat purification with new sample.*
RNA degradation/ smearing	*Samples not properly stored*	*Fresh blood sample should be stored at 4°C and processed within a few hours of collection.* *If not processed immediately, store the sample at -70ºC*
	Inappropriate handling	*Frozen blood sample should be thawed on ice.* *Use disposable plasticware and plastic tips.*

Problem	Possibility	Suggestions
		Ensure that the purification is performed in an RNase-free environment.
		Wear gloves at all times.
Genomic DNA contamination	*80% ethanol is not added prior loading onto* **RNA Binding Column**	*Repeat purification with new sample.*
	80% ethanol is prepared wrongly	*Repeat purification with new sample.*
	Lysate is not passed through **Homogenization Column** *prior loading onto* **RNA Binding Column**	*Repeat purification with new sample.*
	DNase I *digestion is not performed properly.*	*Please refer to preparation of* ***DNase 1 Digestion Mix*** *and pipette the* ***DNase 1 Digestion Mix*** *directly onto the membrane.*
Poor performance of eluted RNA in downstream applications	*Eluted RNA contains traces of ethanol*	*Ensure that the column is spun dried prior to elution.*
	RNA degraded	*Please refer to problem "RNA degradation/ smearing".*



Contact : info@vivantechnologies.com

SOLIS BIODYNE

Data Sheet

HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Supermix, 5x

Cat. No.	Pack Size	20 µl rxn
08-36-0000S	0.2 ml	50
08-36-00001	1 ml	250
08-36-00001-5	5 x 1 ml	1250
08-36-00001-10	10 x 1 ml	2500
08-36-00020	20 ml	5000

For *in vitro* use only

Description:
HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Supermix is a 5x-concentrated ready-to-use solution for real time quantitative PCR assays, incorporating EvaGreen® dye. It comprises all the components necessary, excluding the template and primers, to perform highly sensitive qPCR.
HOT FIREPol® DNA Polymerase is activated by a 12 min incubation step at 95°C. The hot-start mechanism prevents the extension of non-specifically annealed primers and primer-dimers formed at low temperatures during qPCR setup.

Applications:
- Detection and quantification of DNA and cDNA targets
- Profiling gene expression
- Microbial detection
- Viral load determination

Mix Composition:
- **HOT FIREPol® DNA Polymerase**
- **Optimized buffer**
- **12.5 mM $MgCl_2$**
  1x PCR solution – 2.5 mM $MgCl_2$
- **dNTPs, including dUTP**
  The mix allows UNG treatment to prevent carryover contamination from previous PCR runs.
  IMPORTANT: UNG is not included in the HOT FIREPol® EvaGreen® Supermix and should be purchased separately.
- **EvaGreen® dye***
- **Internal reference based on ROX dye****
- **GC-enhancer**
- **Blue visualisation dye**

Shipping and Storage conditions:
Routine storage: -18ºC to -28ºC
Shipping and temporary storage for up to 1 month at room temperature has no detrimental effects on the quality of the product.

Manufactured by Solis BioDyne in compliance with the ISO 9001 and ISO 13485 certified Quality Management System.

FOR RESEARCH USE ONLY. NOT FOR USE IN DIAGNOSTIC PROCEDURES.

Benefits:
- Highly specific and reproducible real time PCR
- Superior performance with GC-rich templates
- Blue visualisation dye for easy pipetting
- Excellent efficiency in case of low copy number targets
- UNG treatment capability due to dNTP blend of dUTP/dTTP
- Reaction set-up at room temperature
- Wide instrument compatibility independent of ROX requirement (except capillary)***.

Recommended qPCR reaction mix:

Component	Volume	Final conc.
HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Supermix (5x)	4 µl	1x
Forward primer (10 µM)	0.2–0.4 µl	100–200 nM
Reverse primer (10 µM)	0.2–0.4 µl	100–200 nM
OPTIONAL: UNG[1] (Uracil-N-glycosylase)	Variable	Variable[1]
DNA template	Variable	Variable[2]
H_2O PCR grade	up to 20 µl	
Total	**20 µl**	

[1] Please add UNG according to manufacturer's specification.

[2] Conc. of cDNA 0.1 pg/µl–10 ng/µl; gDNA 10 pg/µl–4 ng/µl

Recommended qPCR cycling protocol:

Cycle step	Temp.	Time	Cycles
OPTIONAL: UNG treatment[3]	Variable[3]	Variable[3]	1
Initial activation[4]	**95°C**	**12 min**	1
Denaturation	95°C	15 s	40
Annealing[5]	60°–65°C	20–30 s[6]	
Extension	72°C	20–30 s[6]	

[3] **OPTIONAL!** Add UNG treatment step ONLY if UNG enzyme is added in the reaction mix for carryover contamination removal. Use UNG according to manufacturer's specification.

[4] To activate the polymerase, include an incubation step **at 95°C for 12 minutes** at the beginning of the qPCR cycle.

[5] The annealing temperature (Ta) depends on the melting temperature (Tm) of the primers. A Ta that is about 2 to 5°C lower than the Tm of the primers is generally suitable. Performing temperature gradient is recommended.

[6] Use 20 sec for annealing and extension for templates shorter than 150 bp. For templates longer than 150 bp, the annealing and extension time may be increased to 30 sec.

Solis BioDyne
Teaduspargi 9, 50411 Tartu, Estonia, tel: +372 740 9960, fax: +372 740 2079, e-mail: info@solisbiodyne.com, www.solisbiodyne.com

***EvaGreen® Dye:**
EvaGreen® is a DNA-binding dye with many features that make it a superior alternative to SYBR® Green I for qPCR. Apart from having similar spectra, EvaGreen® has three important features that set it apart from SYBR® Green I: EvaGreen® has much less PCR inhibition, is an extremely stable dye and has been shown to be non-mutagenic and non-cytotoxic. EvaGreen® is compatible with all common real-time PCR cyclers – simply select the standard settings for SYBR® Green or FAM.

******Internal reference based on ROX dye is used to normalize the fluorescent reporter signal generated in qPCR. The product is compatible with low ROX system requirements

*****IMPORTANT UPDATE!**
HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Supermix is **not compatible with high ROX cyclers** such as Applied BioSystems® StepOne™ or StepOnePlus™.

With systems that require high ROX levels for signal normalization, we recommend using HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Mix Plus (ROX), Cat. No. 08-24-00001

Safety warnings and precautions:
This product and its components should be handled only by persons trained in laboratory techniques. It is advisable to wear suitable protective clothing, such as laboratory overalls, gloves and safety glasses. Care should be taken to avoid contact with skin or eyes. In case of contact with skin or eyes, wash immediately with water. Refer to Safety Data Sheet for more information.

Technical support:
Contact your sales representative for any questions or send an email to support@solisbiodyne.com

Online chat is available at www.solisbiodyne.com

DS-08-36 v3
Revised 12.04.2022

Permitted Use: This product is supplied for research use only (the **Permitted Use**). If the customer wishes to use the product for any purpose other than the Permitted Use, including (without limitation) resale or alteration, the customer should obtain the appropriate licence from Solis Biodyne. Some applications of this product may require a license/licenses from one or more third parties which are not provided by the purchase of this product. Users should obtain the licence if required. Covered by the patent EP2501716, made by the methods of US Patent No 9,321,999.

Trademark information: FIREPol® is an EU registered trademark of Solis BioDyne OÜ.

EvaGreen® is a registered trademark of BIOTIUM, INC.The purchase of this product conveys to the buyer the non-transferable right to use the purchased amount of the product and components of the product in research conducted by the buyer, where such research does not include testing, analysis or screening services for any third party in return for compensation on a per test basis. The buyer cannot sell or otherwise transfer (a) this product (b) its components or (c) materials made using this product or its components to a third party or otherwise use this product or its components or materials made using this product or its components for Commercial Purposes.

Warranty and Disclaimer: This product shall comply with its relevant specification and be fit for its stated purpose, but Solis BioDyne gives no other warranty and makes no representation as to description or quality. Any such warranty or representation is excluded, to the fullest extent permitted by law. In particular, but without limiting the foregoing, Solis BioDyne shall not be liable for the failure of the product to comply with its relevant specification where such failure arises as a result of: (i) customer negligence or because the customer failed to follow any of the applicable technical data or safety sheets, standard user materials, use guidelines or any other information provided by Solis BioDyne as to the storage, transportation, handling, use or maintenance of the products or other good practice regarding the same, or (ii) the customer altering the products in any way without the prior written consent from Solis BioDyne, or (iii) the products differing from the relevant specification as a result of changes made to ensure their compliance with applicable statutory or regulatory requirements.

Nothing shall limit or exclude Solis BioDyne's liability for death or personal injury caused by its negligence, fraud or fraudulent misrepresentation or any matter in respect of which it would be unlawful for Solis BioDyne to exclude or restrict liability. Without limiting the foregoing, Solis BioDyne shall under no circumstances whatever be liable to the customer, whether in contract, tort (including negligence), breach of statutory duty, or otherwise, for any loss of profit, or any indirect or consequential loss arising under or in connection with the products and Solis BioDyne's total liability to the customer in respect of all other losses arising under or in connection with the product, whether in contract, tort (including negligence), breach of statutory duty, or otherwise, shall in no circumstances exceed the price of the products supplied in respect of which the liability has arisen.

Résumé

Contexte: Les complications liées au diabète de type 1 (DT1) est le résultat de la maladie elle-même et sont associées aux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires y compris l'hypertension artérielle, l'obésité, la sédentarité, le tabagisme, l'alcoolisme, et la dyslipidémie. Parmi les complications possibles chez le diabétique, il existe les atteintes vasculaires qui se manifestent sous forme des lésions athérosclérotiques. En effet, il a été démontré que l'athérosclérose peut se développer à partir des troubles métaboliques associées aux réactions inflammatoires chroniques.

Objectifs: L'objectif de notre étude consistait, à la fois d'examiner l'association entre l'inflammation athérosclérotique et les différentes complications diabétiques (acidocétose diabètique, dysthyroidie, neuropathie, néphropathie, rétinopathie), en introduisant certains facteurs métaboliques et athérogéniques (ratios lipidiques) chez les patients diabétiques de type 1, et d'évaluer les paramètres de mode de vie, ainsi que les paramètres glucidiques, lipidiques et inflammatoires tels que, la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive et le taux d'expression d'ARNm de la cytokine pro-inflammatoire l'IL-6, afin de montrer d'une part, le rôle principal de ces paramètres dans la prédiction des complications liées à l'athérosclérose et pour mettre en évidence d'autre part, si ces paramètres sont associées entre eux. Durant la partie expérimentale, deux groupes de patients diabétiques de type 1 ont été comparés; les sujets avec un profil athérogène et profil non-athérogène.

Patients et Méthodes: Notre étude a eu lieu dans la ville de Sidi-Bel-Abbès (situées dans la région du Nord-Ouest d'Algérie). Elle comprit deux parties, la première est basée sur une enquête épidémiologique observationnelle de type transversale rétrospective durant 10 ans (de Janvier 2009 à Décembre 2019), 543 patients diabétique de type 1 (55,60% hommes et 44,40% femmes), âgés de 35,81±12,34 ans et répartis en six études épidémiologiques ; étude 1 (n=351), étude 2 (n=190), étude 3 (n=255), étude 4 (n=167), étude 5 (n=293), étude 6 (n=223). La deuxième est basée sur une enquête épidémiologique expérimentale prospective durant 7 mois (de Octobre 2021 à Avril 2022), 143 patients (44,06% hommes et 55,94% femmes), âgés de 29,13±10,57 ans et répartis en deux groupes ; patients diabétiques de type 1 avec un profil athérogène (n=65), et les diabétiques de type 1 avec un profil non-athérogène (n=78). Les paramètres anthropométriques et orthostatiques ont été mesurés. La glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), les lipides plasmatiques (cholestérol total "CT", HDL-cholestérol "HDL-c", LDL-cholestérol "LDL-c", triglycérides "TG" et apolipoprotéines "Apo-AI et Apo-B»), l'urée, et la créatinine ont été évalués. Pour le recueil des données, nous avons utilisé un questionnaire structuré afin d'obtenir les informations nécessaires concernant l'identification des patients, leurs habitudes générales et les renseignements sur le diabète, en outre, chaque patient a subi un prélèvement sanguin au moment de l'étude. Les données ont été analysées par le biais du logiciel SPSS.

Résultats: 543 patients diabétiques de type 1 ont été enregistré dans la première partie avec une durée de diabète de 18,54±9,61 ans et un sex ratio H/F de 1,25. Cette partie a été répartie en six études ; la première a inclus 351 patients (155 patients atteints de cétose diabétique inaugurale et 196 patients atteints de cétose diabétique) avec une moyenne d'âge de 25,77±8,65 ans, une durée du diabète de 5,92±7,57 ans, une légère prédominance masculine de 50,43% et un sex-ratio de 1,01 ; la deuxième a noté 190 patients (73 patients avec TSH sérique < 2,5 µUI/mL et 117 patients avec TSH sérique ≥ 2,5 µUI/mL) avec une moyenne d'âge de 29,25±11,39 ans, une durée du diabète de 12,20±8,45 ans, une légère prédominance féminine de 50,50% et un sex-ratio H/F de 0,98 ; la troisième a compris 255 patients (102 patients avec des ulcération du pied diabétique et 153 patients sans ulcération du pied diabétique) avec une moyenne d'âge de 28,64±10,92 ans, une durée du diabète de 10,40±9,25 ans, une prédominance masculine de 54,50% et un sex-ratio H/F de 1,19 ; la quatrième a englobé 167 patients (101 patients normoalbuminurie et 66 patients atteints de microalbuminurie) avec une moyenne d'âge de 29,55±11,36 ans, une durée du diabète de 12,73±8,14 ans, une légère prédominance masculine de 52,10% et un sex-ratio H/F de 1,09 ; la cinquième a souligné 293 patients (199 patients sans rétinopathie diabétique et 94 patients avec rétinopathie diabétique) avec une moyenne d'âge de 28,26±10,52 ans, une durée du diabète de 10,15±9,06 ans, une légère prédominance masculine de 52,60% et un sex-ratio H/F de 1,10; la sixième a comporté 223 patients (138 patients avec un indice de pression systolique Cheville/Bras (ICB) normal et 85 patients atteints d'un durcissement artériel) avec une moyenne d'âge de 30,70±9,69 ans, une durée du diabète de 11,13±8,95 ans, une légère prédominance féminine de 51,60% et un sex-ratio H/F de 0,93. La deuxième partie a enregistré 143 patients diabétiques de type 1 avec une durée du diabète de 16.40±10.33 ans, et un sex-ratio de 0,78. Cette étude a démontré que le profil athérogène avait un effet significatif sur l'âge (p<0,049), le poids (p<0,050), l'IMC (p<0,031), la PAS (p<0,033), et la PAD (p<0,005) entre les deux groupes d'étude. Le tabagisme (21,50% des patients avec un profil athérogène ; p<0,017) et l'alcoolisme chronique (12,30% des patients avec un profil athérogène ; p<0,005) étaient parmi les facteurs de risque principaux rapportés dans notre étude. Les résultats des paramètres biochimiques ont révélé des valeurs significativement élevés de glucose (p<0,016), d'HbA1c (p<0,001), et du profil lipidique (Apo-A1, Apo-B, CT, LDL-c, HDL-c, TG ; p<10^{-3}) chez les patients avec un profil athérogène par rapport aux ceux avec un profil non-athérogène. L'évaluation des ratios lipidiques a dévoilé des taux significativement élevés de CT/HDL-c (p<10^{-3}), de LDL-c/HDL-c (p<10^{-3}), de TG/HDL-c (p<10^{-3}), d'Apo-B/Apo-A1 (p<10^{-3}), et d'Apo-A1/HDL-c (p<0,032) chez le groupe avec un profil athérogène par rapport au celui avec un profil non-athérogène. La comparaison des ratios lipidiques (en utilisant la régression logistique binaire) selon le profil athérogène a signalé des différences significatives des quartiles de CT/HDL-c (p<10^{-3}), de LDL-c/HDL-c (p<10^{-3}), de TG/HDL-c (p<10^{-3}), et d'Apo-B/Apo-A1 (p<0,01) entre les deux groupes. L'analyse du potentiel des ratios lipidiques afin de prédire le risque d'athérosclérose (en utilisant la courbe ROC) selon le profil athérogène a indiqué que le LDL-c/HDL-$c_{(AUC)}$ = 0,999 était un ratio très significatif et efficace pour prédire le risque d'athérosclérose avec une sensibilité à 99,7%, spécificité à 99,1%, VPP à 99,8%, et VPN à 99,5%. Les résultats des paramètres inflammatoires ont montré des valeurs significativement élevés de la VS (p<0,009), de la CRP (p<0,002), et de l'IL-6 (p<10^{-3}) chez les patients avec un profil athérogène par rapport aux ceux avec un profil non-athérogène. L'analyse du potentiel des biomarqueurs inflammatoires afin de prédire le risque d'athérosclérose (en utilisant la courbe ROC) selon le profil athérogène a illustré que l'IL-$6_{(AUC)}$ = 0,999 était un biomarqueur très significatif et robuste pour prédire le risque d'athérosclérose avec une sensibilité à 99,8%, spécificité à 99,9%, VPP à 99,8%, et VPN à 99,5%. L'analyse des corrélations entre les biomarqueurs inflammatoires et les ratios lipidiques (selon la corrélation de Pearson) a démontré des corrélations positivement significatives pour la VS [CT/HDL-c (r=0,391 ; p=0,032)], la CRP [CT/HDL-c (r=0,539 ; p=0,002), LDL-c/HDL-c (r=0,466 ; p=0,009), TG/HDL-c (r=0,487 ; p=0,006)], et l'IL-6 [TG/HDL-c (r=0,524 ; p=0,031)].

Conclusion: La prise en charge thérapeutique appropriée des complications liées au DT1 est nécessaire, principalement s'il s'agit de l'athérosclérose. De plus, le maintien d'un profil lipidique ainsi qu'inflammatoire bien équilibré exige un contrôle routinier des facteurs métaboliques suivi d'un mode de vie sain afin de diminuer le risque cardiovasculaire et de prévenir les complications associées au DT1.

Mots-clés: Diabète de type 1, facteurs métaboliques, l'inflammation athérosclérotique, ratios lipidiques, risque cardiovasculaire.