

MEMBRE ASSOCIE

PLAN

ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
Introduction	11
Patients et méthodes	14
A. Type, lieu et période d'étude	15
B. Critères d'inclusion	15
C. Critères de non inclusion	15
D. Recueil et analyse des données	15
D.1. Fiche de recueil des données	15
D.2. Analyses biochimiques	16
D.2.1. Dosage plasmatique de la CRP	16
a. Principe du dosage	16
b. Interférences	17
c. Valeurs de références	17
D.2.2. Autres paramètres biologiques	17
D.3. Méthode d'analyse et de traitement des résultats	21
Résultats	22
A. Description de la population étudiée	23
A.1. Données démographiques	23
A.1.1. L'âge	23
A.1.2. Le sexe	24
A.1.3. L'IMC	25
A.2. Données cliniques	26
A.2.1. L'ancienneté du diabète	26
A.2.2. Les complications microvasculaires	27

A.2.3. HTA	28
A.3. Résultats des analyses biologiques	28
B. Les déterminants de la CRP	34
B.1. Facteurs épidémio-cliniques	34
B.2. Paramètres biochimiques	35
B.2.1. Corrélation avec l'HbA1c	35
B.2.2. Corrélation avec la glycémie à jeun.....	36
B.2.3. Corrélation avec la microalbuminurie	36
B.2.4. Corrélation avec TG, CT, c-LDL et IA	36
Discussion	37
Chapitre I : le diabète type 2	38
1. Définition du diabète	38
2. Physiopathologie du diabète type 2	39
a. Insulinorésistance.....	39
b. Altération de l'insulinosécrétion	43
Chapitre II : L'inflammation	49
1. Définition	49
2. Physiologie de l'inflammation	50
2.1. Les étapes de la réaction inflammatoire	50
2.2. Les cellules de l'inflammation	54
2.3. Les médiateurs de l'inflammation.....	58
2.3.1. Les cytokines.....	58
2.3.2. Les radicaux libres.....	61
2.4. Les protéines de l'inflammation	61
2.4.1. La protéine C réactive	62
a. Structure	62

b. Synthèse et génétique.....	64
c. Fonctions biologiques	67
2.5 Types d'inflammations	70
Chapitre III : L'inflammation et le diabète type 2	72
1. Contribution de l'inflammation du tissu adipeux dans l'insulinorésistance du diabète de type 2	72
a. Voies intracellulaires de l'inflammation impliquées dans l'insulinorésistance du diabète de type 2	77
b. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type 2.....	79
b.1. Le TNF α	79
b.2. L'interleukine-6.....	81
b.3. L'interleukine-1 β	82
2. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'altération de l'insulinosécrétion	84
3. Inflammation des îlots de Langerhans dans le diabète de type 2	85
Discussion des résultats.....	88
1. Variation de la CRP hs	89
2. CRP hs et facteurs de risque cardiovasculaire	91
3. CRP hs et microalbuminurie	94
Conclusion.....	100
Résumé.....	103
Annexe	109
Références	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: Adénosine diphosphate
AGE	: Advanced glycation end products
AGL	: Acides gras libre
AMP c	: Adénosine monophosphate cyclique
AMPK	: mitogen activated protein Kinase
AP-1	: Activating protein 1
Apo B	: Apoprotéine B
ASK-1	: Apoptosis signal regulating kinase 1
ATF 4	: Activating transcription factor 4
ATF 6	: Activating transcription factor 6
ATP	: Adénosine triphosphate
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
Bak	: Bcl-2 homologous antagonist killer
Bax	: Bcl-2 associated x protein
Bcl 2	: B-cell lymphoma
CREB	: c AMP reponse element binding protein
CRP	: Protein C réactive
CSF	: Colony stimulating factor
CT	: Cholestérol total
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
DPP-4	: Dipeptidyl peptidase-4
DT2	: Diabète de type 2
EDTA	: Acide etylénediamine tétracétique
EGF	: Epidermal Growth Factor
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
G-CSF	: Granulocyte Cell Stimulating Factor
Glut 2	: Glucose transporter 2
Glut 4	: Glucose transporter 4
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage colony stimulating factor
HbA1c	: Hémoglobine glyquée

HDL	: Lipoprotéine de basse densité
HLA	: Human leucocyte antigen
HOMA-IR	: Homeostasis model assesment of insulin resistance
HTA	: Hypertension artérielle
IA	: Index d'atherogénicité
ICAM 1	: Molécule d'adhésion intercellulaire
IGF-2	: Insuline like Growth factor 2
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IMC	: Indice de masse corporelle
IRE-2	: Inositol requininig ER-tonuclus signal kinase
IRS-1	: Insuline receptor substrate 1
IRS-2	: Insuline receptor substrate 2
IKK β	: Kinase I kappa beta
IL1	: Intreleukine 1
IL1 β	: Interleukine 1 beta
IL6	: Interleukine 6
IL10	: Interleukine 10
IR	: Récepteurs d'insuline
JAK	: Janus kinase
JNK	: Jun N-Terminal kinase
KDa	: Kilo dalton
LDL	: Lipoprotéine de basse densité
LCR	: Liquide céphalo rachidien
LTB4	: Lymphocyte B4
MAP K	: Mitogen activated protein kinase
MCP 1	: Monocyte chemoattractant protéine
MTP	: Pore de perméabilité de transition
NK	: Naturel Killer
NF	: Nuclear factor
NFk B	: Nuclear factor kappa B
NO	: Monoxyde d'azote
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAF	: Platelet activating factor

PDGF	: Platet Derived Growth factor
PEARK	: Pancreatic ER kinase
PGI-2	: Prostacyclin
PI 3-Kinase	: Phosphatidylinositol-3 phosphate kinase
PK B	: Protéine kinase B
PKR	: Protéine kinase R
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PPA	: Protéine de la phase aigue
PTB1B	: Protein tyrosin phosphate 1B
RAGE	: Récepteur des produits terminaux de glycation
RANTES	: Regulated on activation normal texpres and secreted
RD	: Rétinopathie diabétique
RE	: Réticulum endoplasmique
RIP	: Ribosome inactivating protein
ROS	: Réaction oxygen species
SH 2	: omaine homologue Sr c2
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SOCS3	: Supressor of cytokin singaling
SPLA2	: Hydrolysant de la liaison ester en position 2 des phospholipides
STAT	: Singal transducer and activators of transcription
TA	: Tissu abdominal
TAB	: Tissu adipeux blanc
TAK1	: Transforming growth factor beta activated kinase 1
TBK1	: Tank binding kinase 1
TG	: Triglycéride
TGF	: Transforming Growth factor
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TNFα	: Facteur de nécrose tumorale alpha
TNFR	: TNF α receptor
TRAF	: TNF receptor-associated Factor
TXB2	: Thromboxane B2
UPR	: Unfolded protein response
VLAM1	: Molécule d'adhésion vasculaire-1
VLDL	: lipoprotéine de très basse densité

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la population selon le sexe.

Figure 2 : Répartition des patients selon le type de complication microvasculaire.

Figure 3 : Moyenne de la CRP hs (mg/l) chez les 2 groupes diabétiques et les témoins.

Figure 4 : La moyenne de la μ alb chez les 2 groupes diabétiques et chez les témoins.

Figure 5 : La moyenne de la glycémie chez les 2 groupes et les témoins.

Figure 6 : La moyenne d'HbA1c chez les 2 groupes diabétiques et les témoins.

Figure 7 : Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité.

Figure 8 : Schéma représentatif de la réaction inflammatoire.

Figure 9 : Schéma représentatif de la réaction inflammatoire.

Figure 10 : Structure en trois dimensions du pentamère de la CRP.

Figure 11 : Localisation de gène de la CRP.

Figure 12 : Les principales fonctions de CRP dans le système immunitaire inné.

Figure 13 : L'obésité, un facteur causal de l'inflammation métabolique.

Figure 14 : L'inflammation et la résistance à l'insuline : voies de signalisation.

Figure 15 : Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline.

Figure 16 : Interprétation clinique de la CRP mesurée par dosage ultrasensible pour la prédiction du risque cardiovasculaire.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients par tranche d'âge.

Tableau 2 : Répartition selon le sexe des patients diabétiques sans (GI) et avec (GII) et complication.

Tableau 3 : Répartition des patients selon l'IMC

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients diabétiques groupe I (sans complications vasculaires) (Groupe I) et des patients groupe II (avec complications vasculaires).

Tableau 5 : Interprétation des valeurs de l'IMC. Selon la classification de l'OMS

Tableau 6. Répartition selon l'ancienneté du DT2 chez les patients du groupe I (sans complications vasculaires) et les patients du groupe II (avec complication vasculaires).

Tableau 7 : Répartition selon la présence d'HTA chez les patients du groupe I (sans complication vasculaire) et les patients du groupe II (avec complication vasculaire).

Tableau 8 : Représentation de la comparaison des moyennes de la CRP entre le groupe I (DT2 sans complications vasculaires) et le groupe 2 (DT2 sans complications vasculaires).

Tableau 9 : Représentation de la comparaison des moyennes de la GAJ entre le groupe I (DT2 sans complications vasculaires) et le groupe 2 (DT2 sans complications vasculaires).

Tableau 10 : Représentation de la comparaison des moyennes de l'HbA1c entre le groupe I (DT2 sans complication vasculaire) et le groupe 2 (DT2 sans complication vasculaire).

Tableau 11 : Représentation de la comparaison des moyennes de la microalbuminurie entre le groupe I (DT2 sans complication vasculaire) et le groupe 2 (DT2 avec complication vasculaire).

Tableau 12 : Représentation la comparaison des moyennes de cholestérol total entre le groupe I (DT2 sans complication vasculaire) et le groupe 2 (DT2 sans complication vasculaire).

Tableau 13 : Représentation de la comparaison des moyennes des triglycérides entre le groupe I (DT2 sans complication vasculaire) et le groupe 2 (DT2 sans complication vasculaire).

Tableau 14 : Représentation de la comparaison des moyennes de C-HDL entre le groupe I (DT2 sans complication vasculaire) et le groupe 2 (DT2 sans complication vasculaire).

Tableau 15 : Représentation de la comparaison des moyennes de C-HDL entre le groupe I (DT2 sans complications vasculaires) et le groupe 2 (DT2 sans complications vasculaires).

Tableau 16 : Représentation de la comparaison des moyennes l'IA entre le groupe I (DT2 sans complication vasculaire) et le groupe 2 (DT2 sans complication vasculaire).

Tableau 17 : Illustration des corrélations de Spearman obtenues entre la CRP hs et les paramètres anthropométriques chez les deux groupes.

Tableau 18 : Représentation des corrélations de Spearman entre la CRP hs et les différents paramètres biologiques chez les patients DT2 groupe I (sans complication) et des patients DT2 groupe II (avec complication vasculaire).

Tableau 19 : Résumé des études représentant la comparaison des moyennes de la CRP hs.

Tableau 20 : Résumé des études représentant la corrélation de la CRP hs avec la microalbuminurie.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue de diabète, sa fréquence croît aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Il est le plus souvent polygénique, résultant de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, la sédentarité et la nature des glucides et des lipides alimentaires.

Le diabète de type 2 résulte de l'association d'un déficit de sécrétion d'insuline et d'un déficit de l'action de l'insuline. Ces deux déficits sont en partie génétiquement déterminés, mais des facteurs environnementaux interviennent, en particulier nutritionnels et le manque d'activité physique. Cette pathologie chronique s'accompagne de complications apparaissant à long cours et touchant de nombreux organes particulièrement le rein, l'œil, et les systèmes nerveux et cardiovasculaires.

Chez les patients diabétiques de type 2, le grand défi chez les cliniciens est d'éviter la progression vers les complications cardiovasculaires qui représente la principale cause de décès dans cette population. Ainsi la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire notamment la protéine C réactive (CRP) et la microalbuminurie vise à rationaliser la prévention cardiovasculaire.

La protéine C réactive (CRP) est produite par les hépatocytes en réponse aux cytokines inflammatoires comme l'interleukine 6. Cette protéine est un marqueur hautement sensible de l'inflammation et elle constitue aussi une composante importante du processus athérosclérotique. Elle varie significativement dans les désordres d'origine inflammatoire et dans les situations d'hyperréactivité immunitaire [1]. Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont montré que des élévations modérées de la CRP, même dans les limites des valeurs habituelles, sont considérées comme un facteur prédictif et indépendant des maladies cardiovasculaires et peuvent représenter un important précurseur du diabète de type 2 et de développement d'un syndrome métabolique [2].

L'objectif de cette étude est d'évaluer les concentrations plasmatiques de la CRP, de la microalbuminurie et du bilan lipidique chez les patients diabétiques de type 2 sans complication vasculaire en comparaison avec les patients diabétiques qui ont développé au moins une complication vasculaire afin d'établir la corrélation entre la CRP et les paramètres anthropométriques, cliniques et biologiques étudiés.

PATIENTS ET METHODES

A. Type, lieu et période d'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive intéressant 250 patients diabétiques de type 2, suivis au service d'endocrinologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. L'étude s'est déroulée de janvier 2017 au mars 2018.

B. Critères d'inclusion :

Il s'agissait de tout patient diabétique de type 2 suivi au service d'endocrinologie au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

C. Critères de non inclusion :

Nous n'avons pas retenu les patients avec complications macrovasculaires, et aussi les patients qui ont développé une pathologie inflammatoire aigue ou chronique pendant la période d'étude ou ayant reçu un traitement anti-inflammatoire pendant les deux semaines précédant le prélèvement,

D. Recueil et analyse des données :

D.1. Fiche de recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers papiers archivés dans le service d'endocrinologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Au total, 250 dossiers ont été étudiés ; 200 retenus et 50 exclus dont :

- 32 patients présentant une pathologie inflammatoire ou ayant reçu un traitement anti-inflammatoire pendant les deux semaines précédant le prélèvement.
- 18 patients ayant développés une complication macrovasculaire.

Une fiche d'exploitation des données a été établis pour recueillir les paramètres anthropométriques (âge, sexe, IMC), cliniques (ancienneté du diabète, HTA, complications microvasculaires) et biologiques. (**Annexe**)

Les patients retenus ont été ensuite classés en deux groupes. Le groupe I (n=110) est composé de patients sans complications vasculaires du diabète. Le groupe II (n=90) est constitué de patients présentant au moins une complication microvasculaire (néphropathie, rétinopathie, neuropathie). Pour la série témoin, nous avons recruté 120 sujets en bonne état de santé apparente et appariés pour l'âge et le sexe.

D.2. Analyses biochimiques :

Le prélèvement a été effectué le matin pour tous les patients, sur tube hépariné et EDTA, après un jeûne de 12 heures. Les examens urinaires ont été réalisés sur les urines de 24 heures. Les prélèvements sur tube hépariné ont été centrifugés (3000 tours / min) pendant 5 minutes

D.2.1. Dosage plasmatique de la CRP :

Le dosage plasmatique de la CRP est réalisé sur plasma hépariné par méthode immunoturbidimétrique sur Cobas[®] 6000 de la société Roche Diagnostic.

a. Principe du dosage :

Le principe de dosage repose sur l'agglutination de la CRP humaine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP. Dans les conditions opératoires, la mesure du développement de cette agglutination enregistre une variation de densité optique proportionnelle à la quantité de CRP dans l'échantillon sanguin.

b. Interférences :

La lipémie et l'hémolyse interfèrent sur le dosage de la CRP. Il est toujours possible de diluer les sérums déjà centrifugés et légèrement lipémiques selon les conditions des méthodes standardisées.

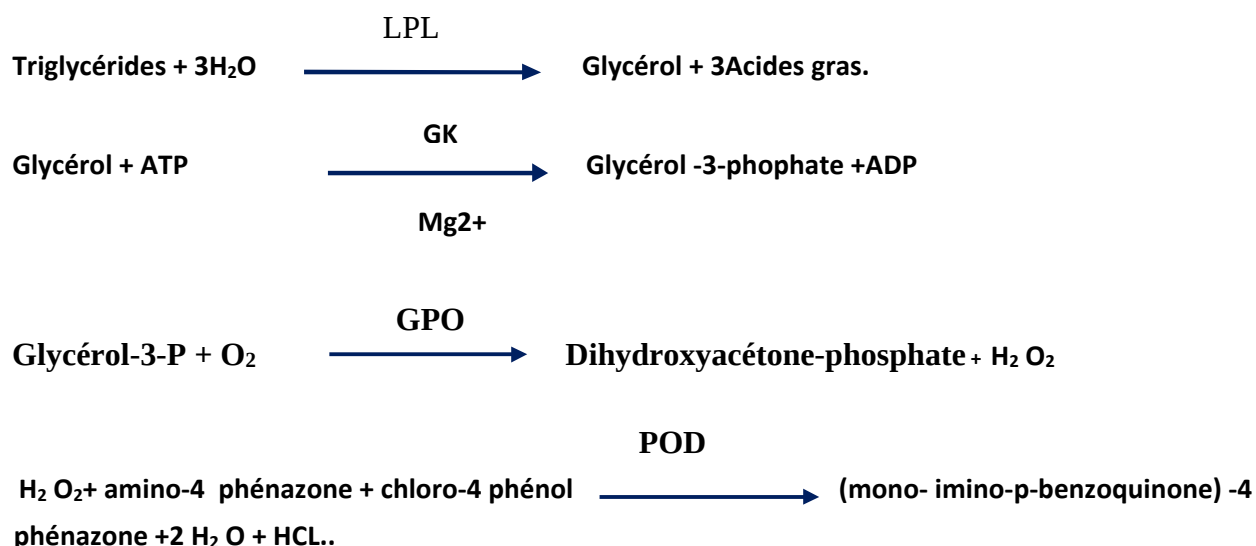
Tout sérum lactescent et/ou hémolysé doit être rejeté.

c. Valeurs de références :

Les valeurs usuelles selon cette technique sont inférieures à 5 mg/l.

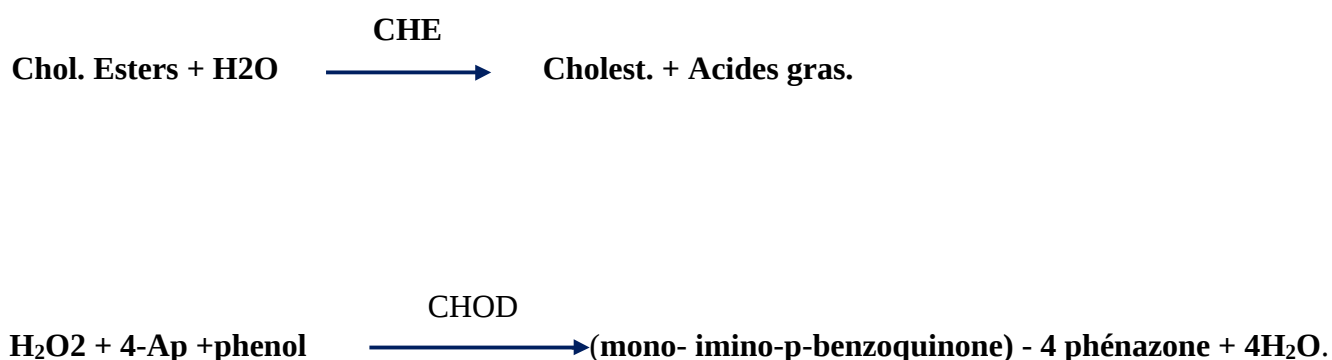
D.2.2. Autres paramètres biochimiques :

- La microalbuminurie a été dosée par immunoturbidimétrie avec des valeurs usuelles inférieures à 30 mg/l.
- Les triglycérides sont des esters du glycérol, composés de trois acides gras à longue chaîne. Ils proviennent en partie des aliments et sont en partie synthétisés dans le foie, Le principe de dosage repose sur un test enzymatique-colorimétrique. Sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), le glycérol produit par hydrolyse enzymatique des triglycérides, est phosphorylé par l'ATP pour produire la glycérol-3- phosphate et l'ADP à travers une réaction catalysée par le glycérol kinase (GK). Le glycérol-3-phosphate oxydase (GPO) catalyse en suite l'oxydation du glycérol -3-phosphate pour produire le dihydroxyacétone-3-phosphate et H_2O_2 . Ce dernier se combine au 4-aminoantipyrine et au 4-chlorophénol pour former la quinonéimine sous l'influence catalytique de la peroxydase (POD). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des triglycérides présente dans l'échantillon.



- Le cholestérol total (CT) : le cholestérol joue un rôle indispensable dans le maintien de la structure et la fonction de la membrane cellulaire. C'est un précurseur des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D.

Le principe de dosage repose sur un test enzymatique colorimétrique sur l'automate de biochimie Cobas ® 6000 de la société Roche. Le cholestérol libre est oxydé, en présence de la cholestérol-oxydase (CHOD) en cholesténone avec libération de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ce dernier va oxyder l'amino-4-antipyrine, en présence de phénol en une quinone-imine colorée dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de H_2O_2 formée et donc à la quantité de cholestérol libre.



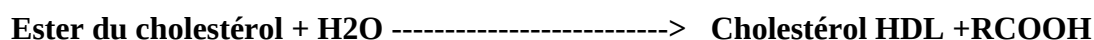
- HDL Cholestérol : sont des lipoprotéines de haute densité assurant le transfert du cholestérol depuis les tissus périphériques vers le foie.

Le principe du dosage repose sur le test colorimétrique enzymatique en phase homogène, en présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran

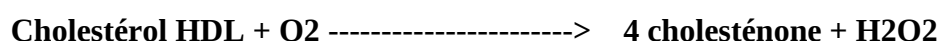
Au cours de la première phase les particules LDL, VLDL et chylomicrons libèrent du cholestérol libre qui soumis à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec peroxydase (POD) et DSBmT. Aucun dérivé coloré n'est formé.

Au cours de la seconde phase un détergeant spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combiné de la cholestérol oxydase (CO) et la cholestérol estérase (CE), le couple POD+4-AAP développe une réaction coloré proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL

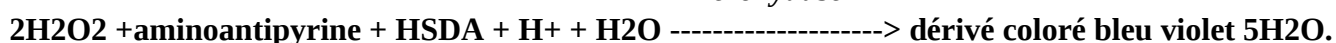
Cholestérol-estérase



Cholestérol-oxydase



Peroxydase



- LDL-Cholestérol : sont des lipoprotéines de faible densité synthétisées dans le foie sous l'action de différentes enzymes lipolytiques sur les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riche en triglycéride. Elles jouent un rôle de transporteur de cholestérol du foie vers les tissus périphériques grâce à des récepteurs membranaires au LDL. La concentration en LDL sérique est calculée

selon l'équation de Friedewald : **Cholestérol LDL = cholestérol total – cholestérol HDL – triglycérides / n.** n = 2, lorsque les valeurs sont exprimées en mmol/l et n = 5, lorsque les valeurs sont exprimées en g/l

- Glycémie à jeun : le glucose est le principal sucre dans le sang périphérique. Il constitue une source importante d'énergie des cellules de l'organisme. Le glucose d'origine alimentaire est converti soit en glycogène pour être stocké dans le foie, soit en acides gras pour être stocké dans les tissus adipeux. Le dosage de la glycémie repose sur la méthode de référence enzymatique à l'hexokinase grâce à la phosphorylation du glucose en glucose -6- phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, le glucose -6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose -6- phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH :



La concentration de NADPH formée est directement proportionnelle à la concentration du glucose de l'échantillon. Valeurs de référence : 0,7 – 1,1 g/l

- Hémoglobine glyquée (HbA1c) : est formé par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité N-terminale de la chaîne beta de l'HbA (fraction majeure des hémoglobines de l'adulte, caractérisé par une structure protéique constituée de deux chaînes alpha et deux chaînes beta globine). Elle est le paramètre de référence pour le suivi des patients diabétiques en apportant une information intégrée des variations de la glycémie au cours des 4 à 8 semaines précédant le prélèvement.

Le dosage de l'HbA1c a été effectué par immunoturbidimétrie sur Cobas 6000 avec des valeurs usuelles de 4,5 à 5,9 % selon le système NGSP/DCCT.

D.3. Méthode d'analyse et de traitement des résultats :

Les paramètres diabétiques (GàJ ; HbA1C ; ancienneté du diabète), lipidiques (CT ; TG ; LDLc ; HDLc) ; IA ; microalbuminurie et CRP) étaient des variables quantitatives et ont été exprimées en moyennes $\pm$ écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test de Student. Les corrélations ont été établies selon le test de Spearman sur logiciel SPSS 20. Nous avons retenu la valeur $p < 0.05$ comme seuil de significativité.

RESULTATS

A. Description de la population étudiée :

A.1 Données démographiques

200 patients diabétiques répartis en deux groupes (diabétiques sans complication microvasculaire et diabétique avec complication microvasculaire) et 120 sujets témoins non diabétiques ont été inclus dans cette étude :

- Groupe témoin est constitué de 120 sujets non diabétiques (97 hommes et 23 femmes) dont l'âge moyen était environ 57ans avec des extrêmes de 43 à 81 ans.
- Groupe I est constitué de 110 patients diabétiques (81 hommes et 29 femmes) dont l'âge moyen était de 53 ans, et l'ancienneté du diabète d'environ 10 ans au moment de l'étude
- Groupe II est constitué de 90 patients (70 hommes et 20 femmes) ayant développé au moins une complication microvasculaire. Ce groupe de patients avait un âge moyen de 59 ans et une ancienneté du diabète d'environ 13 ans au moment de l'étude.

A.1.1. Âge :

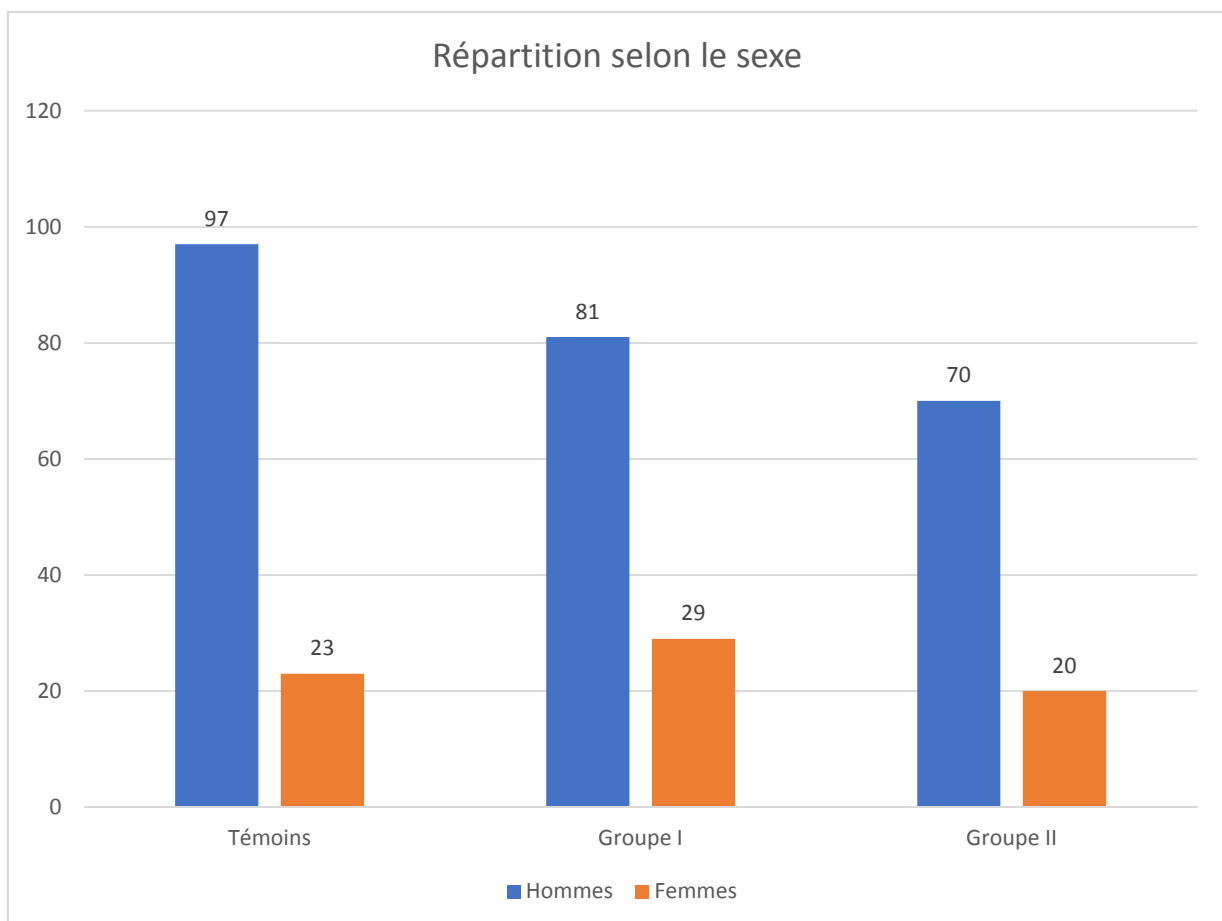
L'âge moyen des diabétiques sans complications microvasculaires était de 53 ± 7.1 ans, alors que celui des diabétiques avec des complications microvasculaires était de $59 \pm 9,8$ ans.

Tableau 1. Caractéristiques de l'âge moyen des témoins et des patients du groupe I (sans complications vasculaires) et du groupe II (avec complications vasculaires).

	Groupe témoin	Groupe I	Groupe II
Âge (ans) Moyenne +/- ET	57 ± 6.2	53 ± 7.1	59 ± 9.8

A.1.2. Le sexe :**Tableau 2.** Répartition selon le sexe des témoins et des patients diabétiques avec et sans complications.

	Témoins	Groupe I	Groupe II
Homme	97 (81%)	81 (74%)	70 (78%)
Femme	23 (19%)	29 (26%)	20 (22%)
Total	120	110	90
Sexe ratio (H/F)	0.81	0.74	0.76

**Figure 1 :** Répartition de la population selon le sexe.

A.1.3 l'IMC**Tableau 3.** Répartition selon l'IMC chez les patients diabétiques du groupe I et II et les témoins

	Témoins	Groupe I	Groupe II
IMC (Kg/m²) Moyenne +/- ET	28±3.2	29.9±4.1	27±2.5

Les caractéristiques démographiques des patients des deux groupes diabétiques et des sujets témoins sont fournis dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4. Caractéristiques démographiques des témoins, des patients du groupe I (sans complications vasculaires) et des patients du groupe II (avec des complications vasculaires).

Caractéristiques	Témoins (n=120)	Groupe I (n=110)	Groupe II (n =90)
Moyenne d'âge (ans)	57±6.2	54.51 ± 12.00	59.22 ± 6.64
Sexe ratio (H/F)	0.81	0,83	0,8
IMC (Kg/m²)	28±3.2	29.9±4.1	27±2.5

Résultats exprimés par la moyenne $\pm$ écart type.

IMC : indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC ; en anglais, BMI : Body Mass Index) est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. Cet indice se calcule en fonction de la taille et de la masse

Tableau 05. Interprétation des valeurs de l'IMC. Selon la classification de l'OMS.

IMC ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	Interprétation
<16,5	Dénutrition
16,5 à 18,5	Maigre
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide ou massive

A.2. Données cliniques :

A.2.1. L'ancienneté du diabète :

Tableau 6. Répartition selon l'ancienneté du DT2 chez les patients du groupe I (sans complications vasculaires) et les patients du groupe II (avec complication vasculaires).

	Groupe I	Groupe II
Ancienneté du diabète (ans) Moyenne +/- ET	10.2±6.4	12.7±9.7

A.2.2. Les complications microvasculaires :

Dans notre étude 90 patients avaient une atteinte microvasculaire dont 43 cas de rétinopathie, 34 cas de neuropathie, 4 cas de néphropathie, et 16 cas avaient une association au moins de deux complications microvasculaires.

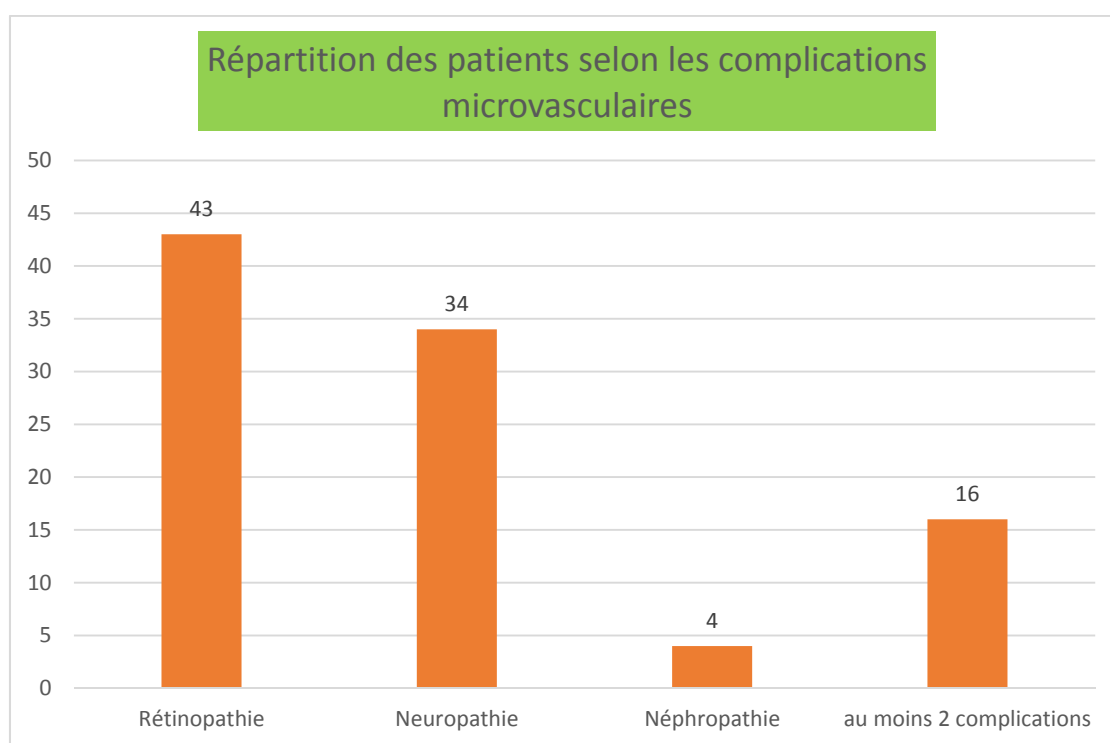


Figure 2 : Répartition des patients selon le type de complication microvasculaire

A.2.3.HTA :

Tableau 7. Répartition selon la présence d'HTA chez les patients du groupe I (sans complication vasculaire) et les patients du groupe II (avec complication vasculaire).

	Groupe I (DT2 sans complication)	Groupe II (DT2 avec complication)
Nombre	40	37
Fréquence	36%	41%

A.3. Résultats des analyses biologiques :

❖ La CRP des témoins et du groupe I (sans complications vasculaires) et du groupe II (avec complication vasculaire) :

Les patients du groupe II (avec complication vasculaire) présentent une valeur moyenne de la CRP ($8,37 \pm 6,56$ mg/l) significativement élevée par rapport aux patients du groupe I (sans complication vasculaire) ($5,94 \pm 3,44$ mg/l)

Tableau 8. Comparaison des moyennes de la CRP entre les sujets témoins, le groupe I (DT2 sans complications vasculaires) et le groupe 2 (DT2 sans complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	P
CRP hs (mg /l)				
Moyenne +/- ET	2.63 ± 2.37	5.94 ± 3.44	8.37 ± 6.56	< 0.001

Comparaison des moyennes par le test de t-Student

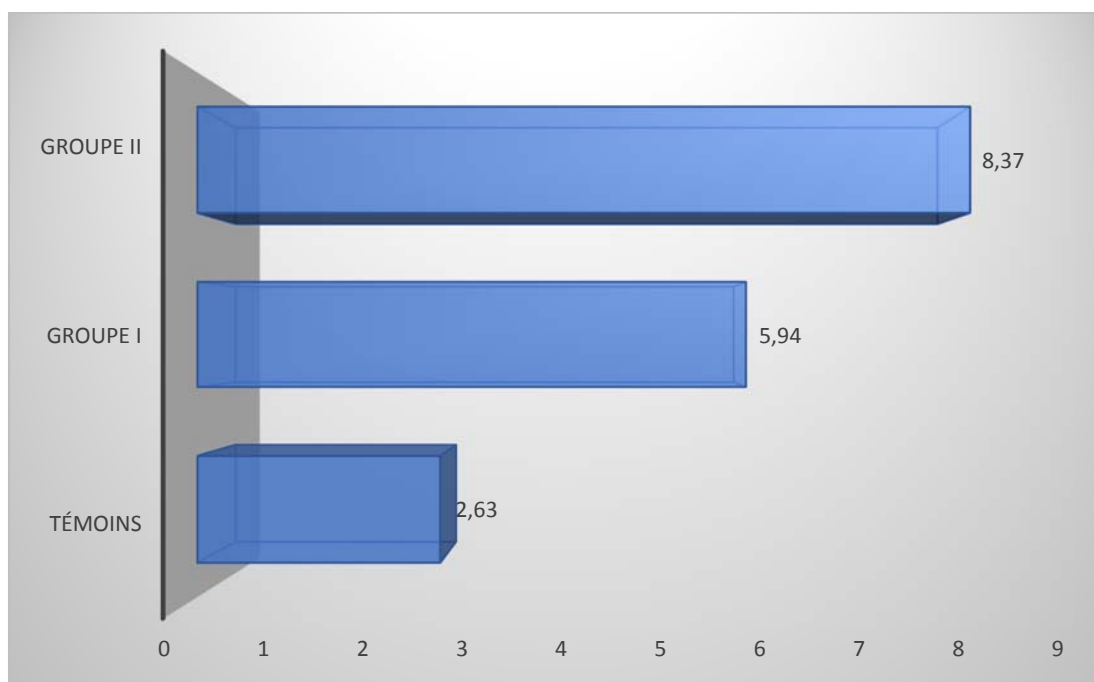


Figure 3 : Moyenne de la CRP hs (mg/l) chez les 2 groupes de patients diabétiques et les témoins.

❖ La microalbuminurie chez les témoins et les patients diabétiques avec et sans complications :

La moyenne de la microalbuminurie était significativement plus élevée chez les patients diabétiques qui ont développé des complications ($34.56 \pm 14.25 \text{ mg/l}$) par rapport aux patients diabétiques sans complications ($62.10 \pm 28.32 \text{ mg/l}$)

Tableau 8. Comparaison des moyennes de la microalbuminurie entre les sujets témoins, le groupe I (DT2 sans complications vasculaires) et le groupe 2 (DT2 sans complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
Microalbuminurie(mg/l)				
Moyenne +/- ET	5.67 ± 3.09	34.56 ± 14.25	62.10 ± 28.32	<0.0001

Comparaison entre les deux groupes I et II par le test de t-Student

μ_{alb} : microalbuminurie

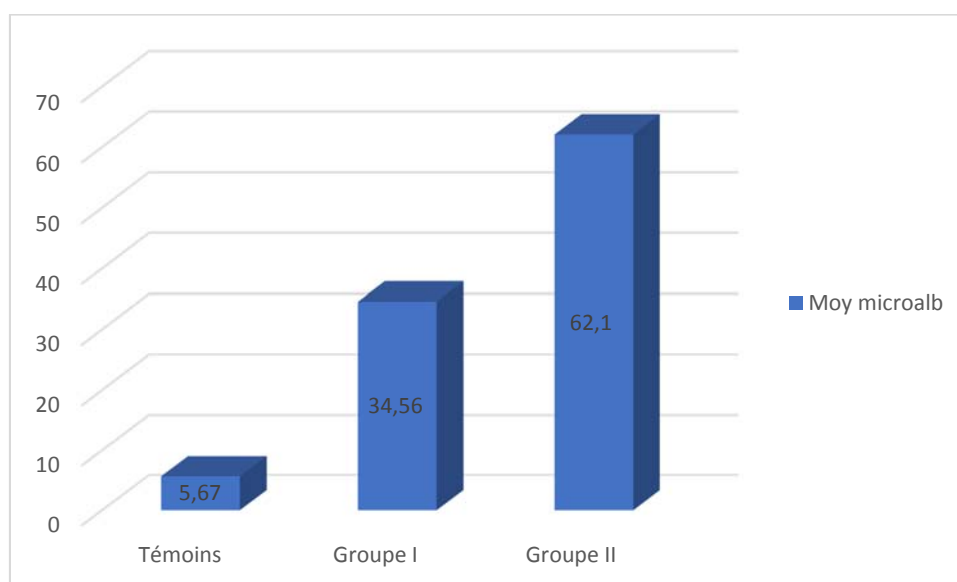


Figure 4 : Moyenne de la microalbuminurie chez les 2 groupes diabétiques et chez les témoins.

❖ La glycémie à jeun des témoins et des patients du groupe I (sans complication vasculaire) et du groupe II (avec complication vasculaire) :

La valeur moyenne de la glycémie à jeun montre une différence statistiquement significative entre les témoins ($0.95 \pm 0.18 \text{ g/l}$) et les patients du groupe I (sans complications vasculaires) ($1.62 \pm 0.49 \text{ g/l}$) et les patients du groupe II ($2.06 \pm 0.95 \text{ g/l}$) (avec complications vasculaires).

Tableau 10. Comparaison des moyennes de la GAJ entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
Glycémie à jeun (g/l)				
Moyenne +/- ET	0.95 ± 0.18	1.62 ± 0.49	2.06 ± 0.95	<0.0001

Comparaison des moyennes par le test de t-Student

GAJ : Glycémie à jeun.

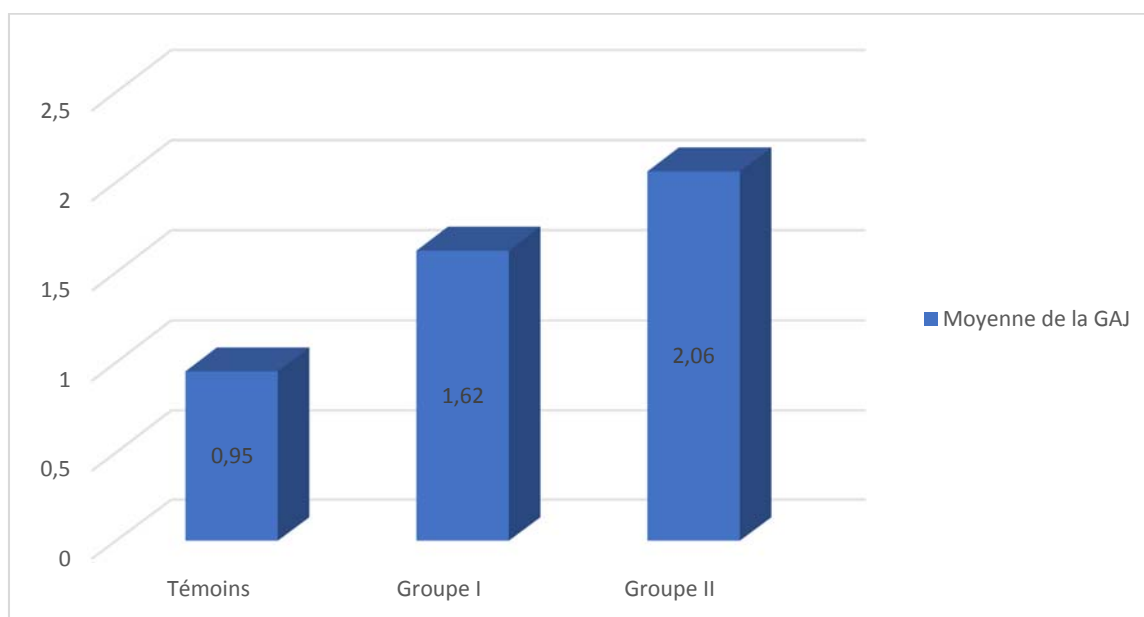


Figure 5 : Moyenne de la glycémie chez les 2 groupes et les témoins.

❖ L'HbA1c des témoins et des DT2 avec et sans complications :

Il y a une différence des moyennes de l'HbA1c significative entre les sujets témoins ($5.45 \pm 0.81\%$) et les patients diabétiques avec complications ($9.05 \pm 1.69\%$) et les patients diabétiques sans complications ($7.53 \pm 1.92\%$).

Les patients diabétiques avec complications avaient un diabète déséquilibré avec une HbA1c moyenne significativement augmentée en comparaison avec le groupe des patients diabétiques sans complications qui avaient un diabète équilibré.

Tableau 11. Comparaison des moyennes de l'HbA1c entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	P
Hb1Ac (%)	5.45 ± 0.81	7.53 ± 1.92	9.05 ± 1.69	<0.0001
Moyenne +/- ET				

Comparaison entre les deux groupes I et II par le test de t-Student

HbA1c : Hémoglobine glyquée

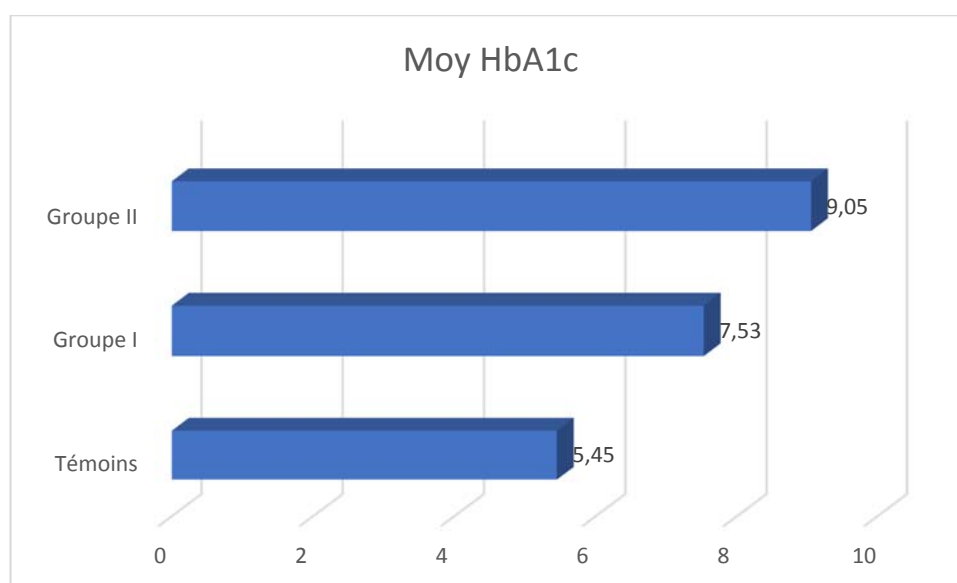


Figure 6 : Moyenne d'HbA1c chez les 2 groupes de patients diabétiques et les témoins.

❖ Le cholestérol total chez les témoins, le groupe I (sans complications) et le groupe II (avec complications vasculaires) :

Il n'existe aucune différence significative du taux de cholestérol total entre les témoins (1.83 ± 0.45 g/l) et le groupe I (2.22 ± 0.64 g/l) (sans complication vasculaire) et le groupe II (2.41 ± 0.81 g/l) (avec complication vasculaires)

Tableau 12. Comparaison des moyennes de cholestérol total entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
CT (g/l) Moyenne +/- ET	1.83 ± 0.45	2.22 ± 0.64	2.41 ± 0.81	NS

Comparaison des moyennes par le test de t-Student

CT : Cholestérol total

❖ Les triglycérides chez les témoins et les patients du groupe I (sans complications) et les patients du groupe II (avec complications) :

Les triglycérides ont montré une différence statistiquement significative entre les témoins (1.14 ± 0.81 g/l) les patients diabétiques du groupe I (1.43 ± 0.61 g/l) et les patients diabétiques du groupe II (1.54 ± 0.74 g/l).

Tableau 13. Comparaison des moyennes de triglycérides entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
TG (g/l) Moyenne +/- ET	1.14 ± 0.81	1.43 ± 0.61	1.54 ± 0.74	< 0.05

Comparaison des moyennes par le test t-Student

TG : Triglycéride

❖ Le C-HDL chez les patients DT2 avec et sans complications vasculaires :

Le C-HDL ne présente pas de différence significative entre les témoins ($0.43 \pm 0.15 \text{ g/l}$), et les patients du groupe I ($0.44 \pm 0.11 \text{ g/l}$) et les patients du groupe II ($0.39 \pm 0.19 \text{ g/l}$).

Tableau 14. Comparaison des moyennes de C-HDL entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
C-HDL (g/l) Moyenne +/- ET	0.43 ± 0.15	0.44 ± 0.11	0.39 ± 0.19	NS

Comparaison des moyennes par le test t-Student

C-HDL : cholestérol des lipoprotéines de haute densité

NS : Non significatif

❖ Le C-LDL chez les patients DT2 avec et sans complications vasculaires :

La comparaison des moyennes de C-LDL a montré une différence statistiquement significative entre les sujets témoins ($1.14 \pm 0.2 \text{ g/l}$) et les patients du groupe I ($1.53 \pm 0.38 \text{ g/l}$) et les patients du groupe II ($1.91 \pm 0.63 \text{ g/l}$).

Tableau 15. Comparaison des moyennes de c-LDL entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
C-LDL (g/l) Moyenne +/- ET	1.14 ± 0.2	1.53 ± 0.38	1.91 ± 0.63	< 0.05

Comparaison des moyennes par le test t-Student

C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité

❖ L'index d'athérogénicité (CT/C-HDL) chez les témoins, les patients du groupe I et les patients du groupe II :

En ce qui concerne l'IA, on a trouvé une différence statistiquement significative entre les sujets témoins (2.63 ± 0.11), les patients diabétiques du groupe I (4.93 ± 0.49) et les patients diabétiques du groupe II (4.63 ± 0.84).

Tableau 16. Comparaison des moyennes de IA entre les sujets témoins, le groupe I (sans complications vasculaires) et le groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins	Groupe I	Groupe II	p
IA (CT/C-HDL) Moyenne +/- ET	2.63 ± 0.11	4.93 ± 0.49	4.63 ± 0.84	< 0.01

Comparaison des moyennes par le test t-Student

IA : index d'athérogénicité

B. Les déterminants de la CRP hs :

B.1. Facteurs épidémio-cliniques :

Selon notre série d'étude, la corrélation entre la CRP hs et l'âge était significative chez les témoins et les patients du groupe I ($r = 0.51 - p < 0.001$ vs $r = 0.36 - P < 0.001$) alors qu'elle n'était pas significative chez le groupe II. L'IMC était significativement corrélé avec la CRP hs chez les témoins ($r = 0.26 - p < 0.01$) par contre chez les deux groupes diabétiques aucune corrélation n'a été observé. Une corrélation significative entre la CRP hs et l'ancienneté du diabète a été noté chez les deux groupes diabétiques ($r = 0.24 - p < 0.01$ vs $r = 0.39 - p < 0.001$).

Tableau 17. Les corrélations de Spearman obtenues entre la CRP hs et les paramètres épidémio-cliniques chez les témoins et les deux groupes de patients diabétiques

	Témoins		Groupe I		Groupe II	
	r	p	r	p	r	p
Age	0.51	< 0.001	0.36	<0.001	0.11	NS
Ancienneté diabète	–	–	0.24	<0.01	0.39	<0.001
IMC	0.26	<0.01	–0.11	NS	0.14	NS

IMC : indice de masse corporelle

B.2. Les paramètres biochimiques :

Les corrélations de Spearman réalisées entre la CRP et les différents paramètres biologiques chez les sujets témoins et les patients DT2 sans complications vasculaires et ceux qui ont développé des complications vasculaires sont représenté dans le tableau ci-dessous (tableau 18).

B.2.1. L'HbA1c

Une corrélation statistiquement significative entre la CRP et l'HbA1c a été observé chez les patients DT2 sans complications vasculaires ($r = 0,45 - p < 0,001$) et chez les patients DT2 avec complications vasculaires ($r = 0,54 - p < 0,001$). Aucune corrélation n'a été trouvé chez les sujets témoins.

B2.2. La glycémie à jeun

Aucune corrélation n'a été observé entre la glycémie à jeun et la CRP aussi bien chez les sujets témoins et que chez les deux groupes de patients diabétiques

($r = 0.034$; $p = NS$ vs $r = 0.15$; $p = NS$ vs $r = 0.11$; $p = NS$).

B.2.3. La microalbuminurie

Une corrélation significative a été noté entre la CRP et la microalbuminurie chez les sujets témoins ($r = 0.12 - p < 0.01$), aussi chez les patients du groupe I et du groupe II ($r = 0.28 - p < 0.001$ vs $r = 0.22 - p < 0.01$)

B.2.4. Bilan lipidique (TG, CT, C-HDL-C-LDL) et IA

Il n'y avait pas de corrélation entre les TG et la CRP chez les sujets témoins et les deux groupes de patients diabétiques (mettre les valeurs r et p)

Le C-HDL n'a pas montré de corrélation avec la CRP chez les trois groupes de patients recrutés. Une corrélation significative a été observé entre la CRP hs et le C-LDL chez les témoins ($r = 0.23 - p < 0.01$), et chez les patients du groupe I et du groupe II ($r = 0.21 - p < 0.01$ vs $r = 0.25 - p < 0.01$). Contrairement aux sujets témoins, la CRP des patients diabétiques du groupe I et du groupe II était significativement corrélé au CT ($r = 0.28 - p < 0.01$ vs $r = 0.21 - p < 0.01$), et à l'IA ($r = 0.23 - p < 0.01$ vs $r = 0.29 - p < 0.001$)

Tableau 18 : La corrélation de Spearman obtenues entre la CRP hs et les paramètres biologiques

	Témoins		Groupe I		Groupe II	
	r	p	r	p	r	p
GAJ	-0.034	NS	0.15	NS	0.11	NS
HbA1c	0.125	NS	0.21	<0.01	0.34	<0.001
CT	0.082	NS	0.28	<0.01	0.21	<0.01
C-HDL	0.011	NS	-0.11	NS	0.09	NS
C-LDL	0.23	<0.01	0.21	<0.01	0.25	<0.01
IA	0.16	NS	0.23	<0.01	0.29	<0.001
TG	0.11	NS	0.12	NS	-0.14	NS
μ alb	0.12	<0.01	0.28	<0.001	0.22	0.01

DISCUSSION

Chapitre I : le diabète type 2

1. Définition du diabète :

Le diabète se définit par un état d'hyperglycémie permanente. Plus précisément on parle de diabète lorsque la glycémie à jeun dépasse régulièrement 1,26 g/l soit 7 mmol/l selon les critères définis par l'OMS en 1997.

En fonction de mécanisme à l'origine de la maladie, on distingue 2 principaux types de diabètes :

❖ **Le diabète de type 1** : c'est une maladie auto immune qui se caractérise par l'apparition d'auto anticorps dirigés contre le pancréas endocrine. Provoquant ainsi une destruction massive des cellules bêta des ilots de Langerhans source de production de l'insuline, hormone indispensable dans le métabolisme glucidique. La carence profonde en insuline ne peut être traité que par une supplémentation en insuline. Ce type de diabète touche essentiellement l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune d'une manière brutale et bruyante. Il représente 6% de la population diabétique [3].

❖ **Le diabète de type 2** : ou diabète non insulino-dépendant DNID, c'est une maladie secondaire à une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissu périphériques (le muscle, le tissu adipeux et le foie) [4]. Il se caractérise par une installation progressive et insidieuse, apparait préférentiellement chez l'adulte mur, sédentaire et en surpoids. Les antécédents familiaux de diabète sont assez fréquents. Il existe de nombreux traitements oraux. Environ 90% des diabétique sont de type 2 [3].

2. Physiopathologie du diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une pathologie multifactorielle secondaire à l'association de deux mécanismes différents : diminution de l'insulinosécrétion par les cellules bêta-pancréatiques et l'insulinorésistance au niveau des tissus périphérique (hépatique, musculaire et adipeux)

a. L'insulinorésistance :

L'insulinorésistance correspond à la diminution de la sensibilité des tissus périphériques à la stimulation insulinique, suite à une diminution de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique endogène du glucose, et de l'effet stimulateur de l'insuline sur la captation du glucose au niveau des tissus périphériques principalement au niveau du muscle squelettique et de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la lipolyse. Ce trouble touche virtuellement tous les diabétiques de type 2. Une insulinorésistance isolée n'engendre pas à elle seule un diabète de type 2 tant qu'il n'y a pas un déficit de l'insulinosécrétion [5], mais il semble que cette insulinorésistance joue un rôle dans la révélation du diabète ou de l'hyperglycémie chez des sujets génétiquement prédisposés.

❖ Résistance hépatique à l'insuline :

Lorsqu'il y a une diminution de la sensibilité des hépatocytes à l'insuline, plusieurs enzymes permettant l'utilisation de glucose (Glucokinase, 6-Phosphofructo-1-kinase, Pyruvate kinase et Glycogène synthase) à travers la glycolyse et la synthèse du glycogène sont inhibés. Tandis que les enzymes de production du glucose (Fuctose-1,6-bisphosphatase, Phosphoénolpyruvate carboxykinase et Glycogène phosphorylase) par gluconéogenèse et glycogénolyse ne sont pas inhibés par l'insuline alors que le glucagon exerce ses effets stimulateurs de

production de glucose. La production hépatique du glucose est augmentée essentiellement par l'activation de la voie de gluconéogenèse, ce qui entraîne une hyperglycémie à jeun.

L'activation de plusieurs kinases sensibles au stress par une augmentation intracellulaire de composés dérivés des acides gras (AG) entraînant une phosphorylation des résidus sérines des IRS et diminuant ainsi la transmission du signal d'insuline [6].

❖ Les adipocytes :

Le tissu adipeux joue un rôle minime dans le métabolisme glucidique mais il est prouvé qu'il joue un rôle dans le maintien de l'hyperglycémie suite à son implication dans la libération des acides gras. En cas de DNID le tissu adipeux devient résistant à l'action de l'insuline en ce qui concerne le métabolisme glucidique [7].

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline stimule le métabolisme glucidique grâce à l'augmentation maximale du transport du glucose tout en activant les enzymes clés de la lipogenèse (Pyruvate déshydrogénase, Acétyl-CoA carboxylase, Synthase des acides gras). Chez les DNID il y a un excès d'AGL circulants qui sont délétères pour la signalisation d'insuline.

Le transport du glucose se fait grâce à une translocation vers la membrane plasmique de transporteurs de glucose localisés dans des membranes intracellulaires (Glut 4 spécifique de tissu adipeux et du muscle squelettique). Chez les sujets atteints de DNID, il y a une diminution de nombre des transporteurs intracellulaires tant que la translocation du Glut 4 paraît normale [8].

❖ Les cellules musculaires striées :

Chez les DNID, les muscles sont résistants à l'action de l'insuline [9] que soit au niveau du stockage ou de l'oxydation du glucose. Ces perturbations pouvant

concernés le transport membranaire du glucose, la glycogène synthase ou la pyruvate déshydrogénase.

Dans le muscle, le transport du glucose est aussi assuré par le Glut 4 par translocation du transporteur vers la membrane plasmique sous l'action de l'insuline. La captation du glucose et la synthèse du glycogène dans le muscle est fortement diminué chez DNID [10]. Chez l'homme non diabétique la capacité du muscle à capter du glucose est proportionnelle à l'activation de la glycogène synthase [11]. Cette activation est anormale chez les DNID et plus particulièrement chez les insulino-résistants [11].

Il a été prouvé que la diminution de l'expression du transporteur GLUT4 chez le DNID n'induit pas à lui seul une hyperglycémie. En effet, il y a des situations où l'on trouve une insulino-résistance sans hyperglycémie post absorptive comme dans l'obésité où dans les anomalies génétiques du récepteur de l'insuline. C'est donc la combinaison d'une insulino-résistance et d'un déficit de sécrétion de l'insuline qui détermine l'apparition de DNID.

❖ Glucotoxicité et insulino-résistance :

La présence d'une hyperglycémie constitue un facteur étiologique qui pourrait contribuer à la détérioration de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité des tissus périphériques. Concernant la sécrétion d'insuline, des études sur des modèles animaux de diabète expérimental par réduction chirurgicale ou chimique de la masse pancréatique qui provoque une hyperglycémie chronique aboutissent à une détérioration de la réponse au glucose des cellules β pancréatique restantes [12 ;13], alors que la réponse aux autres stimuli était peu ou pas affectée. Dans les cas de diabète expérimental moins sévères, des études ont montré que la correction de l'hyperglycémie par la phlorizine qui est un inhibiteur de la réabsorption tubulaire rénale de glucose corrigeait aussi la sécrétion pancréatique de l'insuline [9].

Cependant dans les modèles animaux les plus sévères de DNID, la réponse pancréatique à la correction glycémique par la phlorizine était modeste.

La correction de la glycémie par la phlorizine sur les modèles animaux de DNID améliore également la sensibilité des tissus périphériques et du foie à l'insuline [9], par contre il n'y a pas d'amélioration des autres défauts observés chez ces animaux en particuliers au niveau du stockage glucidique [14].

L'hyperglycémie chronique induisait par une diminution de la capacité de transport de glucose peut entraîner une perturbation de l'action et de la sécrétion de l'insuline ce qui aboutissait à un cercle vicieux conduisant à un diabète de plus en plus sévère.

❖ Lipotoxicité et insulino-résistance :

Les personnes diabétiques ou qui ont un syndrome métabolique présentent une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie, des taux sériques d'ApoB et LDL élevé et une diminution du taux d'HDL. Ces patients ont une augmentation plasmatique du taux d'AGL qui constitue un facteur de risque du développement de l'insulino-résistance [15]. Les AGL exercent leurs effets toxiques au niveau du foie et du muscle squelettique en augmentant la résistance hépatique à l'insuline ce qui conduit à une augmentation de production de glucose au niveau hépatique [16]. Alors qu'au niveau du muscle il y a une diminution de captation de glucose. Les cellules β pancréatiques sont sensibles à la lipotoxicité, une exposition prolongée à des AGL induit une diminution de potentiel sécrétoire d'insuline et une résistance des cellules β [17,18].

b. Altérations de l'insulinosécrétion :

Les altérations de l'insulinosécrétion est le point commun chez tous les diabétiques [19]. Dans le diabète de type 2, ces altérations apparaissent tôt dès le stade de l'hyperglycémie modéré à jeun et de l'intolérance au glucose [20 ,21] et chez les parents des patients atteints de diabète de type 2. Des altérations fonctionnelles multiples de l'insulinosécrétion, regroupées sous le terme de dysfonction insulaire, ont été décrites dans le DT2, et comportent des anomalies de la pulsatilité et de la cinétique de l'insulinosécrétion, des anomalies qualitatives et quantitatives, avec une aggravation du déficit avec le temps. Les altérations lésionnelles comprennent la perte des cellules β et la réduction de la masse β -insulaire.

Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux. L'hypothèse la plus plausible à ce jour fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité [22]. Ainsi l'exposition de la cellule β à l'hyperglycémie chronique [23] et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres [24] altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion.

❖ Lipotoxicité et insulinosécrétion :

Les acides gras sont des substrats énergétiques majeurs de la cellule β des îlots de Langerhans [25, 26] ; ils stimulent l'insulinosécrétion en présence de concentrations normales ou élevées de glucose sanguine. Les effets insulinosécréteurs des acides gras sont néanmoins faibles par rapport à leur contribution au métabolisme oxydatif des cellules β . Les acides gras utilisés par les cellules β ont plusieurs origines : les acides gras libres circulants, les acides gras contenus dans les lipoprotéines circulantes (les cellules β possèdent des récepteurs des LDL qui leur permettent de capter les lipoprotéines circulantes [27]) et les acides gras contenus dans les triglycérides stockés dans la cellule β . La surcharge en lipides résulte d'une

augmentation de la concentration des acides gras libres et des triglycérides circulants, couplée à une capacité accrue de lipogenèse (transformation du glucose en acides gras) [28,29]. L'expression et l'activité des enzymes de la lipogenèse est augmentée, tandis que celles des enzymes de l'oxydation des acides gras est diminuée [30].

L'accumulation de triglycérides dans les îlots de Langerhans est associée à de très nombreuses anomalies : diminution de l'expression du transporteur de glucose GLUT2 et de la sécrétion d'insuline, augmentation de la formation de monoxyde d'azote (NO) et stimulation de l'apoptose. La stimulation de l'apoptose est liée à la réduction du facteur anti-apoptotique Bcl-2, sans modification du facteur apoptotique Bax. Ce phénomène a été appelé « lipotoxicité » [29, 31]

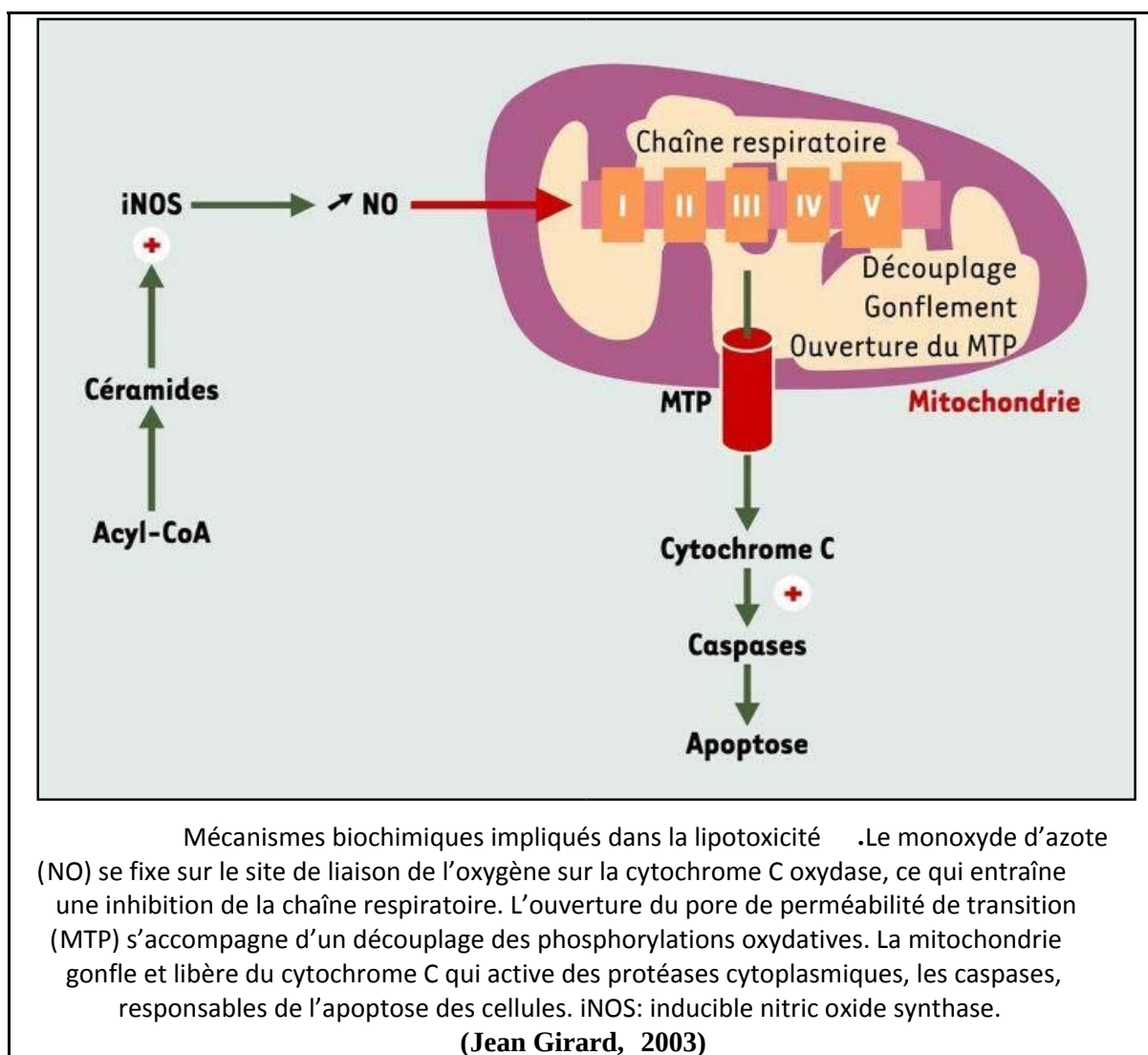


Figure 7 : Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité [166]

❖ Glucotoxicité et insulinosécrétion :

Les effets néfastes de l'hyperglycémie ont été observés au niveau des tissus cibles de l'insuline et des cellules bêta pancréatiques. Il est maintenant clairement établi que l'hyperglycémie contribue à exacerber les altérations de la cellule bêta via un processus appelé "glucotoxicité" [32–33, 34–35]. L'hyperglycémie chronique est connue pour induire de multiples défauts au sein des cellules bêta, incluant dans un premier temps une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et, dans un second temps, des altérations irréversibles de l'expression du gène de l'insuline (dédifférenciation) et de la masse des cellules bêta à la suite de l'induction d'un processus pro-apoptotique. En effet, il a été montré in vitro que des îlots humains exposés à des concentrations supraphysiologiques de glucose surexpriment des protéines pro-apoptotiques (Bad, Bid et Bik), alors que le niveau d'expression de la protéine antiapoptotique Bcl-xl est diminué et celui de Bcl-2 inchangé. Dans ces conditions, la balance penche en faveur d'une mort cellulaire par apoptose. De nombreux mécanismes sont impliqués dans les effets de la "glucotoxicité", notamment l'induction de facteurs de transcription répresseurs, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS, Reactive Oxygen Species) et le stress oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique, l'inflammation de l'îlot (production de cytokine pro-inflammatoire), les dépôts amyloïdes, la dégradation de facteurs de survie, comme CREB et IRS-2, via le système ubiquitine-protéasome et, plus récemment, la N-glycosylation [32, 36, 35].

❖ Le stress oxydatif :

Des espèces réactives de l'oxygène (ERO), parmi elles les radicaux libres, sont produites en permanence par notre organisme (rôle physiologique) mais un système efficace de défenses antioxydantes (vitamines, enzymes, oligoéléments) permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif [36].

Le rôle pathogène des radicaux libres sur les cellules β a souvent été évoqué car ces cellules ont des défenses limitées face au stress oxydant [37]. En effet les espèces réactives de l'oxygène perturbe la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose par la diminution du rapport ATP/ADP intra cytosolique, par l'hyperpolarisation anormale de la membrane mitochondriale et une surexpression du complexe I de la chaîne respiratoire ce qui conduit à l'apoptose des cellules β et pourrait expliquer la réduction de la masse des cellules β observée dans le DT2 [38].

❖ **Le stress du réticulum endoplasmique (RE) :**

Le réticulum endoplasmique est un organe doté d'une fonction importante, celle de la synthèse des protéines et des lipides. Le RE est un carrefour important où les protéines subissent un contrôle strict de la qualité. À cet effet, la lumière du RE correspond au siège du repliement des protéines et de certaines modifications post-traductionnelles. Toute altération de fonction de cet organe aboutit à une protéotoxicité engendrant un stress. En réponse au stress de RE un mécanisme déclenché par les cellules appelée réponse UPR (de l'anglais, unfolded protein response) [39]. Les objectifs de la réponse UPR sont les suivants : (1) ralentir l'arrivée de nouvelles protéines dans le RE afin de prévenir une accumulation additionnelle de protéines mal repliées ; (2) synthétiser de nouvelles chaperonnes et foldases pour stimuler le processus de repliement ; (3) favoriser l'export des protéines irréversiblement mal repliées et subséquemment leur dégradation dans le protéasome; et (4) déclencher l'apoptose de la cellule si tous les processus précédents ont échoué [40].

Plusieurs études ont rapporté l'activation de ces mécanismes chez les patients Diabétiques [41]. La réponse UPR implique principalement 3 voies de signalisation activées par 3 protéines transmembranaires du RE :

- IRE-1 (Inositol Requiring ER-to nucleus signal kinase 1),

- PERK (pancreatic ER kinase),
- ATF-6 (Activating Transcription Factor 6) [42].
- IRE-1 induit l'apoptose par l'intermédiaire de la voie JNK alors que PERK et ATF-6 activent CHOP, une autre protéine impliquée dans l'activation de l'apoptose [42].

Cette observation a depuis été confirmée au niveau cellulaire sur des îlots pancréatiques de rat maintenus à des concentrations élevées de glucose. En effet, ces îlots présentent un fort degré d'activation de plusieurs protéines chaperonnes du RE telles que Bip et Grp64, protéines impliquées dans la réponse au stress du RE [41].

En dépit de l'activation de ses voies de signalisation, il arrive que la réponse UPR ne parvienne pas à résoudre le stress du RE. Dans ce cas précis, l'apoptose est déclenchée via deux mécanismes. D'une part, ATF4 de la voie PERK régule à la hausse l'expression de CHOP qui, par l'inhibition de la protéine antiapoptotique Bcl-2 (de l'anglais, B-cell lymphoma 2), favorise la mort cellulaire programmée de la cellule [43]. D'autre part, IRE1 forme un complexe trimérique avec TRAF-2 (de l'anglais, TNF receptor-associated factor 2) et ASK-1 (de l'anglais, apoptosis signal regulating kinase 1) et active la voie JNK (de l'anglais, Jun N-terminal kinase), qui conduit à l'apoptose [44, 45]. Finalement, les protéines pro-apoptotiques Bax (de l'anglais, Bcl-2-associated X protein) et Bak (de l'anglais, Bcl-2 homologous antagonist killer) subissent un changement conformationnel en présence d'un stress du RE et entraînent un efflux de Ca^{2+} dans le cytosol [46]. Le Ca^{2+} libéré active la caspase-12, conduisant à l'apoptose de la cellule [47].

❖ La glycation des protéines :

La glycation des protéines est une réaction covalente qui attache, sans l'intervention d'enzyme, des résidus glucose sur les groupements aminés des protéines. L'étape initiale de cette réaction se caractérise par la formation non enzymatique d'une liaison covalente entre le groupement carbonyle d'un sucre réducteur et le groupement amine libre d'un acide aminé [48].

Elle conduit à la formation d'une base de Schiff, qui peut subir des réarrangements intramoléculaires (réarrangements d'Amadori), pour former des composés dicarbonylés [10]. La déshydratation et/ou la condensation de ces composés donne alors naissance aux produits de fin de glycation AGE (advanced glycation end products) [49., 50 ,51].

Ces AGE forment un groupe hétérogène de molécules qui modifient non seulement la fonction de la protéine glyquée mais forment aussi des agents qui se lient à d'autres protéines, tel le collagène et autres protéines de la matrice extracellulaire dont les fonctions se trouvent ainsi altérées avec des conséquences délétères sur les tissus vasculaires, cardiaques et rénaux. Les AGE sont capables aussi de produire des radicaux libres oxygénés par interaction avec des récepteurs spécifiques (RAGE) et induire un stress oxydant [52].

Chapitre II : L'inflammation

1. Définition :

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immune.

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique... L'inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir certaines cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément, facteur de Hageman...).

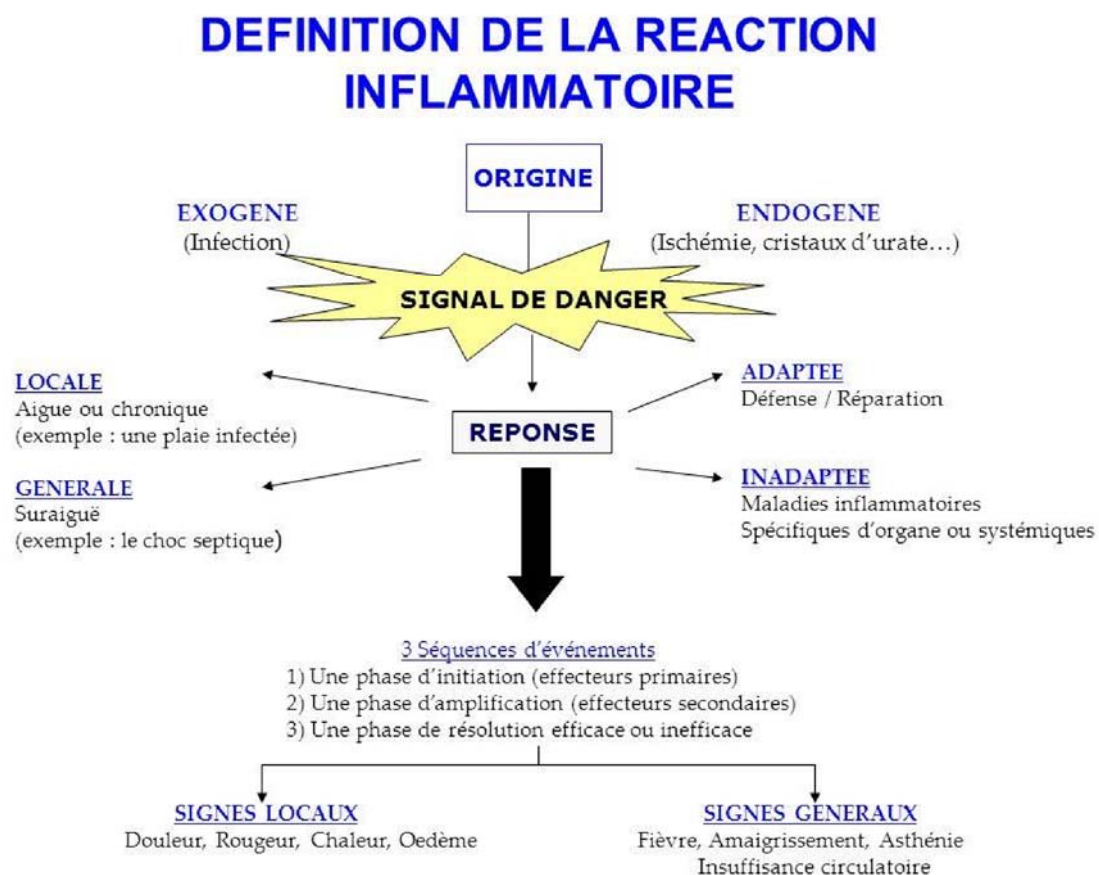


Figure 8 : Schéma représentatif de la réaction inflammatoire.

2. Physiologie de l'inflammation :

La réaction inflammatoire qui constitue l'élément essentiel de la dynamique de l'immunité innée, est complémentaire de la réponse immunitaire basée de l'immunité acquise. Lors d'une agression par un agent pathogène non connu par le système de défense c'est l'immunité innée qui assure la défense de l'organisme pendant les quelques jours en attendant le développement d'une réponse immunitaire spécifique.

2. 1. Etapes de la réaction inflammatoire :

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation.

❖ Réaction vasculo-exsudative :

Elle se traduit cliniquement par :

- Quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur.
- Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire, une diapédèse leucocytaire.

❖ Congestion active :

Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

❖ Œdème inflammatoire :

L'œdème inflammatoire résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques.

Se traduit cliniquement par un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif.

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques.

Rôle et conséquences de l'œdème :

- Apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément) ;
- Dilution des toxines accumulées dans la lésion ;
- Limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine (provenant du fibrinogène plasmatique), ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux.
- Ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise le phénomène de la diapédèse leucocytaire.

❖ Diapédèse leucocytaire :

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel.

Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

1. Margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.
2. Adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium.

3. Passage trans-endothélial des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.

❖ **Réaction cellulaire :**

La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang ou du tissu conjonctif local :

- Du sang : polynucléaires, monocytes et lymphocytes. Après diapédèse, ces leucocytes quittent le territoire périvasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme. Les agents chimiotactiques, produits par les tissus altérés, par des bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire, se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui conduit à l'activation de leur cytosquelette et à leur mobilisation.
- Du tissu conjonctif local : fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents.

Localement certaines cellules vont se multiplier (c'est le cas des fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré des macrophages) et/ou vont se transformer ou se différencier.

- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3-4 jours). Leurs enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire. L'apport de nouveaux neutrophiles doit être soutenu dans les phases initiales de l'inflammation par une production hématopoïétique accrue.
- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec

les lymphocytes pour le développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules antigéniques aux lymphocytes). Leur durée de vie est plus longue que celle des polynucléaires.

- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines. Activation des lymphocytes T : sécrétion de nombreux médiateurs, acquisition de propriétés cytotoxiques et coopération avec les lymphocytes B.
- Modification des fibroblastes en myofibroblastes : acquisition de propriétés contractiles et synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire.

❖ Détersion :

C'est une étape qui succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion c'est comme un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et de l'exsudat. La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

❖ Réparation et cicatrisation :

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices dans un tissu capable de régénération cellulaire.

2.2. Les cellules de l'inflammation :

Il y a deux types de cellules intervenant dans le mécanisme de la réaction inflammatoire qui sont : les cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels

❖ Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :

La production des polynucléaires est médullaire à partir de cellules souches pluripotentes. Leur maturation et leur prolifération est contrôlée principalement par 2 cytokines : GM-CSF et G-CSF. Il existe une production basale de PNN, production qui augmente en cas de besoin. La maturation des PNN nécessite environ 5 jours et la durée de vie d'un PNN est de 2 jours. Leur action dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- Différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB₄, C5a). L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production des radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
- Récepteurs pour les opsonines : récepteurs Fc pour le fragment Fc des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé.
- Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales. Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extra-cellulaire. Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine sulfate, collagénase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (TXB₂, LTB₄, 5-HETE), radicaux libres oxygénés...

❖ Les monocytes et macrophages :

Monocytes, macrophages circulants et macrophages tissulaires constituent le système des phagocytes mononucléés. Toutes ces cellules dérivent des monocytes circulants d'origine médullaire. Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures. A l'inverse, les macrophages tissulaires ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois.

De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages : rencontre avec un microorganisme, une particule inerte, un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs : anticorps (fixation par leur Fc), hydrates de carbone, thrombine, fibrine, facteurs de croissance (CSF, M-CSF, GM-CSF), cytokines (IL1, IL6, IL10, TNF α , Interférons), parathormone, calcitonine... L'activation des macrophages a pour conséquences :

- La phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule.
- La libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres...

❖ Les cellules endothéliales :

Les cellules de l'endothélium des vaisseaux de petit et moyen calibre jouent un rôle actif important au cours de l'inflammation.

- L'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extra-cellulaire contrôle le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intravasculaire vers les tissus interstitiels. Cet état de jonction fait intervenir de nombreuses protéines transmembranaires ou intra-cellulaires : connexines, cadhérines, protéines du cytosquelette, intégrines de surface.

- Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A₂) soit la vasodilatation (NO, PGI-2). La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGFβ, PDGF, EGF...).
- Leur production à la fois de molécules prothrombiniques (facteur VIII, PAF, TXA₂, facteur V...) et de molécules antithrombotiques (héparane sulfate, PGI-2, NO, thrombomoduline, protéine S, activateurs du plasminogène...) permet le contrôle de l'équilibre fibrino-formation/fibrinolyse. De plus les cellules endothéliales sont capables de lier et d'activer certains facteurs plasmatiques de la coagulation (facteur IX, X, XII, facteur tissulaire...).
- La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par la sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, RANTES, MCP-1...
- Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1...
- Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.

❖ **Les plaquettes :**

Les plaquettes sont activées dès leurs passages dans les vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité pro-inflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-2, 12 HETE, PAF...Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGFβ (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

❖ Les fibroblastes :

Au cours de la réaction inflammatoire les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine...

❖ Les polynucléaires éosinophiles :

Ce sont des cellules impliquées dans des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL1, TNFa...).

❖ Les basophiles, et les mastocytes :

Ces cellules possèdent à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF

❖ Les lymphocytes :

Ils sont connus principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par la production de différentes cytokines.

2. 3. Les médiateurs de l'inflammation :

Beaucoup de médiateurs chimiques, d'origine plasmatique ou cellulaire, déclenchent une réaction inflammatoire et interviennent à tous les stades de l'inflammation. Dans le plasma, il y a des médiateurs 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 intra-cellulaires (et le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation) soit synthétisés de novo en réponse à un stimulus. 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 agissent 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. Dans les conditions physiologiques, la régulation du déroulement de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs soient rapidement inactivés par un ou plusieurs inhibiteurs ou détruits.

2. 3. 1. Les cytokines :

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires. Synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus variés, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et agir sur un nombre important de cibles différentes. La multiplicité de source et de cibles, les nombreuses interactions entre elles permettent de parler de réseau de cytokines. Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité. Au moins 40 cytokines ont été décrites à ce jour et la complexité de leurs actions obligent à ne

citer ici que les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire, une action thérapeutique étant possible sur certaines d'entre elles.

Les cytokines les plus importants dans la réaction inflammatoire sont les suivantes :

❖ **Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) :**

Le TNF α est produit sous forme d'un précurseur qui est clivé en une forme mature de 17 kDas. Une forme membranaire (26kDa) a également été décrite. Deux récepteurs du TNF – TNF-R55 et TNF-R75 – ont été identifiés et clonés [53]. Cette cytokine pléiotrope est principalement produite par les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles NK (Natural killer) stimulés [54]. Le TNF α est la première cytokine libérée lors de la réaction inflammatoire et il stimule lui-même la synthèse d'IL1 et d'IL-6. Le TNF α possède la plupart des propriétés pro-inflammatoires de l'IL-1 et une activité anti-tumorale, anti-virale et anti-parasitaire. Il stimule plus particulièrement la lipolyse, la glycogénolyse musculaire et l'activité des ostéoclastes. Son effet pyrogène peut s'exercer soit de façon directe, soit via l'IL-1. Il a une activité pro-coagulante et induit la sécrétion de leucotriènes et du PAF (Platelet activating factor).

Le TNF- α est impliqué dans l'accélération de l'athérosclérose expérimentale, en induisant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, sélectine-E) au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires [55], ainsi il favorise l'apoptose des cellules endothéliales [56].

❖ **L'interleukine-6 :**

L'interleukine 6 est synthétisée par les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes et même les cellules musculaires en réponse à des stimulus tels que les infections, les lésions (les brûlures par ex.) ou d'autres cytokines, comme l'interleukine 1. L'IL-6, l'IL-1 et le tumor necrosis factor (TNF) induisent la synthèse des protéines de l'inflammation [57, 58, 59-60]. L'IL6est le seul médiateur capable

d'induire la synthèse de SAA et de CRP. Elle participe également à la régulation de la synthèse des glucocorticoïdes et de l'insuline.

Il a été démontré que des concentrations moyennes en IL-6 stimulent, au niveau des cellules pancréatiques β , la production d'insuline induite par le glucose [61, 62], des concentrations élevées en IL-6 provoquent une dégénérescence cellulaire apoptotique et sont cytotoxiques pour les cellules normales [62]. Ceci suggère un rôle possible de l'IL-6 dans le diabète insulino-dépendant.

❖ L'interleukine-1 β :

L'IL-1 β est une cytokine majeure de la réponse inflammatoire, connue auparavant sous la dénomination de pyrogène endogène [63, 64]. Elle exerce de nombreuses fonctions comme l'induction de la fièvre au niveau cérébral ou la stimulation de la moelle osseuse à l'origine d'hyperleucocytose et de thrombocytose. Par ailleurs, elle peut activer directement les lymphocytes, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales, ce qui entraîne le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de cellules inflammatoires au site de l'infection. L'IL-1 β peut aussi induire sa propre expression et celle de gènes codant pour d'autres cytokines (tumor necrosis factor- α [TNF- α] ou IL-6), créant ainsi une véritable cascade inflammatoire.

Des études récentes ont montré que l'IL-1-alpha et l'IL-1-bêta modifiaient la signalisation insulinique dans des adipocytes humains et murins (lignée pré adipocytaire 3T3-L1) [65-66]. Il a été rapporté que la production d'IL-1 par les îlots de Langerhans était altérée chez les sujets diabétiques [67]. Dans une étude cas-témoin, il a été montré que chez les sujets ayant des concentrations circulantes élevées d'IL-6 associées à des concentrations détectables d'IL-1-bêta avaient aussi un risque plus élevé de développer un diabète de type 2 que les sujets ayant une élévation isolée des concentrations circulantes d'IL-6 [68]. De plus, les concentrations circulantes d'IL-1-bêta sont augmentées chez les apparentés non diabétiques de sujets diabétiques et sont associées à la présence d'un syndrome métabolique [69].

2.3.2. Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) possédant un électron célibataire. Cette propriété les rend aptes à réagir avec des molécules lors de réactions en chaîne. Suite aux phénomènes de phagocytose par les cellules phagocytaires (macrophage, polynucléaires), il y aura une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : superoxydes O_2^- , eau oxygénée H_2O_2 et radicaux hydroxyles OH , qui leur servent à détruire les bactéries, parasites ou composés chimiques étrangers [70] présents dans les tissus. Les effets nocifs des radicaux libres oxygénés proviennent de leur capacité de réaction avec les acides gras polydésaturés, les acides aminés, les protéines, les oses, les acides nucléiques, aboutissant à la dégradation de ces molécules avec libération éventuelle de substances toxiques. L'effet toxique sur les membranes plasmiques se marque par un accroissement de la perméabilité passive aux ions K^+ [71].

Le radical superoxyde, dont la durée de vie dans l'organisme peut atteindre quelques minutes, diffuse à distance des phagocytes qui l'ont formé et peut lui-même servir d'agent chimiotactique à l'égard des polynucléaires [72], à moins qu'il n'ait la capacité de rendre certains peptides tissulaires chimiotactiques en altérant leur structure [73].

2. 4. Les protéines de l'inflammation :

Les protéines de l'inflammation ou Protéines de la Phase aigüe (PPA, eng. APPS) sont des glycoprotéines synthétisées pour l'essentiel par le foie sous la dépendance des cytokines pro-inflammatoires. Ce sont donc des marqueurs dont la concentration plasmatique augmente (PPA dites "positives ") en réponse non spécifique à tout processus inflammatoire, quel qu'en soit l'origine : infectieuse, tumorale, auto-immune, traumatique.

2. 4. 1. La protéine C réactive :

La protéine C réactive (CRP) a été découverte en 1930 par Tillet et Francis à l'université Rockefeller en observant le sérum d'un patient atteint de pneumopathie à pneumocoque [74]. Ils observèrent une précipitation entre la CRP et les polysaccharides C de la membrane du pneumocoque. Il fut démontré par la suite que cette réaction était le résultat de la liaison entre la CRP et les polysaccharides C en présence de calcium. La CRP appartient à la famille des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, synthétisé par les hépatocytes. Il n'a pas été décrit de déficit en CRP chez l'homme. La CRP joue un rôle important dans l'immunité innée. Ses fonctions biologiques s'exercent après une fixation dépendante du Ca^{2+} sur divers ligands, en particulier la phosphorylcholine : elle est capable d'activer le système du complément, de stimuler la phagocytose et l'opsonisation.

a. Structure de la protéine C réactive :

La CRP est constituée de cinq protomères ~ 23 kDa identiques, associés de manière non covalente, disposés symétriquement autour d'un pore central. Le terme « pentraxines » a été utilisé pour décrire la famille de protéines apparentées ayant cette structure. La cristallographie aux rayons X a montré que chaque protomère était plié en deux feuilles β antiparallèles avec une topologie aplatie de Jelly roll semblable à celle de lectines telles que la concanavaline A [75,76]. Chaque protomère a une face de reconnaissance avec un site de liaison phosphocholine constitué de deux ions calcium coordonnés adjacents à une poche hydrophobe. La structure co-cristalline de la CRP avec la phosphocholine (Fig. 9) suggère que Phe-66 et Glu-81 sont les deux résidus clés assurant la liaison de la phosphocholine à la CRP [77]. Phe-66 fournit des interactions hydrophobes avec les groupes méthyle de la phosphocholine, tandis que Glu-81 se trouve à l'extrémité opposée de la poche où il interagit avec l'azote de la choline chargé positivement. L'importance des deux résidus a été confirmée par des études de mutagenèse [78, 79].

La face opposée du pentamère est la face effectrice, où le complément C1q se lie et les récepteurs Fcy sont supposés se lier. Une fissure s'étend du centre du protomère au pore central du pentamère et plusieurs résidus situés le long des limites de cette fissure se sont révélés être critiques pour la liaison de la CRP au C1q, notamment Asp-112 et Tyr-175 [80 81]. La structure cristalline du domaine de la tête globulaire de C1q a été récemment résolue [82] et un modèle de liaison de C1q à la CRP a été proposé, dans lequel le sommet de la tête C1q à charge essentiellement positive interagit avec le pore central à charge principalement négative du pentamère de CRP. Dans ce modèle, qui affiche une complémentarité de forme, la tête globulaire de C1q recouvre le pore central de la CRP et interagit avec deux des cinq protomères du pentamère. Les exigences stériques strictes pour l'interaction de la CRP avec C1q dans ce modèle impliquent que la liaison optimale de C1q s'accompagne de légers changements de conformation dans la structure de la CRP [82]. Ces changements de conformation semblent différer selon le ligand auquel la CRP est liée [79].

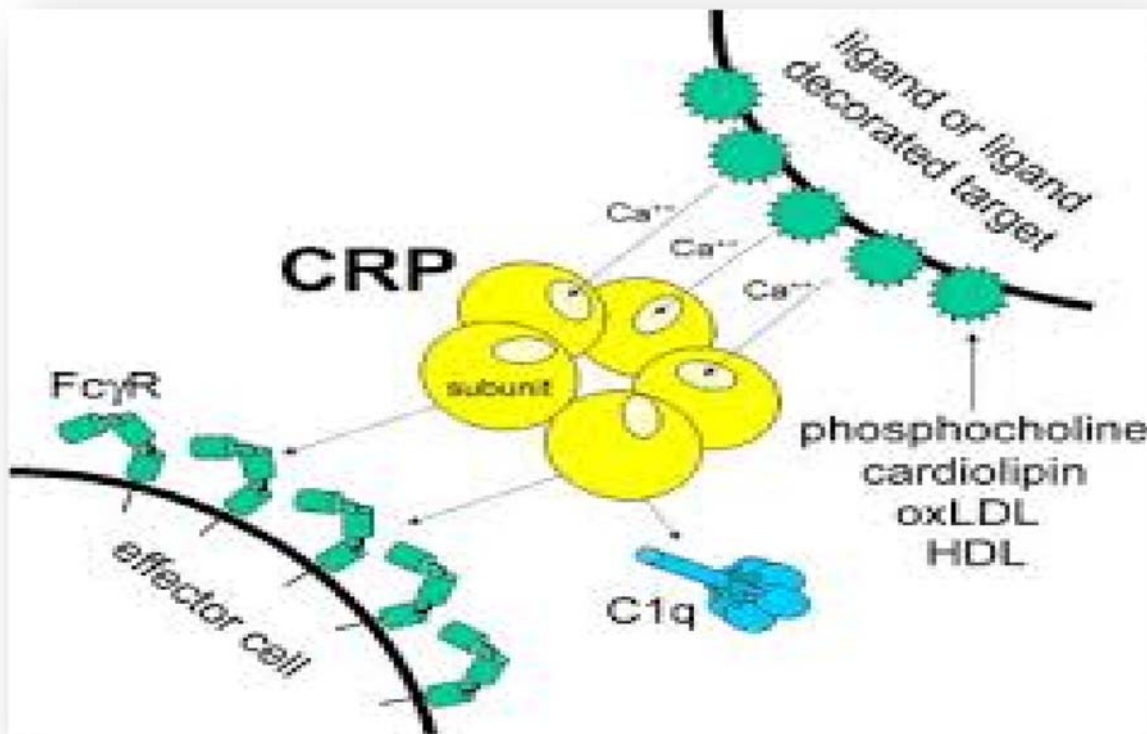


Figure 9 : Structure de La protéine C réactive.

b. Synthèse et génétique de la CRP :

L'induction de la CRP se fait au niveau des hépatocytes est principalement régulée au niveau de la transcription par interleukine-6 (IL-6), effet qui peut être renforcé par l'interleukine-1 (IL-1) [83]. Son taux de base est contrôlé génétiquement et sa concentration médiane chez les sujets en bonne santé est 0.8 mg/l mais les concentrations peuvent atteindre plus de 500 mg/l suivant une réaction inflammatoire aigue. Sa demi-vie est de l'ordre de 20 h.

Des données récentes [84] suggèrent qu'à côté de la synthèse hépatique, la CRP est aussi produite au sein de la plaque d'athérome par les macrophages et les fibres musculaires lisses.



Figure 10. Structure en trois dimensions du pentamère de la CRP [167].

Le gène de la CRP est situé sur le bras court du chromosome 1 (1q23.2), contient un seul intron, qui sépare la région codant pour le peptide signal de celle codant pour la protéine mature. Le premier exon code pour un peptide signal et les 2 premiers acides aminés de la protéine mature. Ceci est suivi par un intron long de 278 nucléotides qui comprend une séquence de répétition GT. Le deuxième exon code les 204 acides aminés restants, suivis d'un codon d'arrêt . [85]

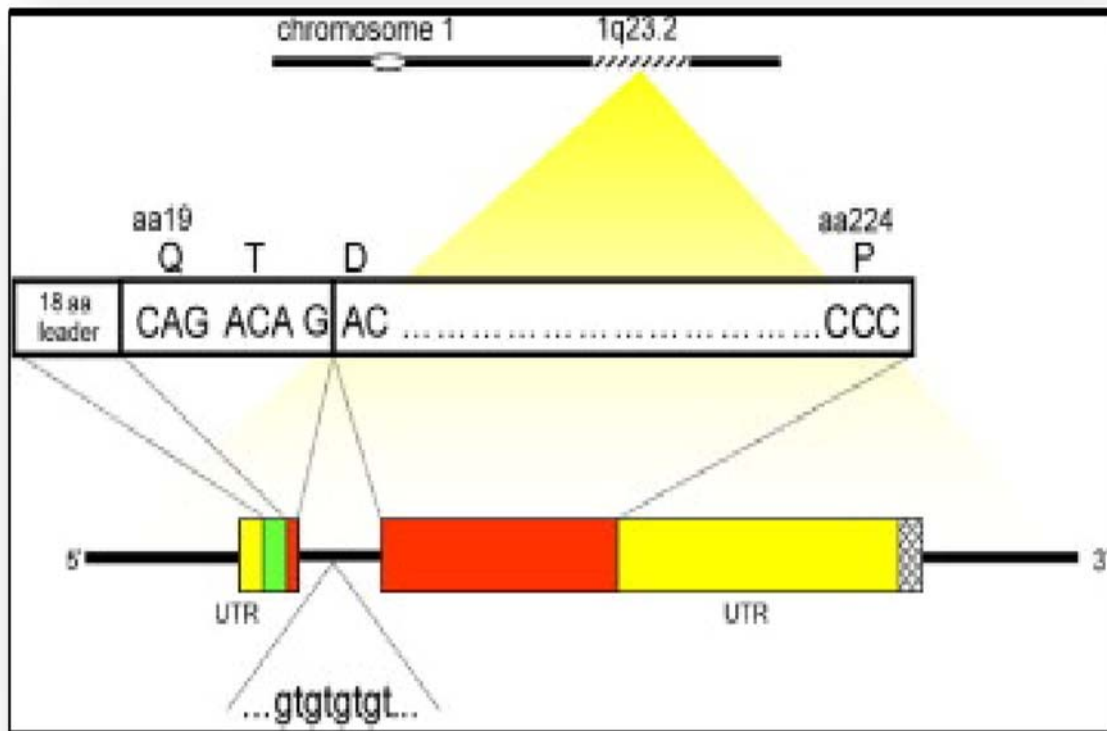


Figure 11. Localisation de gène de la CRP. [85]

Après avoir identifié le gène de la CRP et sa séquence a été rapportée, plusieurs groupes ont étudié sa région promotrice proximale et son mode de régulation de la production d'ARNm [86 , 87]. La régulation de l'expression de la CRP se produit principalement au niveau transcriptionnel, l' interleukine -6 (IL-6) étant l'inducteur principal et l'IL-1 agissant en synergie pour renforcer l'effet [88]. Par conséquence, certains polymorphismes des gènes de IL-1 [89 ,90] et de IL-6 [91] sont associés aux différences de niveau de CRP dans le sang. Il a été établi que les différences de niveau de CRP étaient associées à des différences génétiques, des efforts ont été déployés pour identifier différents polymorphismes du gène de la CRP afin de déterminer s'ils affectent directement le niveau sanguin de la protéine. Une synthèse extra-hépatique de la CRP a également été rapportée dans les neurones,

les plaques athérosclérotiques, les monocytes et les lymphocytes [92, 93]. Les mécanismes régulant la synthèse sur ces sites sont inconnus et il est peu probable qu'ils influent considérablement sur les taux plasmatiques de CRP.

❖ **Causes de l'augmentation de la protéine C réactive :**

La CRP varie en fonction de différentes situations :

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

c. Fonctions biologiques de la CRP :

❖ **Intérêt de la CRP :**

La CRP est une des protéines les plus sensibles de la phase aiguë de l'inflammation ; sa concentration augmente très rapidement dans les processus inflammatoires. Son dosage sert à détecter les processus inflammatoires systémiques [94], à évaluer l'efficacité du traitement antibiotique d'infections bactériennes [94,95], à apprécier l'activité de maladies rhumatismales [94,96] et l'efficacité de traitements anti-inflammatoires et à détecter à un stade précoce des complications postopératoires (infection de plaie, thrombose, pneumonie...). Outre son intérêt en tant que marqueur inflammatoire, des dosages « sensibles » de CRP ont été

développés pour la détection précoce d'infections en pédiatrie et pour l'évaluation du risque de maladie coronarienne. Plusieurs études ont mené à la conclusion que le dosage ultrasensible de la CRP représente un marqueur prédictif du risque de cardiopathie chez des sujets apparemment sains et comme marqueur de pronostic de récurrence [97-98].

❖ . Rôle biologique :

La structure pentamérique en anneau de la CRP permet d'associer à chacune de ses deux faces des fonctions distinctes : une face de reconnaissance assurant la liaison calcium-dépendante des principaux ligands et une face effectrice permettant l'activation du complément et la fixation aux phagocytes

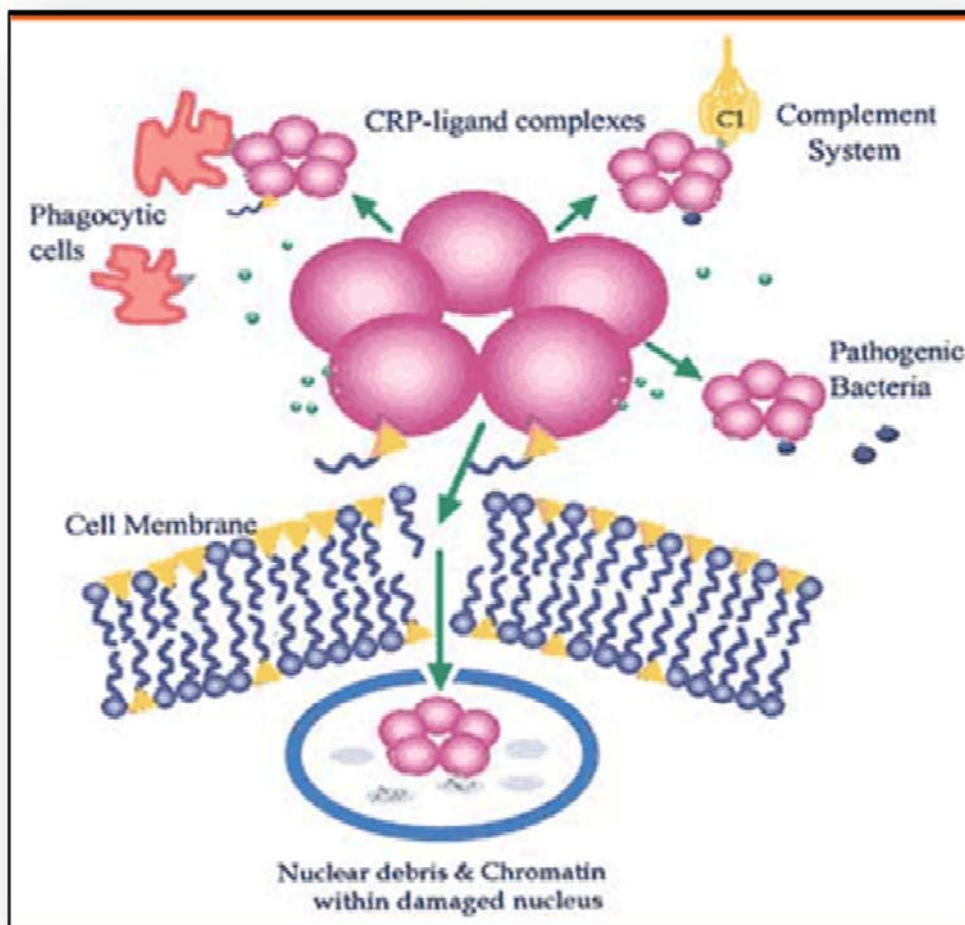


Figure 12 : Les principales fonctions de CRP dans le système immunitaire inné.

La CRP peut engager des liaisons calcium-dépendantes avec les groupements phosphocholines présents dans les phosphatidylcholines et les sphingomyélines des membranes bactériennes et cellulaires. C'est cette propriété qui a permis sa mise en évidence et sa caractérisation sous la forme d'une fraction protéique capable de se lier à la fraction C du pneumocoque d'où sa dénomination C-réactive Protéine. Les phospholipides constituent également un constituant majeur des lipoparticules et représentent des ligands de la CRP[99,100.] La liaison de la CRP avec les groupements phosphocholines est favorisée par la présence de lysolécithine 24. L'inhibition des flipases (enzyme maintenant l'asymétrie membranaire) et l'activation de la sPLA2 (hydrolysant la liaison ester en position 2 des phospholipides) favorisent la présence de lysolécithine sur le feuillet externe de la membrane des cellules en dégénérescence et permettent ainsi leur liaison à la CRP [101].

La fixation des ligands sur la face de reconnaissance entraîne des modifications conformationnelles de la CRP et permet l'activation de la fraction C1q du complément puis celle de la C3 convertase [102]. Cette activation nécessite la présence de plusieurs pentamères selon un mécanisme similaire à celui de l'activation du complément par les immunoglobulines. Les fragments de C3 et C4 ainsi formés favorisent l'opsonisation des ligands fixés sur la face de reconnaissance de la CRP et leur captation par les phagocytes. L'activation de la voie du complément est limitée à la C3 convertase et ne semble pas affecter la C5 convertase. Cette sélectivité serait due à l'affinité de la CRP pour le facteur H, un inhibiteur de la C5 convertase. Une telle sélectivité empêche l'activation dans la circulation du complexe lytique du complément et prévient une lyse bactérienne ou cellulaire avec libération du contenu intracellulaire, source de propagation de l'agression [103,104].

2.5 Types d'inflammations :

❖ Inflammation aiguë :

Elle est connue depuis longtemps et ses signes cardinaux ont été décrit au tout début de notre ère. Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques... Elle évolue en 3 phases :

- La phase vasculaire débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrinoformation locale.
- la phase cellulaire correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, puis dans un second temps par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. Phagocytose et libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.
- La phase de résolution au cours de laquelle l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire. Au cours de l'inflammation aiguë, le système immunitaire intervient peu.

❖ Inflammations chronique :

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques. Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris. Il peut s'agir de la persistance

de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène. L'inflammation chronique diffère de l'inflammation aiguë :

- Les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- Si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- Les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présent, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique.
- Rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibroinflammatoire riche en collagène.
- La phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial. C'est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'auto-immunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn...

Chapitre III : L'inflammation et le diabète type 2

Le rôle de l'inflammation chronique dans la physiopathologie de diabète de type 2 a été prouvé par plusieurs études qui essaient d'expliquer les différents mécanismes moléculaires reliant le processus inflammatoire et l'apparition de l'insulinorésistance et par conséquent le diabète de type 2.

1. Contribution de l'inflammation du tissu adipeux dans l'insulinorésistance du diabète de type 2 :

Le tissu adipeux considéré comme un tissu de réserve énergétique important est impliqué dans l'apparition de l'insulinorésistance par le biais de l'activation chronique du système immunitaire inné [105].

Les différentes actions de tissu adipeux sont médiées par un ensemble de molécules sécrétées par l'adipocyte et les cellules stromales du tissu adipeux, regroupées sous le terme d'adipocytokines, et agissant sur un mode autocrine, paracrine ou encore endocrine [106]. Pour certains auteurs, l'obésité est même considérée comme un état inflammatoire, conduisant à une activation chronique du système immunitaire. La stimulation du système immunitaire médiée par les adipocytokines pourrait, représenter le lien entre l'obésité et le diabète de type 2 [107]. Le tissu adipeux joue donc un rôle important, suite à des anomalies de la production et/ou de la sécrétion des adipocytokines, dans la physiopathologie de différentes affections telles que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les dyslipémies ou encore les affections cardio-vasculaires. La résistance à l'insuline apparaît comme un élément-clé dans la pathogénie de ces différentes pathologies [108]. De même, la dysfonction endothéliale, caractérisée par une diminution de la

biodisponibilité en monoxyde d'azote (NO) et qui constitue une anomalie initiale déterminante dans le développement de l'athérosclérose, est également associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. Or, il est bien établi que l'insuline a une action directe sur l'endothélium et accroît la biodisponibilité en NO. De ce fait, une atteinte des voies de signalisation intracellulaire de l'insuline pourrait constituer un mécanisme sous-tendant l'association entre résistance à l'insuline et dysfonction endothéliale. La sécrétion des adipocytokines est, en effet, perturbée chez les sujets obèses et plusieurs travaux indiquent, de plus, que les adipocytokines ont des effets directs sur l'endothélium vasculaire [109].

La suralimentation entraîne une hypertrophie des adipocytes et un changement de polarité des macrophages résidents d'un phénotype M2 anti-inflammatoire en M1 pro-inflammatoire libérant des cytokines inflammatoires. Les signaux autocrines et paracrines locaux entraînent un recrutement de cellules inflammatoires, une augmentation des cytokines inflammatoires et des facteurs chimiotactiques libérés, contribuant au maintien d'une réponse inflammatoire chronique. Les cytokines inflammatoires et les acides gras saturés stimulent des voies de signalisation conduisant à l'activation de kinases canoniques de l'inflammation métabolique (JNK et IKK β). Ces kinases activent des facteurs de transcription (AP-1 et NF κ B) impliqués dans l'activation des gènes pro-inflammatoires contribuant au maintien d'une inflammation chronique. Elles interfèrent à différents niveaux dans la voie du récepteur à l'insuline, en inactivant la phosphorylation sur tyrosine du récepteur à l'insuline (IR), en stimulant la phosphorylation sur sérine de l'IRS1, ou en bloquant la voie plus en aval, en inactivant AKT. Lorsque l'insulino-résistance devient décompensée, le diabète de type 2 apparaît. D'autres kinases non-canoniques (e.g. IKK α et TBK1), ainsi que la kinase répondant aux nutriments et aux pathogènes PKR, contribuent à la métaflammation et à l'inactivation de la voie de l'insuline.

La contribution du tissu adipeux à cet état inflammatoire chronique, via la production d'adipokines (augmentation d'IL-6 et de TNF α et diminution d'adiponectine), semble importante [106].

Le TNF- α agit de façon autocrine, paracrine et endocrine. Il possède de multiples fonctions, favorisant notamment l'apoptose, l'inflammation et la cytotoxicité et stimulant la production d'autres cytokines, dont l'IL-1 et l'IL-6. Le TNF- α exerce son activité biologique via l'interaction avec différents récepteurs de membrane de la famille du récepteur au TNF [110]. Initialement connu pour son action cytotoxique des tumeurs, le TNF- α est impliqué dans un grand nombre de situations pathologiques, telles que le choc endotoxique après infection par des bactéries Gram négatives, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), certaines pathologies inflammatoires du tube digestif ou la polyarthrite rhumatoïde. Les souris génétiquement obèses « ob/ob » et les rats « fa/fa Zucker » présentent une surexpression du TNF α au niveau du tissu adipeux et le TNF- α pourrait, dès lors, constituer un médiateur de la résistance à l'insuline observée chez ces animaux [111, 112]. Le TNF α est également surexprimé dans le tissu adipeux [113] et le muscle squelettique [114] des sujets obèses insulino-résistants. La production cellulaire de même que les taux plasmatiques de TNF- α sont nettement accrus chez les sujets obèses ainsi que dans le diabète de type 2 [115, 116]. Après perte de poids chez les sujets obèses insulino-résistants, l'expression du TNF- α et sa sécrétion chutent conjointement avec la diminution de la concentration plasmatique du TNF- α et restauration de la sensibilité à l'insuline [117].

Toujours dans l'hypothèse que les cytokines pourraient jouer un rôle dans l'obésité et la résistance à l'insuline, il est prouvé l'existence d'une relation positive entre les concentrations sériques d'interleukine 6 (IL-6) et le degré d'obésité et une relation indépendante entre les concentrations circulantes d'IL-6 et le degré de résistance à l'insuline suggérant que l'IL-6 pourrait être chez l'homme un des acteurs

de cette résistance dans l'obésité et le diabète de type 2 [118]. Ainsi il a été montré une forte association entre la résistance à l'insuline, mesurée in vivo (clamp hyperinsulinémique euglycémique) et in vitro (transport du glucose sur adipocytes isolés), et le contenu du tissu adipeux en IL-6 chez les patients obèses et diabétiques de type 2.

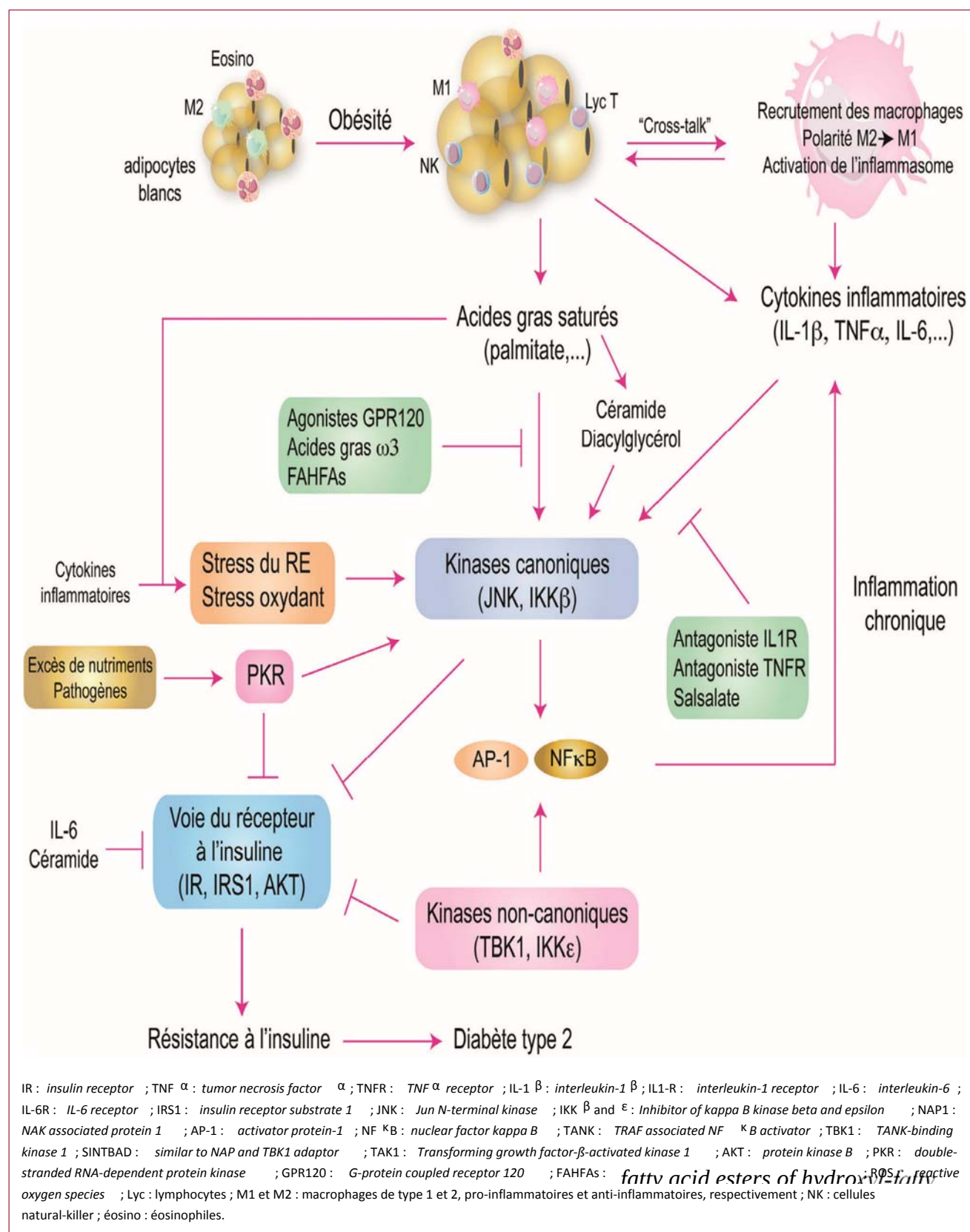


Figure 13. L'obésité, un facteur causal de l'inflammation métabolique. [168]

a. Voies intracellulaires de l'inflammation impliquées dans

l'insulinorésistance du diabète de type 2 :

Les récepteurs relayant la réponse immunitaire activent des voies de transduction aboutissant à la mise en jeu de facteurs transcriptionnels en réponse aux cytokines pro-inflammatoires. Le mécanisme évoqué c'est que les cytokines inflammatoires et par une phosphorylation inactivatrice des résidus sérine/thréonine des IRS altèrent la signalisation insulique [119].

Il y avait l'étude de deux facteurs transcriptionnels majeurs de l'inflammation, NF (nuclear factor) -kappaB et AP-1 (Activating Protein-1) et leurs enzymes partenaires-clés, respectivement l'IKK (IkappaB kinase) et JNK (c-Jun NH2-terminal kinase) [120].

Au cours de l'obésité il y a l'activation des voies du NF-kappaB et AP-1 en réponse, non seulement aux adipokines, mais également aux acides gras libres présents en excès et au stress oxydatif [121].

La sensibilité à l'insuline est altérée suite à l'invalidation des gènes participant à ces complexes de transcription. Les souris hétérozygotes IKK-béta +/-, nourries avec un régime hyperlipidique, ou croisées avec les souris ob/ob génétiquement obèses, présentent une baisse significative de leur glycémie et une insulinorésistance améliorée [122], avec en parallèle une signalisation insulique plus performante [123]. A l'issue de ces résultats une inhibition sélective de la fonction de NFkappaB dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, protège contre le développement d'une insulinorésistance dans des modèles d'obésité nutritionnelle ou génétique [124].

Chez les souris obèses, l'activité JNK est liée à l'isoforme JNK1, est augmentée. Donc les animaux invalidés pour JNK1 prennent moins de poids et sont moins susceptibles de détériorer leur sensibilité à l'insuline, que ce soit au cours d'un régime

hyperlipidique ou d'une obésité génétique [125]. La suppression de la voie JNK dans le foie réduit l'insulinorésistance dans des modèles de diabète [126].

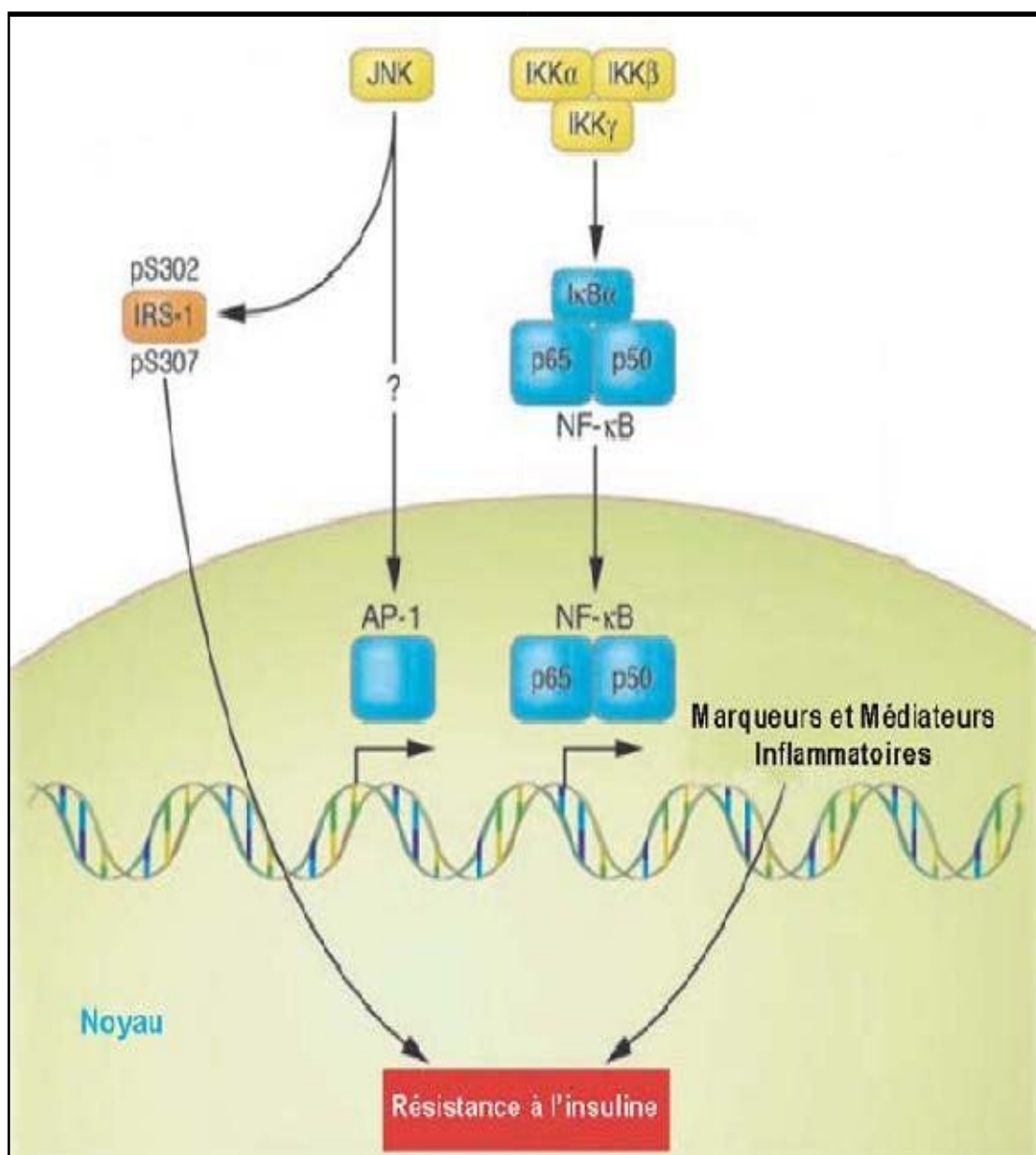


Figure14 : L'inflammation et la résistance à l'insuline : voies de signalisation.[168]

b. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type2 :

Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'incidence de diabète de type 2 et l'augmentation de concentration des cytokines pro inflammatoires.

b.1. Le TNF α :

TNF α a été démontré comme ayant un rôle important dans l'obésité et ses complications. Une étude phare a démontré que la neutralisation de TNF α chez des rats obèses améliorait significativement l'utilisation périphérique du glucose induite par l'insuline [127]. Chez l'homme, il a été observé une augmentation des niveaux d'expression du TNF α dans le TAB de femmes obèses par rapport à des femmes non-obèses, ainsi qu'une forte corrélation entre les niveaux d'expression de TNF α dans le tissu adipeux et le degré d'hyperinsulinémie comme mesure indirecte de l'insulinorésistance. De manière intéressante, la réduction du poids des personnes obèses par un régime approprié était associée à une diminution des transcrits de TNF α , qui s'accompagnait d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline [128]. Cette étude démontre l'implication du TNF α dans l'installation et la pathogenèse de l'insulinorésistance chez les personnes obèses et que ce phénomène peut être empêché grâce à un régime permettant une perte de poids.

Le mécanisme moléculaire de l'insulinorésistance est relativement complexe, et implique un réseau de protéines kinases qui agissent en concert pour bloquer la voie du récepteur à l'insuline et, par conséquent, diminuer l'entrée du glucose dans les cellules. Ainsi, le TNF α bloquait la voie de signalisation de l'insuline [129]. Par la suite, il a été montré une diminution de la phosphorylation de l'insulin receptor substrate 1 (IRS1) par le TNF α [129]. Le même groupe a rapporté une augmentation significative de la phosphorylation sur tyrosine du récepteur à l'insuline dans le muscle et le TAB en réponse à l'insuline chez des souris déficientes en récepteur au TNF α [129]. Toutes

ces études montrent clairement que la voie du récepteur à l'insuline est une cible de choix de cette cytokine inflammatoire. Parmi les kinases répondant aux signaux inflammatoires et nutritionnels, les kinases JNK et IKK β (et de façon moindre la kinase p38) sont activées par le TNF α , via la transforming growth factor beta-activated kinase 1 (TAK1), suite à sa liaison à son récepteur TNFR qui recrute des molécules adaptatrices (TRADD, TRAF2 et RIP) [130]. Ces kinases, activées également par d'autres cytokines et lipides, phosphorylent sur dérivé sérine le substrat du récepteur à l'insuline IRS1, ce qui se traduit par une diminution significative de la cascade de signalisation du récepteur à l'insuline [131]. Cependant, une étude récente a démontré que lorsque la serine307 de l'IRS-1 est remplacée par un résidu alanine dans un modèle de souris « knock-in », les animaux développent une insulino-résistance plus sévère que les animaux contrôles, suggérant que la Ser307 est un site de régulation positive important, et qui permettrait de modérer la sévérité de l'insulino-résistance [132], même si ce site a été démontré comme cible de la JNK1 [133]. Il serait fort utile d'évaluer le degré d'insulino-résistance chez des souris « knock-in » Ser307Ala chez lesquelles la JNK1 a été inactivée, par rapport aux souris Ser307Ala insulino-résistances et aux animaux obèses (avec une JNK1 intacte).

D'autres mécanismes ont été identifiés dans l'inhibition de la voie de l'insuline par le TNF α . Il a été montré que le TNF α diminuait les effets insulino-sensibilisants de l'adiponectine en inhibant son expression et sa libération des adipocytes. Cet effet inhibiteur concernait surtout la forme de haut poids moléculaire de l'adiponectine [134]. TNF α induit également l'expression de la protéin-tyrosine phosphatase 1B (PTB1B), impliquée dans la déphosphorylation sur tyrosine du récepteur à l'insuline [135]. Il a été rapporté que l'inhibition de la voie MEK1/2-p42/p44 MAPK bloquait la phosphorylation sur sérine de l'IRS1 induite par le TNF α dans les adipocytes [136].

b. 2. L'interleukine-6

L'IL-6 est l'un des marqueurs de la réponse inflammatoire aiguë précoce [137]. Des niveaux sériques élevés d'IL-6 ont été rapportés chez des patients obèses [138-139], intolérants au glucose [140], et diabétiques de type 2 [141, 142]. Les niveaux d'expression d'IL-6 sont également augmentés dans les adipocytes de patients obèses, et l'IL-6 induit une insulino-résistance dans les cellules adipeuses 3T3-L1 [143]. Récemment, les taux d'IL-6 circulants ont été corrélés significativement avec l'indice de masse corporelle (IMC) et l'indice d'insulino-résistance Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) chez les enfants et adolescents obèses [144]. D'un point de vue moléculaire, l'IL-6 se lie à son récepteur IL-6R lié à une glycoprotéine gp130, active une voie JAK/STAT, et provoque une insulino-résistance en interférant avec la voie du récepteur à l'insuline via l'activation de JNK, l'accumulation de suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), et l'activation de la protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) [141, 154, 146]. Il est à noter que le rôle de l'IL-6 dans l'homéostasie glucidique a longtemps été controversé. Actuellement, on reconnaît à l'IL-6 un double rôle. Lorsque sécrétée de manière aiguë, l'IL-6 a un rôle positif sur l'insulino-sensibilité [146]. Ainsi, dans le muscle squelettique, les taux d'IL-6 (considérée comme une myokine), augmentent de près de 100 fois durant l'exercice physique, améliorant ainsi l'insulino-sensibilité et le transport du glucose via la stimulation de l'AMPK et la translocation membranaire du transporteur du glucose GLUT4 [140]. Par contre, dans le contexte de l'obésité, lorsque sécrétée de manière chronique par les adipocytes, l'IL-6 provoque une métaflammation et inhibe la voie du récepteur à l'insuline par les mécanismes décrits précédemment. D'autres études sont nécessaires pour affiner le rôle de l'IL-6 dans les organes métaboliques, en ciblant de manière tissu-spécifique l'IL-6 ou son récepteur.

b. 3. L'interleukine-1 β :

L'IL-1 comprend deux isoformes (alpha et bêta), qui ont des fonctions biologiques très voisines. Elles ont un récepteur commun, le récepteur de type I de l'IL-1, et activent les voies inhibiteur-kappaB kinase (IKK β) /nuclear factor kappa B (NF- κ B) et mitogen-activated protein kinase (MAPK). L'IL-1 est une des cytokines pro-inflammatoires majeures qui agit en synergie avec le TNF-alpha pour induire une réponse inflammatoire. Cependant, peu d'informations concernant les liens unissant l'IL-1 à la sensibilité à l'insuline sont à notre disposition en comparaison du grand nombre d'études réalisées sur le TNF-alpha. Néanmoins, il a été rapporté que la production d'IL-1 par les îlots de Langerhans était altérée chez les sujets diabétiques [147]. Par ailleurs, il a été montré dans une étude cas-témoin, que les sujets ayant des concentrations circulantes élevées d'IL-6 associées à des concentrations détectables d'IL-1-bêta avaient aussi un risque plus élevé de développer un diabète de type 2 que les sujets ayant une élévation isolée des concentrations circulantes d'IL-6 [148]. De plus, les concentrations circulantes d'IL-1-bêta sont augmentées chez les apparentés non diabétiques de sujets diabétiques et sont associées à la présence d'un syndrome métabolique [149]. Enfin, l'expression des ARNm de l'IL-1-bêta et de son récepteur sont augmentées dans le TA abdominal profond des sujets obèses [150]. Des études récentes ont montré que l'IL-1-alpha et l'IL-1-bêta modifiaient la signalisation insulinique dans des adipocytes humains et murins (lignée préadipocytaire 3T3-L1) [151-152]. Le traitement par IL-1-alpha via une activation des voies de signalisation IKK β et J un N-terminal-kinase (JNK) induirait une insulino-résistance, via la phosphorylation sur résidus sérine d'IRS-1 [151]. De plus, l'IL-1-alpha agirait en synergie avec l'IL-6 pour inhiber la phosphorylation de l'enzyme Akt en réponse à l'action de l'insuline. Par ailleurs, un traitement prolongé avec de l'IL-1-bêta réduit le transport du glucose et la lipogenèse stimulés par

l'insuline [153,154]. Ces données cliniques et ces travaux expérimentaux suggèrent que l'IL-1 est capable de diminuer l'action de l'insuline et pourrait ainsi, en association avec d'autres cytokines, participer au développement et au maintien de l'insulinorésistance.

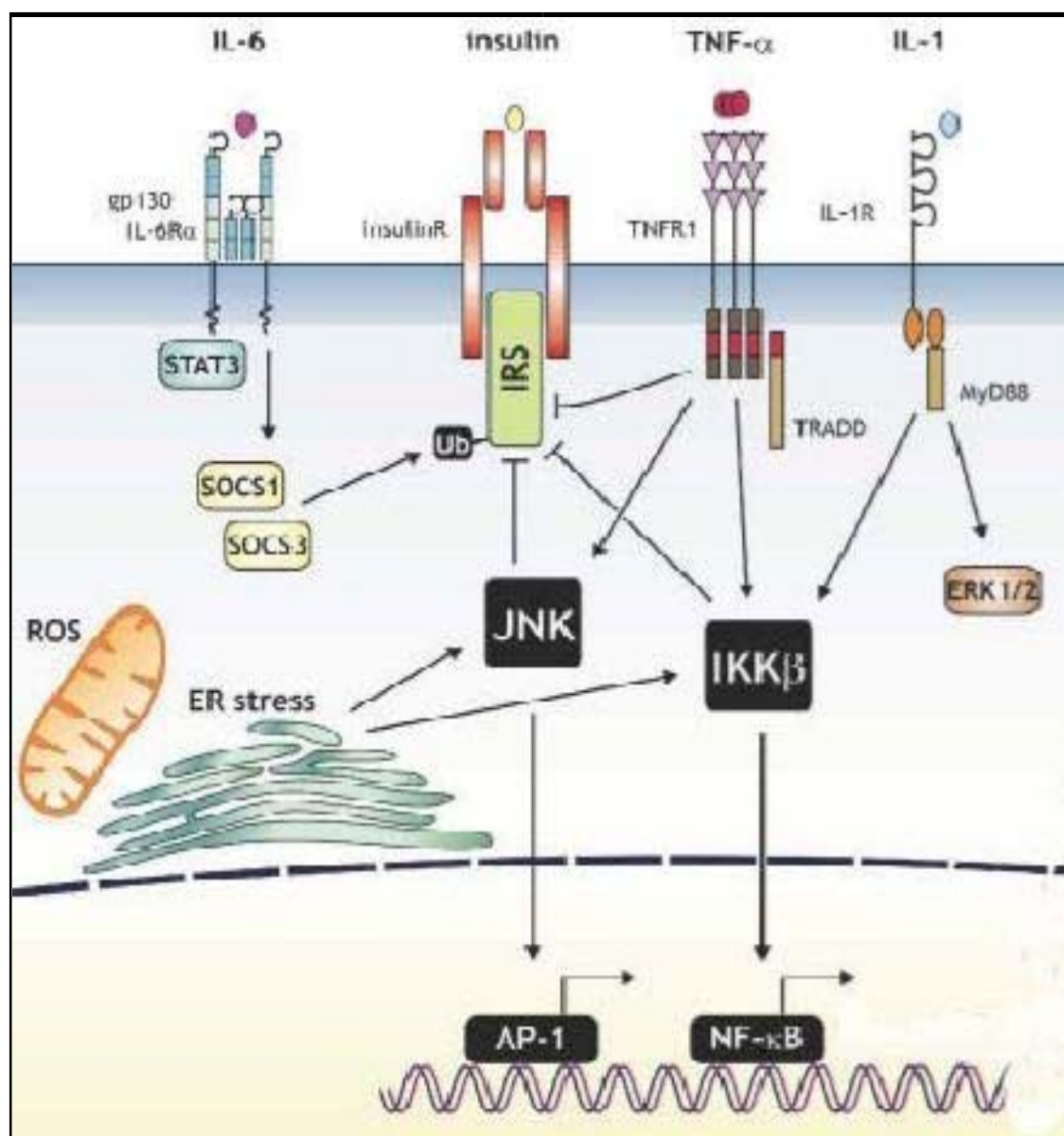


Figure 15 : Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline.[169]

2. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'altération de l'insulinosécrétion :

En l'absence d'anomalie génétique de l'insulinosécrétion, la cellule beta augmente sa production d'insuline en fonction des besoins, et la glycémie reste normale. C'est le cas de l'obésité caractérisée par une insulino-résistance entraînant une augmentation de la masse de cellules bêta associée à une augmentation de la production d'insuline pour faire face à la diminution de l'insulinosensibilité [154]. Si la compensation insulinosécrétoire par le pancréas est insuffisante, la glycémie s'élève. Il apparaît d'abord une simple hyperglycémie modérée à jeun (1,10 à 1,25 g/l) ou une intolérance au glucose [155, 156], puis un diabète de type 2, franc.

L'hyperglycémie entraîne la production de l'interleukine-1 β (IL-1 β) par les cellules bêta pancréatiques suite à une régulation Fas positive, qui est un récepteur de la mort régulé par l'IL-1 bêta, et impliqué dans l'apoptose des cellules bêta induite par le glucose [157].

Il a été prouvé que NF- κ B a des effets bénéfiques sur la sécrétion d'insuline et la prolifération des cellules bêta pancréatiques [158 ; 159]. En revanche ce processus d'adaptation peut devenir néfaste à cause d'une réponse excessive suite à l'exposition prolongée ou répétée à des éléments nutritifs [160]. Ceci va aboutir au recrutement des macrophages induit par la libération des chimiokines suite à la stimulation par l'IL-1 β [161], ce qui va produire une grande quantité d'IL-1 β et d'autres facteurs cytotoxiques, qui vont altérer le fonctionnement des cellules bêta [162]. D'autre part des études chez les patients diabétiques de type 2 ont trouvé que dans les îlots pancréatiques, l'expression de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 est réduite, et que de fortes concentrations de glucose induisent la production d'IL-1 β dans les cellules

humaines, conduisant à une diminution de la sécrétion d'insuline, de la prolifération de ces cellules et à une apoptose [157].

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

3. Inflammation des îlots de Langerhans dans le diabète de type2 :

Les îlots de Langerhans, partie endocrine du pancréas, représentent 2% de la masse de celui-ci et régulent finement la glycémie par la sécrétion de deux hormones : l'insuline et le glucagon. L'insuline est une hormone hypoglycémiante, libérée lors d'une élévation de la concentration du glucose dans le sang, comme à la suite d'un repas par exemple. Le glucagon est une hormone hyperglycémiante sécrétée lorsque la glycémie est inférieure à la normale, à jeun, lors d'un effort physique ou d'un stress.

Les îlots de Langerhans, responsables de la production hormonale du pancréas, ont une structure arrondie, sont constitués de cellules en amas et sont très vascularisés. Leur disposition semble homogène dans le pancréas [163]. Les îlots sont constitués de quatre types cellulaires, produisant chacun une hormone spécifique : Les cellules α , (environ 15 à 20%), sécrétant le glucagon, les cellules β , (environ 60 à 80%), sécrétant l'insuline, les cellules delta, (environ 3 à 10%), sécrétant la somatostatine, les cellules F, (environ 1%), sécrétant le polypeptide pancréatique. L'îlot de Langerhans est un véritable organe à lui seul : constitué de ses cellules à fonctions spécifiques, son importante vascularisation – cinq fois plus élevée que dans

le tissu exocrine que dans le reste du pancréas – lui permet de mesurer en permanence différents paramètres sanguins dont la glycémie et le taux d'acides gras libres circulants, de moduler et de synchroniser l'activité de ses cellules et de sécréter dans le sang les hormones nécessaires à la régulation des paramètres mesurés. La sécrétion d'insuline est inversement corrélée avec la sécrétion de glucagon, tout particulièrement lors d'une hausse ou d'une baisse importante de la glycémie. Quand l'une de ces hormones est fortement sollicitée, l'autre est inversement produite, mais reste toutefois sécrétée à un niveau basal [164].

De nombreuses études s'attachent aujourd'hui à comprendre les mécanismes qui régissent cette régulation. En effet, il s'agirait d'effets multiples, à la fois les nutriments seraient un signal activateur pour les cellules β et un signal inhibiteur pour les cellules α [164] et les cellules alpha et bêta communiqueraient via la libération d'un certain nombre de facteurs chimiques dans le milieu interstitiel. En effet, il a été par exemple montré que l'accroissement de la sécrétion d'insuline elle-même réduit la sécrétion de glucagon [165]. D'une espèce à l'autre, si les îlots de Langerhans possèdent une fonction similaire, il existe des différences morphologiques et fonctionnelles entre eux. Chez la souris par exemple, les cellules α forment une couronne autour des cellules β situées au centre de l'îlot, tandis que chez l'homme les cellules α et β sont mélangées, [163]. Dans cette même étude, les auteurs suggèrent que les différences de sensibilité entre îlots d'espèces différentes pourraient être liées à l'organisation cellulaire de ces îlots. En effet, de par l'organisation des îlots humains, les cellules β sont plus facilement en contact avec les autres types cellulaires de l'îlot et pas seulement avec les autres cellules β [163]. Cabrera et al. ont aussi montré que la quantité de cellules α et β est différente entre les îlots, notamment entre les îlots humains où elles représentent 35 et 55% des îlots et les îlots de souris où elles représentent 20 et 75% respectivement [163]. L'étude de

Bosco et al. Confirme que, dans les îlots humains, la majeure partie des cellules touchent les vaisseaux, que ce soit par un contact direct ou grâce à des extensions cytoplasmiques cheminant entre les cellules les plus proches des vaisseaux [164]. Des analyses tridimensionnelles plus fines encore semblent cependant nécessaires pour déterminer si les cellules les plus éloignées sont en contact ou non avec la circulation sanguine. Par ailleurs, les cellules β enveloppent les cellules α lorsqu'elles se touchent et cela pourrait avoir des conséquences sur la sécrétion d'insuline mais aucune donnée claire n'existe pour le moment à ce sujet.

Le Début du diabète de type 2 survient lorsque les cellules β pancréatiques ne parviennent pas à s'adapter à la demande accrue à l'insuline provoquée par la résistance à l'insuline [160].

Des études récentes ont découvert un processus inflammatoire dans les îlots de patients atteints de diabète de type 2 caractérisé par la présence de cytokines, les cellules immunitaires, l'apoptose des cellules β , des dépôts amyloïdes, et la fibrose. Cette insulite est due à une activation pathologique du système immunitaire inné par le stress métabolique et régie par la signalisation de l'IL-1 [165]. Elle contribue à la diminution de la masse beta-cellulaire et la sécrétion d'insuline avec affaiblissement des facultés chez les patients diabétiques de type 2 [165].

DISCUSSION DES RESULTATS

L'incidence du diabète de type 2 est en augmentation exponentielle dans le monde entier à cause du changement du mode de vie, de la sédentarité et de vieillissement de la population. C'est une maladie chronique multifactorielles, qui s'accompagne d'une inflammation persistante caractérisé par l'augmentation des taux de cytokines tel que le tumor necrosis factor (TNF) et l'interleukine 6 (IL-6) et la protéine C-réactive (CRP) [170,171]. Cette dernière est à l'origine d'une activation de la production de l'intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) et le monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) par les cellules endothéliales [172]. Ces deux molécules seraient responsables du développement de l'athérosclérose d'où l'intérêt grandissant du dosage de la CRP comme marqueur de la souffrance vasculaire. En effet, de nombreuses données ont suggéré qu'une augmentation modérée des niveaux circulants de CRP puisse traduire un état inflammatoire à bas bruit et par conséquent cette augmentation est associée à un risque accru de maladies coronariennes. C'est ainsi que plusieurs études ont démontré que les personnes diabétiques de type 2 et ayant des taux élevés de CRP présenteraient des risques élevés de maladies cardiovasculaires [173].

Autres études cliniques et épidémiologiques ont prouvé que des élévations même à la limite des valeurs usuelles de la CRP peuvent être un important précurseur du diabète du type 2 et de développement du syndrome métabolique [174].

Dans la présente étude, nous avons évalué les taux plasmatiques de la CRP hs et leurs corrélations avec d'autres paramètres anthropométriques et biologiques chez deux groupes de patients diabétiques suivis au service d'endocrinologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès : groupe I (patients sans complication microvasculaire), groupe II (patients présentant au moins une complication microvasculaire). Ces valeurs ont été comparées avec ceux des témoins appariés en bon état de santé apparente.

1) Variation de la CRP hs :

Le taux de la CRP hs était augmentée chez les patients diabétiques par rapport aux sujets témoins. Cette augmentation variait entre 2 fois chez le groupe diabétique relativement équilibré (HbA1c à 7,5 %) et sans complications vasculaires et 3 fois la valeur normale chez les sujets diabétiques avec complications microvasculaires. Ces résultats sont concordants (tableau 19) avec une étude sur 126 jeunes patients diabétiques de type 1 comparés à un groupe témoins [175], dont la CRP hs était significativement plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux sujets contrôles ($2,6 \pm 4$ mg/L versus $0,7 \pm 0,7$ mg/L ; $p < 0,001$), cette différence existe aussi entre les patients diabétiques sans complications microvasculaires et ceux qui ont développé une complication microvasculaire ($p < 0,01$).

Dans une autre étude cas-témoins prospective incluant 32826 femmes Américaines [176], la CRP était significativement augmentée chez les patientes ayant développé un diabète par rapport aux témoins ($p < 0,001$), ce qui suggère que l'inflammation chronique joue un rôle dans la pathogénèse du diabète de type 2. Aussi une étude [177] porté sur 42 patients diabétiques tunisiens répartis en 3 groupes (groupe sans complications vasculaires ; groupe avec complications microvasculaires et un groupe avec complications macrovasculaires) rapporte des taux plus élevés de la CRP hs chez les patients diabétiques avec complications vasculaires en comparaison avec les diabétiques sans complications vasculaires. Les valeurs les plus élevés étaient chez les diabétiques avec complications macrovasculaires ($p < 0,05$).

Noriyuki et al [178] rapportent des valeurs de CRP plus augmentées aussi bien chez les patients intolérants au glucose que chez les patients diabétiques non insulino-dépendant comparés aux sujets non diabétiques indépendamment de l'âge, du tabagisme, de l'alcoolisme et des autres composants du syndrome métabolique. Cette augmentation témoigne de la présence d'un phénomène inflammatoire plus

important chez les patients diabétiques, par rapport aux sujets témoins. Cette inflammation chronique serait encore plus importante chez les sujets diabétiques souffrant de complications vasculaires et qui présentaient une Hb1Ac moyenne de 9,05 %.

Tableau 19 : Résumé des études représentant la comparaison des moyennes de la CRP hs

Auteurs de l'étude	Taille de l'échantillon	Résultats de comparaison de moyenne de la CRP hs
J. Coulon et al	126	La CRP hs était augmenté chez les diabétiques par rapport aux sujets témoins ($p < 0,001$), de même était augmenté chez les diabétiques avec complications microvasculaires en comparaison avec les patients sans complications ($p < 0,01$)
Frank. B et al	32826	La CRP hs était plus augmenté chez les patients qui ont développé un diabète de type 2 par rapport aux sujets témoins ($p < 0,001$)
M. El Oudi et al	48	La CRP hs était plus élevé chez les patients diabétiques avec complications microvasculaires en comparaison avec les diabétiques sans complications ($p < 0,05$), et plus élevé chez les diabétiques ayant des complications macrovasculaires par rapport aux diabétiques avec complications microvasculaires ($p < 0,05$).
Notre étude	200	La CRP hs était significativement plus élevé chez les diabétiques par rapport aux sujets témoins et encore plus élevé chez les patients avec des complications microvasculaires en comparaison avec les diabétiques sans complications ($p < 0,001$)

Le glucose peut jouer un rôle essentiel dans l'inflammation, en effet des études récentes in vitro ont montré que l'hyperglycémie stimule la production des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes [179,180]. Cette hyperglycémie peut agir par

un mécanisme oxydatif en augmentant la sécrétion d'IL6 et de TNF qui contrôlent la synthèse hépatique de la CRP [179,180]. Il a été démontré que la présence d'un état inflammatoire traduit par des élévations même modérées des valeurs de la CRP représente un facteur prédictif du développement du diabète de type 2 [181,182]. Dans ce sens, une étude élaborée par Festa et al. [181] a montré une relation significative entre les taux de CRP et de fibrinogène, d'une part, et le développement du diabète de type 2, d'autre part. Frank et al. [182] rapportent, dans une étude menée sur 737 sujets de sexe féminin, que la CRP représente un bon marqueur indépendant et prédictif du diabète de type 2. Cette relation entre CRP et diabète est comparable à l'association entre CRP et maladies cardiovasculaires [182]. Le mécanisme expliquant la relation entre la CRP et l'augmentation du risque de développement du diabète de type 2 n'est pas totalement élucidé. L'hypothèse de l'influence indirecte de l'inflammation sur l'insulinorésistance et l'insulinosécrétion a été évoquée par la plupart des auteurs. Il a été récemment rapporté que des variations au niveau des gènes codant pour la CRP peuvent jouer un rôle potentiel dans la physiopathologie du diabète du type 2 [183].

2) CRP et facteurs du risque cardiovasculaire :

Il est établi que le risque cardiovasculaire est évalué par une série de facteurs, dits traditionnels, qui associent (âge, race, sexe, cholestérol total, des HDLc, des LDLc, pression artérielle et son traitement, tabagisme, diabète, insulinorésistance et obésité, antécédents cardiovasculaires familiaux, habitudes nutritionnelles, activité physique, facteurs psychologiques).

La plupart des accidents coronariens surviennent sans prévenir, de manière inaugurale. Or, environ un tiers sont mortels, d'où l'intérêt de détecter, en prévention

primaire, les patients à haut risque et de les soumettre à un traitement intensif dit « traitement de réduction de risque intensif », malgré l'absence de symptômes. Ces facteurs de risque cardiovasculaires aident à la détection des sujets indemnes de maladie cardiovasculaire, mais à haut risque d'accident coronarien. Ils guident l'instauration et le suivi d'efficacité du traitement de réduction de risque, requis par le statut de "haut risque". Pour les patients ayant déjà développé des complications vasculaires, ils nécessitent d'instaurer une prévention tertiaire stricte basé sur la détection et le traitement le plus rapidement possible des atteintes d'organes afin de préserver leurs capacités fonctionnelles et d'éviter le récurrence et l'atteinte d'autres organes.

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la CRP hs et l'âge et l'IMC des patients. En revanche une corrélation significative a été retrouvée avec l'ancienneté du diabète chez les deux groupes. Ce résultat suggère que chez la population de patients diabétiques le processus d'athérogénicité dépend de l'interaction de plusieurs facteurs de risque.

Dans une étude française [184] incluant 792 personnes âgés de 19 à 65 ans répartis en trois groupes selon leurs IMC : Le groupe A ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, $n = 611$) ; le groupe B ($25 \text{ à } 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 147$) et le groupe C ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 34$). Le dosage de la CRP hs effectués chez ces sujets a montré que la concentration de la CRP hs augmente en fonction de l'IMC chez la population féminine. Cette notion est à mettre en relation avec les résultats obtenus dans plusieurs études [185, 186].

Une étude tunisienne [187] intéressant 100 patients répartis en deux groupes : premier groupe de 58 sujets diabétiques non insulino-dépendants ; et un deuxième groupe de 42 patients insulino-résistants comparés aux 30 sujets témoins apparemment sains et dont l'examen clinique et paraclinique exclu toute pathologie inflammatoire. L'étude de la corrélation de la CRP montre une association significative entre la CRP et l'IMC ($r = 0.31$ $p < 0.003$).

Notre étude a montré l'existence d'une corrélation hautement significative entre la CRP hs et les marqueurs traditionnels du risque cardiovasculaire tel que le cholestérol total, le C-LDL, l'HbA1c et l'index d'athérogénicité chez les deux groupes de patients diabétiques, par contre chez les sujets témoins il n'y avait pas de corrélation, ces résultats sont en accords avec une étude [175] chez des jeunes diabétiques de type 1.

Dans une autre étude en Tunisie [188] porté sur 146 sujets répartis en deux groupes appariés selon l'âge et le sexe habitant le sahel de la Tunisie : le premier est formé de 96 patients d'âge moyen 58 ± 12 ans ayant un syndrome coronarien, alors que le second comprend 50 sujets témoins sain. Les résultats ont montré que la valeur moyenne de la CRP hs augmente en fonction de la présence de facteur de risque cardiovasculaire notamment (L'HbA1c augmenté bilan lipidique non équilibré...). Cette augmentation est plus importante chez les sujets ayant plusieurs facteurs de risque

En effet, l'hyperglycémie chronique lors du diabète serait responsable d'une part, d'une dyslipidémie et d'autre part d'une glycation non enzymatique de protéines tissulaires et circulantes, et une accumulation de produits terminaux de la glycation avancé (AGE) responsable de l'accroissement de stress oxydatif [183]. Il en résulte une stimulation de synthèse d'interleukines 1 et 6, responsables de l'augmentation du taux de la CRP [189]. Aussi, la CRP peut stimuler la sécrétion endothéliale de certains médiateurs de dysfonctionnement vasculaire, réduire la disponibilité de l'insuline et augmenter la résistance périphérique à son action [190]. Par ailleurs, plusieurs études expérimentales suggèrent un rôle direct de la CRP dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose avec un effet stimulateur du facteur tissulaire par les cellules macrophagiques. Ainsi, il y a activation du système du complément avec une action sur les lipoprotéines telles que les LDL et les VLDL favorisant ainsi leur effet athérogène

[191,192] et en conséquent le développement des maladies cardiovasculaires. Il a été retenu aussi que des valeurs de la CRP dans les limites supérieures des valeurs usuelles augmentent le risque cardiovasculaire [193], et que celle-ci considérée comme facteur de risque indépendant des atteintes vasculaires.

D'après ces données ont poussé L'American Heart Association à proposer, depuis 2003, une stratification du risque cardiovasculaire en fonction des taux de CRP : risque faible < 1 mg/l, risque intermédiaire compris entre 1 et 3 mg/l, risque élevé > 3 mg/l [175]. Ainsi des taux de CRP hs dans les limites supérieures des valeurs usuelles (CRP > 3 mg/l) chez des sujets adultes apparemment sains avec un profil lipidique normal, serait associés à un risque de pathologie cardiovasculaire multiplié par 3 pour les 5 années à venir, celui d'accident vasculaire cérébral ou de maladies artérielles périphérique par 2 [177]. Dans une autre étude, il a été rapporté que le risque de maladie coronaire attribuable uniquement à une CRP > 3 mg/l était de 11% [194].

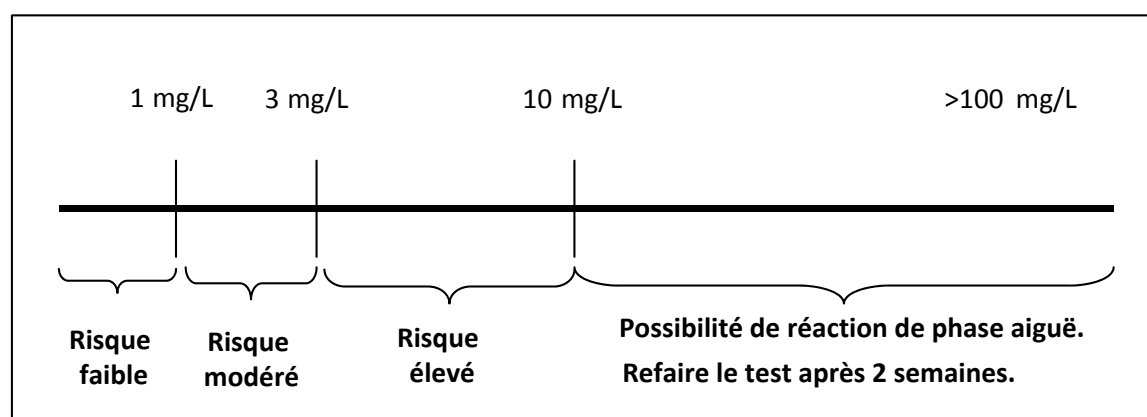


Figure 16 : Interprétation clinique de la CRP mesurée par dosage ultrasensible pour la prédiction du risque cardiovasculaire.

3) CRP hs et microalbuminurie :

La microalbuminurie est un marqueur précoce de la néphropathie diabétique. Elle consiste en une élévation modérée (supra physiologique) de l'excrétion urinaire d'albumine. Il s'agit donc de concentration non détectée par les méthodes chimiques classiques de dépistage de la protéinurie (bandelette urinaire). Son augmentation est le reflet d'un stade intermédiaire entre l'excrétion normale d'albumine et la

protéinurie pathologique franche. La microalbuminurie a longtemps été considérée comme le témoin d'une atteinte de la barrière glomérulaire. Sa persistance est un puissant prédicteur de développement de la néphropathie diabétique clinique, qui est réversible mais qui peut conduire à une insuffisance rénale terminale si négligé. Elle traduit en fait une atteinte de l'ensemble de l'endothélium vasculaire. Comme pour la pression artérielle, de nombreuses études montrent que le risque cardiovasculaire suit une relation continue avec l'excrétion urinaire d'albumine et que sa diminution est associée à une réduction du risque d'événements rénaux ou cardiovasculaires. A ce titre, une large détection de la microalbuminurie peut être recommandée de même que son utilisation comme objectif thérapeutique. Elle est considérée comme un marqueur de risque cardiovasculaire très important chez les patients diabétiques et hypertendu [177].

Dans notre travail, nous avons évalué le lien entre le taux de la microalbuminurie et le développement de complications vasculaires chez notre groupe de patients diabétiques non insulino-dépendants. Nos résultats ont montré que les valeurs de la microalbuminurie sont significativement plus élevées chez les patients diabétiques comparés aux sujets témoins, aussi elle était plus augmentée chez les diabétiques ayant développés des complications vasculaires comparés aux diabétiques sans complications. Ces résultats sont en accords avec une étude effectuée au CHU de Marrakech [195] incluant 300 patients diabétique et qui a objectivé que la microalbuminurie était augmentée chez les patients ayant développés des complications cardiovasculaires, ainsi les mêmes résultats ont été trouvés dans une autre étude [177]. Donc notre étude confirme l'importance du dosage de la microalbuminurie dans le dépistage de la néphropathie diabétique débutante dont elle constitue le principal signe d'appel. Cela permettra alors d'intervenir au moment où l'atteinte rénale est encore réversible et d'éviter l'évolution vers l'insuffisance

rénale par réduction pondérale et de l'apport sodé excessif ($< 6\text{g/j}$), arrêt du tabagisme, amélioration du contrôle glycémique, contrôle tensionnel strict avec utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Par ailleurs, nous avons analysé la corrélation de Spearman entre la CRP hs et la microalbuminurie chez les sujets témoins et les patients des deux groupes diabétiques avec et sans complications vasculaires. Les résultats de notre étude ont confirmé qu'il existe une corrélation statistiquement significative entre ces deux marqueurs aussi bien chez les témoins ($r = 0,12 - p < 0,01$) que chez les patients diabétiques. La corrélation la plus significative a été trouvée chez les patients diabétiques sans complications ($r = 0,28 - P < 0,001$), stade où l'atteinte rénale est encore réversible, ce qui suggère que l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'albumine serait due à l'inflammation chronique subclinique. Cette hypothèse a également été avancée par Nakamura et al [196] lors de son étude sur un échantillon de 6453 sujets (âge moyen : 62 ans ; hommes : 2 236 ; femmes : 4 217) concernant la relation entre la CRP et la microalbuminurie dans la population générale. Les résultats de ce travail avaient montré une association significative entre ces deux marqueurs aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Ceci suggère que l'inflammation de bas grade reflétée par une augmentation sérique de la CRP hs joue un rôle dans la l'induction de la microalbuminurie.

Dans une autre étude [197] iranienne concernant 87 patients diabétiques de type 2, divisés en deux groupes selon la concentration de la microalbuminurie (groupe de 45 ayant une microalbuminurie $> 30\text{ mg /j}$ et groupe de 42 ayant une microalbuminurie $< 30\text{ mg/j}$). Les résultats ont montré qu'il y a une corrélation significative entre la CRP hs et la microalbuminurie ($r = 0,43 - p < 0,001$). Cette corrélation est plus importante chez les patients ayant une microalbuminurie positive.

Une autre étude [198] réalisée sur quatre groupes de sujets atteints de diabète sucré de type 2 compliqué de néphropathie et d'un groupe témoin. Le premier groupe comprenait 47 patients atteints de diabète sucré de type 2 et de normo albuminurie (microalbuminurie < 30 mg/j) ; le second groupe comprenait 54 sujets atteints de diabète et de microalbuminurie positive (microalbuminurie 30–300 mg/l) ; le troisième groupe comprenait 49 sujets atteints de diabète de type 2 avec une macro albuminurie positive ;(albuminurie > 300 mg/l). Dans le quatrième groupe, 45 patients présentant une macro albuminurie et une insuffisance rénale chronique ont été sélectionnés. Dans le groupe témoin ont été inclus 25 sujets. Un dosage de CRP hs et d'autres paramètres biologiques ont été effectué pour tous les sujets.

Les résultats ont montré une augmentation significative de la CRP hs chez les groupes diabétiques par rapport aux sujets témoins ($p < 0,001$). Aussi une corrélation significativement positive a été trouvée entre la CRP hs et l'albuminurie ($r = 0,49 - p < 0,001$), cette corrélation est plus importante chez les patients diabétiques avec une néphropathie.

Tableau 20 : Résumé des études représentant la corrélation de la CRP hs avec la microalbuminurie.

Auteurs de l'étude	Taille de l'échantillon	Corrélation entre CRP hs et microalbuminurie
Nakamura et al	6453	Il existe une corrélation entre la CRP hs et la microalbuminurie chez les hommes (odds ratio = 1,42 – p < 0,01) et chez les femmes (odds ratio = 1,25 – p < 0,01).
Mojahedi MJ et al	87	Il y a une corrélation significative entre la CRP hs et la microalbuminurie chez tous les patients de l'étude (r = 0,43 – p < 0,001) ; et plus remarquable chez les sujets ayant une microalbuminurie positive
Matei, D et al	195	La corrélation entre la CRP hs et la microalbuminurie est significative (r = 0,49 – p < 0,001) ; et elle est plus importante chez les patients ayant une macro albuminurie avec insuffisance rénale.
Notre étude	200	La CRP hs était significativement corrélée à la microalbuminurie chez les témoins (r = 0,12 – p < 0,001), les diabétiques sans complications (r = 0,28 – p < 0,001) et chez les diabétiques avec complications vasculaires (r = 0,22 – p < 0,01)

En effet, les concentrations sériques élevées de glucose chez les patients diabétiques et la formation des AGE, peuvent avoir un effet direct dévastateur sur le glomérule. Cette interaction se traduit principalement dans un épaissement de la membrane basale glomérulaire par l'expansion de la matrice extracellulaire. La membrane de filtration glomérulaire devient déformée et plus perméable ; ainsi, de grosses molécules comme l'albumine passent à travers. Cette albuminurie a un effet pathologique sur les cellules du tubule proximal et peut induire un stress oxydant. En outre, l'absorption de ces protéines par les cellules tubulaires stimule la libération de

plusieurs chémokines et de cytokines pro-inflammatoires responsables de l'inflammation du tissu interstitiel puis de la fibrose [199,200]. Les AGE peuvent également se former sur des protéines sériques ou sur de petits peptides dans la circulation. Ces peptides modifiés par les AGE sont généralement éliminés par les reins sauf dans le cas d'une néphropathie diabétique où leurs concentrations plasmatiques augmentent. Les AGE circulants ne sont pas éliminés par la dialyse mais leurs concentrations diminuent rapidement après transplantation rénale [201]. Les niveaux d'AGE sériques reflètent la sévérité de la néphropathie diabétique et représente un marqueur clinique, dans la mesure où son évaluation peut être utilisée pour prédire l'expansion de la matrice mésangiale et l'épaississement de la membrane basale. La persistance des AGE dans la circulation chez les patients diabétiques atteints de néphropathie peut exacerber la susceptibilité des patients aux complications du diabète.

Par contre chez les diabétiques avec complications, la microalbuminurie trop élevée traduit un phénomène d'atteinte endothéliale diffuse [202]. Cette dysfonction endothéliale constituerait alors un marqueur précoce de l'athérosclérose [203] afin de prévenir le risque de développement des complications cardiovasculaires.

CONCLUSION

Les résultats obtenus à partir de notre de travail, nous ont permis de déduire que :

La glycémie à jeun et l'HbA1c significativement plus élevée chez les patients diabétiques avec complications par rapport aux patients sans complications et aux témoins (Gàj : $2.06 \text{ g/l} \pm 0.95$ vs $1.62 \text{ g/l} \pm 0.49$ vs $\text{g/l} \pm 0.18$; $p < 0.0001$) ; (HbA1c : $9.05 \% \pm 1.69$ vs $7.53 \% \pm 1.92$ vs $5.45 \% \pm 0.81$; $p < 0.0001$).

Il y a une différence statistiquement significative de concentration de CT, C-LDL, TG et IA entre les patients diabétiques et les sujets témoins, par contre il n'y a pas de différence significative concernant le C-HDL.

Le taux moyen de la microalbuminurie des patients diabétiques avec complications est augmenté en comparaison avec les patients sans complications et avec les sujets témoins ($62.10 \text{ mg/l} \pm 28.32$ vs $34.56 \text{ mg/l} \pm 14.25$ vs $5.67 \text{ mg/l} \pm 3.09$; $p < 0.0001$).

Le taux moyen de la CRP hs est significativement plus élevée chez les patients diabétiques avec complications vasculaires par rapport aux patients diabétiques sans complications et aux sujets témoins ($8.37 \text{ mg/l} \pm 6.56$ vs $5.94 \text{ mg/l} \pm 3.44$ vs $2.63 \text{ mg/l} \pm 2.37$; $p < 0.001$), et une corrélation positive entre la CRP et l'HbA1c chez les deux groupes des patients diabétiques ainsi qu'entre la CRP et la microalbuminurie chez les patients diabétiques et les sujets témoins, la corrélation la plus significative a été retrouvé chez les diabétiques sans complications. Pour le bilan lipidique ; il n'y a pas de corrélation entre la TG et la CRP chez les sujets témoins et aussi chez les deux groupes diabétiques, également on n'a pas trouvé une corrélation significative entre la CRP hs et le C-HDL chez les trois populations d'étude. Par contre on a obtenu une corrélation significative entre la CRP hs et le C-LDL chez les témoins, aussi la même chose pour le groupe I et le groupe II. Contrairement aux sujets témoins, chez

les diabétiques du groupe I et du groupe II il y avait une corrélation significative entre la CRP hs et le CT

Donc ce travail nous a permis de conclure que la CRP constitue un marqueur intéressant et précoce pour l'évaluation du risque cardiovasculaire non seulement chez les patients diabétiques mais aussi chez la population générale. D'où l'intérêt grandissant d'associer son dosage aux autres paramètres habituels de surveillance du diabète et particulièrement à celui de la microalbuminurie afin d'améliorer la prise en charge des patients diabétiques et de diminuer le risque de mortalité cardiovasculaire toujours élevé chez cette catégorie.

Ainsi, nous pensons que la prise en charge des patients diabétiques nécessite le dosage systématique de la CRP hs lors des bilans de suivi. L'existence d'une valeur élevée de CRP hs serait associée à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires et nécessiterait une prise en charge thérapeutique appropriée.

RESUME

RESUME

Titre : La protéine C réactive dans une population diabétique de type 2

Mots clés : Diabète de type 2 ; protéine C-réactive ; microalbuminurie ; complication cardiovasculaire ; inflammation chronique.

Introduction :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique dont la prévalence est en augmentation exponentielle. Cette affection constitue un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, principale cause de décès chez les personnes diabétiques.

Objectif :

Etudier la corrélation entre la CRP hs, la microalbuminurie, les paramètres de surveillance du diabète et la présence de complications vasculaires chez un groupe de patients diabétiques non insulino-dépendants suivis au service d'endocrinologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès.

Patients et méthodes :

L'étude a porté sur 250 patients diabétiques de type 2 répartis en deux groupes (groupe I, n = 110 patients sans complications vasculaires ; et groupe II, n = 90 patients avec complications vasculaires) et 120 sujets témoins. Les paramètres relevés étaient l'âge, le sexe, l'IMC, l'ancienneté du diabète et l'existence des complications vasculaires. Les paramètres biologiques étudiés étaient la CRP hs, microalbuminurie, HbA1c et le bilan lipidique.

Résultats :

Les patients diabétiques avec complications vasculaires avaient des taux de CRP hs et de microalbuminurie significativement plus élevée en comparaison avec les patients diabétiques sans complications et aux sujets témoins (8,37 vs 5,94 vs 2,63 ; $p < 0,001$ et 62,10 vs 34,56 vs 5,67 ; $p < 0,0001$). Les valeurs de la CRP hs étaient

significativement corrélées à l'HbA1c, au cholestérol total, au C-LDL, à l'index d'athérogénicité, à la microalbuminurie et à la durée du diabète pour les deux groupes de patients diabétiques. Une corrélation significative entre la CRP hs et l'âge n'a été retrouvé que chez le groupe I.

Conclusion :

L'inflammation subclinique joue un rôle important dans la progression des complications vasculaires chez les diabétiques de type 2 d'où l'intérêt de dosage de la CRP dans le dépistage de ces complications

ABSTRACT

Title : C-reactive protein in a type 2 diabetic population

Key words: Type 2 diabetes; C reactive protein; microalbuminuria; cardiovascular complication; chronic inflammation.

Introduction :

Type 2 diabetes is a chronic disease whose prevalence is increasing exponentially. This condition is a risk factor for cardiovascular disease, the leading cause of death in people with diabetes.

Goal :

To study the correlation between CRP hs, microalbuminuria, the monitoring parameters of diabetes and the presence of vascular complications in a group of non-insulin dependent diabetic patients followed in the endocrinology department of the Moulay Ismail Meknès military hospital.

Patients and methods :

The study involved 250 deviated type 2 diabetic patients in two groups (group I, n = 110 patients without vascular complications, and group II, n = 90 patients with vascular complications) and 120 control subjects. The parameters identified were age, sex, BMI, age of diabetes, and existence of vascular complications. The biological parameters studied were CRP hs, microalbuminuria, HbA1c and lipid status.

Results :

Diabetic patients with vascular complications had significantly higher CRP hs and microalbuminuria levels compared to uncomplicated diabetic patients and controls (8.37 vs 5.94 vs 2.63, $p < 0.001$ and 62.10). vs 34, 56 vs 5.67, $p < 0.0001$). CRP hs values were significantly correlated with HbA1c, total cholesterol, LDL-C, atherogenicity index, microalbuminuria, and 0 diabetes duration for both groups of

diabetic patients. A significant correlation between CRP hs and age was found only in group I.

Conclusion :

subclinical inflammation plays an important role in the progression of vascular complications in type 2 diabetics, hence the value of CRP assay in detecting these complications

ملخص

العنوان: بروتين س التفاعلي عند مرضى السكري من النوع الثاني

الكلمات الأساسية: مرض السكري من النوع الثاني - بروتين س التفاعلي - بيلة جزيئية - مضاعفات القلب و الشرايين - التهاب مزمن .

مقدمة:

داء السكري من النوع الثاني هو مرض مزمن يتزايد انتشاره بشكل مضطرب. هذا المرض يشكل عامل خطر للإصابة بمضاعفات أمراض القلب والشرايين حيث تشكل هذه المضاعفات السبب الرئيسي للوفاة عند مرضى السكري.

الهدف:

دراسة العلاقة بين مستوى CRP hs و microalbuminurie وكذا معايير مراقبة مرض السكري وتأثيرها في إحداث مضاعفات على مستوى الأوعية الدموية عند مرضى السكري من النوع الثاني تتم متابعتهم في قسم أمراض الغدد الصم بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

المرضى والأساليب

شملت الدراسة 250 مريضا بالسكري من النوع الثاني تم تقسيمهم إلى مجموعتين: مجموعة 1 تضم 110 مريضا دون مضاعفات على مستوى الأوعية الدموية -مجموعة 2 تضم 90 مريضا طوروا مضاعفات على مستوى الأوعية الدموية بالإضافة إلى 120 شخصا سليما كعينة للمقارنة. المحددات التي تم الاعتماد عليها هي: العمر، الجنس، مؤشر كتلة الجسم، عمر الإصابة بالسكري، وجود مضاعفات في الأوعية الدموية. المحددات البيولوجية التي تمت دراستها كانت بروتين س التفاعلي، CRP hs ; HbA1c ; microalbuminurie حالة الدهون.

نتائج:

كان لدى مرضى السكري الذين يعانون من مضاعفات الأوعية الدموية مستويات من تركيز CRP hs و microalbuminurie أعلى بشكل ملحوظ مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من مضاعفات وكذلك الشأن مقارنة بالعينة السليمة. ($p < 0,001$ et 8,37 vs 5,94 ; $p < 0,0001$ 62,10 vs 34, 56 vs 5,67 ;). ارتبطت قيم CRP hs بشكل كبير مع، HbA1c الكوليسترول الكلي C-LDL، مؤشر تصلب الشرايين، microalbuminurie ومدة الإصابة بالسكري عند كلتا المجموعتين من مرضى السكري. تم الحصول على ارتباط بين CRP hs و السن فقط عند المجموعة 1.

الخلاصة:

يلعب الالتهاب تحت الكلينيكي دورا هاما في إصابة الأوعية الدموية بمضاعفات لدى مرضى السكري من النوع الثاني ومن ثم فإن اختبار تركيز CRP hs له دور مهم في الكشف عن هذه المضاعفات بشكل مبكر.

ANNEXE

I Données sociodémographiques :

. Numéro (initiales du malade) :

. Age (ans) :

. Sexe : ☐ H ☐ F

. Antécédents :

-Tabac : ☐oui (nombre de paquets par an) ☐ non

-Alcool : ☐ oui (nombre de verres par jour) ☐ non

-Antécédents familiaux de diabète : ☐oui () ☐ non

-Antécédent de dyslipidémie : ☐oui ☐non

-Antécédent d'HTA : ☐ oui ☐ non

-Ancienneté de la maladie (ans) :

II. Type de diabète et données cliniques :

. Type de diabète :

. Traitement suivi :

. Présence de complications cardiovasculaires : ☐oui ☐non

. Présence d'atteinte rétinienne : ☐oui ☐non

. Présence de complications rénales : ☐oui ☐non

. Présence de neuropathie : ☐oui ☐non

. Pathologies associées : ☐oui () ☐non

. Présence d'atteinte inflammatoire en cour : ☐oui ☐non

III. Bilan biologique (la moyenne sur une année de dosage) :

.la glycémie à jeun(g/l) :

. HbA1c (%) :

. Bilan lipidique :

-Cholestérol total (g/l) :

-HDL cholestérol (g/l) :

-LDL cholestérol (g/l) :

-Triglycéride (g/l) :

- Index d'athérogénicité (CT /HDL-C) :

CRP (mg/l) :

. Urée (g/l) :

. Créatinine (mg/l) :

. Albuminurie (mg /l):

REFERENCES

- [1]Tiejiani w, Joan PD,Richard PD, Chrsoher TS,Maurizio T. Association of C-Reactive protein with fasting insulin,glucose,and glycosylated hemoglobin. Am J Epidemiol 2002 ;155.65-71
- [2]Katherine E, Francesco N,Raffaele M,Giovani G,Francesco G,Myriam C et al. Inflammmtory cytokine concentrations are actuely increased by hyperglycemia in humans. Circulation 2002 ;106 ;2067
- [3] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence 2. et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire, novembre 2010
- [4] Grimaldi A. Traité de diabétologie. 23. e édition. Paris: Flammarion, 2009
- [5]GerichJE. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2113-5
- [6] Petersen, K. F., Shulman, G. I. (2006). Etiology of insulin resistance. Am. J. Med., 119, S10-S16.
- [7]. Foley JE. Mechanisms of impaired insulin action in isolated adipocytes from obese and diabetic subjects. Diabetes Metab Reu !988 ; 4: 487-505
- [8]. Garvey WT, Kolterman OC. Con · elation of in uiuo and in vitro actions of insulin in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus : role of the glucose transport system. Diabeles Metab Reu 1988 ; 4 : 543-69.
- [9]. De Fronzo RA. The triumvirate : (3cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabeles 1988 ; 37 : 667-87.
- [10] Kelley, D. E., Mogan, M., Mandarino, L. J. (1992). Intracellular defects in glucose metabolism in obese patients with NIDDM. Diabetes, 41, 698-706.
- [11]. Bogardus C, Lilloja S, Stone K, Moot O. Correlation between muscle glycogen synthase activity and in uiuo insulin action in man. J Clin Inuest !984 ; 73 : 1185-90.

- [12]. Giroix MH, Portha B, Kergoat M, Bailbe D, Picon L. Glucose insensitivity and amino-acid hypersensitivity of insulin release in rats with non-insulin-dependent diabetes : a study with the perfused pancreas. *Diabetes* 1983 ; 32 : 445-51.
- [13]. Bonner-Weir S, Trent DF, Weir GC. Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 1544-53.
- [14]. Rossetti L, Laughlin MR. Correction of chronic hyperglycemia with vanadate, but not with phlorizin normalizes in vivo glycogen repletion and in vitro glycogen synthase activity in diabetic skeletal muscle. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 892-9.
- [15] Burant, C. F., Sreenan, S., Hirano, K., Tai, T. A., Lohmiller, J., Lukens, J., Davidson, N. O., Ross, S., Graves, R. A. (1997). Troglitazone action is independent of adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 100, 2900-2908.
- [16] Yki-Jarvinen H. Fat in the liver and insulin resistance. *Ann Med* 2005; 37:347-56.
- [17] Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:1802-12.
- [18] Maedler K, Schumann DM, Schulthess F, Oberholzer J, Bosco D, Berney T, et al. Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. *Diabetes* 2006;55:2455-62.
- [19] Guillausseau PJ. Anomalies de l'insulinosécrétion et diabète de type 2 : données récentes. *Diabetes Metab* 1994;20:239-325.
- [20] The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.

- [21] Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- [22] Purrello F, Rabuazzo AM. Metabolic factors that affect β -cell function and survival. *Diab Nutr Metab* 2000;13:84-91.
- [23] Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-30.
- [24] Unger R. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;86:870.
- [25] Berne C. The metabolism of lipids in mouse pancreatic islets: the oxidation of fatty acids and ketone bodies. *Biochem J* 1975;152: 661-6.
- [26] Malaisse WJ, Malaisse-Lagae F, Sener A, Hellerström C. Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic β -cell. *Biochem J* 1985; 227: 995-1002.
- [27] Gruppig AY, Cnop M, Van Schravendijk C, Hannaert J, Van Berkel T, Pipeleers D. Low density lipoprotein binding and uptake by human and rat islet β -cells. *Endocrinology* 1997; 138: 4064-8.
- [28] Girard J. Acides gras, insulinosécrétion et lipotoxicité. *Med Ther Endocrinol* 2000; 2 (suppl2): 29-36.
- [29] Unger RH, The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 333-47.
- [30] Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in β -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (suppl3): S405-13.
- [31]. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:1802-12.

- [32]. Cerasi E, Ktorza A. Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. *Med Sci* 2007;23:885–94.
- [33]. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102–10.
- [34]. Dalle S, Costes S, Quoyer J et al. Signaling pathways involved in physiopathology of pancreatic β -cells. *Rec Patents on Endocr, Met & Im Drug Discov* 2007;1:180–92.
- [35]. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem* 2004;279:42351–4.
- [36] Rigalleau V., J. Lang, H. Gin, (2007). Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie–Nutrition*; 65–79
- [37] Guillausseau, P. J., Meas, T., Virally, M., Laloi-Michelin, M., Medeau, V., and Kevorkian, J. P. (2008) Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 34 Suppl 2, S43–48
- [38] Pincemail, J., Heusele, C., Bonté, F., Limet, R., & Defraigne, J. O. Stress oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement. *Act Med Int*, (2001). 4, 18–23.
- [39]. Scheuner, D. and R.J. Kaufman, The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes. *Endocr Rev*, 2008. 29(3): p. 317–33.
- [40]. Eizirik, D.L., A.K. Cardozo, and M. Cnop, The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2008. 29(1): p. 42–61.
- [41] Araki, E., S. Oyadomari, et al. (2003). "Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus." *Exp Biol Med* (Maywood); 228: 1213–7

- [42] Patil, C. and P. Walter (2001). "Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals." *Curr Opin Cell Biol* 13 : 349–55.
- [43]. Ma, Y., et al., Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. *J Mol Biol*, 2002. 318(5): p. 1351–65.
- [44]. Urano, F., et al., Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 2000. 287(5453): p. 664–6.
- [45]. Nishitoh, H., et al., ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*, 2002. 16(11): p. 1345–55.
- [46]. Scorrano, L., et al., BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca^{2+} : a control point for apoptosis. *Science*, 2003. 300(5616): p. 135–9.
- [47]. Szegezdi, E., U. Fitzgerald, and A. Samali, Caspase-12 and ER-stress-mediated apoptosis: the story so far. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. 1010: p. 186– 94.
- [48]. Hodge JE. The Amadori rearrangement. *Adv Carbohydr Chem* 1955 ; 10 : 169–205.
- [49] Gillery P. Produits avancés de glycation (AGE), radicaux libres et diabète. *J Soc Biol* 2001 ; 195 : 387–90.
- [50] Takeuchi M, Yamagishi S. TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med Hypotheses* 2004 ; 63 : 449–52.
- [51]. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation endproducts : a review. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 129–46.
- [52] Bonnefont-Rousselot D *Treat Endocrinol*. 2004;3(1):41–52. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications

- [53] Descamps-Latscha, B., & Witko-Sarsat, V. (1996). Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*
- [54] Ponvert, C. I. (1997). Les cytokines. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*
- [55] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*; 100 : 2473-6.
- [56] Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. (2001). Endothelial cell apoptosis : biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*; 33 : 1673-90
- [57] Frayn K.N., In « Metabolic regulation, a human perspective » K. Snell, ed. Portland Press, London (1996).
- [58]. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311 : 1413-1418.
- [59]. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, Baumann H. IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *J. Immunol.* 1989 ; 142 : 808-812.
- [60]. Ramadori G, Sipe JD, Dinarello CA, Mizel SB, Colten HR. Pretranslational modulation of acute phase hepatic protein synthesis by murine recombinant interleukin-1. *J. Exp. Med.* 1985 ; 162 : 930-942.
- [61]. Klapproth J, Castell J, Geiger T, Andus T, Heinrich PC. Fate and biological action of human recombinant
- [62]. Campbell IL, Cutri A, Wilson A, Harrison LC. Evidence for IL-6 production by and effects on the pancreatic 13-cell. *J. Immunol.* 1989 ; 143 : 1188-1191.

- [63]. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, Horn T, Svenson M and the thyroid cell group. Possible role of IL-1, TNF α , and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Lymphokine Res.* 1989 ; 8 : 335–340.
- [64] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011 ; 117 : 3720–3732.
- [65] Sahoo M, Ceballos-Olvera I, Barrio L del, *et al.* Role of the inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in bacterial infections. *Sci World J* 2011 ; 11 : 2037–2050.
- [66]. He J, Usui I, Ishizuka K, *et al.* Interleukin-1 α inhibits insulin signalling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 114–24
- [67]. Lagathu C, Yvan-Charvet L, Bastard JP, *et al.* Long-term treatment with interleukin-1 β induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 2162–73.
- [68]. Böni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, *et al.* Increased interleukin1 β mRNA expression in β -cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1 β in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 4065–74.
- [69]. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, *et al.* Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)– Postdam Study. *Diabetes* 2003 ; 52 : 812–7.
- [70]. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, *et al.* Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004 ; 110 : 3842–8.
- [71]. Babior B. The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest* 1984 ; 73 : 599–601.

- [72]. Maridonneau I, Braquet P, Garay RP. Na⁺ and K⁺ transport damage induced by oxygen free radicals in human red cell membranes.] Biol Cell 1983 ; 258 : 3107–13.
- [73]. Flore L, Gonzler W A, Loschen G, Martin N, Meier B. Evidence for involvement of oxygen radicals in PMNL chemotaxis. In : Rotilio G, ed. Superoxide and Superoxide Dismutase in Chemistry. Amsterdam : Elsevier, 1986.
- [74]. Mc Cord JM, Wang K, Stokes SH, Petrone WF, English D. Superoxide and inflammation : a mechanism for the antiinflammatory activity of superoxide dismutase. Acta Physiol Scand 1980 ; 492 (suppl.) : 25–30.
- [75] Tillett WS, Francis T (1930) Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. J Exp Med 52: 561–571
- [76] Shrive, A. K., Cheetham, G. M., Holden, D., Myles, D. A., Turnell, W. G., Volanakis, J. E., Pepys, M. B., Bloomer, A. C., and Greenhough, T. J. (1996) *Nat. Struct. Biol.* **3**,346–354
- [77]. Thompson, D., Pepys, M. B., and Wood, S. P. (1999) *Structure* **7**, 169–177
- [78]. Agrawal, A., Simpson, M. J., Black, S., Carey, M. P., and Samols, D. (2002) *J. Immunol.* **169**, 3217–3222
- [79]. Black, S., Agrawal, A., and Samols, D. (2003) *Mol. Immunol.* **39**, 1045–1054
- [80]. Agrawal, A., and Volanakis, J. E. (1994) *J. Immunol.* **152**, 5404–5410
- [81] ; Agrawal, A., Shrive, A. K., Greenhough, T. J., and Volanakis, J. E. (2001) *J. Immunol.* **166**, 3998–4004
- [82]. Gaboriaud, C., Juanhuix, J., Gruez, A., Lacroix, M., Darnault, C., Pignol, D., Verger, D., Fontecilla-Camps, J. C., and Arlaud, G. J. (2003) *J. Biol. Chem.* **278**, 46974–46982
- [83]. Kushner, I., Jiang, S. L., Zhang, D., Lozanski, G., and Samols, D. (1995) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **762**, 102–107

- [84] Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001 ; 158 : 1039-51.
- [85] Protéine C-réactive humaine JE Volanakis: expression, structure et fonction *Mol Immunol* , 38 (2001) , pp. 189 – 197
- [86] AJ Szalai , A. Agrawal , TJ Greenhough , Protéine C-réactive JE Volanakis: biologie structurale, expression génique et fonction de défense de l'hôte *Immunol Res* , 16 (1997) , p. 127 – 136
- [87] C. Toniatti , R. Arcone , B. Majello , U. Ganter , G. Arpaia , G. Ciliberto pour la régulation du gène de la protéine C-réactive humaine, un marqueur majeur de l'inflammation et du cancer
- [88] I. Kushner , SL Jiang , D. Zhang , G. Lozanski , D. Samols Les mécanismes post-transcriptionnels participent-ils à l'induction de la protéine C-réactive et de l'amyloïde sérique A par l'IL-6 et l'IL
- [89] P. Berger , JP McConnell , M. Nunn , et al. Les niveaux de protéine C-réactive sont influencés par les variations courantes du gène IL-1 *Cytokine* , 17 (2002) , p. 171 – 174
- [90] G. Latkovskis , N. Licis , U. Kalnins Niveaux de protéine C-réactive et polymorphismes courants du groupe de gènes de l'interleukine-1 et du gène de l'interleukine-6 chez des patients atteints de coronaropathie *Eur J Immunogenet* , 31 (2004) , p. 207 – 213
- [91] MA Vickers , FR verte , C. Terry , et al. Le génotype d'un polymorphisme promoteur du gène de l'interleukine-6 est associé aux taux initiaux de protéine C-réactive plasmatique *Cardiovasc Res* , 53 (2002) , pages 1029 – 1034
- [92]. Jialal, I., Devaraj, S., and Venugopal, S. K. (2004) *Hypertension* 44, 6-11
- [93]. Kuta, A. E., and Baum, L. L. (1986) *J. Exp. Med.* 164, 321-326

- [94] Bossuyt X, Boeynaems J-M. Repères en diagnostic de laboratoire : Garant. 2001.
- [95] Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23:118-24.
- [96] Blackburn WDJ. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol* 1994;21:S9-S13.
- [97] Pearson TA, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- [98] Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21(3):315-25.
- [99]. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-7.
- [100]. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, non oxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2349-54.
- [101]. Hack EC, Wolbink GJ, Schalkwijk C, Speijer H, Hermens WTh, Van den bosch H. A role for secretory phospholipase A2 and C- reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today* 1997; 18: 111-5.
- [102]. Agrawal A, Shire AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 166: 3998-4004.
- [103]. Jarva H, Jokiranta TS, Hekkwage J, Zipfel PF, Meri S. Regulation of complement activation by C-reactive protein: Targeting the complement inhibitory activity of factor H by an interaction with short consensus repeat domains 7 and 8-11. *J Immunol* 1999; 163: 3957-62.

- [104]. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192, 1353–63.
- [105] Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4–12.
- [106]. Fasshauer M, Paschke R.— Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*, 2003, 46, 1594–603
- [107]. Tataranni PA, Ortega E.— A burning question : does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes*, 2005, 54, 917–27.
- [108]. Reaven GM.— Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595–1607
- [109]. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG et al.— The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 107, 519–532.
- [110] Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P.— Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*, 2003, 10, 45–65
- [111]. Hotamisligil, GS, Shargill, NS, Spiegelman, BM. Adipose expression of tumour necrosis factor α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259, 87–91
- [112]. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and in type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11, 212–217.

- [113]. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al.— Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1995, 95, 2409–2415
- [114]. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al.— The expression of TNF- α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, 97, 1111–1116.
- [115]. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K et al.— Serum levels of tumor necrosis factor - A are increased in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 859–862.
- [116]. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, et al.— Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 272–278.
- [117]. Dandona P, Weinstock R, Thusu K et al.— Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients : fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 2907–2910.
- [118]. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3338–42.
- [119] Feve B., Bastard J.P., Vidal H. (2006): Les relations entre obesite, inflammation et insulinoresistance : acquisitions recentes, *Comp. Rend. Biol.*, 2006, 329: 587–597.
- [120] Fève Bruno, Jean-Philippe Bastard, (2007). Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulinoresistance. *MT Cardio*. 3(1): 24–38.
- [121] M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee, L. Hansen, Z.W. Li, M. Karin, S.E. Shoelson, Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of I κ B β , *Science* 293 (2001) 1673–1677.

- [122] J.K. Kim, Y.J. Kim, J.J. Fillmore, Y. Chen, I. Moore, J. Lee, M. Yuan, Z.W. Li, M. Karin, P. Perret, S.E. Shoelson, G.I. Shulman, Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate, *J. Clin. Invest.* 108 (2001) 437–446.
- [123] D. Cai, M. Yuan, D.F. Frantz, P.A. Melendez, L. Hansen, J. Lee, S.E. Shoelson, Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB, *Nat. Med.* 11 (2005) 183–190.
- [124] J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang, C.Z. Görgün, K.T. Uysal, K. Maeda, M. Karin, G.S. Hotamisligil, A central role for JNK in obesity and insulin resistance, *Nature* 420 (2002) 333–336.
- [125] Y. Nakatani, H. Kaneto, D. Kawamori, M. Hatazaki, T. Miyatsuka, T.A. Matsuoka, Y. Kajimoto, M. Matsuhisa, Y. Yamasaki, M. Hori, Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 45803–45809.
- [126] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91. [140] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409–15.
- [127] Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF- α induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119–25.
- [128] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003;3:745–56.
- [129] Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992–3002.
- [130] Copps KD, Hancer NJ, Opare-Ado L, et al. Irs1 serine 307 promotes insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* 2010;11:84–92.

- [131] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333–6.
- [132] Hajri T, Tao H, Wattacheril J, et al. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E350–60.
- [133] Zabolotny JM, Kim YB, Welsh LA, et al. Protein-tyrosine phosphatase 1B expression is induced by inflammation in vivo. *J Biol Chem* 2008;283:14230–41.
- [134] Engelman JA, Berg AH, Lewis RY, et al. Tumor necrosis factor α -mediated insulin resistance, but not dedifferentiation, is abrogated by MEK1/2 inhibitors in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2000;14:1557–69.
- [135] Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Sem Liver Dis* 1999;19:141–55.
- [136] Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196–200.
- [137] Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154–9.
- [138] Müller S, Martin S, Koenig W, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and coregulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. *Diabetologia* 2002;45:805–12.
- [139] Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286–92.

- [140] Kado S, Nagase T, Nagata N. Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999;36:67-72.
- [141] Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777-84.
- [142] De Filippo G, Rendina D, Moccia F, et al. Interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor/ interleukin-6 complex and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2014 Sep 23 [Epub ahead of print].
- [143] Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002;51:3391-9.
- [144] Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, de Alvaro C, Lorenzo M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes* 2008;57:3211-21.
- [145]. Böni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, et al. Increased interleukin1 β mRNA expression in β -cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1 β in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 4065-74.
- [146]. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Postdam Study. *Diabetes* 2003 ; 52 : 812-7.
- [147]. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of

- adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004 ; 110 : 3842–8.
- [148]. Juge–Aubry CE, Somme E, Chicheportiche R, et al. Regulatory effects of interleukin (IL)–1, interferon–beta, and IL–4 on the production of IL–1 receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2652–8.
- [149]. Hej, Usuil, Ishizuka K, et al. Interleukin–1alpha inhibits insulin signalling with phosphorylating insulin receptor substrate–1 on serine residues in 3T3–L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 114–24.
- [150]. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand–Brustel Y, Tanti JF. Interleukin–1beta–induced insulin resistance in adipocytes through downregulation of insulin receptor substrate–1 expression. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 241–51.
- [151]. Lagathu C, Yvan–Charvet L, Bastard JP, et al. Long–term treatment with interleukin–1beta induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 2162–73.
- [152]. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI, et al. Non–insulin–dependent diabetes mellitus. A genetically programmed failure of the beta–cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 777–83.
- [153]. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1183–97.
- [154]. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Med* 1998 ; 15 : 539–53.

- [155] Maedler K , Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY. K . (2006). Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes* 55 : 2713 –2722.
- [156] Hammar EB, JC Irminger, K Rickenbach, Parnaud G, P Ribaux, Bosco D, Halban, PA DG Rouiller. (2005) Activation of NF-kappaB by extracellular matrix is involved in spreading and glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 280 : 30630 –3063.
- [157] Norlin S , Ahlgren U, Edlund H. (2005).Nuclear factor-kappaB activity in beta-cells is required for glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 54 : 125 – 132 .
- [158] Ktorza A., (2007). Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. *Medecine Sciences*; 23(10)
- [159] M-Schnetzler Boni, Thorne J, G Parnaud, L Marselli, Ehses juge Kerr-Conte J, F Pattou, PA Halban, GC Weir, Donath MY.(2008) Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with Type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 4065 –4074.
- [160] Weksler-Zangen S, Raz I, S Lenzen, Jorns A, S Ehrenfeld, Amir G, Oprescu A, Y Yagil, Yagil C, Zangen DH, Kaiser N. (2008).douteux stimulé la sécrétion d'insuline-glucose est couplé avec lésions pancréatiques exocrines dans le Cohen rat diabétique. *Diabète* 57: 279 –287.

- [161] Over Cabrera, Dora M. Berman, Norma S. Kenyon, Camillo Ricordi, Per-Olof Berggren, and Alejandro Caicedo(.2006) The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function Proceedings of the National Academy of Sciences 103(7):2334–9
- [162] Menge BA Gruber I Jorgensen SM Deacon CF Shmidt WE velduis JD et al. Les off inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2.Diabetes 2011.60 (8)2160–8
- [163] Abdul-Ghani MA(1), Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test (2007) Diabetes Care 17192339
- [164] Domenico Bosco, Mathieu Armanet, Philippe Morel, Nadja Niclauss, Antonino Sgroi, Yannick D. Muller, Laurianne Giovannoni, Géraldine Parnaud, and Thierry Berney Diabetes (2010) 20185817
- [165] Marc Y. donath et al. (2009). Inflammation des îlots porte atteinte à la cellule β pancréatique dans le diabète de type 2. l'American Physiological Society; 32 (24): 6 325–331
- [166] Girard Jean. (2003). Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. Médecine/Sciences; 19 : 827–33.
- [167] Baudy Charlotte, (2008). Intérêt du dosage de la protéine C-réactive par microméthode dans la prise en charge de l'enfant fébrile sans point d'appel infectieux : étude prospective de 95 patients. Thèse de doctorat. UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS 5) Faculté de Médecine; 13, 14p.
- [168] N. Dali-Youcef Mai 2015 – Vol. 9 – N°3 Inflammation métabolique et insulino-résistance : les connaissances actuelles page : 281
- [169] De Luca, C. and J. M. Olefsky (2008). "Inflammation and insulin resistance." FEBS Lett 582 (1): 97105.

- [170] Puglisi M, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis-alpha and adiponectin by diet, exercise and weight loss. *J Nutr* 2008 ;138 :2293-6.
- [171] Petersen AMW, Pedersen BK. The inflammatory effect of exercise. *J Applied Physiol* 2005 ;98 :1154-62.
- [172] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH . Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 ;102 : 165-8.
- [173] Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obesity* 2001 ;25 : 1416-20.
- [174] Katherine E, Francesco N, Raffaele M, Giovanni G, Francesco G, Myriam C, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation* 2002;106:2067.
- [175] Coulon J, Willems D, Dorchy H. augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C-réactive dans le diabète de l'enfant et de l'adulte jeune. *Press Med* 2005 ;34 :89-93.
- [176] Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004 ;53 :693-700.
- [177] El Oudi M, Aouni Z, Ouertani H et al. CRP et microalbuminurie : nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011 ;60 :207-210.
- [178] Noriyuki N, Tsunehito S, Mriko W. Association between fasting glucose and C-reactive protein in Japanese population: the Minoh study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:88-98.

- [179] Raccach D, Blandine JD, Vague P. Diabète non insulino-dépendant. *Rev Prat* 1999;49:629–34.
- [180] Raynaud E, Brun JF, Fedou C, Puech-Cathala AM, Perez Martin A, Orsetti A. La micro-albuminurie marqueur précoce d'atteinte rénale, est-elle aussi un facteur de risque cardiovasculaire. *Ann Biol Clin* 1998;56:671–9.
- [181] Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor1 predict the development of type2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1131—7.
- [182] Frank BH, James BM, Tricia YL, Nader R, JoAnn EM. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693—700.
- [183] Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes : the role of cytokines. *Ann NY Acad Sci* 2006 ;1084 :89–117.
- [184] Piéroni L, Bastard JP, Piton A, Khalil L, Hainque B, Jardel C. Interpretation of circulating C-reactive protein levels in adults: Body Mass Index and gender are a must. *Diabetes Meta*2003; 29: 133–8.
- [185] Hutchinson WL, Köenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the general adult population. *Clin Chem*2000; 46: 934–8.
- [186] Herberth B, Siest G, Henny J. High sensitivity C-reactive protein (CRP) reference intervals in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2001; 11: 1169–70.
- [187] Aouni, Z et al. (2008). Inflammation chronique subclinique et insulino-résistance chez les diabétiques non insulino-dépendants. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 23(6), 353–357.

- [188] Hrira, M. Y., Mnif, W., Kerkeni, M., Jaidane, Z., Kasab, A., Ferchichi, S., Miled, A. (2011). C-réactive protéine ultrasensible et facteurs de risque cardiovasculaire dans une population tunisienne. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 26(3), 107-112.
- [189] Torzewski M, Rist C, Mortensen RF et al. C-reactive protein in the arterial intima : role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 ;20 :2094-9.
- [190] Frank B, Hu, James B, Meigs, Tricia Y, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.
- [191] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C reactive on human endothelial cells. *Circulation* 2000 ; 102 :2165-8
- [192] Verma S, Wang CH, Lonn E et al. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilatation and C-reactive protein in healthy individuals. *EUR J* 2004 ; 25(19) :1754-60.
- [193] Andreas Festa, Ralph D'Agostino, George Howard, Leena Mykkanen, Russell P, Tracy, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
- [194] Cushman M, Arnold M A, Bruce M et al. C-Reactive Protein and the 10-Year Incidence of Coronary Heart Disease in Older Men and Women The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2005 ;112 :25-31.
- [195] Oulad Sayad, N., Errajaji, A., & Diouri, A. (2008). P158 Place de la microalbuminurie dans le risque cardiovasculaire chez le diabétique. *Diabetes & Metabolism*, 34, H85.

- [196] Nakamura M, Onoda T, Itai et al. Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminurie : a population based cross- sectional study in nothern Iwtate, Japan. Intern Med 2004 ; 43 : 919-25.
- [197]Mojahedi MJ , Bonakdaran S, Hami M. C-Reactive Protein and Albuminuria in Diabetic Patients. IJKD 2009;3:12-6
- [198]Matei, D .; Moldave, C et al. Fiziologia – Physiologie. 2010, vol. 20 Numéro 2, p15-19. 5p. 4 graphiques.
- [199] Kanwar YS, Wada J,SUN L et al. Diabetic nephropahy ; mechanisms of renal disease progression. Exp biol Med (Maywood) 2008 ;233(1)4-11.
- [200] Gerstein HC,Mann JF , Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events,death,and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. JAMA 2001 ;286 :421-6.
- [201] Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. Lancet 1994;343:1519-22. [30] Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA, Osterby R, Bucala R, Hanssen KF. Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1997;46:661-5.
- [202] Stehouwer CD,Nauta JJ, Zeldenrust GC et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease,and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1992 ;340 :319-23.
- [203] Bilous R. Microvascular disease : what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy ? Diabet Med 2008 ;25 (Supp 12) : 25-9.

Royaume du Maroc المملكة المغربية