



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية والخلوية والبيولوجيا الجزيئية .

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER

Domaine : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : ANALYSE PROTÉOMIQUE ET SANTÉ

**INTITULÉ :**

*Intérêt de dosage de CRPus comme marqueur de  
l'inflammation et de risque cardiovasculaire chez les  
diabétiques*

**PRÉSENTE PAR :**

GAMACHE Asma

BENLABED Besma

**SOUTENU LE :**

29 / 06 /2016

**JURY D'ÉVALUATION :**

Président du jury : *KHEDARA A. MCA* - UFM Constantine.

Rapporteur : *NOUADRI T. MCA* - UFM Constantine.

Co-encadreur : *GUETTARI C. CHEF DE SERVICE* - Médecine Interne (HMRUC).

Examinatrice : *BENNAMOUN L. MAA* - UFM Constantine.

*Année universitaire  
2015 – 2016.*

## REMERCIEMENT

*Toute chose, nous tenant à remercier Dieu le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.*

*A notre maître et directeur de thèse,*

*Docteur NOUADRI T. (MCA Université frères Mentouri Constantine)*

*Cher maître, Nous sommes très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours reçus. Vos conseils et la clarté de vos enseignements font de vous un maître respectable. Veuillez croire cher maître, en l'expression de notre profonde gratitude*

*A notre maître et président du jury,*

*Professeur : KHEDARA A (MCA Université frères Mentouri Constantine)*

*Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury. Nous avons pu apprécier la qualité de vos enseignements et vos qualités intellectuelles font de vous un maître exemplaire. Veuillez accepter cher maître toute notre reconnaissance.*

*A notre maître et examinatrice,*

*Madame BENNAMOUN L. ;( MAA université frères Mentouri Constantine)*

*Cher maître, nous avons été très séduits par votre amabilité, votre gentillesse. Vos qualités intellectuelles et vos capacités pédagogiques sûres font de vous un modèle de maître souhaité par tout étudiant. En témoignage de notre reconnaissance infinie, nous vous prions cher maître, d'accepter l'expression de notre gratitude.*

*A notre maître et codirecteur de thèse,*

*Docteur GUEFFARJ CHAWKJ. (Chef de service de médecine interne de HMRC)*

*Cher maître, nous vous remercions pour la confiance que vous nous faites en nous confiant ce travail.*

*Nous avons pu apprécier pendant cette période dans votre service, vos conseils, votre simplicité, votre modestie surmontée d'un bon sens élevé de sociabilité, cher maître, en cet instant solennel, nous vous prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nos remerciements chaleureusement tous les membres : du laboratoire central de biochimie au HMRC et du service de médecine interne du l'hôpital militaire de Constantine (HMRC) pour leurs aides appréciables, pour les inoubliables bons moments et l'ambiance qui a été le bon compagnon de route au cours de la réalisation de ce travail.*

# DEDECACES

*JE DÉDIE CE MODESTE TRAVAIL .....*

À ma très chère mère : **MIHOUB FATMA**, la plus belle chose dans ma vie,  
Aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu  
mérité pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donnait depuis ma  
naissance.

Je prie Dieu d'avoir pitié et entrez les Jardins du Paradis Haut  
- Secrétaire, Lord Alim-

Pour mon père, **NASSRE DDINE**, pour sa patience, sa confiance. out Puissant  
pour qu'il le prête une longue vie, gorgée de santé et de prospérité. Que je  
prie Dieu de vous protéger et vous protège et vous fait un phare sur nos têtes.

Pour sa femme **BENDJAMAE SAMIA**, qui me soutenir et se tenait à côté de  
moi.

Pour mes chers frères : **ABD HAMID** et sa femme **HADJER, WALID** et sa  
femme **HADJER, NABIL, YOUCEF** et **RAID**.

Pour mes chères Sœurs : **MAROUA** et **WIAM**.

Pour mes chères Grand Père et Grande Mère : **CHARIF** et **ZAKIA** et ma  
tente: **HADA**.

Pour mes proches amies : **HALIMA** : qui m'a aidé de continuer et ne pas  
désespérer , **CHAIMA, SAIDA** et **ASSIA**.

A mon binôme **ASMA**.

Et à toute ma famille **MIHOUB** et **BENLABED**.

**BESMA**

# DEDECACES

*JE DÉDIE CE MODESTE TRAVAIL À*

*Ma très chère et douce mère **OUAHBI FADILA.***

*Mon très cher père **BRAHIM.***

*Pour lesquels je prie ALLAH Tout Puissant pour qu'Il  
leur prête une longue vie, gorgée de santé et de  
prospérité.*

*Pour mon chère frère: **AYMEN.***

*Pour mes Chères sœurs: **SELMA, SARAH, HASNA,  
NEDJLA, CHOUROUK, ROKIA** et ses fils  
**MOHAMED LOUAY** et **ADEM.***

*Pour mes chères grandes mères : **BOUKAOUDE  
NOUARA** et **MASOUDA.***

*Pour mes très chères amies: **ROUMAISSA, CHAHRA,  
SAIDA ET CHAIMA.***

*A mon binôme **BESMA.***

*A toute la promotion du Master 2 Analyse Protéomique  
et Santé*

***2015-2016.***

ASMA

## **SOMMAIRE**

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction .....	01

### **PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

#### **Chapitre 01 : Diabète et facteur de risque cardiovasculaire**

<b>1-Classification du diabète .....</b>	<b>02</b>
1-1- Diabète type 1.....	02
1-2- Diabète de type 2 .....	03
<b>2 - Complications du diabète .....</b>	<b>04</b>
2-1- Complications métaboliques aiguës .....	04
2-2- Complications chroniques du diabète .....	05
2-2-1- Les complications microangiopathiques .....	05
2-2-2- Les complications macroangiopathiques .....	07
2-3-Cas particulier du Pied diabétique .....	08
<b>3- Facteur de risque cardiovasculaire chez le diabétique .....</b>	<b>09</b>
3-1- Facteurs de risque non modifiables .....	09
3-2- Facteurs de risque modifiables .....	10
3-3- Nouveaux marqueurs de risque cardiovasculaire .....	12

#### **Chapitre 02 :L'athérosclérose**

<b>1-Définition de l'athérosclérose .....</b>	<b>13</b>
<b>2-Description anatomopathologique de l'athérosclérose .....</b>	<b>13</b>
<b>3- Principales étapes à l'origine de la formation des plaques .....</b>	<b>14</b>
<b>4-Evolution de la plaque d'athérosclérose.....</b>	<b>18</b>

#### **Chapitre 03 :L'inflammation**

<b>1-Définition de l'inflammation .....</b>	<b>21</b>
<b>2-Les étapes de la réaction inflammatoire aigue.....</b>	<b>21</b>
<b>3-Les médiateurs de l'inflammation.....</b>	<b>22</b>
3-1-Cytokines .....	22
3-2-Les protéines de l'inflammation .....	23
3-2-1-La protéine C réactive .....	23
3-2-2- Autres protéines de l'inflammation.....	31
<b>4-Autre marqueurs de l'inflammation .....</b>	<b>32</b>
4-1-Vitesse de sédimentation (vs) .....	32

## DEUXIEME PARTIE : EXPEREMENTAL

## MATERIELS ET METHODES

<b>1- Type et cadre d'étude</b>	
<b>1-1-Population diabétiques</b> .....	35
1-1-1-Critères d'inclusion.....	35
1-1-2-Critère non inclusion.....	35
<b>1-2-Population témoins</b> .....	35
1-2-1-Critères d'inclusion.....	35
1-2-2-Critère non inclusion.....	36
<b>2-Méthodologie</b>	
<b>2-1-Fiche d'enquête</b> .....	36
<b>2-2-Prélèvement sanguin</b> .....	36
<b>2-3-Méthode de dosage des différents paramètres biologiques</b> .....	37
2-3-1-Dosage de protéine C réactive ultrasensible.....	37
2-3-2-Dosages des paramètres lipidiques.....	37
2-3-3-Dosage de l'hémoglobine glyquée.....	40
2-3-4-Dosage de vitesse de sédimentation.....	41
<b>2-4-Traitement des données</b> .....	42

## RESULTATS ET DISCUSSION

<b>1-Présentation de la population de l'étude</b> .....	43
1-1-Répartition de la population diabétique selon le type de diabète.....	43
1-2-Répartition de la population diabétique selon la durée de l'évolution de diabète	43
1-3-Répartition de la population diabétique selon le sexe .....	44
1-4- Répartition des moyennes de tranche d'âge chez les diabétiques selon le	
sexe.....	44
<b>2-Fréquence de CRPus élevée et normale dans la population diabétique</b> .....	45
<b>3-Fréquence de Vs élevée et normale dans la population diabétique</b> .....	46
<b>4-Fréquence des FR cardiovasculaires dans la population diabétique</b> .....	47
4-1-Fréquence des FR cardiovasculaires selon la durée de l'évolution de diabète....	48
4-2-Fréquence des FR cardiovasculaires selon le sexe dans la population	
diabétique.....	49
4-3-Fréquence des FR chez les diabétiques ayant un taux de CRPus élevée .....	50
<b>5-Fréquence des complications dégénératives chez les diabétiques ayant une</b>	
<b>CRPus élevée</b> .....	51
<b>Conclusion</b> .....	52
Références Bibliographiques	53
Annexes	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

<b>AAT</b>	$\alpha$ -1-Antitrypsine.
<b>ABC</b>	ATP Binding Cassette.
<b>ADA</b>	American Diabetes Association.
<b>ADO</b>	Anti-Diabétiques Oraux.
<b>AOMI</b>	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.
<b>ARNm</b>	Acide Ribo Nucléique messenger.
<b>ATCD</b>	Antécédent.
<b>ATP</b>	Adénosine Triphosphate.
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral.
<b>CD-36</b>	Cluster of Differentiation 36.
<b>CD-68</b>	Cluster of Differentiation 68.
<b>CE</b>	Cholestérol Estérase.
<b>CHOD</b>	Cholestérol Oxydase.
<b>CIVD</b>	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée.
<b>CML</b>	Cellule Musculaire Lisse.
<b>CRP</b>	C-Réactive Protéine.
<b>CRP<sub>us</sub></b>	Protéine C Réactive ultrasensible.
<b>DID</b>	Diabète Insulino-Dépendant.
<b>DNID</b>	Diabète Non Insulino-Dépendant.
<b>EDTA</b>	Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique.
<b>ER</b>	Réticulum Endoplasmique.
<b>FC<math>\gamma</math>R</b>	Récepteurs au Fc des immunoglobulines.
<b>GK</b>	Glycérol Kinase.
<b>GPO</b>	Glycérol Phosphate Oxydase.
<b>HDL</b>	Lipoprotéines de Haute Densité.
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigens.
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Eau Oxygénée.
<b>HPT</b>	Haptoglobine.
<b>HPT-Hb</b>	Haptoglobine se combine à l'hémoglobine.
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle.
<b>ICAM 1</b>	Inter Cellular Adhesion Molecule -1.
<b>Ig</b>	Immunoglobulines.
<b>IL</b>	Interleukine.
<b>IL18-BP</b>	InterLeukin 18 Binding Protein.
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle.
<b>INF <math>\gamma</math></b>	Interféron gamma.
<b>IPS</b>	Indice de Pression Systolique.
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo Rachidien.
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein.
<b>LOX-1</b>	Lectin-like Oxidized low density lipoprotein receptor 1.
<b>LPL</b>	Lipoprotéine Lipase.
<b>LRP</b>	Low-density lipoprotein Receptor-related Protein
<b>MAI</b>	Maladies Auto-Immunes.
<b>MCP-1</b>	Monocyte Chemoattractant Protein-1.
<b>MCV</b>	Maladies Cardiovasculaires.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

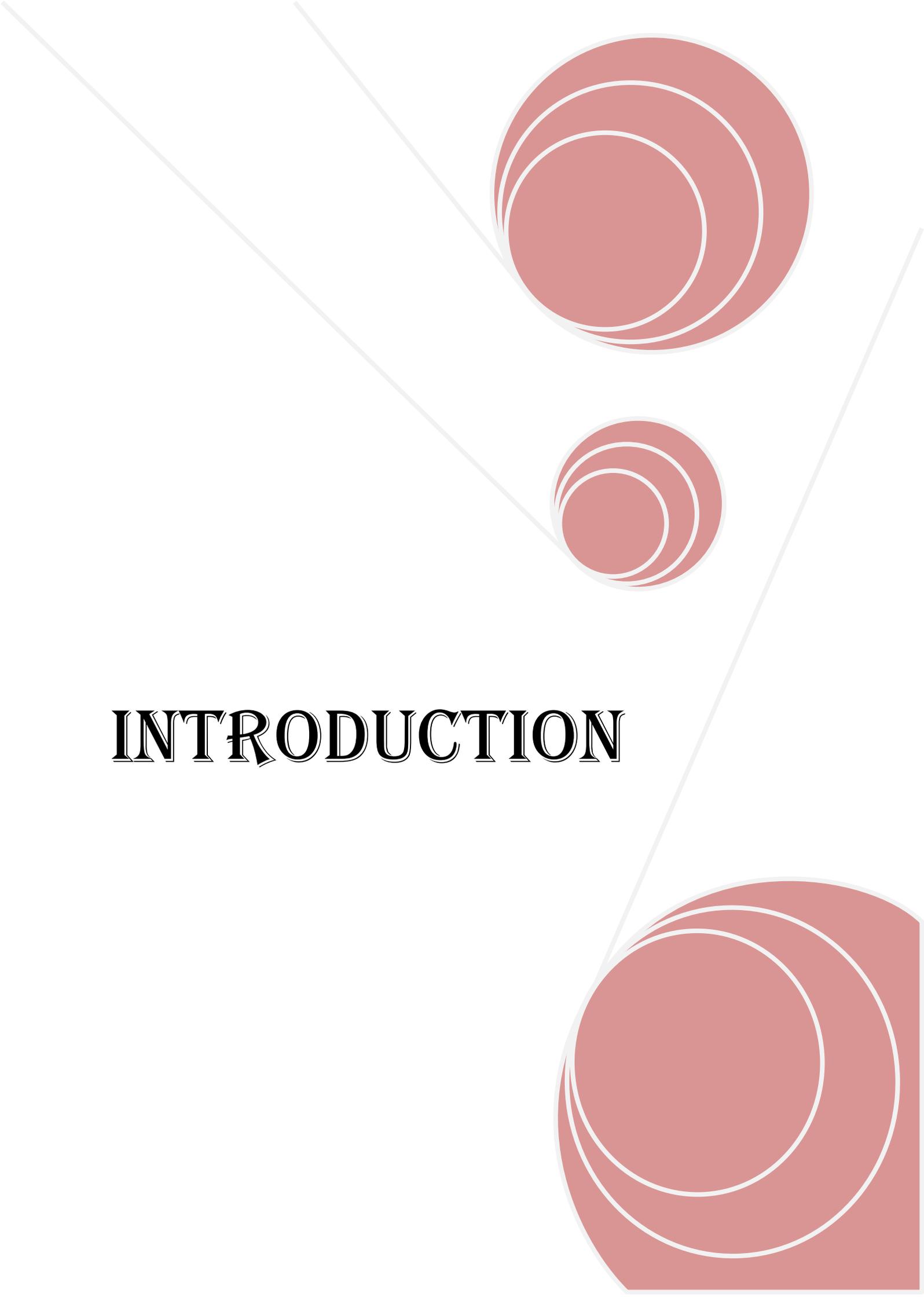
<b>MEC</b>	Matrice Extra Cellulaire.
<b>mmHg</b>	millimètre de mercure.
<b>MMP</b>	Métallo-Protéinase Matricielle.
<b>NaCl</b>	Chlorure de Sodium.
<b>NCEP</b>	National Cholestérol Education Programme.
<b>NF <math>\kappa</math> B</b>	Nuclear factor-kappa B.
<b>NO</b>	Monoxyde d'Azote.
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé.
<b>ORO</b>	Orosomucoïde.
<b>Ox-LDL</b>	Oxidized Low-Density Lipoprotein.
<b>PAD</b>	Pression Artérielle Diastolique.
<b>PAS</b>	Pression Artérielle Systolique.
<b>PDGF</b>	Platelet Derived Growth Factor.
<b>PEG</b>	Poly Ethylène Glycol.
<b>PM</b>	Poids Moléculaire.
<b>POD</b>	Peroxydase.
<b>RAC</b>	Ration Albuminurie Créatininurie.
<b>RLO</b>	Radicaux Libres De L'oxygène.
<b>SR-AI</b>	Scavenger Receptor Class-AI.
<b>SR-AII</b>	Scavenger Receptor Class –AII.
<b>TG</b>	Triglyceride.
<b>TGF B</b>	Transforming Growth Factor B.
<b>TIMP</b>	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase.
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor $\alpha$ .
<b>VCAM I</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule 1.
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor.
<b>VLDL</b>	Very Low Density Lipoproteins.
<b>Vs</b>	Vitesse de sédimentation.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01 :</b>	Albuminurie selon stade de la néphropathie Diabétique .....	05
<b>Figure 02 :</b>	Les principales complications du diabète.....	09
<b>Figure 03 :</b>	Les principales modifications des LDL dans l'intima des artères .....	15
<b>Figure 04 :</b>	Principaux récepteurs scavenger impliqués dans la captation des LDL ox.....	17
<b>Figure 05 :</b>	Evolution de la plaque d'athérome et conséquences pathophysiologiques.....	18
<b>Figure 06 :</b>	Structure de La protéine C-réactive.....	24
<b>Figure 07 :</b>	Les principales fonctions de CRP dans le système immunitaire inné.....	25
<b>Figure 08 :</b>	Localisation de gène de la CRP.....	26
<b>Figure 09 :</b>	Automate COBAS : INTEGRA 400/400 plus.....	41
<b>Figure 10 :</b>	Technique de dosage de vitesse de sédimentation.....	41
<b>Figure 11 :</b>	Répartition de la population diabétique selon le type de diabète.....	43
<b>Figure 12 :</b>	Répartition de la population selon la durée de l'évolution de diabète.....	44
<b>Figure 13 :</b>	Répartition des patients diabétiques selon le sexe.....	44
<b>Figure 14 :</b>	Répartition des moyennes d'âge chez les diabétiques selon le sexe.....	45
<b>Figure 15 :</b>	Comparaison des CRPus dans la population d'étude.....	45
<b>Figure 16 :</b>	Fréquences des diabétiques ayant un CRPus élevée selon le sexe et l'âge....	46
<b>Figure 17 :</b>	Comparaison des Vs dans la population d'étude.....	47
<b>Figure 18 :</b>	Comparaison des Fréquences des Facteurs de risques cardiovasculaires chez les diabétiques et chez les témoins.....	48
<b>Figure 19 :</b>	Fréquence des FR selon la durée de diabète dans la population diabétique.....	48
<b>Figure 20 :</b>	Fréquence des F RC selon le sexe chez les diabétiques.....	49
<b>Figure 21 :</b>	Fréquence des FRC chez les diabétiques présentant une CRPus élevée.....	50
<b>Figure 22 :</b>	Fréquences des complications dégénératives chez les diabétiques ayant une CRPus élevée.....	51

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 01 :</b>	Caractérisation des diabètes de types 01 et 02.....	03
<b>Tableau02 :</b>	Diagnostic clinique du syndrome métabolique.....	12
<b>Tableau 03 :</b>	Classification des types lésionnels de l'athérosclérose.....	14
<b>Tableau 04 :</b>	Comparaison entre les deux marqueurs biologiques de l'inflammation.....	34
<b>Tableau 05 :</b>	Comparaison des CRPus chez les diabétiques et les témoins.....	45

The background features a white background with three large, overlapping red circles. Each circle contains three concentric white circles. Two thin, light gray lines intersect at the top left, forming a V-shape that frames the top two circles. A third thin, light gray line extends from the top left towards the bottom right, passing behind the circles.

# INTRODUCTION

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité et morbidité dans les pays industrialisés. La baisse des concentrations plasmatiques de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C) par une approche pharmacologique de plus en plus agressive représente pour le moment l'approche préventive la plus utilisée. Par ailleurs, plus de la moitié des événements cardiovasculaires surviennent chez des personnes ayant des niveaux de cholestérol relativement normaux. Les recherches les plus récentes suggèrent que l'inflammation joue un rôle très important à chacune des étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose: de la dysfonction endothéliale jusqu'à la rupture de la plaque (**Libby, 2002**). La protéine C-réactive (CRP), une protéine non spécifique de la phase aiguë de l'inflammation, a été proposée comme nouveau marqueur des MCV et de ses complications (**Ridker *et al.*, 2002**). Les études ont démontré que les individus avec des concentrations plasmatiques élevées de CRP ( $> 3.0$  mg/L) sont davantage à risque de développer des MCV que les individus avec des concentrations constitutives de CRP inférieures à 1.0 mg/l (**Ridker *et al.*, 2002**).

Le diabète et surtout le diabète de type 2 est associé à une dyslipidémie athérogène, caractérisée par des niveaux plasmatiques élevés de triglycérides (TG), des niveaux diminués de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et des particules LDL petites et denses (**Krentz, 2003**). De plus, le diabète de type 2 est associé à un état pro-inflammatoire (**Biondi-Zoccai *et al.*, 2003**). Ces deux facteurs confèrent un risque cardiovasculaire accru aux diabétiques de type 2. Des niveaux augmentés de CRP sont associés à plusieurs composantes du syndrome métabolique (**Lee *et al.*, 2004 ; Ridker *et al.*, 2003**), avec un glucose à jeun détérioré et avec un diabète de type 2 diagnostiqué (**Ford, 1999**).

L'objectif de notre travail est basé sur l'étude de la corrélation entre les concentrations plasmatiques de la CRP et la présence des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques.

The page features a decorative graphic consisting of three overlapping circles in a reddish-pink hue, arranged in a vertical line. Two thin, light gray diagonal lines intersect at the center, forming an 'X' shape that frames the central text. The circles are positioned in the upper right, middle, and lower right areas of the page.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

## Chapitre 1 : Diabète et facteur de risque cardiovasculaire

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque l'organisme est incapable de produire suffisamment d'insuline ou d'utiliser l'insuline de manière efficace. L'insuline est une hormone fabriquée dans le pancréas, qui permet au glucose contenu dans les aliments de pénétrer dans les cellules de l'organisme, où il est transformé en énergie nécessaire au bon fonctionnement des muscles et des tissus. Chez une personne atteinte de diabète, le glucose n'est pas absorbé correctement et continue de circuler dans le sang (un trouble connu sous le nom d'hyperglycémie), endommageant ainsi peu à peu les tissus. Ces dommages peuvent entraîner des complications invalidantes mettant la vie de la personne en danger (**Nam Han Cho *et al.*, 2013**).

### 1- Classification du diabète

La classification étiologique des diabètes sucrés proposée par l'ADA (American Diabetes Association) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) figure en annexe 1. Cette classification actualise en fonction des données scientifiques récentes, celle du (**National Diabètes Data Group, 1979**).

#### 1-1- Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est provoqué par une réaction auto-immune au cours de laquelle les propres défenses de l'organisme attaquent les cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de fabriquer l'insuline dont il a besoin. Les causes du diabète de type 1 ne sont pas clairement établies. La maladie peut toucher des personnes de tout âge, mais apparaît généralement chez les enfants ou les jeunes adultes. Les personnes atteintes de cette forme de diabète ont besoin d'insuline chaque jour afin de maintenir leur glycémie sous contrôle. Sans insuline, les personnes atteintes de diabète de type 1 ne peuvent survivre (**Nam Han Cho *et al.*, 2013**). En général, le diabète de type 1 apparaît de manière soudaine et se traduit par des symptômes tels que :

- Soit excessive et bouche sèche.
- mictions fréquentes.
- manque d'énergie.
- fatigue extrême.
- faim constants.

- perte de poids soudaine.
- cicatrisation lente des plaies.
- Infections récurrentes.
- vision trouble.

Les personnes atteintes de diabète de type 1 peuvent mener une vie saine et normale grâce à la combinaison d'une insulinothérapie quotidienne, d'une surveillance étroite, d'une alimentation saine et de la pratique régulière d'une activité physique (Nam Han Cho *et al.*, 2013).

### 1-2- Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline (Mellitus, 2011).

**Tableau 01** : Caractérisation des diabètes de types 1 et de type 2 (Michel Rodier, 2001).

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	Avant 30 ans	Après 40 ans
Mode de début	Brutal	Progressif
Surpoids	Absent	Présent
Symptômes	+++	—
Insulinosécrétion	Néant	Persistante
Cétose	Fréquente	Absente
MAI associées	Oui	Non
Auto-anticorps	Présents	Absents
Groupe HLA	Oui	Non
Traitement	Insuline	régime, exercice, ADO

## 2- Complications du diabète

### 2-1- Complications métaboliques aiguës

#### 2-1-1- Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie. On différencie l'hypoglycémie modérée traitée par le patient lui-même de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide extérieure (**UK Prospective Diabetes Study Group, 1998**).

#### 2-1-2-Le coma acidocétosique

La cétoacidose diabétique se caractérise par une hyperglycémie, une cétose et une acidose. La physiopathologie est liée à la combinaison de deux anomalies : une insulinopénie favorisée par une éventuelle infection, une prise médicamenteuse ou une pathologie endocrinienne et une élévation des hormones de la contre régulation induite par le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance ou le cortisol (**Kury-Paulin et al., 2007**).

#### 2-1-3- Le coma hyperosmolaire

L'hyperglycémie initiale entraîne une polyurie « osmotique » qui, non compensée par les apports hydriques, aboutit à une hypovolémie. Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale, qui provoque une rétention sodée et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie augmente, la polyurie persiste entraînant une oligoanurie. L'évolution spontanée se fait vers un état hyperosmolaire avec déshydratation massive, hypovolémie, coma et décès (**Tamion et al., 2009**).

L'absence de cétose est associée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. L'inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance, au début du processus, d'une insulinémie périphérique insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse. La cétonurie est nulle ou faible, une fois sur deux, on constate une acidose métabolique avec une réserve alcaline diminuée. Les hormones de la contre-régulation, notamment le glucagon, sont augmentées. C'est pourquoi la néoglucogenèse hépatique est un déterminant majeur de l'hyperglycémie (**Tamion et al., 2009**).

## 2-2- Complications chroniques du diabète

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

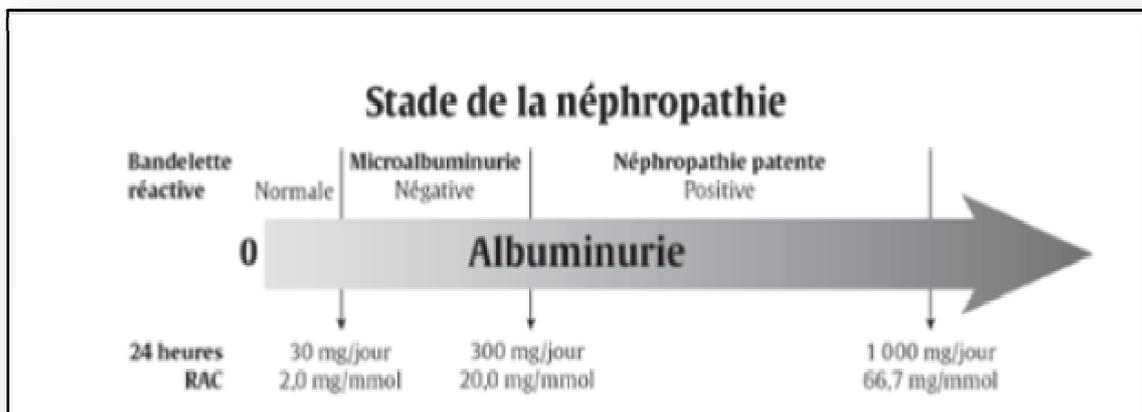
-les complications microangiopathiques : neuropathie, néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique.

-les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation (**Monnier *et al.*, 2007**).

### 2-2-1-Les complications microangiopathiques

#### ➤ Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique correspond à une augmentation graduelle de la protéinurie chez un diabétique de longue date, suivie d'un dysfonctionnement rénal pouvant mener ultimement à une insuffisance rénale au stade terminal (**Figure 01**). Les principaux facteurs de risque de la néphropathie diabétique sont les suivants : diabète de longue date, mauvais contrôle de la glycémie, hypertension, sexe masculin, obésité et tabagisme. Plusieurs de ceux-ci sont modifiables (**Lemley *et al.*, 2000 ; Mathiesen *et al.*, 1995; Warram *et al.*,1996**).



**Figure 01** : Albuminurie selon diverses méthodes d'analyse et stade de la néphropathie Diabétique RAC = ratio albuminurie: créatininurie (**Lemley *et al.*, 2000 ; Mathiesen *et al.*, 1995; Warram *et al.*,1996**).

### ➤ **Rétinopathie**

La rétinopathie diabétique est une maladie affectant les petits vaisseaux de la rétine dont les parois se modifient sous l'effet du sucre et de ses produits de dégradation. Les péricytes - cellules qui entourent les capillaires-disparaissent, ce qui entraîne des conséquences sur la taille et le volume des cellules endothéliales et la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne. Le réseau devient hyper-perméable, entraînant l'accumulation de liquides dans la rétine chez certains patients et la formation d'un œdème maculaire responsable d'une baisse de vision (**José-Alain Sahel, 2016**).

Les anomalies des parois capillaires peuvent également être à l'origine d'occlusions. Les tissus rétiniens en aval sont alors privés d'oxygène : c'est l'équivalent d'un petit infarctus de la rétine. Ces zones dites d'ischémie entraînent la production de facteur de croissance vasculaire (VEGF) dans le but de fabriquer de nouveaux vaisseaux qui assureront une suppléance (**José-Alain Sahel, 2016**).

### ➤ **Neuropathie**

La neuropathie est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones associée à des dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones. Sa manifestation la plus commune est la polynévrite : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par des paresthésies et des dysesthésies qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique (**Monnier et al., 2007**).

La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : vasomotrices, génito-urinaires et digestives. Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique (**Monnier et al., 2007**).

### 2-2-2-Les complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les lésions sont distales, souvent calcifiées et les dépôts lipidiques au niveau des artères sont accompagnés de dépôts glycoprotéiques. Elles peuvent conduire à une insuffisance coronaire susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde, à une atteinte des troncs artériels supra-aortiques responsables d'accidents vasculaires cérébraux, et à une artériopathie pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations le plus souvent des membres inférieurs (**Monnier et al., 2007**).

#### ➤ Coronaropathies ou les maladies coronariennes

-Regroupent différentes entités: L'angor, l'infarctus du myocarde et la cardiopathie ischémique chronique.

-La coronaropathie est une maladie initiée par des lésions au niveau des parois des vaisseaux qui irriguent le cœur: les artères coronaires.

- Elles représentent la manifestation la plus courante de la maladie cardio-vasculaire. Elles ont été responsables en 2009 de près de 40 000 décès en France (**Murray et al., 1997**).

- La cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité au niveau mondial : sur 50 millions de décès, ceux par ischémie myocardique représentent 6,3 millions (**Murray et al., 1997**). En France, on estime entre 110 000 et 120 000 le nombre annuel d'infarctus du myocarde, compliqués d'environ 45 000 décès par ans, principalement chez l'homme (**Hercberg et al., 2000**).

#### ➤ L'accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) peut se définir comme une perte focale de la fonction cérébrale ou oculaire d'installation brutale. Il existe différents types d'AVC : l'accident ischémique transitoire, ischémique constitué, l'hémorragie intra parenchymateuse, l'hémorragie méningée (**Mazighi et al., 2009**).

L'AVC est la deuxième cause de mortalité à travers le monde chez les personnes de plus de 60 ans (5,5 millions en 2002) (**World Health Organization, 2003**). En France, 150 000 personnes sont victimes d'AVC chaque année (dont 28 000 de moins de 60 ans), ce qui en fait la première cause de morbidité et la troisième cause de mortalité (**DGS en collaboration avec l'INSERM, 2003**).

➤ **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

L'atteinte des artères périphériques des membres inférieurs (AOMI) a une incidence de 0.12% dans la population générale et environ 3 fois plus élevée chez les diabétiques (soit 0.4%) (**Boccalon et al., 2001**).

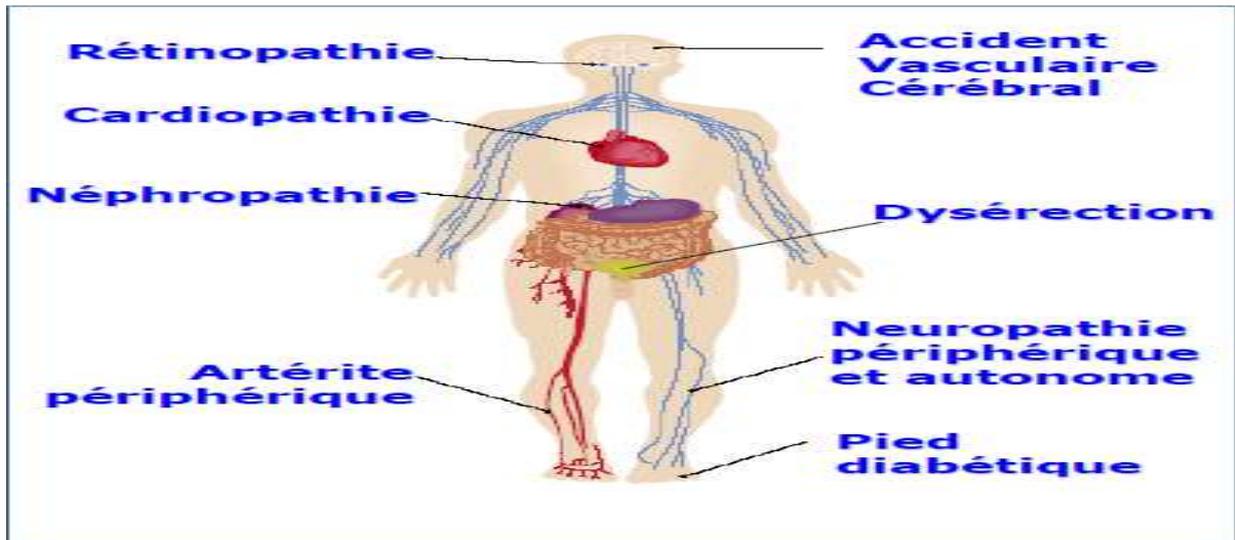
C'est un facteur prédictif indépendant de mortalité et d'atteinte des artères cérébrales et Coronariennes (**Diehm et al., 2004**). L'artérite se manifeste cliniquement par une claudication intermittente (**Hirsch et al., 2006**).

Chez les patients asymptomatiques, elle se dépiste par la mesure de l'indice de pression systolique (IPS). L'IPS se mesure en faisant le rapport entre la pression artérielle de la cheville et du bras. En cas d'artériopathie, l'IPS est inférieur à 0,942 (**Hirsch et al., 2006**).

**2-3- Cas particulier du pied diabétique**

Les personnes atteintes de diabète peuvent développer divers problèmes au niveau des pieds, à la suite de lésions nerveuses et vasculaires. Ces problèmes peuvent rapidement provoquer une infection et une ulcération, les quelles augmentent le risque d'amputation (**Nam Han Cho et al., 2013**).

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque d'amputation jusqu'à plus de 25 fois supérieur à celui des personnes non atteintes de cette maladie. Toutefois, si le diabète est bien géré, une grande partie des amputations peut être évitée. Même en cas d'amputation, la jambe restante, et la vie de la personne, peuvent être sauvées grâce à un suivi de qualité assuré par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans les soins du pied. Les personnes atteintes de diabète doivent inspecter régulièrement leurs pieds (**Nam Han Cho et al., 2013**).



**Figure 02:** Les principales complications du diabète (Nam Han Cho *et al.*, 2013).

### 3- Facteur de risque cardiovasculaire chez le diabétique

Les diabétiques, et particulièrement les diabétiques de types 2 ; cumulent de façon spectaculaire tous les facteurs de risque ; ce qui explique la gravité et la diffusion des lésions.

Ces principaux paramètres peuvent être répartis en deux catégories selon qu'une intervention thérapeutique sera susceptible ou non de les modifier (Bauduceau *et al.*, 2009).

#### 3-1- Facteurs de risque non modifiables

##### 3-1-1-Âge

C'est un facteur de risque continu qui accroît progressivement l'incidence des complications de l'athérome aortique, coronaire puis carotidien et l'insuffisance cardiaque. Ce risque devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (Rosengren *et al.*, 2009).

##### 3-1-2-Sexe masculin

Avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme. Cette différence diminue chez la femme après la ménopause et disparaît après 75ans. L'influence des estrogènes naturels explique la plus faible incidence des complications de l'athérome chez la femme que chez l'homme (Rosengren *et al.*, 2009).

### 3-2- Facteurs de risque modifiables

#### 3-2-1-Tabagisme

Le tabac est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire qui prédispose tout particulièrement à la maladie coronaire et à l'AOMI. Le risque de développer une maladie coronaire est environ trois fois plus élevés chez les fumeurs qui inhalent la fumée par rapport aux non-fumeurs. Le tabagisme expose d'ailleurs plus aux événements aigus comme l'infarctus du myocarde et la mort subite qu'à l'angor. Ce point suggère que le tabac a plutôt un rôle dans la déstabilisation de la plaque et dans la thrombose artérielle consécutive. En outre ; le sevrage tabagique est associé à une diminution rapide du risque cardiovasculaire (**Critchley *et al.*, 2004**).

**Prévention :** Il doit être évité ou totalement interrompu. Le test de Fagerström détermine la dépendance au tabac et peut orienter vers une consultation spécialisée, des thérapies comportementales ou l'utilisation de traitements : substitution nicotinique, bupropion (Zyban®), varénicline (Champix®) (**Rosengren *et al.*, 2009**).

#### 3-2-2- Hypertension artérielle

Elle se définit par des valeurs de pression > 140 mmHg pour la systolique (Pression Artérielle Systolique) ou > 90 mmHg pour la diastolique (Pression Artérielle Diastolique). Tous les types d'Hypertension Artérielle sont des facteurs de risque : HTA permanente, paroxystique, traitée ou non (**Rosengren *et al.*, 2009**).

Son risque relatif est de 7 pour les AVC et 3 pour la maladie coronaire et 2 pour l'artériopathie des membres inférieurs. Avant 55 ans, ce risque est corrélé autant aux valeurs de pressions systoliques que diastoliques. Après 60 ans, la corrélation est plus forte avec la pression pulsée (PAS – PAD), donc surtout la pression systolique chez les personnes plus âgées (**Rosengren *et al.*, 2009**).

**Prévention :** Les règles hygiéno-diététiques sont prioritaires :

(Apport limité à 6 g/j de NaCl, Diminution de la consommation d'alcool, Augmentation de la consommation de fruits et légumes, Activité physique, Traitement des autres facteurs de risque. Puis, un traitement est instauré si la pression artérielle reste > 140/90 mmHg (ou 130/80mmHg lors de diabète ou d'insuffisance rénale associés) (**Rosengren *et al.*, 2009**).

### 3-2-3- Dyslipidémies

Parmi les anomalies des lipides circulants, le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires est l'élévation du Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)-cholestérol, cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité  $> 1,60$  g/L (4,1mmol/L) (**Rosengren et al., 2009**).

Le LDL-cholestérol est corrélé positivement au risque de maladie cardiovasculaire, alors que le HDL-cholestérol a une corrélation négative, s'il est  $> 0,40$  g/L (1 mmol/L).L'élévation seule des triglycérides ( $> 2,0$  g/L) n'est pas un facteur de risque (indépendant), mais peut le devenir lors d'association avec d'autres éléments. Le LDL-cholestérol a un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leur rupture par instabilité L'hypercholestérolémie à un risque relatif de 3 pour les maladies coronaires, plus important que pour l'artériopathie et les AVC. L'efficacité du traitement des hypercholestérolémies a été le principal facteur de baisse de la mortalité cardiovasculaire (30 % en 20 ans) (**Rosengren et al., 2009**).

**Prévention :** Les règles hygiéno-diététiques habituelles et l'activité physique en endurance doivent être davantage privilégiées en favorisant la perte de poids. Un traitement est associé en fonction du nombre de facteurs de risque et du niveau cible du LDL-cholestérol ou des triglycérides atteints. La cible du LDL-cholestérol dépend du nombre de facteurs de risque ou de la présence d'antécédents cardiovasculaires (**Rosengren et al., 2009**).

### 3-2-4- Obésité

- l'indice de masse corporelle.
- Le risque cardiovasculaire est corrélé avec cet IMC, d'autant plus que l'obésité est androïde, par prépondérance de graisses intra-abdominales (**Rosengren et al., 2009**).
- Très souvent associée à d'autres facteurs de risque (HTA, diabète), sa prise en charge est difficile mais indispensable, la perte de poids est corrélée avec une diminution des complications cardiovasculaires (**Rosengren et al., 2009**).

### 3-2-5-Syndrome métabolique

Il est lié à l'insulino-résistance qui expose à un double risque, des complications cardiovasculaires fréquentes et un taux élevé d'apparition du diabète. Ce syndrome métabolique se définit par la présence de trois des cinq éléments suivants (**Rosengren *et al.*, 2009**).

**Tableau 02** : Diagnostic clinique du syndrome métabolique (**Rafik Habibet *al.*, 2006** ).

Facteur de risque	Seuil critique
Obésité abdominale ➤ Hommes. ➤ Femmes.	Tour de taille >102 cm > 88 cm
Triglycérides	≥ 1,7 mmol/l
Cholestérol HDL ➤ Hommes. ➤ Femmes.	<1,0 mmol/l <1,3 mmol/l
Pression artérielle	≥130/85 mm Hg
Glycémie à jeun.	>6,1 mmol/l

### 3-3- Nouveaux marqueurs de risque cardiovasculaire

#### 3-3-1-Protéine C réactive ultrasensible

L'intérêt du dosage de cette protéine de l'inflammation renvoie à la physiopathologie de l'athérosclérose qui en fait un processus inflammatoire chronique. Il existe ainsi une forte corrélation entre le taux de la CRP ultrasensible et la survenue des décès d'origine cardiovasculaire (**Bauduceau *et al.*, 2009**).

## Chapitre 2 : L'athérosclérose

### 1- Définition de l'athérosclérose

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit l'athérosclérose comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout s'accompagne d'une modification de la média » (Jean-Louis Paula *et al.*, 2009).

Les artères touchées par l'athérosclérose sont : les artères coronaires, les artères carotides qui irriguent respectivement le myocarde et le cerveau, et l'aorte abdominale et ses branches qui irriguent les organes abdominaux et les membres inférieurs (Jean-Louis Paula *et al.*, 2009).

### 2- Description anatomopathologique de l'athérosclérose

La description anatomopathologique moderne de l'athérosclérose retient trois stades évolutifs : strie lipidique, lésion fibrolipidique et lésion compliquée. Une classification beaucoup plus détaillée a été proposée par Stary (Stary *et al.*, 1995), qui divise les événements pathologiques en sept stades de gravité croissante (Tableau 03). Cette classification repose sur l'observation d'un grand nombre d'artères d'enfants et d'adultes jeunes. Elle suggère que les lésions évoluent avec l'âge du sujet en passant successivement d'un type lésionnel au type immédiatement supérieur.

**Tableau 03** : Classification des types lésionnels de l'athérosclérose (Stary *et al.*, 1995)

Type lésionnel	Age d'apparition	Terme proposé	Description
<b>I</b>	0 – 10 ans	Lésion initiale	Macrophages spumeux isolés dans l'intima. Absence de lipides extracellulaires.
<b>II</b>	0 – 10 ans	Strie lipidique	Couche de macrophages spumeux. CML chargées de lipides dans l'intima.
<b>III</b>	> 20 ans	Pré-athérome	Type II associé à de multiples petits dépôts lipidiques extracellulaires disséminés.
<b>IV</b>	> 40 ans	Athérome	Type II associé à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires massifs et confluents (cœur lipidique).
<b>V</b>	> 40 ans	Fibroathérome	Type IV associés à des dépôts importants de collagène (chape fibreuse) entourant le noyau lipidique (Type Va) avec possibilité de calcifications (Type Vb).
<b>VI</b>	> 40 ans	Lésion compliquée	Type V avec rupture de la chape fibreuse (Type VIa), hémorragie intraplaque (type VIb), ou thrombose (Type VIc).

## 4- Principales étapes à l'origine de la formation des plaques

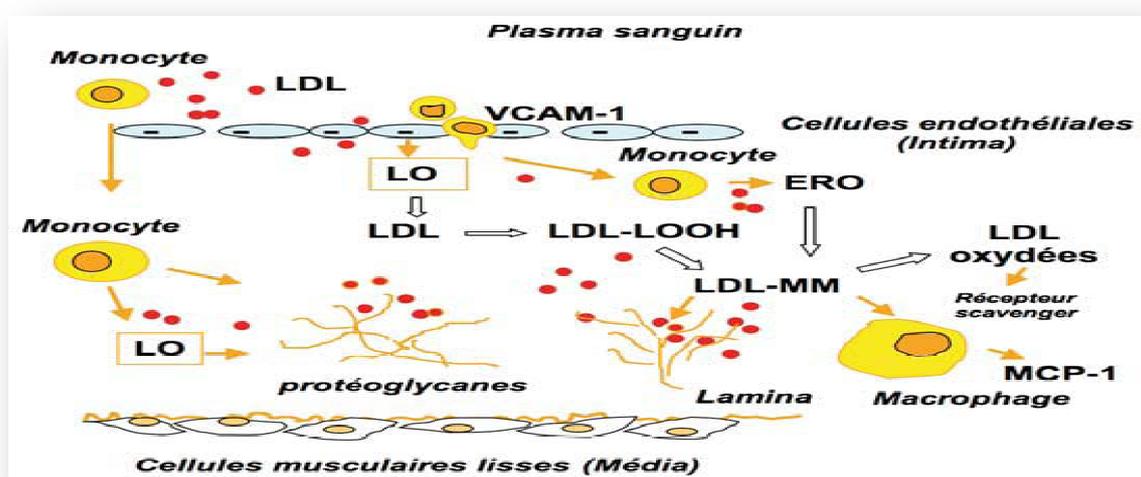
### 4-1- Pénétration et oxydation des LDL dans l'intima

La pénétration des lipoprotéines athérogènes dans l'espace sous-endothélial. Il n'est pas nécessaire que l'endothélium soit lésé puisque les lipoprotéines circulantes, dont le diamètre est inférieur à 70 nm, peuvent traverser l'endothélium notamment par le phénomène de transcytose (Frank *et al.*, 2004; Gustafsson *et al.*, 2004 ; Simionescu *et al.*, 2002).

En fait, l'accumulation des lipoprotéines au niveau intimal reflète un déséquilibre entre leurs flux d'entrée et de sortie. Les lipoprotéines pénètrent dans l'espace sous-endothélial, elles peuvent diffuser dans l'autre sens c'est-à-dire ressortir. Il est donc nécessaire qu'elles soient maintenues dans l'espace sous-endothélial : c'est la rétention des lipoprotéines, phénomène qui permet de les piéger en les retenant dans l'intima. Cette rétention est rendue possible par l'interaction des lipoprotéines avec des récepteurs tels que le récepteur aux VLDL, le LRP, qui sont exprimés sur les cellules de la paroi artérielle et surtout avec les protéoglycanes de la MEC. Cette liaison résulte de l'interaction électrostatique entre les groupements sulfates chargés négativement portés par les protéoglycanes et les régions basiques de l'apoprotéine B100. Les lipoprotéines ainsi piégées sont l'objet de modifications

progressives dont les modifications par oxydation qui sont une étape essentielle du processus (Gustafsson *et al.*, 2004 ; Skålen *et al.*, 2002).

Les LDL peuvent être oxydées dans la paroi artérielle au contact des cellules endothéliales, des CML ou des macrophages qui produisent des radicaux libres de l'oxygène (RLO). Des (LDLox) sont effectivement retrouvées dans les plaques d'athérosclérose alors que leurs concentrations circulantes sont très faibles (Lusis, 2000 ; Tsimikas, 2008). La conséquence directe est qu'une LDL ainsi modifiée ne peut plus se lier au récepteur cellulaire des LDL natives mais, en revanche, elle pourra se lier aux récepteurs éboueurs ou « scavenger » exprimés à la surface des macrophages, des CML et des cellules endothéliales (Figure 03) (Madamanchi *et al.*, 2005 ; Stocker *et al.*, 2004 ; Tsimikas, 2008).



**Figure 03:** Les principales modifications des particules LDL dans l'intima des artères participant à la physiopathologie de l'athérosclérose (Madamanchi *et al.*, 2005 ; Stocker *et al.*, 2004 ; Tsimikas, 2008).

#### 4-2- Recrutement des leucocytes

La présence de LDLox dans l'espace sous-endothélial altère les fonctions endothéliales avec pour conséquences l'attraction, l'adhérence puis la pénétration des cellules sanguines comme les monocytes et les lymphocytes T dans la paroi artérielle. Ces cellules entretiennent un processus inflammatoire qui stimulera le développement de la lésion, expliquant que l'on considère actuellement que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire des grosses artères (Ross, 1999).

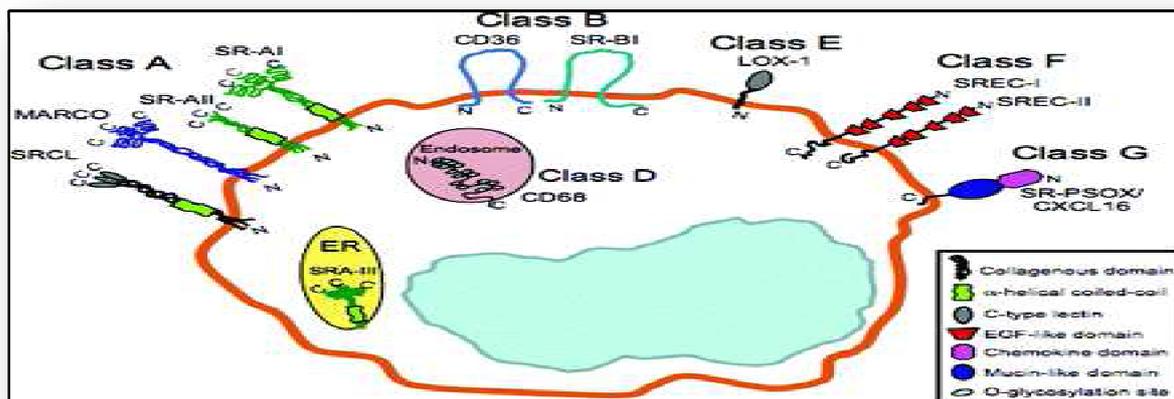
Les LDLox stimulent les cellules endothéliales qui expriment à leur surface des protéines d'adhésion telles que les sélectines E et P, et des molécules de la superfamille des immunoglobulines, VCAM-1 et ICAM-1 qui ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents à la surface des leucocytes circulants comme les monocytes et les lymphocytes T (**Figure 03**). Ceci permet l'adhérence ferme de ces cellules à la surface de l'endothélium vasculaire puis leur pénétration dans l'intima artérielle (**Hope et al., 2003 ; Packard et al., 2008**).

De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque d'athérosclérose comme le TNF $\alpha$ , l'IFN $\gamma$ , les IL 1, 6, 8, 12 ou encore l'IL-18. Ces cytokines pérennisent le recrutement des monocytes circulants en stimulant la production de chimiokines par les cellules de la plaque, leur adhérence et leur pénétration dans l'espace sous-endothélial. D'autres modulent l'activité des CML comme l'IFN $\gamma$  qui inhibe leur production des collagènes de types I et III tandis que l'IL-1 et le TNF $\alpha$  induisent la libération par les cellules de la plaque de métalloprotéinases (MMP) capables de dégrader la MEC fragilisant ainsi la plaque (**Hansson et al., 2006 ; Methe et al., 2007 ; Tedgui et al., 2003**).

Toutefois, l'évolution est le fruit d'équilibres complexes puisque sont aussi retrouvées dans la plaque des cytokines anti-inflammatoires telles que le TGF $\beta$ , les IL-4, 10, 13 et la 18-BP ainsi que des inhibiteurs tissulaires des MMP (TIMP-1 et 2 : tissue inhibitors of metalloproteinases) (**Hansson et al., 2006 ; Methe et al., 2007 ; Tedgui et al., 2003**).

### 4-3- Formation des cellules spumeuse

Les modifications structurales subies par les LDLox leur interdisent la fixation sur le récepteur aux LDL natives dont l'expression est étroitement régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol. Les LDLox sont reconnues par des récepteurs « scavenger » ou éboueurs (SR-AI, SR-AII, CD-36, CD-68 par exemple) (**Figure 04**) dont la spécificité de ligands est très large. Portés par les macrophages (mais aussi par les CML), ces récepteurs, à l'inverse du récepteur aux LDL natives, ne sont pas contrôlés négativement par le contenu intracellulaire en cholestérol ce qui aboutit à la formation de cellules gorgées de cholestérol, typiques de la lésion d'athérosclérose (**Lusis, 2000 ; Van Berkel et al., 2005**).



**Figure 04** : Principaux récepteurs scavenger impliqués dans la capture des LDL Oxydés (Moore *et al.*, 2006).

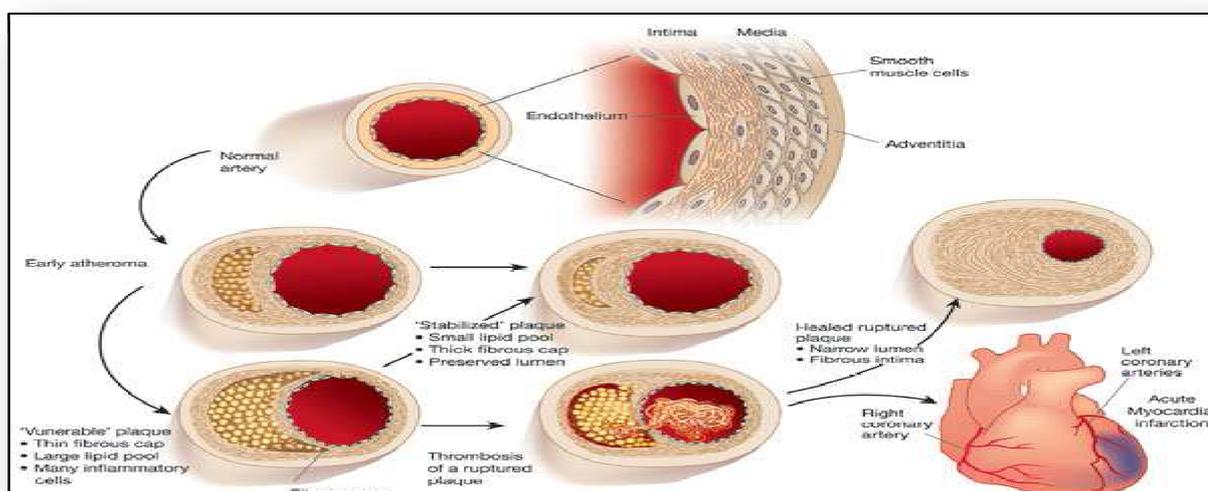
Parmi les récepteurs « scavenger », le LOX1 est de découverte récente et spécifique des LDLox (DGS en collaboration avec l'INSERM, 2003). Initialement considéré comme spécifiquement exprimé par les cellules endothéliales, il a depuis été retrouvé sur de nombreux autres types cellulaires comme les CML, les macrophages et les plaquettes. Il est fortement exprimé dans les plaques d'athérosclérose chez l'Homme et une forme soluble est libérée dans la circulation. Il semble jouer un rôle important dans les phénomènes d'inflammation vasculaire mais aussi dans l'initiation, la progression et la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose (Fraley *et al.*, 2006 ; Ishigaki *et al.*, 2008 ; Vohra *et al.*, 2006).

Si le flux de lipides qui pénètrent dans la paroi artérielle par l'intermédiaire des lipoprotéines athérogènes et notamment des LDL, est en grande partie responsable de la création de la lésion d'athérosclérose, les HDL, présentes aussi dans l'espace sous endothélial, jouent un rôle protecteur. Le rôle anti-oxydant des HDL repose sur plusieurs propriétés telles que leur capacité à prévenir la synthèse d'hydroperoxydes lipidiques produits par l'action de la 12-lipoxygénase et capables d'oxyder les PL et le cholestérol des LDL (Navab *et al.*, 2000).

Enfin, la seule possibilité qu'ont les cellules spumeuses de se débarrasser de leur cholestérol en excès est de le céder à des HDL matures et à des HDL discoïdales ou pré-β HDL. Cette sortie, ou efflux du cholestérol cellulaire, est la première étape d'une voie métabolique fondamentale nommée transport inverse du cholestérol où les HDL jouent un rôle-clé, voie qui assure le retour du cholestérol en excès des cellules périphériques vers le foie, seul organe capable de l'éliminer dans la bile tel quel ou sous forme de sels biliaires.

L'efflux du cholestérol met en jeu notamment des transporteurs de la famille ABC et plus spécifiquement les ABC-A1 et G1, tous deux sur exprimés à la surface des macrophages surchargés en cholestérol (Degoma *et al.*, 2008 ; Tall, 2008 ; Wang *et al.*, 2007).

## 5- Evolution de la plaque d'athérosclérose



**Figure 05** : Structure de la paroi d'une artère, évolution de la plaque d'athérome et conséquences pathophysiologiques (Libby, 2002).

La plaque se développe longtemps sans altérer le calibre vasculaire : c'est le processus d'adaptation des vaisseaux athéroscléreux, appelé remodelage vasculaire ou élargissement compensateur. Toutefois, lorsque la masse intimale excède 40 % de la surface totale de la paroi, le remodelage excentrique de l'artère n'est plus suffisant pour contenir la plaque ; son développement se fait alors aux dépens de la lumière artérielle et conduit à son obstruction progressive (Duriez, 2004 ; Glagov *et al.*, 1987).

Ce qui fait le danger d'une plaque n'est pas tant sa taille que les complications possibles, telles que les hémorragies dues à la rupture des micro-vaisseaux l'irriguant, l'érosion de l'endothélium qui recouvre la chape fibreuse ou la rupture de la plaque avec, dans ces deux derniers cas, la formation d'un thrombus luminal. Ceci fait intervenir la notion de la composition de la plaque qui détermine si la plaque est stable ou instable, terminologie qui fait toutefois l'objet de récentes controverses (Jackson, 2007 ; Schwartz *et al.*, 2007).

Il est actuellement considéré que les plaques stables, c'est-à-dire celles qui ont le plus faible risque d'évoluer vers un accident aigu, ont un centre lipidique de petite taille entouré

d'une chape fibreuse épaisse riche en CML et collagène. En revanche, les plaques instables, plus vulnérables et donc à plus haut risque de complications, comportent un centre lipidique volumineux (plus de 30 à 40 % du volume total de la plaque) entouré d'une chape fibreuse fine pauvre en CML et collagène. (Naghavi *et al.*, 2003).

C'est ce type de plaque qui est particulièrement sensible à la rupture conduisant aux accidents thrombotiques aigus. Plusieurs facteurs intrinsèques participent à la fragilisation de la plaque. Le noyau lipidique est très riche en cholestérol non estérifié capable d'induire l'apoptose des macrophages contribuant ainsi à augmenter les dépôts lipidiques acellulaires (Figure 05) (Feng *et al.*, 2003).

L'apoptose des cellules de la paroi artérielle est un élément important. Plusieurs études ont bien montré que les plaques les plus vulnérables ayant subi une rupture, sont riches en cellules inflammatoires avec non seulement de nombreux macrophages mais aussi des cellules T activées, des cellules dendritiques et des mastocytes activés. Les cytokines pro-inflammatoires produites peuvent induire l'apoptose de tous les types cellulaires de la plaque et la production de micro-particules apoptotiques (Shah, 2007).

La rupture de la chape fibreuse met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du noyau lipidique déclenchant le phénomène de thrombose. Les lipides oxydés sont capables d'activer directement les plaquettes, mais c'est la richesse du cœur lipidique en facteur tissulaire libéré lors de l'apoptose des macrophages et activé aussi par la présence de micro-particules apoptotiques qui est un élément-clé dans le déclenchement de la cascade de la coagulation (Mallat *et al.*, 2000 ; Shah, 2007).

Parfois, le thrombus rétréci la lumière artérielle sans être totalement occlusif ou une partie du thrombus se détache de la paroi provoquant une embolie artérielle dans le territoire en aval. Enfin, la thrombose peut aussi aboutir à une obstruction complète de l'artère conduisant, s'il n'y a pas de circulation collatérale suffisante, à une ischémie aiguë du territoire d'aval (Packard *et al.*, 2008 ; Weissberg, 2000). Dans près de 20 à 40 % des cas, il n'existe pas de réelle rupture de plaque mais une érosion de l'endothélium luminal mettant en contact le sang avec l'espace sous-endothélial mais les conséquences en terme de thrombose sont similaires. Les mécanismes favorisant la thrombose après érosion endothéliale ne sont pas bien connus mais les plaques concernées n'ont pas un cœur lipidique important et les infiltrats de cellules inflammatoires semblent jouer un rôle beaucoup moins important (Shah, 2007).

L'apoptose des cellules endothéliales serait primordiale en étant responsable de la dénudation endothéliale mais aussi de l'augmentation locale du pouvoir pro-coagulant amplifié par l'apport de facteur tissulaire porté par des micro-particules circulantes, véritables vecteurs de dissémination du potentiel pro-coagulant (**Boulanger *et al.*, 2006 ; Leroyer *et al.*, 2008 ; Shah, 2007**).

## Chapitre 3 :L'inflammation

### 1- Définition de l'inflammation

La réaction inflammatoire est l'ensemble de mécanismes physiologiques de défense visant à circonscrire et à réparer des lésions tissulaires. Ces lésions peuvent être provoquées par différents pathogènes (bactéries, virus, parasites) des traumatismes physiques ou chimiques, les corps étrangers exogènes (**Beau *et al.*, 1990; Korganow *et al.*, 2002**).

La réaction inflammatoire est une composant de la repense immune. Elle impliquée dans l'immunité naturelle en repense à un signal de danger (**Prin *et al.*, 2004**).

La réaction inflammatoire est le, plus souvent une, réponse adaptée strictement contrôlée par multiples systèmes régulateurs. Elle est généralement protectrice en participant aux processus de défense naturelle et à la réparation de tissus lésés. Si la réaction inflammatoire est inadaptée ou mal contrôlés, elle peut devenir agressive. Ainsi les syndromes inflammatoires sont fréquemment rencontrés en pratique courante et le médecin doit évaluer leurs importances et en faire le diagnostic étiologique car la réaction inflammatoire peut être associée à une grande variété de situations pathologiques (infections, maladies de systèmes, cancers, pathologies thrombotiques) (**Devulder *et al.*, 2002 ; Prin *et al.*, 2004**).

### 2- Les étapes de la réaction inflammatoire aigue

1. Les bactéries entrent au niveau de la blessure.
2. Les plaquettes du sang relarguent des protéines proagrégantes sur le site de la blessure.
3. Les mastocytes sécrètent des facteurs jouant sur la vasodilatation et la vasoconstriction. Une fuite de sang, plasma et cellules se produit au niveau du tissu lésé.
4. Les neutrophiles sécrètent des facteurs capables de tuer et dégrader les pathogènes.
5. Les neutrophiles et macrophages éliminent les pathogènes par phagocytose.
6. Les macrophages sécrètent des cytokines pour attirer éventuellement les cellules de la réponse adaptative et pour activer les cellules impliquées dans la réparation tissulaire.
7. La réponse inflammatoire se poursuit jusqu'à l'élimination totale du pathogène et la réparation complète du tissu (**Marion Mathieu *et al.*, 2012**).

### 3- Les médiateurs de l'inflammation

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation. Les médiateurs d'origine plasmatique sont présents dans le plasma sous la forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés. Les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (et le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation) soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus (**Rousselet *et al.*, 2005**).

La plupart des médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles. Ils provoquent des réactions en cascade : un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissant de façon synergique ou antagoniste. L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale (**Rousselet *et al.*, 2005**).

#### 3-1- Cytokines

Les cytokines sont des médiateurs de la communication intercellulaire. Elles agissent à faible concentration, généralement localement (à proximité de leur lieu de synthèse), sur les cellules qui les ont synthétisées (action autocrine) ou sur des cellules voisines (action paracrine), par l'intermédiaire d'une fixation à des récepteurs membranaires de haute affinité. Elles sont nombreuses et ne sont citées ici que les principales intervenantes dans la réaction inflammatoire (**Rousselet *et al.*, 2005**).

##### 3-1-1-Interleukine 6 (IL6)

Stimule la synthèse hépatique de protéines de la phase aiguë de l'inflammation ; stimule prolifération et différenciation des lymphocytes B (**Rousselet *et al.*, 2005**).

##### 3-1-2-Interleukine 1 (IL1) et facteur de nécrose tumorale (TNF)

Jouent un rôle important dans l'inflammation par leurs effets systémiques, leurs effets sur l'endothélium, les fibroblastes et les leucocytes. IL1 et TNF alpha sont produits par les macrophages activés, TNF alpha par des lymphocytes T activées et IL1 par de nombreuses autres cellules. Ont des actions similaires. Leur sécrétion est stimulée par des produits

bactériens et des toxines, des complexes immuns, des agressions physiques, d'autres cytokines. IL1 et TNF ont des effets similaires et multiples:

- Induisent les effets systémiques de phase aiguë : la fièvre qui a un effet inhibiteur sur la prolifération de la plupart des micro-organismes et augmente l'intensité des réponses immunes, le sommeil, la perte d'appétit, la libération sanguine de neutrophiles à partir de la moelle osseuse, la synthèse hépatique des protéines de phase aiguë (dont la protéine C-réactive qui joue un rôle d'opsonine et d'activation du C) et pour le TNF, les effets hémodynamiques du choc (**Rousselet *et al.*, 2005**).
- stimulent l'adhérence des leucocytes à l'endothélium en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (en particulier E-sélectine et ICAM1). Stimulent la thrombose. Stimulent la synthèse endothéliale d'IL1, IL8, IL6, PDGF.
- stimulent la prolifération des fibroblastes, la synthèse de collagène et celle d'enzymes dégradant la matrice extracellulaire (collagénase) (**Rousselet *et al.*, 2005**).

### 3-2- Les protéines de l'inflammation

#### 3-2-1-La protéine C réactive

##### A. Généralité

La protéine C réactive a été isolée par Tillett et Frances en 1930, dans le sérum de patients présentant une inflammation aiguë. C'est la protéine de l'inflammation de cinétique rapide la plus performante pour faire le diagnostic précoce du syndrome inflammatoire. La CRP est l'un des meilleurs marqueurs biologiques de l'infection surtout au cours des infections bactériennes où elle peut atteindre les valeurs les plus hautes, parfois 300 à 400 mg/l. Il est rare d'atteindre de telles valeurs dans d'autres pathologies, à l'exception de la maladie de Still et de syndrome de kawasaki (**Ficher *et al.*, 1986**).

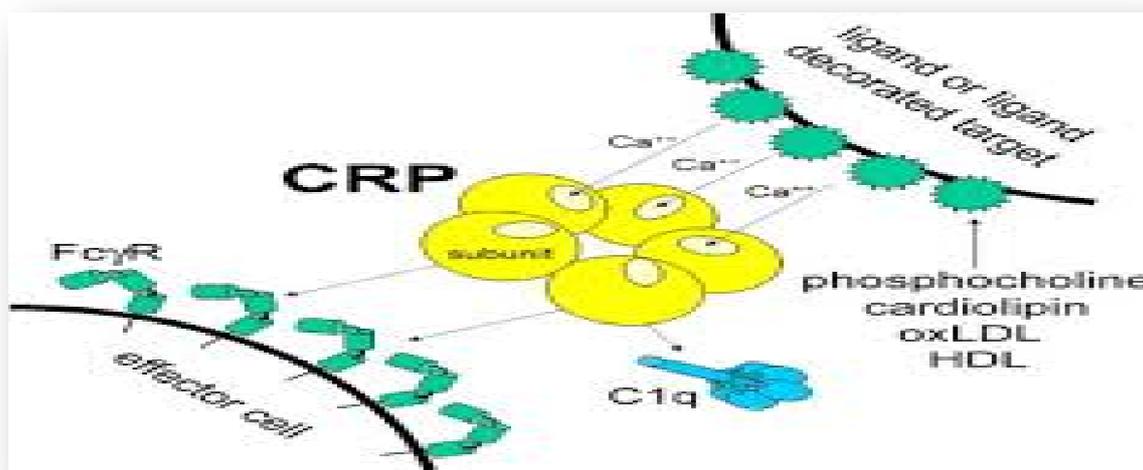
Certaines maladies de système s'accompagnent d'un taux de CRP normal ou peu augmenté : dans le lupus érythémateux disséminé et l'arthrite juvénile idiopathique, la CRP est fréquemment inférieure à 10mg/l, elle peut dépasser 60mg/l lors d'une poussée spécifique (en dehors des atteintes péricardiques et pleurales). Une élévation très importante de la CRP doit faire craindre avant tout la possibilité d'une surinfection. En cas d'efficacité du traitement, la CRP revient beaucoup plus vite à la normale par rapport aux autres paramètres

biologiques de l'inflammation (**Dommergues et al., 1997 ; Mallet et al., 1987; Vital Durand et al., 1991**).

## B. Structure de la protéine C réactive

La protéine C-réactive CRP a été nommée de cette façon pour sa capacité à précipiter le polysaccharide-C de *Streptococcus pneumoniae* et a été la première protéine de phase aigüe à être décrite comme étant un marqueur d'inflammation (**Philippe Amouyel, 2007**).

C'est une molécule de reconnaissance de modèle calcium-dépendante, son gène est situé sur le chromosome 1 en q23.2, elle est constituée de 5 sous- unités de 23 kDa, c'est une pentraxine. Elle est composée de 5 sous- unités identiques polypeptidiques et non glycosylées de configuration pentamérique (**Figure 06**) (**Volanakis, 2001**). Ces sous- unités contiennent 206 acides aminés chacune et sont associées entre elle par des liaisons non covalentes.



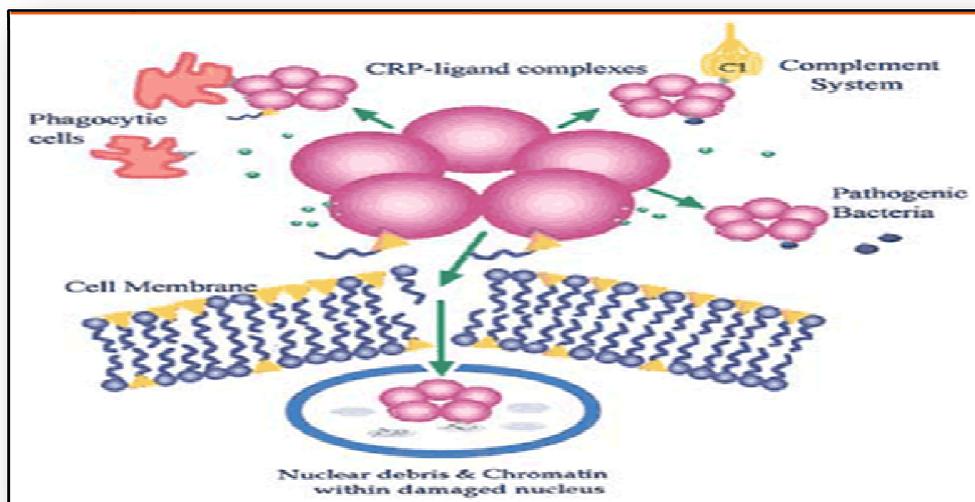
**Figure 06** : Structure de La protéine C réactive (**Volanakis, 2001**).

Chaque protomère est composée de deux feuillets bêta stratifiés ayant une topologie aplatie de jellyroll similaire à celle des lectines. Sur chaque protomère se trouve une face de reconnaissance avec un site de liaison de la phosphocholine constitué de deux ions calciques coordonnés et adjacents à une poche hydrophobe. Ce site de liaison est localisé sur la face concave de la molécule. La face opposée du pentamère, contenant une seule hélice alpha, est la face effectrice où le facteur du complément C1q se lie et où le récepteur FcγR semble se fixer (**Danenberg et al., 2003 ; Griselli et al., 1999**).

### C. Fonction biologique de la protéine C réactive

Les différentes fonctions de la CRP sont :

- de Favoriser l'opsonisation indépendamment du complément.
- de se lier à des structures de membranes bactériennes.
- d'augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose (**Laydyarts *et al.*, 2000**).
- elle se lie de façon Ca<sup>++</sup>dépendante à la phosphocholine présente sur les cellules endommagées et celle présente sur les pathogènes (**Bélangier, 2007**).
- elle permet la résistance aux infections bactériennes, l'élimination des cellules apoptotiques et nécrotiques, la restauration des tissus lésés et un effet pro-inflammatoire en favorisant l'activation des macrophages (**Laydyarts *et al.*, 2000**).
- la CRP a un effet inhibiteur sur la fibrinolyse de la coagulation (**Figure 07**) (**Libby *et al.*, 2004**).



**Figure07** : Les principales fonctions de CRP dans le système immunitaire inné (**DuClos, 2000**).

### D. Synthèse de la protéine C réactive

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

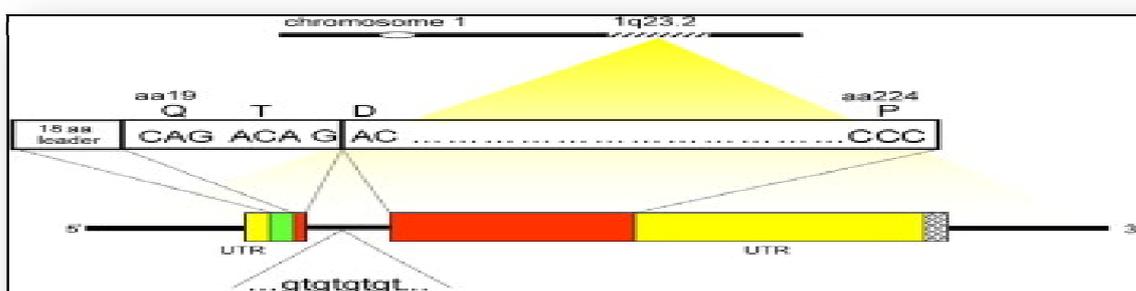
Le facteur de nécrose interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  sont les principales cytokines qui stimulent le foie pour synthétiser la CRP et d'autres protéines de phase aiguë (Gabay *et al.*, 1999).

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

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

### E. Génétique de la protéine C réactive

La CRP a été cartographiée de façon significative au niveau du bras long du chromosome 1 dans la région 1q23.2 (Floyd-Smith *et al.*, 1986 ; Walsh *et al.*, 1996) (Figure 08). La séquence génique de la CRP a été déterminée simultanément en 1985 par deux différents groupes, chaque groupe a reporté le fait que la CRP est composée d'un intron séparant deux exons. Le premier exon code pour un peptide signal et les deux premiers acides aminés de la protéine mature. Ceci est suivi par un intron long de 278 nucléotides qui incluent une séquence répétée en GT. Le second exon code pour les 204 acides aminés restant suivi par un codon stop (Goldman *et al.*, 1987).



**Figure 08:** Localisation de gène de la CRP (Floyd-Smith *et al.*, 1986 ; Walsh *et al.*, 1996).

Une fois que le gène de la CRP a été identifié et sa séquence reportée, plusieurs groupes ont étudié sa région promotrice proximale et comment celle-ci régule la production d'ARNm (Szalai A.J *et al.*, 1997 ; Toniatti C *et al.*, 1990 ; Volanakis J.E, 2001).

Fondamentalement, la régulation de l'expression de la CRP s'effectue le plus souvent au niveau transcriptionnel, avec une interleukine-6 (IL-6) étant l'activateur principal et l'IL-1 agissant en synergie pour augmenter cet effet (**Kushner *et al.*, 1995**). Le transcrit est extrêmement instable ce qui permet une extinction rapide de la synthèse de la protéine dès que la transcription n'est plus activée c'est-à-dire dès que les taux d'IL-6 se normalisent (**Berger *et al.*, 2002**).

Juste après qu'il ait été établi que les différences de taux de CRP sont associées à des différences génétiques, des efforts ont été faits pour identifier les différents polymorphismes du gène de la CRP, ceci pour déterminer s'ils affectent directement les taux de protéines sériques (**Berger *et al.*, 2002 ; Latkovskis *et al.*, 2004 ; Vickers *et al.*, 2002**).

### F. Cause de l'augmentation de la protéine C réactive

CRP augmentée suite à certaines pathologies :

- Processus inflammatoires : arthrites, rhumatisme articulaire aigu, maladie de Crohn.
- Infections bactériennes : bon marqueur de la méningite.
- Nécroses tissulaires : marqueur de prédiction de risque d'accident cardiovasculaire, pancréatites.
- Néoplasmes malins : carcinomes, sarcomes, lymphomes.
- Traumatismes : brûlures, fractures, interventions chirurgicales.

CRP augmentée suite à des situations non pathologiques.

- Durant toute la grossesse.
- Prise d'estrogènes.
- Inhalation de fumée de cigarette (**Tina Borghini *et al.*, 2013**).

### G. Protéine C réactive comme marqueur clinique

Elle s'élève dès la 6 heures et à une demi-vie de 18 heures. Son usage clinique est très répandu pour le diagnostic et le suivi des infections en particulier bactériennes, des maladies inflammatoires chroniques et de certaines pathologies oncologiques. Son intérêt réside aussi dans l'évaluation quantitative du cours de l'affection. La CRP est incluse dans le score d'évaluation de l'activité de certaines maladies, par exemple, la polyarthrite rhumatoïde (**Pearson *et al.*, 2003**).

Les dosages quantitatifs avec une méthode ultrasensible (CRP<sub>us</sub>) ont confirmé que la CRP basale est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Pour permettre un usage correct de la CRP dans ce contexte, il faut pratiquer un dosage par néphélogéométrie et:

- s'assurer de l'absence d'inflammation aiguë.
- pratiquer 2 mesures à plus de 2 semaines d'écart.
- investiguer les CRP supérieures à 10 mg/L.
- tenir compte des facteurs augmentant la CRP (cigarette) ou Diminuant la CRP (activité physique, perte de poids, Consommation d'alcool) (**Pearson *et al.*, 2003**).

### H. Intérêt de la Protéine C Réactive

De nombreuses études ont établi le lien entre une CRP élevée et diverses manifestations de L'athérosclérose. La CRP est augmentée dans l'angor chronique tout comme lors des syndromes coronariens aigus. Son taux est proportionnel à l'extension et à la sévérité des lésions. Il a été démontré que chez les sujets appartenant au quantile supérieur de la distribution de la CRP, le risque relatif d'infarctus était multiplié par 3 et celui d'AVC par 2 par rapport au sujet appartenant au premier quantile (**Deron, 2003 ; Ridker, 2008**).

Des études ont également démontré une corrélation entre un taux de CRP élevé et la présence de diabète (**Marcovecchio *et al.*, 2008**). Enfin la protéine C réactive est plus augmentée lors d'inflammation d'origine bactérienne que lors d'infection d'origine virale. Le dosage de celle-ci permet au médecin, après validation ou non de son hypothèse initiale, de s'orienter quant au choix du traitement et des autres examens biologiques à effectuer. Il existe 3 problèmes ne permettant pas l'affirmation d'une infection bactérienne qui nécessite des investigations complémentaires :

- De nombreuses pathologies différentes d'une infection bactérienne entraînent une augmentation de la CRP.
- L'augmentation de la CRP ne se voit qu'après plusieurs heures après le début de l'infection : si la valeur est prise dans les 24 premières heures, la sensibilité ne sera pas très bonne.
- Certaines bactéries telles les mycobactéries n'entraînent que très rarement une élévation de la CRP.

Les examens à effectuer pour affirmer le diagnostic bactérien et guider l'antibiothérapie sont :

- Des hémocultures
- Un examen bactériologique du LCR
- Un examen cytbactériologique
- Le test du streptocoque A (**Bourrillon, 2005**).

Au final, le dosage de la CRP permet de raccourcir la prise en charge des patients et de suivre l'évolution d'un traitement par antibiothérapie. En effet, un traitement efficace permet la diminution par moitié du taux de CRP toutes les 24 h. Il permet également de réduire les coûts de prise en charge d'un patient et d'éviter toute antibiothérapie lourde et inutile chez le jeune enfant (**Bourrillon, 2005**).

### **I. Protéine C réactive dans le diabète de type 2**

Des concentrations élevées de CRP prédiraient le développement du diabète de type 2 indépendamment des facteurs de risque traditionnels, incluant l'IMC, les concentrations plasmatiques de TG à jeun et les concentrations de glucose (**Buchanan et al., 2002**).

Des personnes en santé avec des concentrations normales de glucose à jeun ont les concentrations les plus faibles de CRP (moyenne 2.8 mg/L), les individus avec un glucose à jeun détérioré ont des concentrations de CRP supérieures (moyenne 3.2 mg/L) et, finalement, ceux chez qui le diabète de type 2 a été diagnostiqué ont les concentrations de CRP les plus élevées (moyenne 4.6 mg/L) (**Kylin, 1923**). Même s'il a été suggéré que les concentrations de CRP soient un puissant prédicteur du développement du diabète de type 2, il est important de se rappeler qu'il est également plausible que le diabète lui-même cause de l'inflammation vasculaire, avec une augmentation conséquente des concentrations de CRP (**Stern et al., 2004**).

### **J. Protéine C réactive comme médiateur de l'athérosclérose**

Un facteur de risque se doit d'être impliqué dans un processus biologique, c'est-à-dire, dans le cas de la maladie artérielle, qu'il doit jouer un rôle dans les mécanismes biologiques aboutissant à la lésion d'athérosclérose. La CRP est principalement synthétisée et sécrétée par les hépatocytes, l'expression et la sécrétion de la CRP étant principalement induites par l'interleukine 6 (**Pepys et al., 2003**). La CRP est ainsi synthétisée dès lors qu'il existe une

élévation d'interleukine 6, c'est-à-dire une inflammation, qu'elle qu'en soit la localisation. La relation entre CRP et maladie coronaire a fait émettre l'hypothèse que la cause de l'élévation de la CRP venait de la lésion d'athérosclérose elle-même, reflétant son extension et/ou sa sévérité, mais aucune preuve directe n'en a pour l'instant été apportée.

Parallèlement à la formation de la lésion d'athérosclérose, des macrophages infiltrent le tissu adipeux des sujets obèses, contribuant à la sécrétion élevée d'interleukine 6 chez ces sujets. Les adipocytes pourraient également sécréter de l'interleukine 6. Cette hypothèse est étayée par la corrélation entre interleukine 6, CRP et index de masse corporelle (**Luc et al., 2003**), et par la constatation que le tissu adipeux sécrète de l'interleukine 6 in vivo (**Mohamed-Ali et al., 1997**). La théorie inflammatoire de l'athérosclérose propose qu'une inflammation présente dans l'organisme pourrait être responsable de la maladie coronaire. L'élévation de la CRP serait ainsi le témoin de cette inflammation chronique, mais de multiples études n'ont jamais mis en évidence une corrélation entre une sérologie correspondant à une infection bactérienne chronique comme celles à *Chlamydia pneumoniae* ou à *Helicobacter pylori*, qui sont considérées comme potentiellement responsables d'une infection chronique, et le risque d'athérosclérose (**Danesh et al., 2000**).

La CRP pourrait donc n'être que le témoin d'un processus inflammatoire quelle que soit sa localisation : artérielle, extra-artérielle ou d'un excès de tissu adipeux. Par ailleurs, si une élévation modérée de la CRP peut apparaître comme un témoin direct ou indirect d'un processus artériel pathologique, celle-ci n'est nullement spécifique de l'athérosclérose, comme le montre l'association entre CRP et cancer colorectal (**Erlinger et al., 2004**).

À l'inverse, si l'élévation de la CRP n'est pas spécifique de la survenue d'une complication ischémique, joue-t-elle un rôle direct délétère sur la paroi artérielle ? La CRP, à une concentration similaire à celle observée chez les sujets susceptibles de présenter un épisode ischémique, a des effets défavorables sur les cellules endothéliales, favorisant un état pro-inflammatoire et favorisant le processus d'apparition de la lésion d'athérosclérose. La CRP, sous sa forme monomérique et non sous sa forme circulante pentamérique, entraîne une dysfonction endothéliale diminuant la synthèse de NO et stimulant la sécrétion d'endothéline 1 et d'interleukine 6 par les cellules endothéliales, augmentant celle de facteurs chémo-attractifs comme MCP-1 et les molécules d'adhésion comme ICAM-1, VCAM-1 et E-sélectine. Ces processus favorisent l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, première étape de la formation de la lésion d'athérosclérose (**Erlinger et al., 2004**).

La CRP augmente également le facteur NFκB, un facteur clé de la régulation de l'inflammation. Elle a en outre un effet direct sur les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, favorisant leur migration, leur prolifération et la production de radicaux libres (**Danenberg *et al.*, 2003**). La CRP se lie spécifiquement aux LDL, et en particulier aux LDL partiellement dégradées telles que celles retrouvées dans la paroi artérielle. Enfin, elle stimule la formation des cellules spumeuses caractéristiques de la plaque d'athérosclérose en présence de LDL. Cependant, la CRP, en augmentant également des protéines qui inhibent le complément, contrebalance partiellement ses effets pro-athérogènes. Elle semble ainsi avoir un effet sur les trois principaux types de cellules impliquées dans l'apparition de la plaque d'athérosclérose. Les effets décrits ci-dessus ont été montrés essentiellement *in vitro*, mais sont néanmoins susceptibles d'apparaître *in vivo*, car il a été montré la présence de CRP dans des lésions d'athérosclérose. L'hypothèse d'un effet direct de la CRP sur la paroi artérielle est soutenue par l'étude de souris transgéniques exprimant le gène de la CRP humaine. Dans deux modèles de souris, une expression élevée de CRP humaine a pour conséquence une accélération de l'athérosclérose dans l'un, un phénotype prothrombotique dans l'autre. Il est cependant à noter que les concentrations plasmatiques de CRP sont élevées dans ces modèles (18 à 156 mg/l) (**Danenberg *et al.*, 2003**).

La CRP pourrait donc être plus qu'un marqueur de risque et jouer un rôle dans le processus d'apparition et de développement de la lésion d'athérosclérose. Un moyen définitif pour prouver ce concept serait l'utilisation d'un médicament bloquant sélectivement la liaison de la CRP aux cellules, et donc ses effets proinflammatoires (**Danenberg *et al.*, 2003**).

### 3-2-2-Autres protéines de l'inflammation

- **Fibrinogène**

C'est une glycoprotéine volumineuse, PM=330 kDa synthétisée par le foie, sa 1/2 vie : 3 à 5 jours. Son rôle est dans la coagulation sanguine : Il est aussi appelé facteur I de la coagulation. Il sert de substrat à la trypsine pour former la fibrine qui est au début soluble (**Guezennec Catherine *et al.*, 2009**).

Les molécules de fibrine vont se polymériser entre elles, elles forment un réseau qui va emprisonner les globules rouges et former alors un caillot sanguin (**Laydyarts *et al.*, 2000**).

- **L'alpha1-Antitrypsine (AAT)**

$\alpha$ -1-Antitrypsine est une glycoprotéine contenant 10 à 12% de glucides, de PM = 55 kDa, sa synthèse majoritairement hépatique. Cette protéine est douée d'une activité antiprotéasique irréversible (**Laydyarts *et al.*, 2000**).

- **Orosomucoïde (ORO)**

C'est une glycoprotéine très riche en glucides, petite protéine PM = 41 kDa. Elle est synthétisée au niveau hépatique, aussi au niveau des leucocytes et des cellules de la prostate. Elle a un rôle d'immunorégulateur et de liaison à de nombreuses cellules sanguines (polynucléaires, lymphocytes, monocytes), modifierait leurs propriétés, stimulerait la croissance des fibroblastes et du tissu nerveux, augmenterait la résistance des globules rouges à l'hémolyse, inhiberait l'agrégation plaquettaire (**Guezennec Catherine *et al.*, 2009**).

C'est un transporteur plasmatique : d'hormones stéroïdes, du facteur d'agrégation des plaquettes, de molécules exogènes : certains médicaments (**Guezennec Catherine *et al.*, 2009**).

- **Haptoglobine**

Une glycoprotéine riche en glucides, environ 19% de glucides, sa synthèse majoritairement hépatique, également dans les tissus embryonnaires, néoplasiques, et dans les tissus en cours de régénération. Elle neutralise l'hémolyse intra-vasculaire, physiologique et pathologique, l'HPT se combine à l'hémoglobine :  $\frac{1}{2}$  vie de HPT-Hb très courte : 20 minutes, après dégradation au niveau des hépatocytes. Elle permet le maintien du capital martial (le Fer est récupéré à partir de l'hémoglobine) (**Guezennec Catherine *et al.*, 2009**).

## **4- Autre marqueurs de l'inflammation**

### **4-1- Vitesse de sédimentation**

La sédimentation durant la première heure dépend essentiellement des éléments figurés du sang, de la concentration d'immunoglobulines et du fibrinogène. Elle présente en comparaison avec la CRP l'avantage du prix, de l'expérience des praticiens et la connaissance des facteurs qui la modifie. Son usage dans le contexte du dépistage est établi et toujours d'actualité, en étant surtout attentif aux facteurs qui la sous-estiment. Les valeurs normales

selon l'âge peuvent facilement être calculées pour l'homme avec l'âge/2 et pour les femmes avec l'âge +10/2 (**Dayer *et al.*, 2006**).

Le dosage du couple VS/CRP est intéressant car il présente l'intérêt d'une très bonne valeur prédictive négative pour une inflammation (**Dayer *et al.*, 2006**).

La VS augmentée ne signifie pas toujours la présence d'un syndrome inflammatoire.

Mais il existe d'autres cas d'augmentation de la VS en dehors du syndrome inflammatoire :

- Age.
- Sexe féminin.
- Grossesse (3<sup>o</sup> trimestre).
- Hypercholestérolémie ; Anémie.
- Hypergammaglobulinémie monoclonale ou polyclonale.
- Insuffisance rénale chronique.
- Syndrome néphrotique (**Tina Borghini *et al.*, 2013**).

**Tableau 04** : comparaison entre les deux marqueurs biologiques de l'inflammation  
(Ernest Wilwert *et al.*, 2008).

VITESSE DE SÉDIMENTATION (VS)	CRP (US)
<p>1-Examen simple, peu coûteux, reproductible mais très peu spécifique (Il permet surtout de détecter une anomalie des Ig).</p> <p>2-ayant moins de spécificité et de sensibilité que la CRP.</p> <p>3- influencé par le nombre des corpuscules sanguins et les protéines sanguines.</p> <p>4- à cinétique lente, qui s'élève à partir de la 30<sup>me</sup> heure de l'inflammation avec retour à la normale plusieurs semaines après une infection.</p> <p>5-qui se prête au diagnostic ainsi qu'au suivi des gammopathies et des syndromes inflammatoires.</p> <p>6-qui n'exclut pas un néoplasie, une sclérodémie en cas de valeur normale.</p>	<p>1-Examen sensible, rapide, mais non spécifique, (c'est-à-dire qu'il peut vous dire qu'il existe une inflammation dans votre corps mais ne peut pas localiser exactement la zone de cette inflammation).</p> <p>2-Non influencé par les protéines ou corpuscules sanguins.</p> <p>3- Bonne corrélation entre le taux et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ l'évolution dans les infections bactériennes aiguës.</li> <li>➤ l'activité et les modifications radiologiques dans les maladies rhumatoïdes.</li> <li>➤ l'efficacité lors d'une antibiothérapie.</li> <li>➤ Diminution rapide et précoce en cas de réponse au traitement.</li> </ul> <p>4- Pas ou peu d'élévation dans les affections virales.</p>

The background features three large, overlapping red circles with white outlines, arranged in a triangular pattern. Two thin white lines intersect at the top left, forming a large 'V' shape that frames the central text.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

### **1- Type et cadre d'étude**

L'étude entreprise est de type descriptive et transversal qui s'est déroulée entre le 27 Mars 2016 jusqu'à le 27 Mai 2016 à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine. Nous avons présenté **66** individus répartis en deux groupes ; une population de patients diabétiques (**n=49**) et une population de cas témoin (**n=17**).

#### **1-1-Population diabétique**

L'étude que nous avons entreprise regroupe 49 sujets présentant un diabète de type **01** ou de type **02**, sélectionnés parmi les patients admis au sein du niveau du service de Médecine Interne du l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

##### **1-1-1-Critères d'inclusion**

- Diabète de type 01 ou de type 02, au cours de traitement.
- Agé de plus de 20 ans.
- Les deux sexes : hommes et femmes.

##### **1-1-2-Critère non inclusion**

- Patient de moins de 20 ans.
- Patients présentant un diabète secondaire.
- Diabète et grossesse en cours.

#### **1-2- Population témoin**

La population témoin est formée de **17** d'individus au niveau du service de Médecine Interne.

##### **1-2-1-Critères d'inclusion**

- sujets sains.
- 07 patients non diabétique et ne présentant aucune pathologie aigue en cours.
- Âgé de plus de 20 ans.
- les deux sexes : hommes et femmes.

### 1-2-2-Critère non inclusion

- Sujets fumeurs.
- Femmes enceinte.
- Sujets présentant des complications dégénérative : IDM ; AVC et AOMI.

## 2- Méthodologie

### 2-1-Fiche d'enquête

Une fiche d'enquête clinique (annexe2) comprenant les données d'état civil, tous les paramètres cliniques ainsi que les paramètres biologiques a été établie ; ceci pour faciliter la saisie des données au niveau du HMRUC. Tous les renseignements nécessaires sont notés dans la fiche en question après consultation du dossier médicale du malade et interrogatoire du patient.

### 2-2-Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin s'effectue systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient diabétique au niveau du service de médecine interne du HMRUC les sujets doivent bien évidemment être à jeun (jeun de 12 heures). Le prélèvement se fait avec pose du garrot ; les patients sont en position semi-assise. L'échantillon sanguin prélevé est déposé dans 03tubesde 03 ml :

- **Tube 01** : Un tube sec sans anticoagulant, pour le dosage du bilan lipidique et la CRPus.
- **Tube 02** : tube EDTA pour le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).
- **Tube 03** : tube citraté pour le dosage de vitesse de sédimentation.

Les tubes01et 02 sont envoyés au laboratoire de biochimie du HMRUC : le tube sec (tube 01) est centrifugé dans une centrifugeuse à 3000 tr/m pendant 5mn le jour même du prélèvement, après la centrifugation en utilise le sérum pour faire le dosage des paramètres lipidiques et CRPus. L'HbA1c (tube 02) est dosée dans le sang total.

Le tube 03 est envoyé au laboratoire de l'hématologie du HMRUC pour faire le dosage de vitesse de sédimentation.

### 2-3- Méthode de dosage des différents paramètres biologiques

#### 2-3-1-Dosage de protéine C-réactive ultrasensible (CRP<sub>us</sub>)

##### ➤ Principe de la méthode

L'essai ultrasensible de la CRP est un dosage quantitatif immunoturbidimétrique destiné à déterminer les faibles niveaux de la protéine réactive C (CRP) dans le sérum humain.

Les particules de Latex enrobées d'anticorps humains CRP sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP. L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon du patient qui peut être quantifié en comparaison avec un calibrateur d'une concentration connue de la CRP (Spinreact, 2014).

##### ➤ Valeurs de référence

Valeur normal entre : 0 – 6 mg /L.

#### 2-3-2-Dosage des paramètres lipidiques

Les paramètres lipidiques comprennent le dosage de triglycéride, cholestérol – HDL, cholestérol –LDL, et cholestérol –Total.

##### a) Dosage de triglycéride

##### ➤ Principe de triglycérides

Méthode colorimétrique enzymatique utilisant la glycérol-phosphate-oxydase et l'4-amino-phénazone. Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). l'oxydation du glycérol –phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxy acétone-phosphate et de l'eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Wahlefeld *et al.*, 1974).

Triglycerides  $\xrightarrow{\text{LPL}}$  glycerol + acides gras.

Glycérol + ATP  $\xrightarrow{\text{GK}}$  glycerol-3-phosphate + ADP.

Glycérol-3-phosphate + O<sub>2</sub>  $\xrightarrow{\text{GPO}}$  dihydroxy acétone – phosphate + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

2H<sub>2</sub>O + amino -4phénazone  $\xrightarrow{\text{POD}}$  dérivé coloré quinonéimine + 4H<sub>2</sub>O + chloro-phénol.

En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée entraîne le couplage du chloro-4-phénol et de l' amino-phénazone pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à 512 nm. L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides de l'échantillon (Wahlefeld *et al.*, 1974).

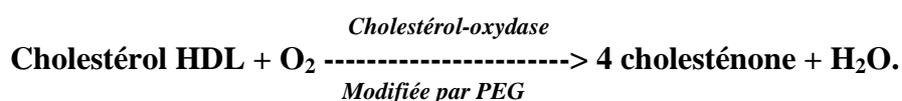
➤ **Valeur de référence**

Valeur normal entre : 0.50-1.50 (g/l).

**b) Dosage de cholestérol –HDL**

➤ **Principe de cholestérol –HDL**

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène en présence de sulfate de magnésium. Cette méthode directe de dosage du cholestérol HDL répond aux objectifs de performance du NCEP (National Cholestérol Education Programme 1995) avec une erreur analytique globale de 13% (Kimberly *et al.*, 1999).



L'intensité de la chloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583nm (Kimberly *et al.*, 1999).

➤ **Valeur de référence**

Valeur normale entre : 0.35-0.80 g/l.

c) **Dosage de cholestérol –LDL**

➤ **Principe de cholestérol LDL**

Cette méthode directe de dosage du cholestérol LDL répond aux objectifs du NCEP (National Cholestérol Education Program, 1995) avec un CV inter-série < 4%, erreur systématique ≤4% par rapport à la méthode de référence, erreur analytique total ≤ 12%. Cette mesure peut être quantitative ou estimée par la formule de Friedewald (**Friedewald et al., 1972**).

$$\text{Cholestérol LDL} = \text{Cholestérol total} - (\text{Cholestérol HDL} + (\text{Triglycérides}/5)).$$

➤ **Valeur de référence**

Valeur normale entre : 0.50-1.30 g/l.

d) **Dosage de cholestérol –Total**

➤ **Principe de cholestérol total**

Méthode enzymatique-colorimétrique. La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4one-3 avec formation d'eau oxygénée : en présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4phénazone (4-AAP) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (**Janssens, 2006**).



L'intensité de la coloration développée est, directement proportionnelle la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.

### ➤ Valeur de référence

Valeur normale entre : 1.25-2.00 g/l.

### 2-3-3-Dosage de l'hémoglobine glyquée

#### ➤ Le principe

Le dosage de l'HbA1c sur les analyseurs COBAS INTEGRA utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N-terminale de la chaîne  $\beta$  de l'HbA1c.

<b>Glycopeptides</b> + <b>(Latex + anticorps)</b> $\longrightarrow$ <b>glycopeptides lies</b>
---

Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N-terminale de la chaîne  $\beta$  de l'HbA1c. La variation de turbidité est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéines liées et est mesurée par turbidimétrie à 552nm.

<b>Latex + Anticorps agglutinateur</b> $\longrightarrow$ <b>latex + anticorps agglutinés</b>
--

Un polypeptide synthétique comprenant la partie N- terminale de l'HbA1c est utilisé pour la calibration (**Little *et al.*, 1992**).

Le résultat final est exprimé en pourcentage de l'HbA1c et calcule à partir du rapport HbA1c /Hb de la manière suivante :

Selon l'IFCC : **HbA1c(%) = (HbA1c /Hb)  $\times$ 100.**

### ➤ Valeurs de référence

Valeur normal entre : 4.00-6.00 %.

### Calcul de résultat

Les paramètres précédents sont réalisés sur l'automate de biochimie (**COBAS: INTEGRA 400/400 plus**). Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon des paramètres biologiques.

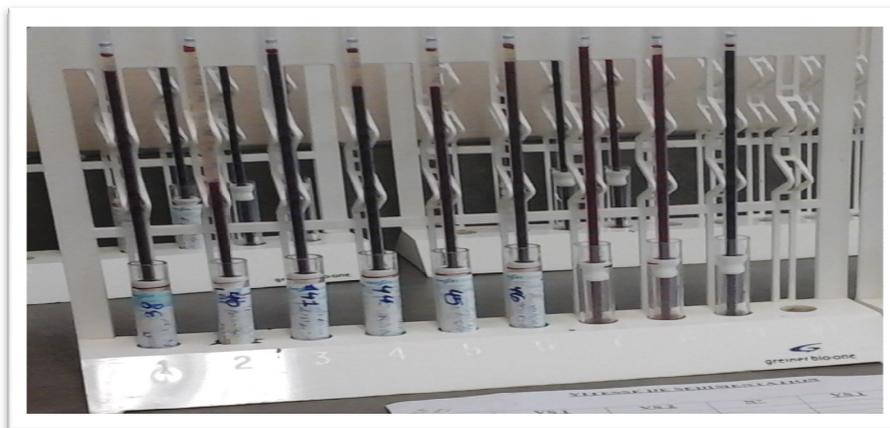


**Figure09** : Automate COBAS : INTEGRA 400/400 plus.

### 2-3-4-Dosage de vitesse de sédimentation

#### ➤ Principe de la méthode

La technique de mesure la plus utilisée est la méthode dite de Westergreen. Le sang, prélevé sur tube citraté, est aspiré, sans bulle d'air, dans un tube rectiligne et gradué, de 2,55 mm de diamètre et de 300 mm de longueur. Le tube est placé à température ambiante sur un portoir vertical permettant l'obturation de son extrémité inférieure. La lecture de la hauteur du plasma surnageant sans globules rouges est effectuée à 1 heure et à 2 heures. La sédimentation est la distance parcourue par les hématies laissant le plasma surnageant. Les résultats sont exprimés en mm (**Baledent, 2000**).



**Figure 10** : Technique de dosage de vitesse de sédimentation.

### ➤ Valeurs de référence

La valeur normale de la VS est différente chez l'homme et chez la femme. Elle se modifie avec l'âge. Ainsi une VS est considérée comme normale si elle est:

- inférieure à 10 mm à la première heure chez l'homme de moins de 50 ans, inférieure à 15 mm après 50 ans.
- inférieure à 15 mm à la première heure chez la femme de moins de 50 ans, inférieure à 20 mm après 50 ans.

### 2-4-Traitement des données

Notre enquête transversale de type cas témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition aux différents facteurs de risque cardiovasculaire dans un groupe de cas atteints de la pathologie étudiée et dans un groupe de témoins indemnes de celle-ci.

Le traitement des données a été effectué avec le logiciel Excel 2007.les résultats sont présentes en tableaux ; histogrammes et courbes.

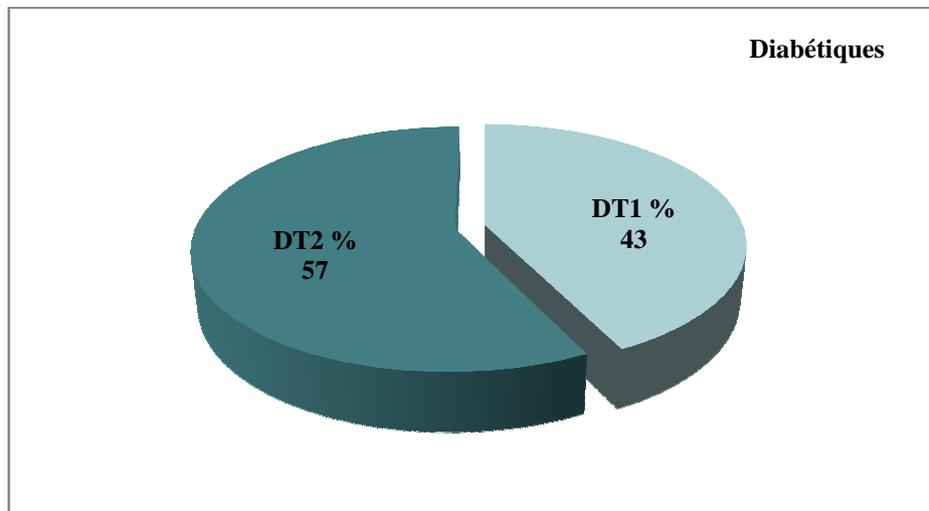
A decorative graphic on the right side of the page. It features three overlapping red circles of different sizes, each containing a white outline of a smaller circle. Two thin white lines intersect at the top left and extend towards the circles, creating a triangular shape. The circles are positioned in the upper right and lower right areas of the page.

# RÉSULTATS ET DISCUSSION

## 1- Présentation de la population de l'étude

### 1-1-Répartition de la population diabétique selon le type de diabète

Parmi la population étudiée nous avons mentionnés **21** cas diabétiques de type **1** soit **43 %** et de **28** cas diabétiques de type **2** soit **57 %**. Les résultats de cette étude révèlent un nombre des diabétiques de type 2 élevé à celui de type 1 (**Figure 11**). Cette étude est similaire à l'étude d'**Annick Morel et al., 2012** qui montre que la grande majorité des patients diabétiques est atteints par un diabète de type 2 : sur les 2.9% million des diabétiques traités pour la France entier : 92% sont atteints d'un diabète de type 2, 6% d'un diabète de type 1 et 2% d'autres diabètes. Il ya une forte élévation de la prévalence du diabète traité sur les dix derniers années qui est chiffrée a 4.4% en 2009.



**Figure 11 : Répartition de la population diabétique selon le type de diabète.**

### 1-2-Répartition de la population diabétique selon la durée de l'évolution de diabète

Dans la population étudiée nous avons trouvé **51.02%** des patients présentent une durée de diabète inférieure à 10 années et **48.98%** des patients présentent une durée de diabète plus de 10 années de la découverte de la maladie (**Figure 12**).

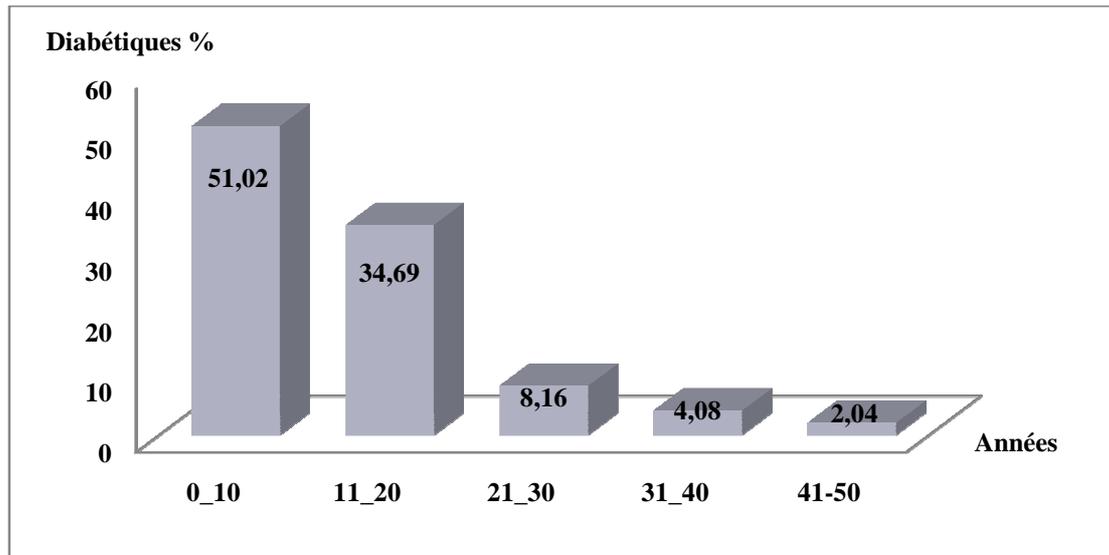


Figure 12 : Répartition de la population selon la durée de l'évolution de diabète.

### 1-3-Répartition de la population diabétique selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe porté sur la **figure 13** montre que notre population constituée de **49** patients, est répartie comme suit **35** hommes soit **71 %** et de **14** femmes soit **29%**, avec un sexe ratio (**H /F**) de **2.5**. Le risque des atteintes diabétiques est plus élevé chez les hommes que les femmes. Ces valeurs sont similaires à l'étude de **Nam Han Cho et al., 2013** qui montre que les hommes atteints de diabète sont environ 14 millions de plus que les femmes (198 millions d'hommes contre 184 millions de Femmes) dans le monde.

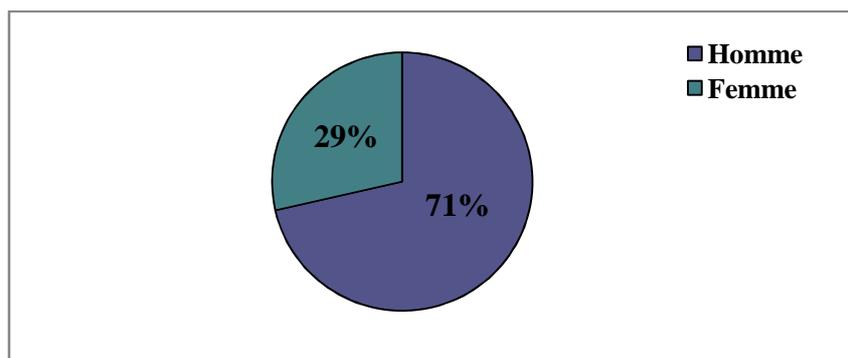


Figure 13 : Répartition des patients diabétiques selon le sexe.

### 1-4-Répartition des moyennes de tranche d'âge chez les diabétiques selon le sexe.

D'après la **figure 14** que représente la moyenne d'âge de notre échantillon est de **(57.97±16.43ans)** : **(57.57±17.02 ans)** chez les hommes et **(59±15.40 ans)** chez les femmes.

Cette étude est similaire à l'étude de **Nam Han Cho *et al.*, 2013** qui montre que Près de la moitié des adultes atteints de diabète entre 40 et 59 ans.

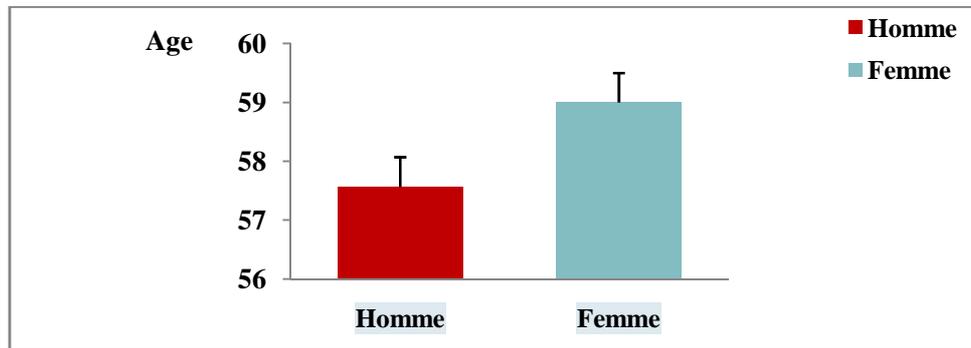


Figure 14 : Répartition des moyennes d'âge chez les diabétiques selon le sexe.

## 2-Fréquence de protéine C réactive ultrasensible élevée et normale dans la population diabétique

Tableau 05: Comparaison des CRPus chez les diabétiques et les témoins.

	Diabétiques		Témoins		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>CRPus élevée</b>	31	63.27	02	11.76	33	50,00
<b>CRPus normale</b>	18	36.73	15	88.24	33	50,00
<b>Total</b>	49	100	17	100	66	100

L'analyse de nos résultats montre que les valeurs de CRPus sont plus augmentées chez les diabétiques (**63.27%**) par rapport à la population témoin (**11.76%**) (**Figure 15**). Ces valeurs sont comparables aux celle de l'étude de **Schulze *et al.*, 2004** qui montre que les sujets diabétiques de type 2 tendent à démontrer des concentrations plus élevées de CRPus que les sujets non diabétiques et l'augmentation de CRPus chez ces patients est associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (**Soinio *et al.*, 2006**).

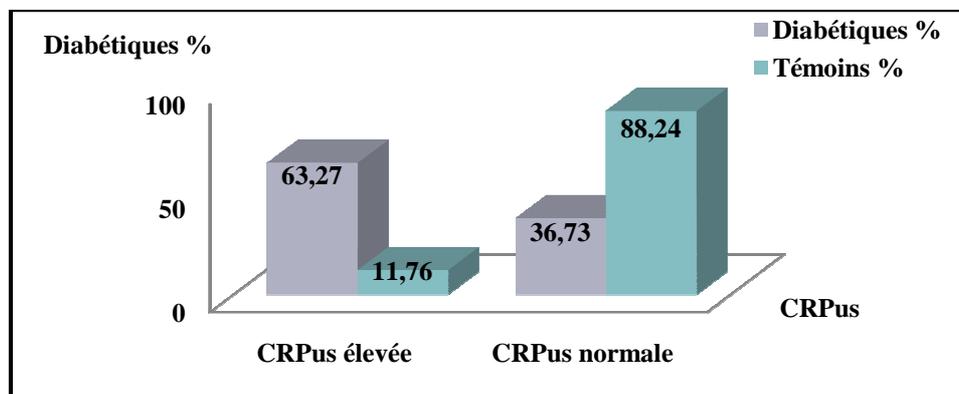


Figure 15 : Comparaison des CRPus dans la population d'étude.

La survenue du diabète est observée dans les deux sexes ; lors de tranche d'âge 50-60 ans. Plus fréquemment chez les hommes (36.36%) par rapport les femmes (22.22%). En outre, la fréquence du diabète est croissante avec l'âge chez les femmes (44.45%), avec un pic de fréquence observe autour de tranche d'âge 60-70 ans, tandis que chez les hommes la fréquence est plus ou moins stable à l'exception d'un pic de fréquence décédant assez important vers 9.09% autour des 80-90 ans (Figure 16).

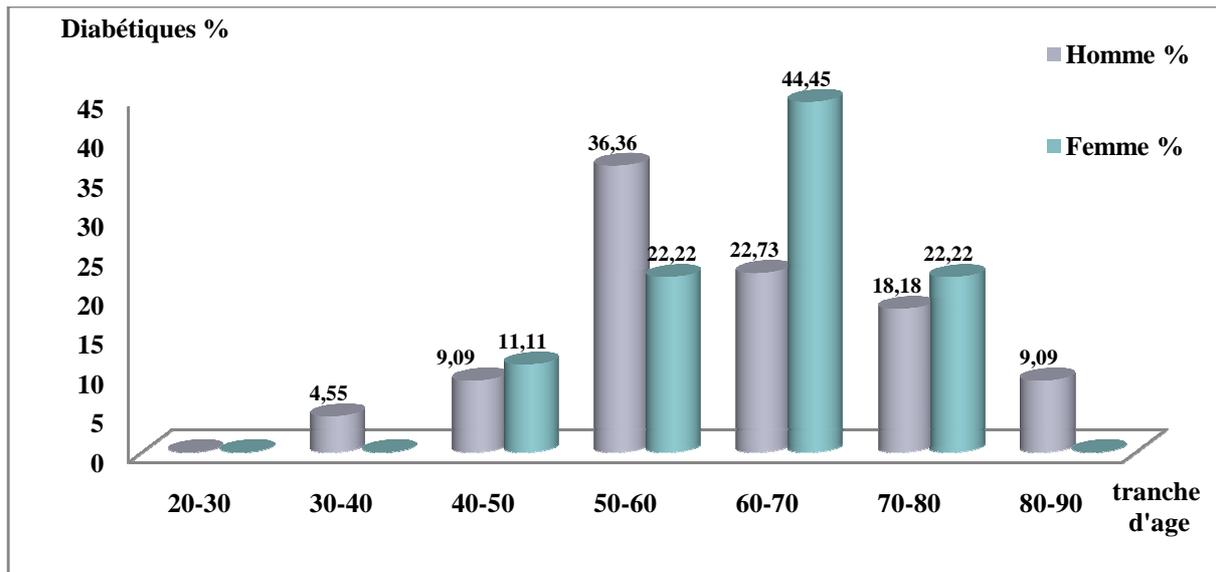


Figure 16 : Fréquences des diabétiques ayant un CRPus élevée selon le sexe et le tranche d'âge.

### 3-Fréquence de Vitesse de sédimentation élevée et normale dans la population diabétique

L'analyse de nos résultats montre que les valeurs de la Vs sont plus augmentées chez les diabétiques (73.47%) par rapport à la population témoin (11.76%) (Figure 17).

La Vs est un examen simple, peu couteux, utilisée pour suivre la réaction inflammatoire déjà diagnostiquée. D'après l'étude de **Rodrigue Pignel et al., 2008** qui montre que La Vs n'est pas un examen spécifique, ni sensible, c'est-à-dire que la VS peut être normale au début d'un processus inflammatoire et elle peut augmenter dans d'autres circonstances qu'une inflammation, par exemple au cours d'une anémie

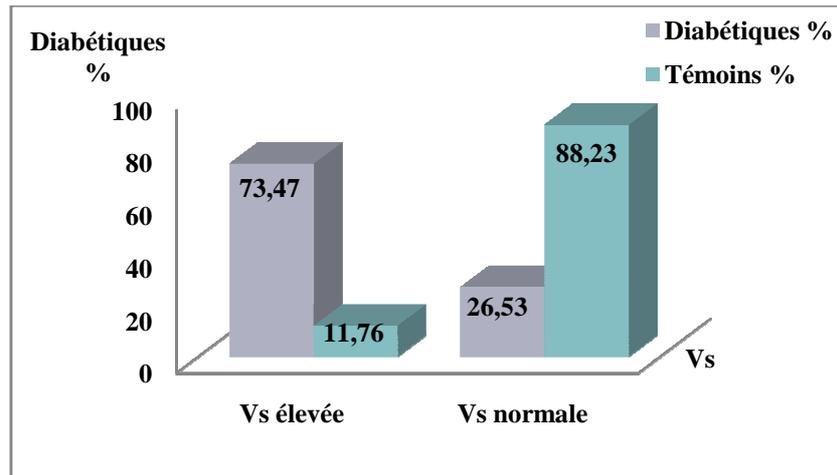


Figure 17 : Comparaison des Vs dans la population d'étude.

#### 4-Fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires dans la population diabétique

La maladie coronaire est la première cause de mortalité et de morbidité chez les patients diabétique, avec un risque pouvant être multiplié par 4 par rapport aux patients non diabétiques. Une étude finlandaise montre que la mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques n'ayant pas de maladie coronaire était aussi élevée que chez les patients non diabétiques ayant déjà fait un infarctus. Autrement dit, le diabète pèse aussi lourd qu'un antécédent d'infarctus (**Juutilainen, 2005**). De plus, le diabète constitue un facteur de gravité de la maladie coronaire avec des lésions plus précoces, plus sévères, plus étendues sur des artères grêles et plus souvent compliquées d'insuffisance cardiaque (**Hu, 2001**).

Parmi les **49** sujets diabétiques, nous avons trouvé que **34** sujets présentant un **HDL** inférieur à **0.35g/l** soit **69.38%** de la population diabétique. Nous avons également trouvé **31** sujets des **CRPus** supérieur à **6mg/l** soit **63.26%** des diabétiques et trouvé aussi **29** sujets présentant un **HbA1c** élevée soit **59.18%** des diabétiques. Les anomalies de l'hypertendu viennent en troisième place après celle de l' **HDL** et de **CRPus**. En trouve aussi **4**sujets présentant une hypercholestérolémie soit **8.16%** avec **LDL** élevée en dernier qui représente **6.12%** des cas (**Figure 18**). Ces résultats sont similaires à l'étude de **Paul et al., 2002** qui a confirmé que : la CRPus comme meilleur prédicatrice du risque cardiovasculaire en comparaison des LDL et du cholestérol.

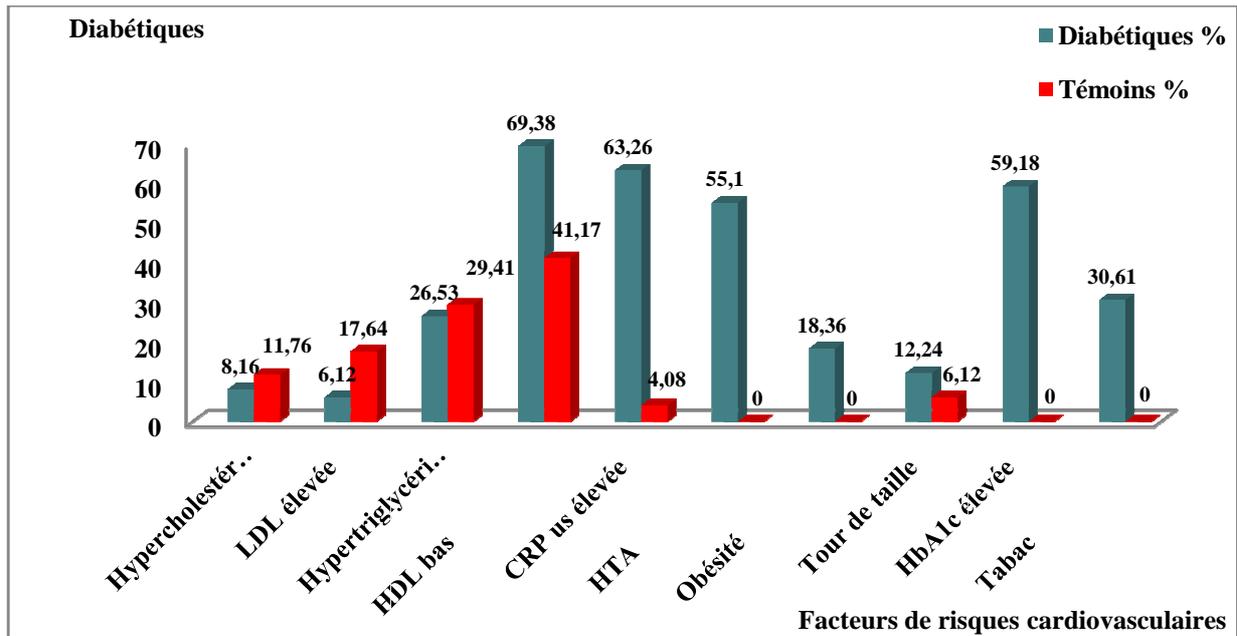


Figure 18: Comparaison des fréquences des facteurs de risques cardiovasculaires chez les diabétiques et chez les témoins.

#### 4-1-Fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires selon la durée de l'évolution de diabète

La comparaison des fréquences des différents facteurs de risques cardiovasculaires au cours des dix premières années du diabète montre une élévation particulièrement précoce de La CRPus (30.61%) comparée aux autres facteurs de risques (Figure19).

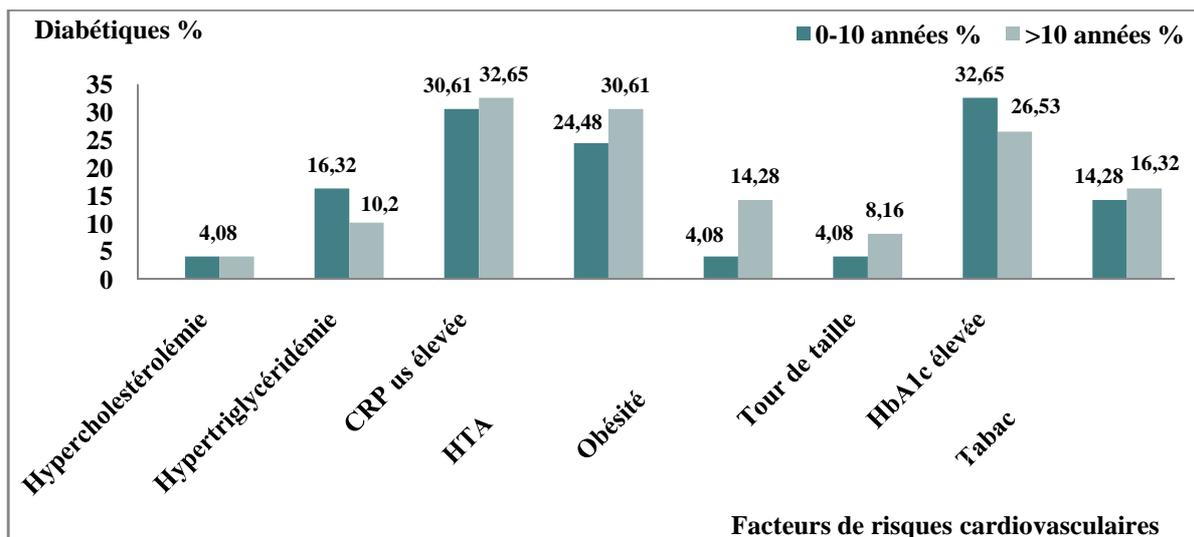


Figure 19: Fréquence des facteurs de risques selon la durée de l'évolution de diabète dans la population diabétique.

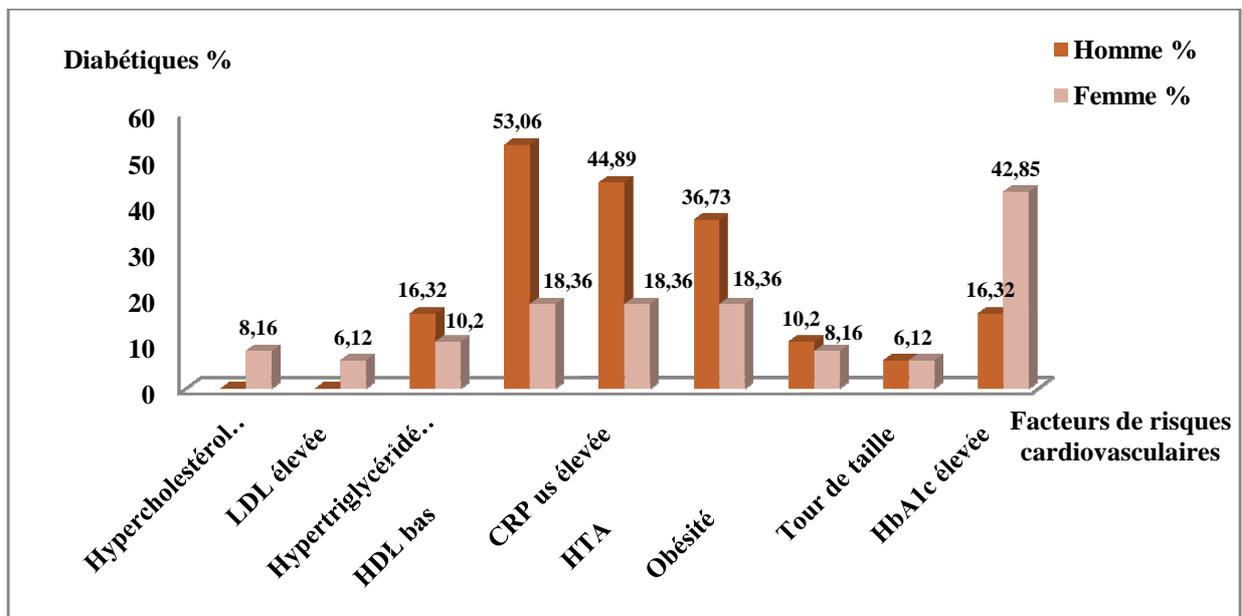
**4-2-Fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires selon le sexe dans la population diabétique**

Les résultats de **figure 20** représentent des facteurs de risques cardiovasculaires répartis selon le sexe. Nous remarquons qu'il ya une différence entre les fréquences de CRPus élevée chez les deux sexes, comme les autres facteurs de risque tel que :

-HTA et obésité : les fréquences des hommes sont élevées que celles des femmes. Ces valeurs sont comparables aux celle de l'étude de **Philippe Amouyel, 2007** qui montre que Entre 35 et 74 ans, 20,8% des hommes et 20,6% des femmes présentent une obésité. Et les hommes sont plus souvent hypertendus que les femmes. La prévalence globale de l'HTA est de 53% chez les hommes et de 40% chez les femmes.

- Les HDL-c bas : on a une prédominance des fréquences pour les hommes. Ceci s'explique par le fait que la concentration de HDL-c est abaissée par le tabagisme, l'hypertriglycéridémie, et à l'inverse, la concentration d'alcool et d'œstrogènes augmente la concentration de HDL-c (**Zimetbaum et al ., 1992**).

- Les LDL-c : les fréquences des femmes sont plus élevées que celles des hommes. Ce résultat a confirmé les résultats de l'étude **de Zimetbaum et al., 1992** qui montrent que les concentrations de LDL-c augmentent avec l'âge en particulier chez la femme.



**Figure 20 : Fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires selon le sexe chez les diabétiques.**

#### 4-3-Fréquence des facteurs de risques chez les diabétiques ayant un taux de CRP us élevée.

La CRPus a été identifiée comme un marqueur de risque d'événements cardiovasculaires indépendant, en particulier des paramètres lipidiques. Dans la Women's Health Study (**Ridker et al., 2005**), la CRPus est corrélée à certains facteurs de risque tels que l'âge, l'IMC, la tension artérielle, le tabagisme. En revanche, la CRPus est faiblement corrélée ou non corrélée aux lipides et aux index lipidiques étudiés (cholestérol total/HDL-c, LDL-c/HDL-c). Dans une étude prospective portant sur plus de 28 000 femmes suivies pendant 3 ans, la CRPus s'est révélé le meilleur facteur prédictif de MCV, supérieur aux autres marqueurs de l'inflammation, à l'homocysteine et aux paramètres lipidiques (**Ridker et al., 2000**).

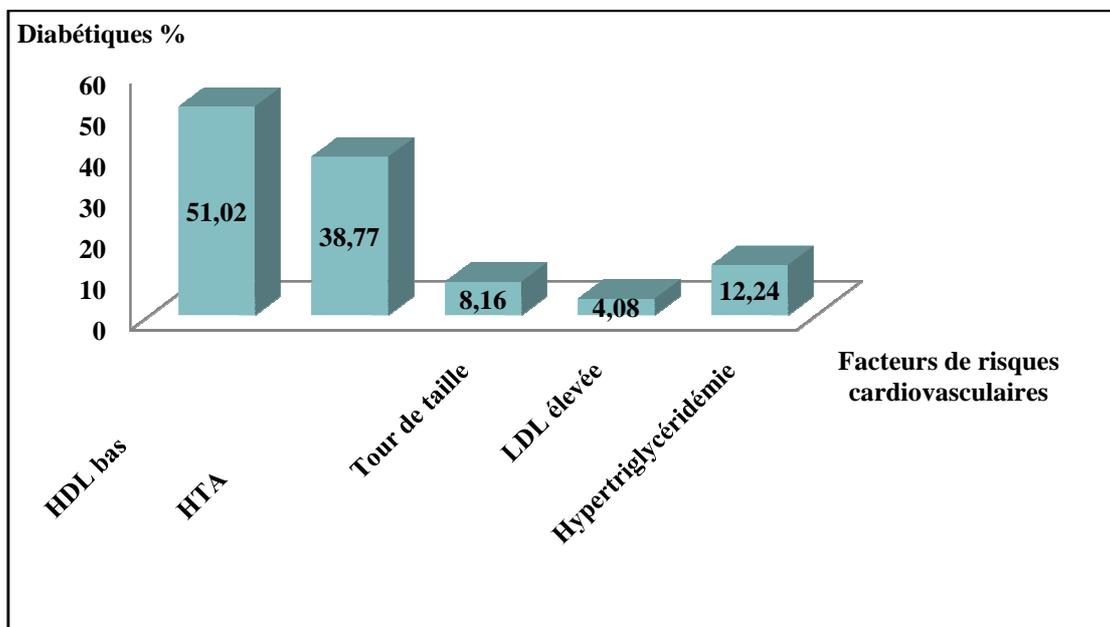
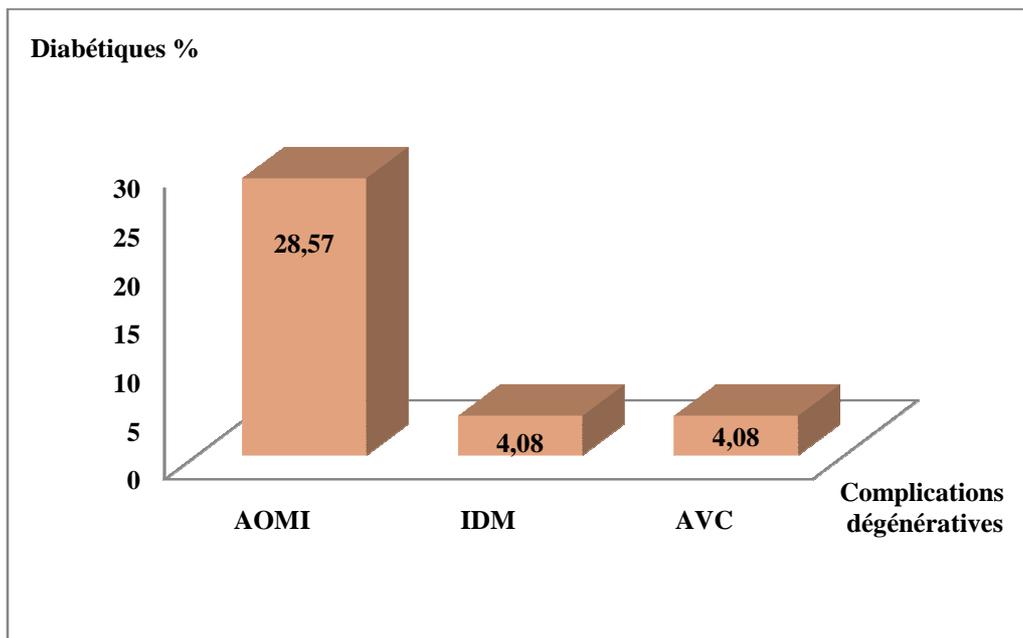


Figure 21: Fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires chez les diabétiques présentant une CRPus élevée.

## 5- Fréquence des complications dégénératives chez les diabétiques ayant une CRPus élevée

Plusieurs études ont montré que l'augmentation du taux de la CRPus, multiplie le risque des complications vasculaires. La CRPus élevé est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (**Ridker *et al.*, 2000**).

Parmi les **49** sujets diabétiques, nous avons trouvé **14** sujets présentant l'**AOMI** soit **28.57%** (**13** hommes soit **26.53%** et **01** femme soit **2.04%**). Et nous avons également trouvé **02** sujets présentant des IDM et AVC soit **04.08 %** chez les hommes (**Figure 23**). Ces valeurs sont comparables à celle de l'étude **Sandrine Fosse-Edorh *et al.*, 2015** qui montre : Les hommes sont le plus fréquemment concernés par le diabète que les femmes, étaient également davantage touchés par les complications : Pour l'IDM étaient **2** fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes à structure d'âge identique, celles pour l'AVC **1,4** fois plus, et enfin celles pour l'AOMI étaient **2,6** fois plus fréquentes.



**Figure 22 : Fréquences des complications dégénératives chez les diabétiques ayant une CRPus élevée.**

A decorative graphic on the right side of the page. It features three overlapping circles in a reddish-brown color, each with a white outline. The circles are arranged in a vertical line, with the largest one at the top, a smaller one in the middle, and another large one at the bottom. Two thin, light gray lines extend from the top left towards the circles, and another line extends from the bottom right towards the bottom circle.

# CONCLUSION

### CONCLUSION

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans le monde et l'athérosclérose en est leur principale composante.

La maladie coronaire est la première cause de mortalité et de morbidité chez les patients diabétiques, avec un risque pouvant être multiplié par 4 par rapport aux patients non diabétiques. Cette étude montre que le diabète constitue un facteur de gravité de la maladie coronaire avec des lésions plus précoces, plus sévères, plus étendues sur des artères grêles et plus souvent compliqués d'insuffisance cardiaque.

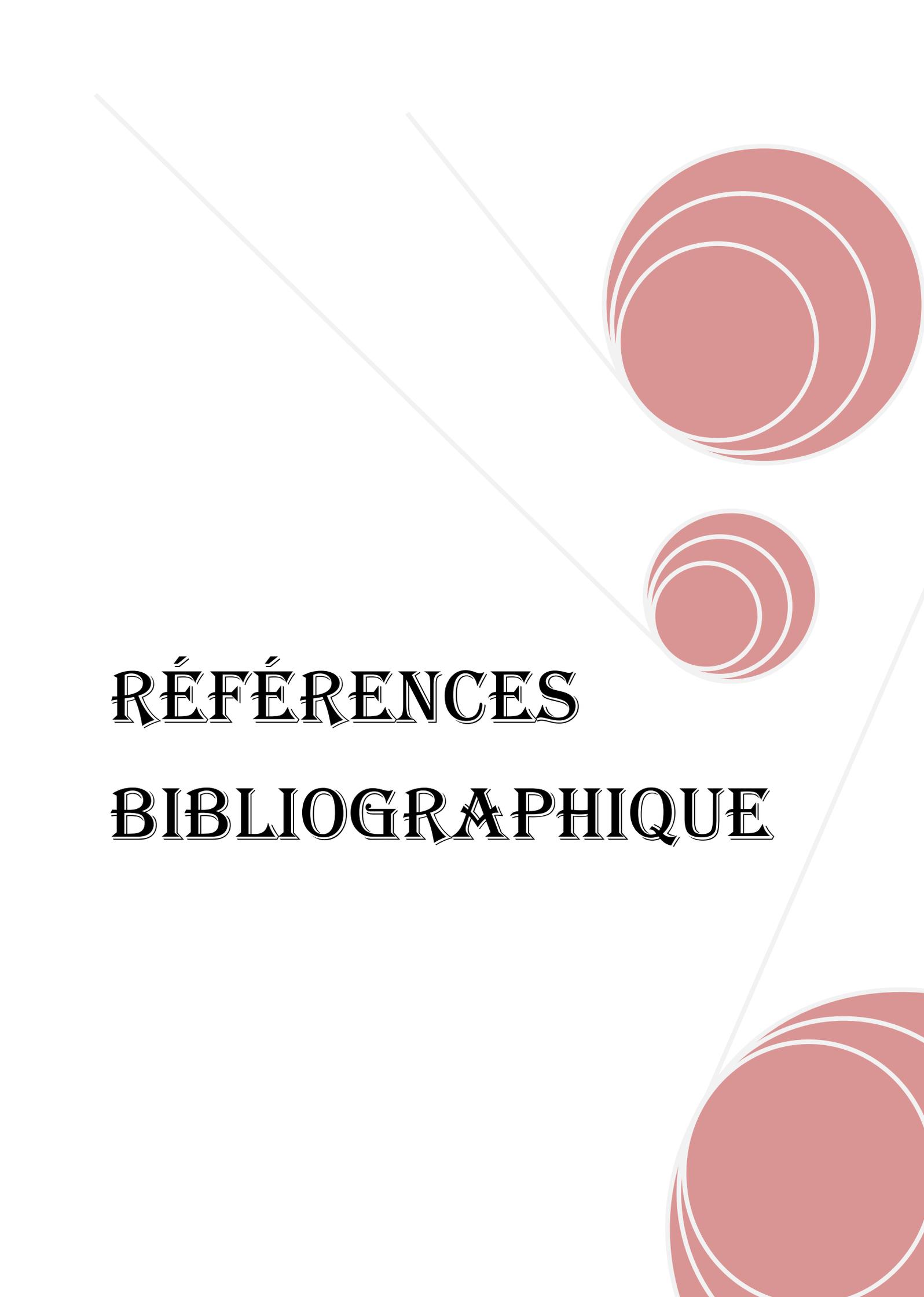
L'inflammation participe au développement de la maladie athéromotique. Parmi les marqueurs de l'inflammation se trouve la **CRP**. Nos résultats montrent que la **CRP** est significativement augmentée chez les patients diabétiques presque les 2/3 des ces patients sont atteints avec un taux de **63.27%**.

Par ailleurs, nos résultats nous ont permis aussi de mettre l'accent beaucoup plus sur la **CRP** par rapport aux autres facteurs de risques cardiovasculaires (HDL-c, HDL-c, cholestérol total, TG ...) dans le suivi des patients diabétiques et la prévention des complications cardiovasculaires.

La **CRP** reste non seulement un marqueur de l'inflammation mais aussi, un indicateur biochimique très important dans le diagnostic des maladies cardiovasculaires et assez intéressant chez les diabétiques et particulièrement au cours de l'AOMI avec un taux de **28.57%**.

### Perspective

Cette étude reste préliminaire, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, il serait intéressant de poursuivre la recherche en entreprenant un travail sur une population plus large.

The background features a white background with three large, overlapping red circles. Each circle is composed of several concentric white outlines, creating a layered effect. Two thin, light gray lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, passing behind the circles.

**RÉFÉRENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Amouyel Philippe., (2007).** Présentation de l'Etude MONA LISA. Monitoring national du risque artériel.

**Balendent F., (2000).** Développement et Santé, Biologiste, hôpital Delafontaine, Saint-Denis. Ed France., 115-230.

**Ballou S., Kushner I., (1992).** C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.*, 37, 313-336.

**Bauduceau B., Bordier L., Dupuy O., Et Mayaudon H., (2009).** Point de vue du diabétologue. Cœur et diabète, traité de diabétologie, 2<sup>ème</sup> édition, Flammarion médecine-sciences, 723-728.

**Beau V., Partouch H., (1990).** Membres d'IFTG PARIS-NORD. Exploration de réaction inflammatoire en médecine générale. *Ann. Med Interne*, 141, n°4, 333-39.

**Bélangier M-C., (2007).** Les marqueurs d'inflammation et de dysfonction endothéliale.

**Berger P., McConnell J.P., Nunn M., (2002).** Les niveaux de protéine C-réactive est influence par l'IL-1 variation génétiques commune. *Cytokine*. 17, 171-174.

**Biondi-Zoccai G.G., et al., (2003).** Atherthrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 41(7): 1071-7

**Boccalon H., Lacroix P., (2001).** Artériopathies des membres. Editions Masson.

**Boulanger C.M., Amabile N., Tedgui A., (2006).** Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension*, 48(2), 180-6.

**Bourrillon A., (2005).** Pédiatrie. Paris: Masson. 837.

**Buchanan T.T., Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C., Tan S., Berkowitz K., Hodis H.N., Azen S.P., (2002).** Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. 51(9), 2796-803.

**Cathy C., Lee., M.D., M.S., Simin Liu., Sc.D., (2008).** Role of Inflammatory Cytokines in Type 2 diabetes. *Rev. D'endocrin.* 310-268-4110.

**Critchley J., Capwell S., (2004).** Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Conchrane Database syst Rev*, (1): CD 003041.

**Danenberg H.D., Szalai A.J., Swaminathan R.V., et al., (2003).** Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein- transgenic mice. *Circulation*, 108, 512-5.

**Danenberg H.D., Szalai A.J., Swaminathan R.V., (2003).** Thrombose accrue après lésion artérielle chez les souris à la protéine transgénique C-réactive humaine. *Circulation*. 108, 512-515.

- Danesh J., Whincup P., Walker M., et al., (2000).** Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. 321: 208-13.
- Dayer E., Bayard J., Consilia., Sion., (2016).** Marqueurs d'inflammation Organe de publication pour l'institu Central des Hopitaux Valaisans ICHV et CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA, Volume 8-Numéro 5.
- Degoma Em., Degoma R.L., Rader D.J., (2008).** Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels evaluating high-density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. J Am Coll Cardiol, 51(23), 2199-211.
- Deron S., (2003).** C-reactive protein: everything you need to know about CRP and why it's more important than cholesterol to your health. New York, McGraw-Hill Professional, 208.
- Devulder B., Hatron Py., Hachulla., (2002).** Aspects clinico-biologiques. Médecine interne, Abrégé Masson.
- DGS en collaboration avec l'INSERM., (2003).** Rapport du GTNDO. Analyse des connaissances Disponibles sur des problèmes de sante sélectionnes, leurs déterminants, et les stratégies de sante publique. Definition d'objectifs, 723.
- Diehm C., Kareem S., Lawall H., (2004).** Epidemiology of peripheral arterial disease. Vasa Nov, 33(4): 183-9.
- Dommergues Jp., Bader-Meunier B., (1997).** Flammarion Médecine Science. Journées parisiennes de pédiatrie.
- DuClos T., (2000).** Function of C-reactive protein. Ann Med, 32: 274-278.
- Duriez P., (2004).** Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. Rev Med Inter, 25Suppl1, S3-6.
- Erlinger T.P., Platz E.A., Rifai N., et al., (2004).** C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. JAMA, 291: 585-90.
- Ernest Wilwert., Jean-Luc Dourson., Siggy Rausch., Bernard Weber., (2008).** Les marqueurs biologiques de l'inflammation. Page 1 de 2 Secrétariat du Conseil Scientifique.
- Feng B., Yao P.M., Li Y., Devlin C.M., Zhang D., Harding H.P., et al., (2003).** The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages. Nat Cell Biol, 5(9), 781-92.
- Ficher M., Page M.I., (1986).** Clinical significance of extrême elevation of the érythrocyte sédimentation rate. Arch Intern Med, 146, 1581-3.
- Floyd-Smith G., Whitehead A.S., Colten H.R., Francke U., (1986).** Le gène humain de la protéine C réactive (CRP) et le gène P composant amyloïde sérique (APCS) sont situés sur le bras long du chromosome 1. Proximale immunogénétique, 24, 171-176.
- Ford E.S., (1999).** Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care, 22(12): 1971-7.
- Fosse-Edorh Sandrine., Laurence Mandereau-Bruno., Nolwenn Regnault., (2015).** Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives.

- Fraley A.E., Tsimikas S., (2006).** Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 17(5), 502-9.
- Frank P.G., Lisanti M.P., (2004).** Caveolin-1 and caveolae in atherosclerosis: differential roles in fatty streak formation and neointimal hyperplasia. *Curr Opin Lipidol*; 15(5), 523-9.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S., (1972).** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18, 499-502.
- Gabay C., Kushner I., (1999).** Mechanisms of disease: acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340, 448-454.
- Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Kolettis G.J., (1987).** Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 316(22), 1371-5.
- Goldman N.D., Liu T., Lei K.J., (1987).** L'analyse structurale du locus contenant le gène de la protéine C-réactive humaine et son pseudogène est associée. *J Biol Chem*. 262: 7001-7005 Pub Med.
- Griselli M., Herbert J., Hutchinson W.L., (1999).** Protéine C-réactive et le complément sont des médiateurs importants de lésions tissulaires dans l'infarctus du myocarde aigu. *J Exp Med*. 190, 1733-1740.
- Guezennec Catherine., Burguin Laura., (2009).** Les protéines de l'inflammation. *Biochimie, Appareil locomoteur, protéines de l'inflammation*, 1-9.
- Gustafsson M., Borén J., (2004).** Mechanism of lipoprotein retention by the extracellular matrix. *Curr Opin Lipidol*, 15(5), 505-14.
- Habib Rafik., Desroches Sylvie., (2006).** Le syndrome métabolique un signal pour l'action Le Médecin du Québec, volume 41, numéro 3.
- Han Cho Nam., Whiting David., Guariguata Leonor., Aschner Montoya Pablo., Forouhi Nita., Hambleton Ian., Li Rui., Majeed Azeem., Mbanya Jean Claude., Motala Ayesha., K.M., Venkat Narayan., Ambady Ramachandran., Wolfgang Rathmann., Gojka Roglic., Shaw Jonathan., Silink Martin., D.R.R Williams., Zhang Ping., (2013).** Atlas du diabète de la FID, fédération international de diabète, Sixième édition, 160, 22.
- Han Cho Nam., Whiting David., Guariguata Leonor., Aschner Montoya Pablo., Forouhi Nita., Hambleton Ian., Li Rui., Majeed Azeem., Mbanya Jean Claude., Motala Ayesha., K.M., Venkat Narayan., Ambady Ramachandran., Wolfgang Rathmann., Gojka Roglic., Shaw Jonathan., Silink Martin., D.R.R Williams., Zhang Ping., (2003).** Atlas du diabète de la FID, fédération international de diabète, 02ième édition.
- Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg-Nauclér C., (2006).** Inflammation and atherosclerosis. *Ann Rev Pathol* ,1: 297-329.
- Hercberg S., Tallec A., (2000).** (Haut Comite de la Sante Publique). Pour une politique nutritionnelle de sante publique en France. Paris, 168.
- Hirsch A.T., Haskal Z.J., (2006).** ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and

Abdominal Aortic).Trans Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* Mar 21, 113(11), 463-654.

**Hope S.A., Meredith I.T., (2003).** Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part II. Their association with conventional and emerging risk factors, acute coronary events and cardiovascular risk prediction. *Intern Med J*, 33(9-10), 450-62.

**Hu Fb., (2001).** The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *ARCH INTERN MED*, 161, 1717-23.

**Ishigaki Y., Katagiri H., Gao J., Yamada T., Imai J., Uno K., Hasegawa Y., et al., (2008).** Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*, 118(1), 75-83.

**Jackson C.L., (2007).** Defining and defending murine models of plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(4):973-7.

**Janssens G., (2006).** Répertoire d'analyses de Biologie clinique. Troisième édition, 49-81.

**Juutilainen A., (2005).** Type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: an 18-year prospective population –based study in finnish subjects .*diabetes care*, 28, 2901-7.

**Kimberly M., Leary E., Cole T.,Waymack P., (1999).** Selection, Validation, standardization and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the cholesterol reference method laboratory network. *Clin Chem*, 45, 1803-12.

**Korganow A.S., Martin T., Pascal J.L., (2002).** La réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Faculté de Médecine ULP Strasbourg France. Service d'immunologie clinique. ITEM 112.

**Krentz A. J., (2003).** Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 5 Suppl 1: S19-27.

**Kury-Paulin S., Cachot V., (2007).** Cétoacidose diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Endocrinologie-Nutrition, 2-5.

**Kushner I., Jiang S.L., Zhang D., Lozanski G., Samols D., (1995).** Faire des mécanismes post-transcriptionnels participant à l'induction de la protéine C-réactive et de l'amyloïde A sérique de l'IL-6 et l'IL-1 ? *Ann NY Acad.* 762, 102-107.

**Kylin E., (1923).** Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykamie Hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*, 44, 105-27.

**Latkovskis G., Licis N., Kalnins U., (2004).** Les niveaux de protéine C-réactive et des polymorphismes communs de la grappe de l'interleukine-1 gène et de l'interleukine-6 gène chez les patients atteints de maladie coronarienne. *Eur J Immunogenet.* 31, 207-213.

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

**Lee W.Y., et al., (2004).** C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol*, 97(1): 101-6.

- Lemley K.V., Abdullah I., Myers B.D., et al., (2000).** Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*, 58, 1228, 37. Erratum publié dans *Kidney Int*, 58, 2257.
- Leroyer A.S., Tedgui A., Boulanger C.M., (2008).** Role of microparticles in atherothrombosis. *J Intern Med*, 263(5): 528-37.
- Libby., P., Ridker P.M., (2004).** Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Is J Med*, 116 Suppl 6A: 9.
- Libby P., (2002).** Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420 (69).
- Little R.R., Wiedeyer H.M., England J.D., Wilke A.L., Rohlfsing C.L., Wians F.H., (1992).** Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins, *Clin Chem*, 38, 2472-2478.
- Luc G., Bard J.M., Juhan-Vague I., et al., (2003).** C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23, 1255-61.
- Lusis A.J., (2000).** Atherosclerosis. *Nature*, 407(6801): 233-41.
- Madamanchi N.R., Moon S.K., Hakim Z.S., Clark S., Mehrizi A., Patterson C., Runge M.S., (2005).** Differential activation of mitogenic signaling pathways in aortic smooth muscle cells deficient in superoxide dismutase isoforms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(5), 950-6.
- Mallat Z., Tedgui A., (2000).** Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol*, 130(5), 947-62.
- Mallet H., Humbert P., Leostic D., Dupond J.I., (1987).** Qu'est-ce qui courir le Vs ? *Concours médical*, 109, 3199-3203.
- Marcovecchio M., Giannini C., Widmer B., Dalton R.N., Martinotti S., Chiarelli F., Dunger D.B., (2008).** C-Reactive Protein in Relation to the Development of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes care 31(5), 974-6.
- Marion Mathieu., Annick Guimezanes., Donnet-Kamel., Marie-Ange Litadier-Dossou., (2012).** Inflammation et maladies, 24, v 65, Séminaire Ketty Schwartz « Inflammation et maladies : clés de compréhension ».
- Mathiesen E.R., Ronn B., Storm B., et al., (1995).** The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med*, 12, 482-7.
- Mazighi M., Amarenco P., (2009).** Accident vasculaire cérébral et diabète, chapitre 31, 762, traité de diabétologie, 2<sup>ème</sup> édition, Flammarion médecine-sciences.
- Mellitus D., (2011).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 27: S5-S10. 4. Kilpatrick, E.S, Z.
- Methe H., Weis M., (2007).** Atherogenesis and inflammation-was Virchowright, *Nephrol Dial Transplant*, 22(7), 1823-7.

- Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A., et al., (1997).** Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 4196-200.
- Monnier L., Thuan J.F., (2007).** Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. *Rev Prat*, 57, 653–64.
- Moore K.J., Freeman M.W., (2006).** Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 1702-1711.
- Morel Annick., Lecoq D'gilles., Jourdain-Menninger Daniel., (2012).** Évolution de la prise en charge du diabète. Inspection Générale Des Affaires Sociales RM 2012-033, 4.
- Murray C.J., Lopez A.D., (1997).** Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* May 3, 349(9061), 1269-76.
- Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J., (2003).** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies (Part I). *Circulation*, 108(14), 1664-72.
- National Diabetes Data Group., (1979).** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *Diabetes*, 1039, 28.
- Navab M., Hama S.Y., Anantharamaiah G.M., Hassan K., Hough G.P., Watson A.D., et al., (2000).** Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res*, 41(9), 1495-508.
- Navab M., Hama SY., Cooke CJ., Anantharamaiah GM., Chaddha M., Jin L., et al., (2000).** Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*, 41(9), 1481-94.
- Onat A., Can G., Hergenc G., (2008).** Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metabolism*, 57: 207-14.
- Packard R.R., Libby P., (2008).** Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*, 54(1), 24-38.
- Paul M., Ridker M., Nader R., Rose I., Julie E., Buring S., Nancy R., Cook D., (2002).** Comparison of C - reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event, 347,155-1565.
- Paula Jean-Louis., Baudin Bruno., (2009).** Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces revue francophone des laboratoires, N°409, 41-42.
- Pearson T.A., et al., (2003).** Markers of inflammation and cardio-vascular disease: application to clinical and public health practice, 107, 449.
- Pepys M.B., Hirschfield G.M., (2003).** C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 111,1805-12.
- Pepys M.B., Baltz M.L., (1983).** Protéines de phase aiguë avec une référence particulière à la protéine C-réactive et protéines apparentées (pentaxins) et le sérum amyloïde Protéine. *Adv Immunol.* 34, 141-212.

**Prin L., Hachulla E., Hennace B., (2004).** Immunologie de REVILLARD, 4<sup>ème</sup> Edition. Editeur De Boeck Université (les mécanismes physiopathologiques).

**Ridker., (2008).** CRP: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*, 55(2), 209-15.

**Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al., (2005).** Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women, 294:326-33.

**Ridker P.M., et al., (2003).** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 107(3): 391-7.

**Ridker P.M., et al., (2002).** Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 347(20): 1557-65.

**Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N., ( 2000) .** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 342: 836-43.

**Rodier Michel., (2001).** Définition et classification du diabète. *Endocrinologie - Centre Hospitalier Universitaire - Nîmes, Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - vol. 25 - n°2.*

**Rodrigue Pignel., Alain Bedouet., (Fevrier 2008).** Bilan biologique et biochimique (examens de laboratoire) F.C.O.P. (Formation Continue des Ostéopathes Professionnels ).

**Rosengren A., Perk J., Dallongeville J., (2009).** Prevention of Cardiovascular Disease in the ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Camm AJ, Luscher TF and Serruys PW. Oxford University Press, 2nd edition.

**Ross R., (1999).** Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115-26.

**Rousselet M.C., Vignaud J.M., Hofman P., Chatel F.P., (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire, 50-56.

**Sahel José-Alain., (2016).** La rétinopathie diabétique première cause de malvoyance dans la population active. Titulaire de la chaire « Innovation technologique Liliane Béthencourt » au Collège de France, 1-5.

**Sawamura T., Kume N., Aoyama T., Moriwaki H., Hoshikawa H., Aiba Y., et al., (1997).** An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*, 386(6620), 73-7.

**Schulze M.B., Rimm E.B., Li T., Rifai N., Stampfer M.J., Hu F.B., (2004).** C reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*, 27, 889-94.

**Schwartz S.M., Galis Z.S., Rosenfeld M.E., Falk E., (2007).** Plaques rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(4), 705-13.

**Shah PK., (2007).** Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol*, 18(5), 492-9.

**Simionescu M., Gafencu A., Antohe F., (2002).** Transcytosis of plasma macromolecules in endothelial cells: a cell biological survey. *Microsc Res Tech*, 57(5), 269-88.

**Skålén K., Gustafsson M., Rydberg E.K., Hultén L.M., Wiklund O., Innerarity T.L., Borén J., (2002).** Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 417 (6890), 750-4.

**Soinio M., Marniemi J., Laakso M., Lehto S., Rönnemaa T., (2006).** High sensitivity C-reactive protein and coronary disease mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 329-333.

**Spinreact., S A S A U. Ctra Santa Coloma., (2014).** E-mail: spinreact@sp,nreact.com.

**Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W., Jr., Rosenfeld M.E., Schwartz C.J., Wagner W.D., and Wissler R.W., (1995).** 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* 92, 1355-1374.

**Stern M.P., Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M., (2004).** Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes care*, 27(11), 2676-81.

**Stocker R., Keaney J.F Jr., (2004).** Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*, 84(4), 1381-478.

**Szalai A.J., Agrawal A., Greenhough T.J., Volanakis J.E., (1997).** Protéine C-réactive: biologie structurale, l'expression des gènes, et la fonction de défense de l'hôte. *Immunol Res*. 16, 127-136.

**Tall A.R., (2008).** Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med*, 263(3), 256-73.

**Tamion F., Bonmarchand G., (2009).** Collège National Des Enseignants De Réanimation Médical Elsevier Masson, 1447-9.

**Tedgui A., Chapman J., (2003).** Pathogenèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. In *L'athérosclérose*, 245-56. Masson Ed.

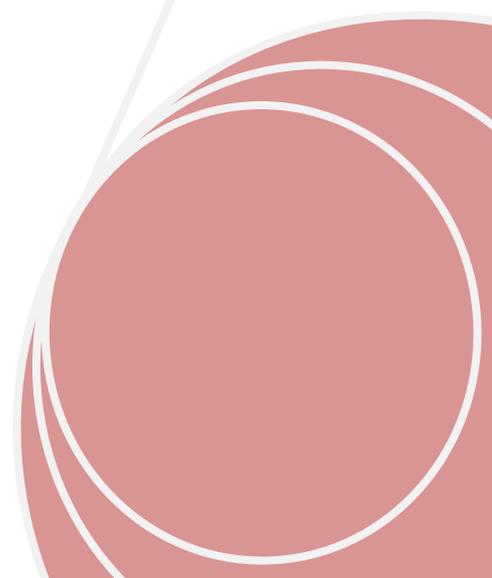
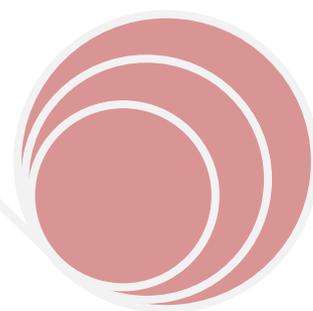
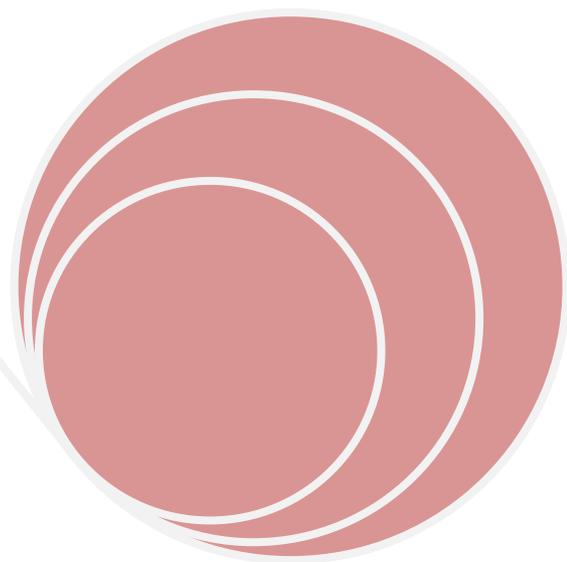
**Tina Borghini., Laurence Vernez., Dagmar Kessler., (2013).** Fiche technique Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS).

**Toniatti C., Arcone R., Majello B., Ganter U., Arpaia G., Ciliberto G., (1990).** Règlement du gène humain de la protéine C réactive, un marqueur important de l'inflammation et le cancer. *Mol Biol Med* 7, 199-212.

**Tsimikas S., (2008).** In vivo markers of oxidative stress and therapeutic interventions. *Am J Cardiol*, 101(10A), 34D-42D.

- UK Prospective Diabetes Study Group., (1998).** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), 352, 837-53.
- Van Berkel T.J., Out R., Hoekstra M., Kuiper J., Biessen E., van Eck M., (2005).** Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis, *Curr Opin Lipidol*, 16(5), 525-35.
- Vickers M.A., vert F.R., Terry C., (2002).** Le génotype à un polymorphisme du promoteur du gène de l'interleukine-6 est associé à des niveaux de base de plasma protéine C-réactive. *Cardiovasc Res.* 53, 1029-1034.
- Vital Durand D., Sibble M., Levrat R., (1991).** Le concours médical-26-1-113.
- Vohra R.S., Murphy J.E., Walker J.H., Ponnambalam S., Homer-Vanniasinkam S., (2006).** Atherosclerosis and the Lectin-like OXidized lowdensity lipoprotein scavenger receptor. *Trends Cardiovasc Med* ,16(2), 60-4.
- Volanakis J.E., (2001).** La protéine C-réactive humaine: Expression, la structure et la fonction *Mol Immunol.* 38, 189-197.
- Wahlefeld A.W., Bergmeyer H.U., (1974).** Methods of enzymatic analysis. 2 édition. New York, NY: Academic Press Inc, 1974, 1831.
- Walsh M.T., Divane A., Whitehead A.S., (1996).** Cartographie fine de la région du gène de la pentraxine humaine sur le chromosome 1q23. *Immunogenetics.* 44, 62-69.
- Wang X., Collins H.L., Ranalletta M., Fuki I.V., Billheimer J.T., Rothblat G.H., et al., (2007).** Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J Clin Invest*, 117(8), 2216-24.
- Warram J.H., Gearin G., Laffel L., et al., (1996).** Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/ creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* , 7: 930e7.
- Weissberg P.L., (2000).** Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*, 83(2), 247-52.
- World Health Organization., (2003).** The World Health Report: Facts and figures-Shaping the future, 6.
- Zimetbaum P., William H., Frishman .,Wee Lock Ooi., Melanie P., Derman., Miriam Aronson., Lewis I., Gidez ., Howard A ., (1992).** Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The bronx aging study atherosclerosis and thrombosis, 12, 416- 423.

# ANNEXES



## Annexe 1

## Classification étiologique du diabète

<b>I. Diabète de type 1</b> (destruction des cellules bêta qui entraîne habituellement une carence insulinaire absolue) A. Origine immunitaire B. Idiopathique	
<b>II. Diabète de type 2</b> (peut être surtout attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinaire relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance)	
<b>III. Autres types particuliers</b>	
<b>IV. Diabète gestationnel</b>	
<b>Défauts génétiques de la fonction des cellules bêta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosome 20, HNF-4alpha (MODY1)</li> <li>• Chromosome 7, glucokinase (MODY2)</li> <li>• Chromosome 12, HNF-1alpha (MODY3)</li> <li>• Chromosome 13, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• Chromosome 17, HNF-1bêta (MODY5)</li> <li>• Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• Chromosome 2, KLF11 (MODY7)</li> <li>• Chromosome 9, CEL (MODY8)</li> <li>• Chromosome 7, PAX4 (MODY9)</li> <li>• Chromosome 11, INS (MODY10)</li> <li>• Chromosome 8, BLK (MODY11)</li> <li>• ADN des mitochondries</li> <li>• Diabète néonatal permanent</li> <li>• Diabète néonatal transitoire</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Défauts génétiques de l'action de l'insuline</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lepréchaunisme</li> <li>• Diabète lipoatrophique</li> <li>• Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>• Insulino-résistance de type A</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Maladies du pancréas exocrine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose kystique</li> <li>• Pancréatopathie fibrocalculeuse</li> <li>• Hémochromatose</li> <li>• Néoplasie</li> <li>• Pancréatite</li> <li>• Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Endocrinopathies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acromégalie</li> <li>• Aldostéronome</li> <li>• Syndrome de Cushing</li> <li>• Glucagonome</li> <li>• Hyperthyroïdie</li> <li>• Phéochromocytome</li> <li>• Somatostatine</li> <li>• Autres</li> </ul>	<b>Origine médicamenteuse ou chimique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interféron alpha</li> <li>• Antipsychotiques atypiques</li> <li>• Agonistes bêta-adrénergiques</li> <li>• Diazoxide</li> <li>• Phénytoïne</li> <li>• Glucocorticoïdes</li> <li>• Traitement antirétroviral hautement actif (HAART)</li> <li>• Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines)</li> <li>• Acide nicotinique</li> <li>• Pentamidine</li> <li>• Diurétiques thiazidiques</li> <li>• Hormone thyroïdienne</li> <li>• Vacor (rodenticide)</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéole congénitale</li> <li>• Cytomégalovirus</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Formes rares de diabète d'origine immunitaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-récepteurs à l'insuline</li> <li>• Syndrome dit « de l'homme raide »</li> <li>• Autres</li> </ul> <b>Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Down</li> <li>• Ataxie de Friedreich</li> <li>• Chorée de Huntington</li> <li>• Syndrome de Klinefelter</li> <li>• Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl</li> <li>• Dystrophie myotonique</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• Syndrome de Prader-Willi</li> <li>• Syndrome de Turner</li> <li>• Syndrome de Wolfram</li> <li>• Autres</li> </ul>
Adapté et mis à jour à partir de: American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(suppl 1):S64-S71.	

## République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministre De La Défense Nationale

5° Région Militaire

Hôpital Militaire Régional Universitaire

Cdt Abdelâli Benbaatouche De Constantine

**ANNEXE 02 : FICHE QUESTIONNAIRE**INFORMATION PERSONNELLE

Nom :..... Origine :..... Date :.....  
 Prénom :..... Poids :..... Service :.....  
 Sexe :..... Taille : ..... Tabagisme : .....  
 Age :..... Tour de taille : ..... Alcool :.....

INFORMATION CLINIQUE :

Pathologie cardiovasculaire :.....

Artérite :..... HTA :..... IDM :.....

AVC :..... Insuffisance coronaire :.....

DIABETE :.....

TYPE 01 :..... TYPE 02 :..... Durée :.....

Pathologie associes :.....

DONNE BIOLOGIQUE

glycémie a jeune :..... glycémie post prandial :..... HbA1c :.....

Cholesterol :..... Triglyceride :..... HDL :..... LDL :.....

Albumine :..... PROTIDE :.....

ASAT :..... ALAT :..... LDH :..... CPK:.....

Creatinine : ..... Protéinurie: ..... Microalbuminure:.....

Vs :..... CRPus:.....

## Annexe 03

Tableau : Résultats des patients diabétiques

	sexe	âge	type de diabète	Dure de L'évolution Depuis :	Vs (mm)	CRP us (mg /L)	HDL-c (g /L)	LDL-c (g /L)	CHOL-T (g /L)	TRIGLY (g /L)	HbA1C (%)	HTA	OBESITE (IMC=kg/cm <sup>2</sup> )	Tour De Taille (cm)	TABAC	AOMI	AVC	IDM
01	F	69	02	08 ans	08	43.50	0.56	0.95	1.63	0.59	5.27	Oui	19	80	Non	Non	Non	Non
02	F	57	02	08 ans	12	10.13	0.24	0.68	1.31	1.98	7.86	Non	20	79	Non	Non	Non	Non
03	F	43	01	02 ans	40	1.65	0.71	0.72	1.52	0.48	3.88	Oui	18	75	Non	Non	Non	Non
04	F	72	02	10 ans	20	3.28	0.26	0.65	1.47	2.83	11.55	Oui	22.81	79	Non	Non	Non	Non
05	F	67	02	04 ans	55	27.71	0.25	0.63	1.08	1.03	4.43	Non	21	74	Non	Non	Non	Non
06	F	77	02	20 ans	90	16.98	0.31	1.78	2.35	1.32	10.08	Non	22.81	86	Non	Non	Non	Non
07	F	76	01	08 mois	08	16.86	0.23	0.91	1.46	1.56	5.66	Oui	23	87	Non	Non	Non	Non
08	F	56	02	05 ans	35	5.04	0.67	1.96	2.75	0.61	9.49	Oui	22.5	85	Non	Non	Non	Non
09	F	70	02	05 ans	55	26.22	0.46	1.33	1.98	0.98	7.33	Oui	29	95	Non	Oui	Non	Non
10	F	57	02	3.5 ans	6	2.12	0.99	0.77	2.14	1.90	8.64	Non	21	84	Non	Non	Non	Non
11	F	20	01	18 ans	14	2.7	0.40	1.11	2.29	3.91	4.34	Non	19.75	75	Non	Non	Non	Non
12	F	53	02	12 ans	100	29.5	0.33	0.5	1.08	1.34	8.5	Oui	29	125	Non	Non	Non	Non
13	F	46	01	34 ans	140	86.8	0.10	0.45	0.74	0.95	4.02	Oui	27.64	100	Non	Non	Non	Non
14	F	63	01	15 ans	80	58.72	0.15	0.45	0.79	0.99	13.2	Oui	25.73	87	Non	Non	Non	Non
15	H	87	02	12 ans	80	96.35	0.12	0.54	0.83	0.83	3.64	Oui	24	100	Non	Non	Non	Non
16	H	75	01	20 ans	36	1.63	0.2	0.38	0.79	1.03	3	Oui	25	97	Oui	Non	Non	Non
17	H	62	01	25 ans	16	193.57	0.14	1.12	1.56	1.54	13.29	Oui	23.5	92	Oui	Non	Non	Non
18	H	75	02	01 an	10	14.17	0.26	0.61	1.12	1.25	2.48	Non	22.25	90	Oui	Non	Non	Non
19	H	23	01	03 mois	08	0.37	0.59	0.85	1.51	0.37	10.47	Non	20.16	88	Oui	Non	Non	Non
20	H	21	02	02mois	02	2.89	0.26	0.73	1.43	2.22	11.5	Non	20.69	82	Oui	Non	Non	Non
21	H	55	01	03 ans	130	12.74	0.25	1.26	1.66	0.78	10.68	Oui	23.2	89	Non	Non	Non	Non
22	H	57	02	05 ans	48	8.69	0.52	0.32	1.30	2.3	6.91	Oui	29.5	118	Oui	Oui	Non	Non
23	H	45	01	14 ans	07	2.30	0.39	1.09	1.93	2.25	8.76	Oui	24.02	95	Non	Non	Non	Non
24	H	76	01	12 ans	80	96.33	0.06	0.14	0.75	1.11	13.05	Non	23	90	Oui	Non	Non	Non
25	H	62	01	09 ans	20	3.04	0.16	0.51	0.85	0.77	4.65	Non	21.2	89	Oui	Oui	Non	Non
26	H	32	01	1 semaine	85	8.64	0.19	0.8	1.28	1.45	8.71	Non	22.6	94	Oui	Non	Non	Non
27	H	88	01	28 ans	65	134.46	0.10	0.4	0.72	1.11	4.58	Oui	23.6	87	Non	Oui	Non	Oui
28	H	28	01	02 mois	02	4.23	0.25	1.25	1.63	0.68	12.92	Non	21.5	97	Oui	Non	Non	Non

## ANNEXES

29	H	59	01	15 ans	38	1.47	0.28	0.63	1.28	1.87	9.59	Oui	30.5	92	Non	Non	Oui	Non
30	H	30	01	10 jours	11	5.39	0.38	1.01	1.53	0.7	14.29	Non	24.5	100	Non	Non	Non	Non
31	H	69	02	12 ans	20	159	0.2	0.99	1.40	1.05	8.62	Oui	22.3	96	Non	Non	Non	Non
32	H	71	02	01 mois	105	1.80	0.33	0.74	1.21	0.70	11.2	Non	21.5	89	Non	Oui	Non	Non
33	H	53	01	18 ans	94	5.94	0.26	0.59	1.22	1.88	9.06	Oui	31.5	118	Non	Non	Non	Non
34	H	75	02	05 ans	20	3.02	0.47	0.42	0.97	0.42	4.4	Oui	21.36	93	Oui	Non	Non	Non
35	H	42	01	1semaine	40	212.98	0.33	0.19	0.61	0.48	7.1	Non	24.2	98	Non	Non	Non	Non
36	H	54	02	14 ans	03	2.69	0.42	1.11	1.70	0.86	10.5	Non	26.76	104	Non	Non	Non	Non
37	H	58	02	22 ans	20	123.7	0.42	0.8	1.43	1.15	4.66	Oui	23.4	103	Oui	Non	Non	Non
38	H	54	02	10 ans	130	144.2	0.15	0.6	1.03	1.53	7.02	Oui	22.97	99	Non	Oui	Non	Non
39	H	52	02	04 ans	90	8.2	0.24	0.27	0.63	0.59	5.85	Oui	24.25	96	Non	Oui	Non	Non
40	H	62	02	35 ans	105	30.8	0.27	1.20	1.69	1.10	4.98	Oui	21.36	89	Non	Oui	Non	Non
41	H	62	02	02 ans	04	6.08	1.47	0.73	0.34	0.68	4.59	Oui	19.98	87	Non	Oui	Oui	Non
42	H	77	02	15 ans	60	184.7	0.39	0.66	1.15	0.51	6.80	Oui	23.15	96	Oui	Oui	Oui	Non
43	H	52	01	20 ans	90	70.4	0.32	0.5	1.01	0.84	8.56	Non	22.15	93	Non	Oui	Non	Non
44	H	78	02	10 ans	55	25.8	0.23	0.93	1.47	1.53	7.29	Non	21.36	100	Non	Oui	Non	Non
45	H	58	02	16 ans	25	18.3	0.30	0.40	0.88	0.88	5.75	Non	24.26	101	Non	Oui	Non	Non
46	H	44	02	03 ans	150	173	0.24	1.15	1.60	1.05	8.4	Non	22.06	98.5	Non	Oui	Non	Non
47	H	67	02	45 ans	45	97.4	0.33	0.76	1.39	1.50	4.32	Oui	21.69	97	Oui	Oui	Non	Oui
48	H	58	02	17 ans	75	03	0.33	0.93	1.39	0.63	4.09	Non	32.54	120	Non	Oui	Non	Non
49	H	54	01	15 ans	60	258.3	0.11	0.35	0.68	1.08	9.54	Non	21.02	100	Oui	Oui	Non	Non

Tableau 02 : Résultats des témoins

	SEXE	AGE	VS (mm)	CRP us (mg/l)	HDL-C (g/l)	LDL-C (g/l)	CHOLE- T (g/l)	Trig (g/l)	HTA	Tour de taille (cm)	TABAC
01	F	75	22	26.79	0.7	1.36	2.27	1.05	Non	80	Non
02	F	23	03	0.36	0.52	0.57	1.18	0.46	Non	71	Non
03	F	26	03	0.84	0.38	0.79	1.34	0.89	Non	71.5	Non
04	F	24	07	1.09	0.53	0.66	1.37	0.91	Non	86	Non
05	F	33	30	6.02	0.41	1.08	1.68	0.99	Non	117	Non
06	F	24	02	0.47	0.49	0.9	1.49	0.49	Non	71	Non
07	H	31	07	0.45	0.2	1.13	1.6	1.35	Non	95	Non
08	H	32	01	0.7	0.28	0.98	1.71	2.26	Non	89	Non
09	H	34	01	0.46	0.48	1.4	2.05	0.89	Non	99	Non
10	H	37	01	1.65	0.36	0.51	1.19	1.62	Non	100	Non
11	H	23	01	0.36	0.49	0.73	1.44	1.10	Non	97	Non
12	H	36	04	1.02	0.28	1.12	2.00	3.01	Non	108	Non
13	H	35	02	1.80	0.22	1.33	1.27	1.62	Non	97	Non
14	H	43	01	0.80	0.35	0.73	1.94	1.33	Non	94	Non
15	H	45	02	1.93	0.32	0.99	1.60	1.46	Non	120	Non
16	H	23	04	1.02	0.30	0.76	1.19	0.67	Non	96	Non
17	H	25	02	1.87	0.30	0.94	1.55	1.58	Non	92	Non

## Annexe 04 : tableaux de résultat

Tableau 06 : Répartition de la population de l'étude

	Diabétiques		Témoins		Total	
	N	%	N	%	N	%
Population	49	74	17	26	66	100

Tableau 07: Répartition des malades selon le type de diabète

	Type01		Type02		Total	
	N	%	N	%	N	%
Diabétiques	21	43	28	57	49	100

Tableau 08: Répartition de population selon la durée de diabète

Diabétiques		
Durée	N	%
0-10	25	51.02
11-20	17	34.69
21-30	04	08.16
31-40	02	04.08
41-50	01	02.04
Total	49	100

Tableau 09 : Distribution des moyennes et écart type d'âge de la population diabétique

	Homme	Femme	Total
	Moy $\pm$ s	Moy $\pm$ s	Moy $\pm$ s
Age	57.57 $\pm$ 17.02	59 $\pm$ 15.40	57.97 $\pm$ 16.43

Tableau 10 : Répartition des diabétiques selon le sexe et l'âge

Tranche d'âge	Homme		Femme		Total	
	N	%	N	%	N	%
20-30	04	11.43	01	07.14	05	10.20
30-40	01	02.86	00	00.00	01	02.04
40-50	03	08.57	02	14.28	05	10.20
50-60	12	34.28	04	28.57	16	32.65
60-70	06	17.14	04	28.57	10	20.40
70-80	07	20.00	03	21.43	10	20.40
80-90	02	05.71	00	00.00	02	04.08
Total	35	100	14	100	49	100

**Tableau 11 : Comparaison des fréquences de diabétique ayant un taux de CRPus élevée selon le sexe et l'âge.**

Tranche d'âge	Homme		Femme		Total	
	N	%	N	%	N	%
20-30	00	00.00	00	00.00	00	00.00
30-40	01	04.55	00	00.00	01	03.23
40-50	02	09.09	01	11.11	03	09.68
50-60	08	36.36	02	22.22	10	32.26
60-70	05	22.73	04	44.45	09	29.03
70-80	04	18.18	02	22.22	06	19.35
80-90	02	09.09	00	00.00	02	06.45
Total	22	100	09	100	31	100

**Tableau 12 : Comparaison des Vs chez les diabétiques et les témoins**

	Diabétiques		Témoins		Total	
	N	%	N	%	N	%
Vs élevée	36	73.47	2	11.76	38	57.57
Vs normal	13	26.53	15	88.23	28	42.42
Total	49	100	17	100	66	100

**Tableau 13 : Comparaison des fréquences de FR cardiovasculaires chez les diabétiques et chez les témoins**

	Diabétiques		Témoins	
	N	%	N	%
FR modifiables				
Hypercholestérolémie	04	08.16	02	11.76
LDL élevée	03	06.12	03	17.64
Hypertriglycémie	13	26.53	05	29.41
HDL bas	34	69.38	07	41.17
CRPus élevée	31	63.26	02	04.08
HTA	27	55.10	00	00.00
Obésité	09	18.36	00	00.00
Tour de taille	06	12.24	03	06.12
HbA1c élevée	29	59.18	00	00.00
Tabac	15	30.61	00	00.00

**Tableau 14 : Comparaison des FR de la population diabétique selon la durée de diabète**

FR modifiable	0-10 années		>10 années	
	N	%	N	%
Hypercholestérolémie	02	04.08	02	04.08
Hypertriglycéridémie	08	16.32	05	10.20
CRPus élevée	15	30.61	16	32.65
HTA	12	24.48	15	30.61
Obésité	02	04.08	07	14.28
Tour de taille	02	04.08	04	08.16
HbA1c élevée	16	32.65	13	26.53
Tabac	07	14.28	08	16.32

**Tableau 15: Fréquence des FR cardiovasculaires selon le sexe dans la population diabétique**

FR modifiable	Homme		Femme	
	N	%	N	%
Hypercholestérolémie	00	00.00	04	08.16
LDL élevée	00	00.00	03	06.12
Hypertriglycéridémie	08	16.32	05	10.20
HDL bas	26	53.06	09	18.36
CRPus élevée	22	44.89	09	18.36
HTA	18	36.73	09	18.36
Obésité	05	10.20	04	08.16
Tour de taille	03	06.12	03	06.12
HbA1c élevée	08	16.32	21	42.85

**Tableau 16: Fréquence des FR chez les diabétiques présentant une CRPus élevée**

FR modifiable	Diabétiques	
	N	%
HDL bas	25	51.02
HTA	19	38.77
Tour de taille	04	08.16
LDL élevée	02	04.08
Hypertriglycéridémie	06	12.24

**Tableau 17: Fréquences des complications dégénératives chez les diabétiques ayant un CRPus élevée**

Complications dégénératives	Diabétiques	
	N	%
AOMI	14	28.57
IDM	02	04.08
AVC	02	04.08

## Résumé

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans le monde. Il est maintenant largement admis que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique et que l'inflammation joue un rôle pathogénique majeur dans l'initiation et la progression de la maladie athéromateuse. D'après la littérature qu'une augmentation des niveaux sériques de la protéine C-réactive (CRP), qu'est une protéine de la phase aigüe et un important constituant de la réponse immunitaire, est associée à un risque cardiovasculaire accru. Ainsi, il a été documenté qu'une augmentation de CRPus, tant chez les sujets sains que chez les sujets diabétiques, était associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Nous avons étudié le profil de la CRPus et la corrélation avec différents facteurs de risques cardiovasculaires dans une population de **49** patients diabétiques. Les patients ont été répartis selon le sexe) **71.43%** pour l'homme et **28.57%** pour la femme), le type de diabète (**57%**pour le type **2**et **43%**pour le type **1**), l'âge (**57.57 ans ±17.02** pour l'homme et **59ans ±15.40** pour la femme) et la durée de l'évolution de diabète. Nous avons compté chez les diabétiques : le taux de CRPus (CRPus élevée : **63.27%**), vitesse de sédimentation (Vs élevée : **73.47%**), cholestérol total (Hypercholestérolémie : **8.16%**), LDL-c (LDL élevée : **6.12%**), le triglycéride (TG élevée : **26.53%**), HDL-c (HDL bas : **69.38%**), l'HTA (**55.10%**),et l'HbA1c (L'HbA1c élevée : **59.18%**). Les complications cardiovasculaires répertoriées chez la population étudiées : AOMI (**28.57%**), IDM (**4.08%**) et AVC (**4.08%**).

**Mots clés :** *le diabète, CRPus, inflammation, athérosclérose, les facteurs de risques cardiovasculaires.*

**Abstract**

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. It is now widely accepted that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease and that inflammation plays a major pathogenic role in the initiation and progression of atherosclerosis. It has been demonstrated that an increase in serum levels of C - reactive protein (CRP), a protein that is the acute phase and an important component of the innate immune response of type, is associated with an increased cardiovascular risk. Thus, it has been documented that increased CRPus both in healthy subjects than in diabetic subjects, was associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. We studied the profile of the CRPus and correlation with various cardiovascular risk factors in a population of **49** diabetic patients. Patients were divided by sex) **71.43%** for men and **28.57%** for women), the type of diabetes (**57%** for type 2 and **43%** for type 1), age (**57.57 ± 17.02** years for man and **59ans ± 15.40** for women) and the duration of the evolution of diabetes. We counted in diabetics: CRPus rate (high CRPus: **63.27%**), erythrocyte sedimentation rate (high Vs: **73.47%**), total cholesterol (Hypercholesterolemia: **8.16%**), LDL-c (high LDL: **6.12%**), the triglyceride (high TG: **26.53%**), HDL-c (low HDL: **69.38%**), hypertension (**55.10%**), and HbA1c (the HbA1c high: **59.18%**). Cardiovascular complications listed in the population studied: AOLM (**28.57%**), MI (**4.08%**) and CVA (**4.08%**).

**Keywords:** *diabetes, CRPus, inflammation, atherosclerosis, cardiovascular risk factors.*

تعتبر أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم. حيث أن تصلب الشرايين يعتبر مرض التهابي مزمن، وهذا الأخير يلعب دورا فعالا في بدء وتطور تصلب الشرايين. البروتين سي التفاعلي هو بروتين المرحلة الحادة وهو جد أساسي في حدوث الاستجابة المناعية الفطرية، وله دور في الزيادة من أخطار القلب والأوعية الدموية. وقد تم تأكيد أن البروتين سي التفاعلي فائق الحساسية يمكن أن يتزايد عند الأشخاص الغير مصابين بمرض السكري أيضا. لقد قمنا بدراسة جانبية للبروتين سي التفاعلي فائق الحساسية وعلاقته مع مختلف عوامل الخطر القلبية الوعائية عند 49 شخص مصابين بمرض السكري. حيث قمنا بتقسيم المرضى حسب الجنس (%71.43 رجال و %28.57 نساء)، نوع السكري (%57 من النوع 2 و %43 من النوع 1)، العمر (57.57 سنة  $\pm$  17.02 بالنسبة للرجل و %59 سنة  $\pm$  15.40 بالنسبة للمرأة)، ومدة تطوره، وكذلك أحصينا في مرضى السكري نسبة البروتين سي التفاعلي فائق الحساسية (نسبة البروتين سي التفاعلي فائق الحساسية المرتفع %63.27)، سرعة الترسيب (سرعة الترسيب المرتفعة %73.47)، نسبة الكوليسترول (الكوليسترول المرتفع %8.16)، نسبة البروتين الدهني منخفض الكثافة (نسبة البروتين الدهني منخفض الكثافة المرتفع %6.12)، الدهون الثلاثية (نسبة الدهون الثلاثية المرتفعة %26.53)، و نسبة البروتين الدهني عالي الكثافة (نسبة البروتين الدهني عالي الكثافة المنخفض %69.38)، ارتفاع ضغط الدم (%55.10)، و نسبة الهيموغلوبين السكري (نسبة الهيموغلوبين السكري المرتفع %59.18). مضاعفات القلب والأوعية الدموية المدرجة في هذه الفئة المدروسة: مرض الشريان المحيطي (%28.57)، احتشاء عضلة القلب (%4.08)، و السكتة الدماغية (%4.08)

**الكلمات المفتاحية:** مرض السكري، البروتين سي التفاعلي فائق الحساسية، التهاب، تصلب الشرايين و عوامل الخطر المؤثرة على القلب والأوعية.

## Intérêt de dosage de CRPus comme marqueur de l'inflammation et de risque cardiovasculaire chez les diabétiques

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en biochimie  
Option : Analyse Protéomique et Santé (APS)**

**Résumé :** Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans le monde. Il est maintenant largement admis que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique et que l'inflammation joue un rôle pathogénique majeur dans l'initiation et la progression de la maladie athéromateuse. Il a été démontré qu'une augmentation des niveaux sériques de la protéine C-réactive (CRP), qu'est une protéine de la phase aigüe et un important constituant de la réponse immunitaire de type inné, est associée à un risque cardiovasculaire accru. Ainsi, il a été documenté qu'une augmentation de CRPus, tant chez les sujets sains que chez les sujets diabétiques, était associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Nous avons étudié le profil de la CRPus et la corrélation avec différents facteurs de risques cardiovasculaires dans une population de 49 patients diabétiques. Les patients ont été répartis selon le sexe (71.43% pour l'homme et 28.57% pour la femme), le type de diabète (57% pour le type 2 et 43% pour le type 1), l'âge (57.57 ans  $\pm$ 17.02 pour l'homme et 59ans  $\pm$ 15.40 pour la femme) et la durée de l'évolution de diabète. Nous avons compté chez les diabétiques : le taux de CRPus (CRPus élevée : 63.27%), vitesse de sédimentation (Vs élevée : 73.47%), cholestérol total (Hypercholestérolémie : 8.16%), LDL-c (LDL élevée : 6.12%), le triglycéride (TG élevée : 26.53%), HDL-c (HDL bas : 69.38%), l'HTA (55.10%), et l'HbA1c (L'HbA1c élevée : 59.18%). Les complications cardiovasculaires répertoriées chez la population étudiées : AOMI (28.57%), IDM (4.08%) et AVC (4.08%).

**Mots clés :** le diabète, CRPus, inflammation, athérosclérose, les facteurs de risques cardiovasculaires.

**Laboratoire de recherche :** laboratoire central de biochimie de HMRUC.

Jury d'évaluation :

<b>Président du jury :</b>	<b>KHEDARA A. MCA</b>	- UFM Constantine.
<b>Rapporteurs :</b>	<b>NOUADRI T. MCA</b>	- UFM Constantine.
<b>Co-encadreur</b>	<b>GUETTARI C. CHEF DE SERVICE</b>	- Médecine Interne (HMRUC).
<b>Examinatrice :</b>	<b>BENAMOUN L. MAA</b>	- UFM Constantine.

**Date de soutenance :** 29/06/2016.