



Année : 2017 – 2018

N°1918/18

## **THESE**

Présentée en vue de l'obtention du

## **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**OSSEY CHO INES PRISCA**

(INTERNE DES HOPITAUX)

**CORRELATION ENTRE LA PROTEINE C REACTIVE,  
L'INTERLEUKINE 6 ET LE SYNDROME  
METABOLIQUE CHEZ LES SUJETS DIABETIQUES  
DE TYPE 2**

*Soutenue publiquement le 12 Juin 2018*

### **COMPOSITION DU JURY :**

Président	: Monsieur MONNET Dagui, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Madame AKE-EDJEME N'guessan Angèle, Maître de conférences agrégé
Assesseurs	: Monsieur INWOLEY Kokou André, Professeur Titulaire
	: Madame IRIE-N'GUESSAN Amenan, Maître de conférences agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

## **I. HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

## **II. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1- PROFESSEURS TITULAIRES**

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M. MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité

	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

## 2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

### 3- MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

### 4- ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie

	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
TANOAH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

#### **5- CHARGEES DE RECHERCHE**

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

#### **6- ATTACHE DE RECHERCHE**

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

#### **7- IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

#### **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

##### **1- PROFESSEURS**

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

##### **2- MAITRES DE CONFERENCES**

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

##### **3- MAITRE-ASSISTANT**

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

##### **4- NON UNIVERSITAIRES**

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS  
DE L'UFR  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

**I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédéy Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION  
ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa ADIKO Aimé Cézaire DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

**V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

**VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOHO-BEDIA Valérie	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE,  
GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur NGUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO Awa	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,  
CRYPTOGAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE  
ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
		Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES  
ET INFORMATIQUE**

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

**XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant

## **DEDICACES**



Je dédie cette thèse

**A DIEU**

*C'est grâce à la force, le courage, la détermination, l'amour et toutes les grâces que  
tu nous octroie que nous réussissons toute chose.*

*Merci de me gratifier de ta présence à chaque instant de ma vie.*

**A MES PARENTS : PAPA (OSSEY AKA VINCENT) MAMAN : (ALIMAN  
BEUGRE GEORGETTE)**

*Vous avez toujours été là pour moi, merci pour votre infini amour à mon égard et  
votre soutien inconditionnel.*

*Puisse le tout puissant vous protéger et vous garder encore longtemps dans la santé et  
l'amour auprès de vos enfants et petits-enfants comme vous l'avez toujours souhaité.*

**A MES FRERES ET SŒURS**

*Raïssa ; Reine-fleur; Edwige; Fréjus; Parfait et Morelle. Au cœur du cocon familial  
dans lequel nous avons grandi, nous avons partagé beaucoup de chose.*

*Merci pour tous ces moments ils ont fait de moi la femme et la mère de famille que je  
suis aujourd'hui.*

**A MES ONCLES ET TANTES**

*J'ai toujours pu compter sur vos conseils et votre soutien. Ce travail est aussi le  
vôtre. Spécialement, à toi ma tante **Matilde**, tes conseils m'ont sorti de ce brouillard  
qui me voilait la face. Tu as été mon mentor à une période difficile de ma vie.*

*Puisse Dieu te bénir et t'accorder longévité dans ta grande noblesse.*

**A MON CHERI**

**OBA LANDRY KACOU DAVY**

*La vie en couple nous révèle bien de choses, elle n'a pas toujours été facile mais  
malgré les difficultés c'est ensemble et main dans la main que nous allons de l'avant.*

*Puisse DIEU nous fortifier dans ce sens.*

## A MA FILLE

**OBA INDRA NOELIE**

*Mon bout de paradis, mon trésor, ma prunelle. Aurais-je pu réussir ce travail sans le bonheur que me procure ta présence ?*

*Tu es celle qui, par le sourire, me redonne la joie de vivre quand tout semble s'écrouler autour de moi. Je te dédie ce travail et te souhaite d'aller plus loin dans les études.*

## A MES AMIS

*Vous avez tous contribué à forger la personne que je suis par vos attentions, votre écoute votre disponibilité et vos encouragements.*

*Particulièrement à vous **BEDI Germaine** et **KONE Yaridjouma** ensemble, nous avons réussi beaucoup de choses. J'admire particulièrement votre amour pour le travail et votre détermination à vous démarquer positivement. Puisse Dieu faire grandir notre amitié et la maintenir pour toujours.*

## REMERCIEMENTS

**Je tiens à remercier du fond du cœur tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail, en particulier :**

- **Professeur DOSSO**, directrice de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, qui nous a permis l'accès à sa structure.
- Le directeur du CNTS d'Abidjan qui, sans hésitation, a donné son accord pour l'accès à sa structure.
- **Dr TCHIMOU** du CNTS d'Abidjan qui nous a permis d'avoir accès aux donneurs réguliers de sang comme sujets témoins de notre étude.
- **Professeur LOKROU**, chef du service d'endocrinologie diabétologie du CHU de Yopougon, ainsi qu'à l'ensemble de son personnel, pour leur accueil chaleureux, leurs disponibilités et leurs conseils.
- **Dr GBONON**, responsable de l'unité de réception, d'accueil et de prélèvement de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, ainsi qu'à l'ensemble de son personnel, pour leurs engagements à la réussite de cette étude.
- **Professeur DJAMAN** ainsi qu'à l'ensemble de ses collaborateurs qui n'ont ménagé aucun effort à nous accompagner dans la phase technique de cette étude.
- **Dr AFFI**, maître-assistant au département d'immunologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, qui a accepté de nous aider dans le dosage des IL6.
- **Professeur MONNET**, chef de service de la pharmacie du CHU de Cocody, pour son implication à la réussite de ce travail.
- Tous les donneurs de sang qui ont accepté de prendre part à notre étude.
- **Dr FOGUIENG** pour son infini soutien lors de la collecte des données chez les sujets diabétiques.
- Nos maîtres de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
- Le personnel administratif de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

## **A nos maîtres et juges**

*A notre maître et président de jury*

*Monsieur **MONNET Dagui***

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) de Biologie clinique*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

***Cher maître,***

*C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse, malgré vos nombreuses occupations et responsabilités.*

*Vos qualités académiques et professionnelles et votre courtoisie font de vous un maître remarquable.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*Que Dieu vous garde encore longtemps.*



*A notre maître et directeur de thèse*

*Madame AKE-EDJEME N'guessan Angèle*

- *Professeur agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny- Cocody, Abidjan*
- *Doctorat d'Université de Reims Champagne Ardenne (France)*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle*
- *CES de Biochimie Clinique*
- *Responsable chargée de la formation à l'Unité Biochimie Clinique et Hématologie à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacienne Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au CHU de Cocody*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance aux Anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*

*Chère maître,*

*Vous avez bien voulu accepter de diriger ce travail ; nous en sommes honorées. Nous sommes fières de nous compter parmi vos élèves.*

*Votre disponibilité, votre esprit d'ouverture, votre rigueur scientifique et votre abnégation, associés à votre qualité de maître formateur font de vous un modèle à suivre.*

*Veuillez accepter, chère maître, nos remerciements pour Votre disponibilité tout au long de ce travail.*

*Que Dieu vous garde encore longtemps.*

*A notre maître et juge*

*Monsieur INWOLEY Kokou André*

- *Professeur Titulaire d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Responsable de l'Unité d'Immunologie au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le VIH SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville ;*
- *Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie ;*
- *Pharmacien-Biologiste des Hôpitaux ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan.*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*

***Cher Maître,***

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez répondu à notre sollicitation.*

*Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion de vous exprimer notre gratitude, grand respect et admiration profonde, qu'en vous demandant de juger notre travail.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*Que DIEU vous comble de bénédictions.*

*A notre maître et juge*

*Madame **IRIE-N'GUESSAN Amenan***

- *Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie ;*
- *Vice-doyen chargé de la pédagogie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY*
- *Enseignante-Chercheuse en Pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY*
- *Docteur de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY en Pharmacologie ;*
- *DES de Pharmacothérapeutique*
- *DEA de Physiologie Animale*
- *CES de Parasitologie*
- *CES d'Immunologie*
- *CES d'Hématologie-Biologie*
- *Pharmacien au Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Cocody Abidjan ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;*
- *Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire) ;*
- *Membre de la SOPHATOX-Burkina (Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina) ;*
- *Membre de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).*

*Chère maître,*

*Toujours ouverte, disponible et accueillante, vos qualités d'enseignante doublée de vos qualités humaines nous imposent une grande admiration et un profond respect.*

*Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.*

*Que Dieu vous bénisse.*

## TABLE DES MATIERES

### Pages

LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES, SIGLES .....	XXXI
LISTE DES FIGURES .....	XXXIII
LISTE DES TABLEAUX .....	XXXIV
INTRODUCTION.....	1
 Première Partie : Revue de la littérature.....	 4
 CHAPITRE I : SYNDROME METABOLIQUE.....	 5
I.DEFINITION GENERALE.....	5
II.DEFINITIONS PARTICULIERE.....	5
1. Historique .....	5
2. Définition de l’OMS.....	7
3. Définition du NCEP-ATPIII .....	7
III.EPIDEMIOLOGIE.....	8
IV.PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE.....	10
1. Mécanisme d’ordre métabolique .....	10
2. Mécanisme d’ordre endocrine et inflammatoire .....	12
3. Mécanisme d’ordre hémodynamique .....	13
V.ANOMALIES BIOLOGIQUES AU COURS DU SYNDROME METABOLIQUE .....	13
 CHAPITRE II : DIABETE .....	 15
I.DEFINITION ET CLASSIFICATION DU DIABETE.....	15
1. Définition .....	15
2. Classification.....	15
2.1Diabète de type 1:.....	15
2.2 Diabète de type 2 : .....	16
2.3Autres types de diabète : .....	16
II.PREVALENCE DU DIABETE .....	17
III.PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE .....	18
1. Diabète de type 1.....	18
2. Diabète de type2.....	19
IV.CRITERES DE DIAGNOSTIQUES DU DIABETE SUCRE .....	20
1. Diagnostic clinique.....	20
2. Diagnostic biologique .....	21
V.PARAMETRES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE.....	221.
Glycémie 1. post prandiale.....	22
2. Hémoglobine glyquée (HbA <sub>1</sub> C) .....	22
3. Fructosamine .....	23
VI.COMPLICATIONS DU DIABETE SUCRE .....	23
1. Complications métaboliques .....	23

2. Complications dégénératives.....	24
2.1 La micro-angiopathie .....	24
2.2 La macro-angiopathie.....	25
VII.PRISE EN CHARGE DU DIABETE SUCRE.....	27
1. Mesures hygiéno-diététiques.....	27
1.1 Régime alimentaire ou prise en charge diététique.....	27
1.2 Activité physique.....	28
2. Médicaments .....	28
2.1 Les Antidiabétiques Oraux.....	28
2.2 Les médicaments par voie injectable.....	30
 CHAPITRE III : RELATION ENTRE INFLAMMATION, SYNDROME METABOLIQUE, DIABETE DE TYPE 2 ET ATHEROSCLEROSE. ....	31
I. INFLAMMATION .....	31
1. Définition de l'inflammation.....	31
2. Différents types d'inflammation .....	31
2.1 Inflammation aiguë.....	31
2.2 Inflammation chronique .....	31
3. Les phases de l'inflammation.....	32
3.1 La réaction vasculo-exsudative.....	32
3.2 La réaction cellulaire.....	35
3.3 La détersion.....	35
3.4 La réparation et cicatrisation.....	36
4. Médiateurs de l'inflammation .....	36
4.1 Les cytokines.....	36
4.2 Protéines de l'inflammation .....	39
II.INFLAMMATION, SYNDROME METABOLIQUE, DIABETE DE TYPE 2 .....	40
III.INFLAMMATION ET ATHEROSCLEROSE .....	41
1. Physiopathologie de l'athérosclérose .....	41
2. Marqueurs biologiques de risque cardiovasculaire .....	43
2.1 Marqueurs lipidiques.....	43
2.2 Les marqueurs non lipidiques .....	44
 Deuxième Partie : Etude expérimentale .....	48
 CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES .....	49
I.MATERIEL.....	47
1. Cadre et type d'étude.....	49
2. Population étudiée .....	49
2.1 Sujets témoins.....	49
2.2 Sujets diabétiques .....	50
II.METHODES .....	50
1. Recueil des échantillons .....	50

2. Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon .....	50
3. Paramètres déterminés.....	51
4. Méthodes de dosage .....	51
5. Définitions et valeurs de référence utilisées pour les résultats.....	59
6. Analyse statistique des données .....	60
 CHAPITRE II : RESULTATS .....	61
I.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES .....	61
1. Comparaison des moyennes d'âge .....	61
2. Repartition des sujets diabetiques selon le sexe.....	61
3. Répartition des sujets étudiés selon l'indice de masse corporelle (IMC).....	62
4. Répartiton des sujets etudies selon le tour de taille.....	63
5. Comparaison des moyennes de pression artérielle chez les sujets etudiés .....	64
6. Répartition des sujets diabetiques de type 2 selon l'équilibre du diabete .....	65
II.DONNEES BIOLOGIQUES .....	66
1. Valeur sérique des constituants lipidiques chez les sujets diabetiques de type 2. ....	66
2. Valeur sérique des marqueurs inflammatoires chez les sujets diabetiques de type 2. ....	68
III. SYNDROME METABOLIQUE .....	69
1. Repartition des sujets selon le nombre de critère du syndrome métabolique .....	69
2. Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe chez les sujets diabétiques de type 2..	70
3. Syndrome métabolique et caractéristiques générales .....	71
IV.ETUDES DE CORRELATION .....	73
1. Corrélation entre les valeurs seriques de proteine C reactive les composants du syndrome metabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets etudies.....	73
1.1 Chez les sujets étudiés.....	73
1.2 Chez les sujets témoins .....	75
1.3 Chez les sujets diabétiques de type 2. ....	77
2. Etude de corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. ....	79
2.1 Chez les sujets étudiés.....	79
2.2 Chez les sujets témoins .....	81
2.3 Chez les sujets diabétiques de type 2.....	81
3. Syndrome metabolique et variation des marqueurs de l'inflammation.....	84
3.1 Syndrome métabolique et protéine C réactive .....	84
3.2 Syndrome métabolique et interleukine 6 .....	84
3.3 Composants individuels du syndrome métabolique et protéine C réactive .....	86
3.4 Composants individuels du syndrome métabolique et interleukine 6 .....	86
V.EFFETS DES CONCENTRATIONS SERIQUES DE PROTEINE C REACTIVE, D'INTERLEUKINE 6 ET DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE SUR LA PREVALENCE DU SYNDROME METABOLIQUE.....	89
1. Effets des concentrations sériques de la protéine C réactive et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome metabolique .....	89

2. Effets des concentrations sériques de l'interleukine 6 et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique .....	90
VI. EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA PROTEINE C REACTIVE ET L'INTERLEUKINE 6 DANS LA PREDICTION DU SYNDROME METABOLIQUE CHEZ LES SUJETS DIABETIQUES .....	91
DISCUSSION .....	93
CONCLUSION .....	94
REFERENCES .....	94
ANNEXES .....	94

### **LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES, SIGLES**

<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>ADO</b>	: Anti Diabétiques Oraux
<b>AGL</b>	: Acide Gras Libre
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNTS</b>	: Centre National de Transfusion Sanguine
<b>CRP</b>	: C-Reactive Protein ou Protéine C Réactive
<b>CRP-hs</b>	: C-Reactive Protein- high sensitivity ou Protéine C Réactive ultrasensible
<b>DT1</b>	: Diabète de type 1
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>EDTA</b>	: Ethylène Diamine Tétraacétique
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>FID</b>	: Fédération Internationale du Diabète
<b>g/L</b>	: gramme par litre
<b>HbA<sub>1</sub>C</b>	: Hémoglobine Glyquée
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HGPO</b>	: Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IMC</b>	: Indice de Masse Corporel
<b>IRS-1</b>	: Insulin Receptor Substrate 1
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	: Kilogramme par mètre carré
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>ml</b>	: millilitre
<b>mmol</b>	: millimole
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>NCEP-ATPIII</b>	: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
<b>nm</b>	: nanomètre
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAD</b>	: Pression Artérielle Diastolique



<b>PAS</b>	: Pression Artérielle Systolique
<b>pg</b>	: picogramme
<b>pH</b>	: potentiel hydrogène
<b>SM</b>	: Syndrome métabolique
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor ou Facteur de Nécrose Tumoral
<b>μL</b>	: Microlitre
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du syndrome métabolique .....	11
<b>Figure 2</b> : Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles ...	33
<b>Figure 3</b> : Cristallisation de l'Interleukine-6. La cristallisation de l'Il-6 a montré une organisation en quatre hélices $\alpha$ longues : A (rouge), B (vert), C (jaune), D (bleu) et une boucle E (gris) les reliant .....	38
<b>Figure 4</b> : Courbe d'étalonnage de l'IL6.....	58

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Tableau comparatif des critères diagnostic de l'OMS et du NCEP ATPIII [12].	9
<b>Tableau II</b> : Comparaison des moyennes d'âge chez les sujets témoins et diabétiques	61
<b>Tableau III</b> : Répartition des sujets diabétiques selon le sexe	61
<b>Tableau IV</b> : Répartition des sujets étudiés selon l'IMC	62
<b>Tableau V</b> : Répartition des sujets étudiés selon le tour de taille	63
<b>Tableau VI</b> : comparaison des moyennes de pression artérielle des sujets témoins et diabétiques de type 2.	64
<b>Tableau VII</b> : Répartition des sujets diabétiques de type2 selon l'équilibre du diabète	65
<b>Tableau VIII</b> : Valeur sérique des constituants lipidiques chez les sujets diabetiques de type 2	66
<b>Tableau IX</b> : Valeur sérique des marqueurs inflammatoires chez les sujets diabetiques de type 2.	68
<b>Tableau X</b> : Répartition des sujets selon le nombre de critère du syndrome métabolique chez les sujets témoins et les sujets diabétiques de type 2.	69
<b>Tableau XI</b> : Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe chez les sujets diabétiques de type 2.	70
<b>Tableau XII</b> : Comparaison des caractéristiques générales selon l'existence ou non du syndrome métabolique chez les sujets étudiés.	72
<b>Tableau XIII</b> : Corrélation entre la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets étudiés.	74
<b>Tableau XIV</b> : Corrélation entre la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets témoins.	76
<b>Tableau XV</b> : Corrélation entre la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets diabétiques de type 2.	78
<b>Tableau XVI</b> : Corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets étudiés.	80
<b>Tableau XVII</b> : Corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métaboliques et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets témoins.	82
<b>Tableau XVIII</b> : Corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets diabétiques de type 2.	83

<b>Tableau XIX:</b> Association entre les quartiles de la protéine C réactive et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.....	85
<b>TableauXX :</b> association entre les quartiles d'interleukine 6 et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2. ....	85
<b>TableauXXI :</b> Relation entre les quartiles de la protéine C réactive et les composants individuels du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2. ....	87
<b>Tableau XXII :</b> Relation entre lesquartilesd'interleukine 6 et les composants individuels du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2. ....	88
<b>Tableau XXIII:</b> évaluation de l'effet conjoint de la concentration de la protéine C réactive et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.....	89
<b>Tableau XXIV:</b> Evaluation de l'effet conjoint de la concentration d'interleukine 6 et l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.....	90
<b>Tableau XXV :</b> Performances diagnostiques de la protéine C réactive chez les sujets diabétiques de type 2.....	91
<b>Tableau XVI:</b> Performances diagnostiques de l'interleukine 6 chez les sujets diabétiques de type 2.....	91
<b>Tableau XXVII :</b> Récapitulatif des performances diagnostiques des marqueurs de l'inflammation dans la mise en évidence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.....	92

# INTRODUCTION

Le syndrome métabolique est une agrégation d'anomalies métaboliques et d'obésité centrale qui confèrent un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 [26, 121]. La prévalence du syndrome métabolique ne cesse d'augmenter dans les pays développés. Aux Etats-unis, le syndrome métabolique est présent chez environ 20% de la population adulte avec une prévalence qui augmente avec l'âge et qui est de l'ordre de 30% à partir de 60 ans [65]. En France, la prévalence serait de l'ordre de 20% dans la population âgée de 35 à 65ans [75].

En Côte d'Ivoire, environ 4,9 % de la population générale présumée saine est atteinte du syndrome métabolique [86].

De plus en plus, des auteurs mettent en évidence une relation étroite entre l'inflammation chronique, les maladies infectieuses, le cancer et les maladies métaboliques dont le syndrome métabolique [6, 7, 82, 99, 106, 127, 129].

En effet, l'inflammation chronique est généralement reconnue comme un facteur contribuant au développement du syndrome métabolique et de l'athérosclérose [94]. Ainsi la protéine C réactive ou CRP, protéine de la phase aiguë de l'inflammation, dont la synthèse hépatique est stimulée par l'interleukine 6 ou IL6 intervient dans la pathogenèse du syndrome métabolique et de la maladie cardiovasculaire [35, 42, 47, 127, 149]. De nombreuses études menées en Taiwan [31, 46], aux Etats unis [146], au Mexique [84] ont montré que la protéine C réactive, biomarqueur de l'inflammation, pourrait avoir un effet sur le développement du syndrome métabolique. Bien que le mécanisme du lien entre la CRP et la survenue du syndrome métabolique ne soit pas totalement élucidé, il est possible que cette association soit en partie médiée par le tissu adipeux du sujet obèse, infiltré par les cellules de l'immunité [41]. En effet, le tissu adipeux est une importante source de cytokines pro-inflammatoires [6, 41] dont l'IL1, l'IL6 et le TNF  $\alpha$ . Par ailleurs, il a été largement démontré que ces cytokines sont impliquées dans le phénomène d'insulinorésistance exposant les sujets obèses à une hyperglycémie donc au diabète de type 2 [104]. Il est aussi bien documenté que l'hyperglycémie liée à l'insulinorésistance évolue vers des désordres métaboliques notamment les

dyslipidémies [137, 155, 177]. Ainsi, il pourrait exister un lien entre l'inflammation chronique et le syndrome métabolique d'une part et entre l'inflammation et le diabète de type 2 d'autre part, médié par les cytokines pro-inflammatoires [35,42]. Par ailleurs, dans la pathogenèse de l'athérosclérose, les cytokines favorisent la formation du thrombus et la rupture de la plaque [145].

Très peu d'études en Côte d'Ivoire ont été consacrées au lien entre les marqueurs de l'inflammation et le syndrome métabolique. Ainsi l'objectif général de cette étude a été de déterminer la relation entre les concentrations sériques de protéine C réactive (CRP), de l'interleukine 6 (IL6) et le syndrome métabolique chez les sujets souffrant du diabète de type 2.

Les objectifs spécifiques assignés à cette étude étaient de :

- Déterminer les variations de concentrations sériques de la CRP-hs et de l'IL 6 chez les sujets souffrant du diabète de type 2 comparativement aux sujets témoins.
- Etudier la relation entre la CRP-hs, l'IL6 et les composants du syndrome métabolique d'une part et d'autre part la relation entre la CRP-hs, l'IL6 et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets étudiés.
- Evaluer les effets des concentrations sériques de la CRP-hs, de l'IL6 et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.
- Dédire l'efficacité diagnostique de la CRP-hs et de l'interleukine 6 dans la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.

Ce mémoire s'articulera autour de deux parties :

Une première partie rapportant la revue de la littérature sur le syndrome métabolique, le diabète sucré et leur lien avec l'inflammation et une deuxième partie relative à notre étude proprement dite.

## **Première Partie : Revue de la littérature**



## CHAPITRE I : SYNDROME METABOLIQUE

### I. DEFINITION GENERALE

Le syndrome métabolique désigne une combinaison d'anomalies métaboliques comprenant l'intolérance au glucose, l'insulinorésistance, l'obésité abdominale, les dyslipidémies et l'hypertension [21, 96, 137] reliées entre elles, dont la signification clinique et l'origine exacte restent controversées [12].

### II. DEFINITIONS PARTICULIERES

Il existe à l'heure actuelle au moins une demi-douzaine de définitions du syndrome métabolique qui sont toutes fondées sur un consensus [168].

#### 1. Historique

En 1923, Eskil Kylin décrit la fréquente association entre l'hyperglycémie et l'hypertension à une hausse de l'uricémie; il appelle ce phénomène « syndrome hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie » [103]. En 1947, Jean Vague lie l'obésité androïde à l'apparition du diabète, l'hypertension, la goutte et l'athérosclérose[169]. En 1988, Gerald Reaven évoque pour la première fois le phénomène d'insulinorésistance qu'il associe à l'altération de la tolérance au glucose, l'hyperinsulinémie, la hausse de la teneur du sang en lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et en triglycérides, la baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL) et l'hypertension [138]. Il nomme cette association « syndrome X ». En 1989, Kaplan renomme le « syndrome X » il le baptise « The Deadly Quartet » en incluant comme critères de définition l'obésité abdominale, une diminution de la tolérance au glucose, une hypertriglycémie et une hypertension artérielle [96].

En 1998, la première définition du syndrome métabolique est donnée par l'OMS. Cette définition inclus comme condition obligatoire une insulinorésistance associée à au moins deux (02) autres facteurs de risque parmi les suivants : hypertension artérielle ou patient sous traitement antihypertenseur, obésité, dyslipidémie, micro albuminurie, rapport albumine/créatinine > 30 mg/g [123]. En 1999, le Groupe Européen pour l'Etude de l'Insulinorésistance (EGIR) propose une alternative au syndrome

métabolique qu'il appelle le syndrome d'insulinorésistance. Cette alternative ne s'applique qu'aux patients non diabétiques et comprend la mesure systématique de l'insulinémie à jeun. Si l'insulinémie à jeun est située dans le quartile supérieur de la population, le syndrome d'insulinorésistance est retenu en cas d'association à deux critères suivants : hyperglycémie modérée à jeun ; hypertension artérielle et/ou traitement anti hypertenseur; dyslipidémie ou traitement hypolipémiant; répartition androïde des graisses [13]. En 2001, le groupe d'experts du National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII), vient simplifier la définition de l'OMS en plaçant tous les critères sur un pied d'égalité. Ainsi, au moins 3 paramètres sur les 5 suivants doivent être présents pour retenir un syndrome métabolique : obésité abdominale; hypertension artérielle; hyperglycémie à jeun; hypertriglycéridémie et l'hypo HDL-cholestérolémie [57].

En 2003, l'American Association of Clinical Endocrinologists émet l'hypothèse selon laquelle l'insulinorésistance serait la caractéristique principale du syndrome métabolique mettant en avant l'hypertriglycéridémie, l'hypo HDL-cholestérolémie, l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie à jeun [64]. En 2005, la fédération internationale du diabète (FID) place l'obésité abdominale comme critère indispensable au diagnostic du syndrome métabolique [1]. le syndrome métabolique est donc défini par l'obésité abdominale associé à deux (02) critères au minimum parmi les 4 suivants : hypertriglycéridémie ou traitement hypolipémiant, hypo HDL-cholestérolémie; hypertension artérielle ou traitement anti hypertenseur; diabète de type 2 ou hyperglycémie à jeun [1].

Bien que ces définitions présentent des différences, elles s'accordent sur les principales composantes du syndrome métabolique : l'obésité, l'insulinorésistance, la dyslipidémie et l'hypertension [21, 96, 137]. L'association de ces facteurs de risque est liée à une augmentation du risque de développer un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. De toutes ces définitions, c'est la définition du NCEP- ATPIII qui est devenue la plus populaire, car elle offre l'avantage d'être facilement utilisable en pratique clinique, puisque les différents critères sont aisément disponibles.

A présent, nous allons développer la définition de l'OMS et celle du NCEP-ATPIII car elles dérivent l'une de l'autre.

## 2. Définition de l'OMS

En 1998, l'OMS [123] donne une définition du syndrome métabolique basée sur l'existence d'une insulino-résistance (intolérance au glucose; Diabète de type 2 ou glycémie à jeun supérieure à 6,1mmol/L (1,10 g/L)) associé à au moins 2 autres facteurs de risque parmi les suivants :

- Pression Artérielle (PA)  $\geq 140$  pour la systole et/ou  $\geq 90$  mmHg pour la diastole ou patient sous traitement antihypertenseur
- Obésité (rapport tour de taille / tour de hanche : hommes  $> 0,90$  - femmes  $> 0,85$  ou indice de masse corporelle IMC  $> 30\text{kg/m}^2$ )
- Dyslipidémie (Triglycérides  $\geq 1,7$  mmol/L ou  $\geq 1,5\text{g/L}$ , HDL- cholestérol hommes  $< 0,35\text{g/L}$  - femmes  $< 0,39$  g/L)
- Micro albuminurie  $> 20$   $\mu\text{g/min}$
- Rapport albumine/créatinine  $> 30$  mg/g

## 3. Définition du NCEP-ATPIII

En 2001, le groupe d'experts du National Cholesterol Education Program—Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) [57], simplifie la définition de l'OMS et place tous les critères sur un pied d'égalité. Ainsi, au moins 3 paramètres sur les 5 suivants doivent être présents pour retenir un syndrome métabolique [57]:

- Obésité abdominale (tour de taille : Homme  $> 102$  cm - Femme  $> 88$  cm)
- Pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg
- Glycémie à jeun  $\geq 6,1$  mmol/L (1,10 g/L)

- Dyslipidémie (Triglycérides  $\geq 1,7$  mmol/L ou 1,50 g/L et HDL-cholestérol Homme  $< 0,40$  g/L Femme  $< 0,50$  g/L).

Les critères de définitions du syndrome métabolique selon l'OMS et le NCEP-ATPIII sont resumés dans le tableau I [12].

### III. EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome métabolique est fréquent et sa prévalence augmente en général tant dans les pays pauvres que dans les pays développés [120]. Selon plusieurs études, quel que soit la définition utilisée pour évaluer la prévalence du syndrome métabolique, elle augmente avec l'âge (de moins de 10% avant 30 ans à plus de 40 % après 60 ans) mettant en évidence des chiffres élevés chez l'adulte dans le monde[149]. Il a aussi été démontré que la prévalence du syndrome métabolique varie avec le sexe et touche davantage les hommes[14, 90, 113]. En Côte d'Ivoire, une étude menée à l'institut de cardiologie d'Abidjan a mis en évidence que, la prévalence du syndrome métabolique chez les patients hypertendus adultes, âgés de 18 ans et plus était de 48,8 % selon les critères de la NCEP-ATP III révisée en 2005[120].

Les causes du syndrome métabolique sont généralement mal connues mais font intervenir des facteurs génétiques et ceux liés à l'environnement [121]. Parmi les facteurs génétiques, l'on peut citer ceux déterminant la corpulence, la répartition de la masse grasse, l'hyperinsulinisme, les troubles du métabolisme des lipides et lipoprotéines [5]. Les facteurs liés à l'environnement sont mieux connus et l'on décrit la sédentarité, le tabagisme, l'excès de calories apportées sous formes de lipides et de sucres en particulier [121].

**Tableau I : Tableau comparatif des critères diagnostic de l'OMS et du NCEP ATPIII [12].**

TABLEAU COMPARATIF	
OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)
Conditions obligatoires	
Intolérance au glucose ou insulino-résistance ou diabète de type 2	Pas de condition initiale obligatoire
+ 2 de ces altérations	Au moins 3 de ces altérations
OBESITE	
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou T/H : > 0,9 (H) et 0,85 (F)	Tour de taille : ≥ 102 cm (H) ≥ 88 cm (F)
HYPERTENSION	
Pression artérielle ≥ 140/90mmHg ou traitement	Pression artérielle ≥ 130/85mmHg ou traitement
DYSLIPIDEMIE	
HDL-C < 0,35g/L (H) < 0,39g/L (F) ou TGY ≥ 1,5 g/L	HDL-C < 0,4 g/L (H) < 0,5g/L (F) Et TGY ≥ 1,5 g/L
AUTRES	
MICROALBUMINURIE Taux d'excrétion urinaire > 20µg/min ou albumine/créatine >30mg/g	HYPERGLYCEMIE à jeun ≥ 110 mg/dl

La plupart de ces facteurs a un lien avec l'obésité abdominale. Cela explique le rôle de principal contributeur du syndrome métabolique attribué à l'obésité abdominale par certaines études [107]. De nombreux autres facteurs de découverte récente comme la présence des cellules inflammatoires au sein du tissu adipeux, la sécrétion d'adipocytokines, joueraient un rôle clé dans la physiopathologie du syndrome métabolique [5].

La définition du syndrome métabolique met en évidence une association de plusieurs anomalies métaboliques. Cela implique, dans la prise en charge du syndrome métabolique de faire appel à une approche globale des critères de définition du syndrome métabolique mais aussi individuelle de la personne au sein d'une population. Ces approches, afin d'éviter les complications cardiovasculaires et le diabète auxquels sont exposé les sujets atteints du syndrome métabolique en absence de prise en charge [121].

#### **IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE**

L'excès de graisse, en particulier l'adiposité viscérale, joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du syndrome métabolique [32, 89]. Les mécanismes par lesquelles la graisse abdominale contribue au syndrome métabolique sont multiples, d'ordre métabolique, endocrine, inflammatoire et hémodynamique [12] (**Figure1**).

##### **1. Mécanisme d'ordre métabolique**

Le tissu adipeux viscéral est le seul qui est relié indépendamment à tous les composants du syndrome métabolique [12]. Il est reconnu comme métaboliquement actif et à l'origine de désordres métaboliques [12]. Il présente une activité lipolytique au repos très importante [140]. Cette augmentation de la lipolyse conduit à une libération plus importante des acides gras libres (AGL), contribuant à divers troubles du métabolisme glucidique et lipidique [12]. En effet les adipocytes viscéraux ont la particularité de pouvoir drainer directement par voie portale les AGL issus de la

lipolyse, maintenant un flux élevé de ces acide gras libre vers le foie [59]. L'excès d'AGL au niveau du foie conduit à l'augmentation de la production hépatique des

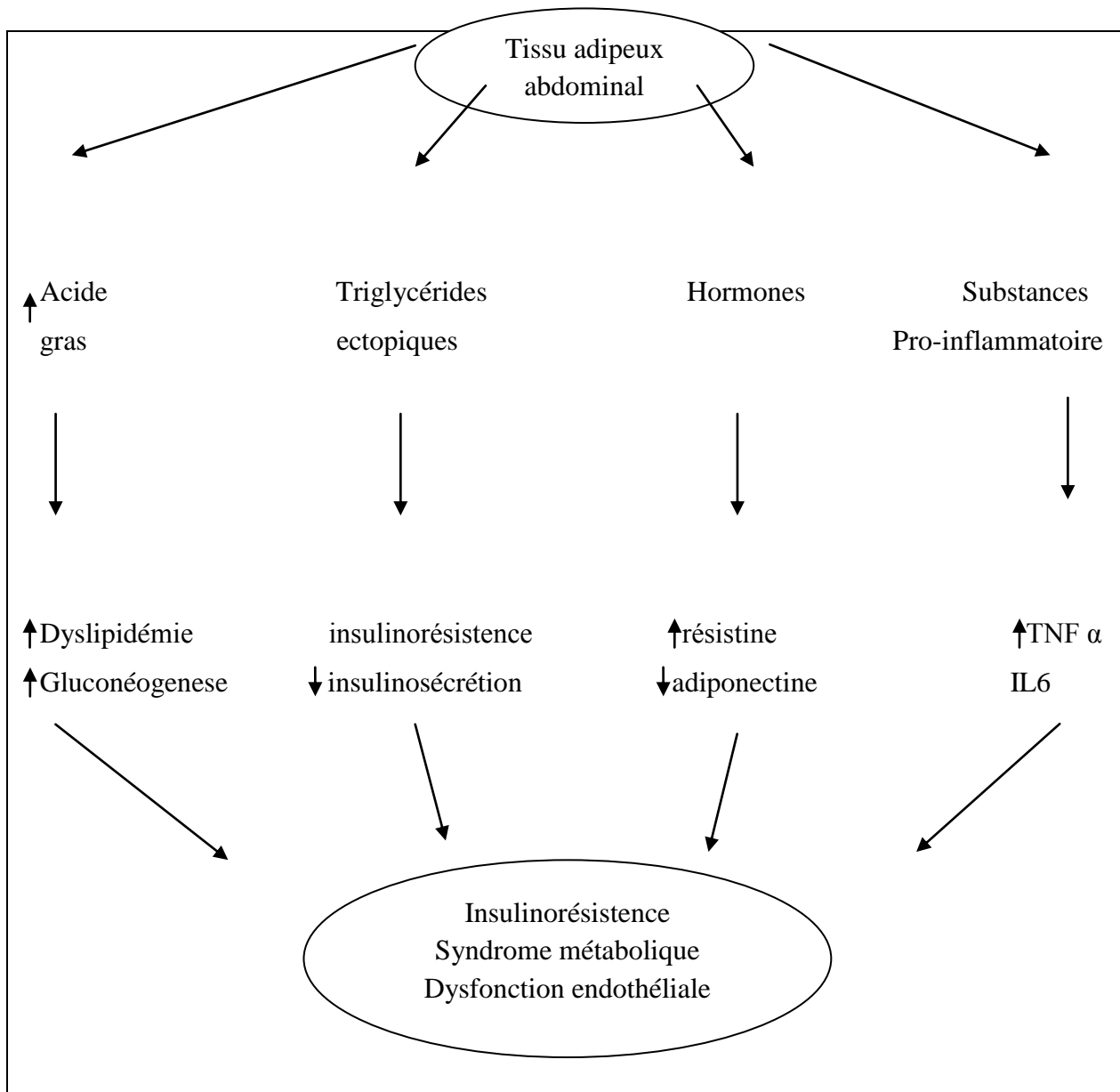


Figure 1 : Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du syndrome métabolique[149].

VLDL qui sont des lipoprotéines porteuses composées essentiellement de triglycérides [161]. Cela explique l'hypertriglycéridémie observée chez les sujets obèses [161]. Les importantes concentrations circulantes d'AGL associées à l'hypertriglycéridémie chez le sujet obèse participent à l'apparition d'une insulino-résistance et s'accompagnent d'une diminution de l'utilisation cellulaire du glucose [77, 132]. Cela s'explique par l'existence d'un phénomène biochimique fondamental de compétition des substrats énergétiques lipidique et glucidique "l'effet randle" [136]. La lipolyse accrue chez le sujet obèse associée à l'effet randle pourrait être à l'origine d'une hyperglycémie et conduire au diabète de type 2.

## **2. Mécanisme d'ordre endocrine et inflammatoire**

Le tissu adipeux viscéral joue un rôle déterminant à la fois hormonal et inflammatoire [98, 114]. le rôle potentiel du tissu adipeux viscéral en tant qu'organe endocrine a été clairement établi avec la découverte de la leptine [149]. En effet, le tissu adipeux sécrète plusieurs hormones dont la résistine, l'adiponectine, et la leptine [149]. Au cours de l'obésité abdominale, l'on assiste à une augmentation de la sécrétion de résistine et de leptine [149]. La résistine contribue à augmenter la résistance à l'insuline et la leptine participe à l'élévation de la pression artérielle. A l'inverse, l'on assiste à une diminution de la sécrétion d'adiponectine dont le rôle est d'accroître la sensibilité à l'insuline [149].

Le tissu adipeux du sujet obèse sécrète des adipocytokines pro-inflammatoires et peut par ailleurs être colonisé par des cellules stromales, capables de sécréter elles aussi diverses substances pro inflammatoires dont le TNF $\alpha$  et l'IL6 [41]. Le TNF $\alpha$  et l'IL6, dont l'expression par le tissu adipeux est positivement corrélée avec l'indice de masse corporelle, l'insulinémie et la triglycéridémie, sont des médiateurs de l'insulino-résistance liée à l'obésité. Ils inhibent la transmission du signal de l'insuline au niveau de la phosphorylation de l'IRS-1 et de l'activation de la phosphatidylinositol-3 kinase, bloquant ainsi la translocation du Glut-4 et donc le transport du glucose induit par l'insuline.



### **3. Mécanisme d'ordre hémodynamique**

Les adipocytes du tissu adipeux viscéraux peuvent synthétiser l'angiotensinogène et l'inhibiteur de l'activation du plasminogène [76]. L'inhibiteur de l'activation du plasminogène contribue à la fibrinolyse déficiente observée dans le syndrome métabolique, ce qui est susceptible d'accroître le risque cardiovasculaire [44, 139]. L'excès de tissu adipeux peut contribuer également, à stimuler le système rénine angiotensinogène et donc participer à l'élévation de la pression artérielle observée chez les obèses.

Le tissu adipeux est un organe endocrine métaboliquement actif dont les sécrétions sont modifiées en cas d'obésité entraînant une insulino-résistance ainsi que les différentes composantes cliniques du syndrome métabolique qui en découlent.

## **V. ANOMALIES BIOLOGIQUES AU COURS DU SYNDROME METABOLIQUE**

En dehors des critères intégrés dans les définitions du syndrome métabolique, un certain nombre d'autres anomalies biologiques sont souvent associées au syndrome métabolique [111].

L'excès de poids contribue à une élévation des marqueurs de l'inflammation, dont le rôle important dans la progression des maladies cardiovasculaires est connu [126]. L'interleukine 6 est une protéine sécrétée par le tissu adipeux viscéral, dont la production augmente avec l'indice de masse corporelle [105]. De plus, il existe une forte association entre les taux élevés de CRP, le syndrome métabolique et les composants du syndrome métabolique [67].

De même, des anomalies au niveau de l'un des facteurs de l'hémostase, l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1), ont été décrites dans le syndrome métabolique. Chez l'insulino-résistant plus particulièrement, une expression anormalement élevée du

PAI-1 est associée à une réduction de la fibrinolyse et à un risque cardiovasculaire accru[2].

Une autre anomalie est une diminution de l'excrétion rénale d'acide urique chez les sujets obèses qui présentent un syndrome métabolique. Il en résulte une élévation de l'uricémie [147]. Il s'agit d'un marqueur de plus en plus étudié, du fait de son rôle dans le stress oxydant et l'état inflammatoire associés au syndrome métabolique [39].

Enfin, une micro-albuminurie, faible mais pathologique, est fréquemment retrouvée chez les patients présentant un syndrome métabolique [18].

## CHAPITRE II : DIABETE

### I. DEFINITION ET CLASSIFICATION DU DIABETE

#### 1. Définition

Le diabète, précisément le diabète sucré, est une maladie chronique grave qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit[78]. Il est défini selon l'OMS par une glycémie mesurée au hasard  $\geq 2,00$  g/L (11,1mmol/L) en présence de signes cliniques, une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L (7,00 mmol/L) mesurée à deux reprises, une glycémie post prandiale  $\geq 1,8$  g/L (10 mmol/L) ou une glycémie  $\geq 2,00$  g/L (11,1mmol/L) 2 heures après ingestion de 75 g de glucose par voie orale [51].

#### 2. Classification

Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 sont les principaux types de diabète rencontrés[110, 123].

##### 2.1 Diabète de type 1:

Le diabète de type 1 anciennement appelé « diabète juvénile » ou « diabète insulino-dépendant » est une maladie auto-immune au cours de laquelle les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas dont le rôle est de synthétiser l'insuline sont détruites [164]. Il représente 5 à 10 % de tous les cas de diabète.

Les patients atteints de diabète de type 1 montrent un nombre normal de cellules  $\beta$  à la naissance, mais perdent des cellules  $\beta$  par exposition initiale à des facteurs environnementaux (infections, alimentation) qui représentent « l'événement déclencheur » [24]. La destruction d'un petit nombre de cellules  $\beta$  sous l'action de l'événement déclencheur lance un processus auto-immun qui entraîne une réduction de la masse des cellules  $\beta$  [24]. L'hyperglycémie se produit quand plus de 80% des cellules  $\beta$  sont détruits.

## 2.2 Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 représente 90% des diabètes rencontrés dans le monde [110]. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité [62]. Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais aussi chez l'enfant [23]. Le diabète de type 2 peut être révélé par des manifestations fonctionnelles et cliniques traduisant l'hyperglycémie [110]: syndrome polyuro-polydypsique, asthénie. L'amaigrissement est plus occasionnel et généralement moins marqué que lors de la découverte d'un diabète de type 1. Ces symptômes constituent des signes annonciateurs du diabète de type 2. Dans certains cas, les signes de carence insulinaire peuvent être au premier plan, s'accompagnant même d'une cétonurie franche [115]. Cette insulinopénie impose dans tous les cas la mise en route d'une insulinothérapie, mais peut s'avérer transitoire, en particulier si elle est favorisée par un traitement ou une pathologie associée (vasculaire, infectieuse...), permettant une réévaluation de la stratégie thérapeutique à distance de ce facteur de décompensation [115].

## 2.3 Autres types de diabète :

- **Diabète gestationnel** : Il résulte d'un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse quel que soit le traitement et l'évolution dans le post partum [170]. En effet, au cours de la grossesse l'on assiste à la production croissante d'hormones placentaires telles que l'hormone lactogène placentaire et la progestérone, qui diminuent la liaison de l'insuline à son récepteur [171]. D'autres hormones ayant un rôle d'insulinorésistance, voient leur sécrétion stimulée pendant la grossesse. On trouve parmi elles, la leptine, la prolactine et enfin le cortisol (hormone particulièrement diabéto-gène) [167]. Chez certaines femmes, le mécanisme d'adaptation visant à augmenter l'activité pancréatique, par un hyperinsulinisme réactionnel [72], est déficient et l'insulinosécrétion est insuffisante, en particulier en période post-prandiale

[72]. On constate alors chez elles la persistance d'une glycémie anormalement élevée, traduisant le développement d'un diabète gestationnel [171].

- **Diabète de la mucoviscidose** : C'est un diabète insulinooprive, dû à la destruction des îlots de Langerhans par la fibrose kystique du pancréas, aggravée par d'autres perturbations fonctionnelles de la sécrétion d'insuline [133].
- **Diabète MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young) : c'est une maladie héréditaire, de transmission autosomique dominante, due à la modification d'un seul type de gène. Il présente les caractéristiques d'un diabète non insulino dépendant [172].
- **Diabète néonatal** (DNN): c'est une maladie rare mais gravissime de l'empreinte génétique. Il en existe deux formes cliniques principales qui sont le Diabète néonatal transitoire (DNNT) et le diabète néonatal définitif (DNND). Le DNNT consiste en une anomalie de l'ontogénèse de la production d'insuline qui se corrige après la naissance. Le DNND apparaît pendant la période néonatale et persiste ensuite sans aucune phase de rémission [118].

Il faut noter dans tous les cas que, quel que soit le type de diabète, il se résume dans sa physiopathologie, soit à celle du diabète de type 1 ou à celle du diabète de type 2.

## II. PREVALENCE DU DIABETE

À l'échelle mondiale, l'OMS estime que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014, comparé à 108 millions en 1980 [148]. La prévalence mondiale du diabète a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 % à 8,5 % chez la population adulte [148]. Ces chiffres indiquent une augmentation des facteurs de risque associés

tels que le surpoids ou l'obésité [148]. De 2005 à 2015, la prévalence du diabète a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé [148]. Ainsi, la prévalence du diabète en France est estimée à 4,6 % en 2012, et a été actualisée à 5,0% en 2015, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète [66] alors que celle de la Côte d'Ivoire était estimée à 5,19%, selon la fédération internationale du diabète (FID) rapportant les statistiques d'une étude réalisée en 2013 [80].

### III. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

#### 1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposants : l'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type I est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes.
- des facteurs déclenchants : des facteurs environnementaux pourraient être impliqués dans la mise en route du processus auto-immun. Nombreux sont évoqués, aucun n'est absolument prouvé :
  - ✓ infection virale : virus de la rubéole, CMV, virus ourlien, coxsackie
  - ✓ facteurs diététiques : introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né.
  - ✓ facteurs toxiques
- le développement du processus auto-immun : il a pour cible les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas.

La destruction d'un petit nombre de cellules bêta sous l'action de l'événement déclencheur lance un processus auto-immun.

Pendant longtemps le pancréas peut fabriquer assez d'insuline pour que les signes de diabète n'apparaissent pas. Le diabète apparaît en général lorsqu'il reste 10 à 30% des îlots fonctionnels [134].

## 2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux : consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité [81]. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance [27].

Par le terme insulinorésistance, on désigne une réponse biologique à l'insuline diminuée ou défectueuse *in vivo*. Elle est caractéristique du diabète de type 2 et concerne la majorité des tissus cibles tels que le foie, qui va augmenter sa production de glucose, le muscle squelettique et le tissu adipeux [60]. L'insulinorésistance constitue, avec les perturbations de l'insulinosécrétion, l'un des deux piliers du diabète de type 2 [81]. Les mécanismes responsables de la perte progressive de la sensibilité à l'insuline peuvent se situer à différents niveaux du métabolisme insulinique, y compris au niveau du récepteur à l'insuline des cellules cibles. Nous mettrons l'accent sur le mécanisme impliquant les marqueurs de l'inflammation.

En effet l'insuline se fixe sur son récepteur mais cet ensemble ne produit pas d'effet au niveau intracellulaire (inhibition du signal insuline récepteur au niveau intracellulaire). La diminution de la captation du glucose n'est pas secondaire, au niveau des muscles squelettiques, et du tissu adipeux, à une diminution du nombre des transporteurs de glucose mais à un défaut de la translocation de ces transporteurs. En situation basale, le GLUT4 est intracellulaire et ce n'est qu'après stimulation qu'il est transloqué à la membrane basale. Les mécanismes physiologiques responsables de cette translocation sont les suivants [30] :

- La liaison d'une molécule d'insuline à son récepteur révélant l'activité tyrosine kinase du récepteur et conduisant à une autophosphorylation de ce récepteur sur les résidus tyrosine [30].

- L'autophosphorylation, permettant le recrutement à la membrane de protéines substrats dont les IRS (insulin receptor substrat) qui sont à leur tour phosphorylés sur leurs résidus tyrosine [30].
- La phosphorylation de ces protéines entraînant le recrutement et l'activation de molécules impliquées dans la transmission du signal comme en particulier l'enzyme phosphatidyl-inositol-3 kinase [30].
- L'activation de différentes kinases et la phosphorylation de lipides membranaires due à l'activation de la phosphatidyl-inositol-3 kinase permettant la translocation à la membrane plasmique des vésicules intracellulaires portant les transporteurs de glucose insulino-dépendants, les GLUT4 [30].

Il a en effet été mis en évidence que la phosphorylation des IRS sur leurs résidus sérine ou thréonine inhibait leur fonction et intervenait de façon opposée à leur phosphorylation sur les résidus tyrosine, empêchant ainsi la translocation de GLUT4 à la membrane [30].

*In vivo*, dans la cellule, il existe des agents pouvant entraîner une phosphorylation sur les résidus sérine et donc participer à l'insulinorésistance. Ce sont en particulier le tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), l'interleukine 6, l'endothéline, les acides gras non estérifiés... Ces acteurs interviennent par l'intermédiaire de protéines kinases responsables d'une phosphorylation sur sérine [30]. De ce qui précède, il survient une diminution de la captation du glucose par les cellules insulino-dépendantes, une hyperglycémie qui aboutit à un diabète de type 2.

#### IV. CRITERES DE DIAGNOSTIC DU DIABETE SUCRE

Le diagnostic du diabète sucré est établi par un examen clinique et par des tests urinaires et sanguins [25].

##### 1. Diagnostic clinique

L'examen clinique du diabète sucré s'appuie sur des symptômes de diabète caractéristiques ou des signes cardinaux qui sont [51]:



➤ **Le syndrome polyuro-polydipsique**

Il se caractérise par l'augmentation de la quantité d'eau bue par jour et l'augmentation de la quantité d'urines émise par jour [10]. Il est supérieur à 3 Litres/24 Heures, avec nycturie, d'installation brutale ou progressive, il est lié à l'hyperglycémie.

➤ **La polyphagie**

Elle se caractérise par une sensation excessive et insatiable de faim. Elle est moins fréquente, observée surtout au début de la maladie. elle est souvent masquée par la polydipsie [28].

➤ **L'amaigrissement**

Il contraste avec la polyphagie, il est d'intensité variable et traduit un hypercatabolisme lié à une carence en insuline [28].

➤ **L'asthénie**

Elle est d'intensité variable. Elle est physique, psychique et sexuelle [28].

## **2. Diagnostic biologique**

Le dépistage du diabète sucré repose sur certains examens urinaires et sanguins notamment [34]:

➤ **La glycosurie**

C'est la présence anormale de glucose dans les urines. Le glucose apparaît dans les urines lorsque le seuil rénal du glucose est dépassé (supérieur à 1,8 g/L ou 10 mmol/L).

➤ **La glycémie**

C'est la concentration de glucose ou sucre dans le sang. Les valeurs usuelles chez l'adulte à jeun varient de 0,75 (4,2 mmol/L) g/L à 1,10g/L (6,1 mmol/L)

➤ **Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO)**

C'est une épreuve qui sert à confirmer le diagnostic de diabète sucré, de diabète gestationnel, ou d'intolérance au glucose (ITG). Elle consiste dans un premier

temps, à doser la glycémie à jeun afin d'avoir un premier taux de référence puis à faire absorber par voie orale une quantité standardisée de glucose (75 g) afin de pouvoir observer la réaction physiologique de l'organisme à une hyperglycémie provoquée. Une première prise de sang va alors survenir 1 h après l'absorption orale afin d'obtenir une première mesure en condition d'hyperglycémie. Enfin, une seconde ponction veineuse sera effectuée à h+2. Le diagnostic du diabète est confirmé lorsque l'un des trois taux obtenus est supérieur à l'une des valeurs suivantes :

- 0,92 g/L pour la prise de sang à jeun,
- 1,80 g/L pour la prise de sang h+1 après l'ingestion du glucose,
- 1,53 g/L pour la prise de sang h+2 après l'ingestion du glucose.

## **V. PARAMETRES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE**

### **1. Glycémie post prandiale**

La glycémie post prandial correspond à la glycémie 2 heures après un repas. La valeur de la glycémie post prandiale permet d'apprécier l'influence des repas sur le contrôle global de la glycémie [38]. C'est un bon indice général de l'équilibre ou du déséquilibre du diabète, qui aide à adapter les traitements [38]. Une glycémie postprandiale peut aller jusqu'à 1,8 g/L soit 10 mmol/L.

### **2. Hémoglobine glyquée (HbA<sub>1C</sub>)**

L'hémoglobine glyquée est l'hémoglobine liée chimiquement à du sucre [34]. Ce dosage est proportionnel à l'importance de la glycémie et reflète l'équilibre glycémique dans les 6 à 8 semaines précédant le dosage [34, 50]. Le dosage de l'HbA<sub>1C</sub> est recommandé quatre fois par an : il permet d'apprécier le contrôle global de l'équilibre du diabète [50]. Selon l'ADA l'on parle de diabète équilibré lorsque le taux d'hémoglobine glyquée est inférieur à 7 [8].

### 3. Fructosamine

La fructosamine désigne l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le sérum dont l'albumine glyquée représente 80 % [73]. La fructosamine est un témoin du niveau moyen du glucose dans le sang au cours des deux-trois dernières semaines [34]. Sa valeur normale est comprise entre 200 à 290 micromoles/l [73].

Elle est intéressante chez les personnes ayant une anomalie de l'hémoglobine venant fausser le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> [73]. Par contre, certaines maladies concernant les protéines du sang, ainsi que les hyper et hypothyroïdies non traitées, influencent le dosage indépendamment du diabète [73].

## VI. COMPLICATIONS DU DIABETE SUCRE

Au cours du diabète sucre, plusieurs complications peuvent survenir. Il faut noter qu'il existe deux grands groupes de complication : les complications métaboliques ou aiguës et les complications dégénératives ou chroniques.

### 1. Complications métaboliques

#### ➤ Le coma hypoglycémique

L'hypoglycémie est considérée comme le niveau de glycémie à partir duquel apparaît un dysfonctionnement de la physiologie nerveuse. Le coma survient au stade d'hypoglycémie sévère avec une glycémie inférieure à 2 mmol/L.

#### ➤ L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est définie par une triade comprenant une hyperglycémie supérieure à 11 mmol/L, une acidose métabolique à trou anionique augmenté avec un taux de bicarbonate inférieur à 15 mmol/L et une cétonémie. L'acidocétose diabétique se rencontre principalement dans le diabète de type 1 mais parfois aussi dans le type 2.

#### ➤ Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH)

Il se caractérise cliniquement par une élévation majeure de la glycémie au-delà de 33 mmol/L, une élévation de l'osmolarité plasmatique au-delà de 350 mmol/L, l'absence

ou une très faible quantité de corps cétonique avec un pH sanguin souvent supérieur à 7.3 et des bicarbonates supérieurs à 20 mmol/L avec parfois un état comateux associé. La décompensation diabétique hyperosmolaire se voit principalement chez les diabétiques de type 2.

### ➤ **L'acidose lactique**

L'acidose lactique est défini comme l'accumulation dans l'organisme d'acide lactique en situation d'anoxie tissulaire [130]. Elle peut survenir chez un sujet diabétique dans les mêmes circonstances que chez le non diabétique [130]. Mais cette complication au cours du diabète peut être induite par un traitement aux antidiabétiques oraux notamment la metformine chez les diabétiques sous ce traitement [130].

## **2. Complications dégénératives**

Les complications dégénératives du diabète sucré sont la résultante d'un excès prolongé de sucre dans le sang. En effet, cet excès de sucre peut entraîner de façon silencieuse et indolore, une altération de la paroi interne des artères de petit comme de gros calibre et des conséquences nombreuses. Selon le calibre de l'artère concernée ainsi que les organes concernés, l'on distingue la micro-angiopathie de la macro-angiopathie.

### **2.1 La micro-angiopathie**

La micro-angiopathie est définie comme étant toute affection des vaisseaux sanguins de petit calibre. Les organes atteints au cours de la micro-angiopathie sont généralement les yeux pouvant conduire à la cécité, les reins pouvant conduire à une insuffisance rénale, les nerfs pouvant conduire à une perte de la sensibilité des pieds.

### ➤ **Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique est caractérisée par une atteinte ou une lésion des vaisseaux sanguins qui alimentent la rétine. En effet, l'hyperosmolarité causée par

l'hyperglycémie chronique du diabète occasionne une hyperhydratation cellulaire qui fragilise les cellules de la rétine et entraîne leur nécrose. C'est une cause importante de cécité à travers le monde et se classe même en première position pour les personnes de 25 à 74 ans. La plupart des patients ne développent des troubles visuels que lors d'une atteinte avancée après une longue période d'évolution silencieuse.

#### ➤ **Néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est définie par une atteinte du fonctionnement du système rénal et engendre, à plus ou moins long terme, une insuffisance rénale. Elle se caractérise par la présence persistante d'une microalbuminurie associée à une altération de la clairance de la créatinine en présence de diabète [131]. Il est recommandé de débiter le dépistage de la néphropathie diabétique au moment du diagnostic en cas de diabète de type 2.

#### ➤ **Neuropathie diabétique**

La neuropathie diabétique est définie comme étant une altération fonctionnelle et/ou structurelle des nerfs suite à la destruction de la myéline qui les entoure. Cette destruction est provoquée par une hyperglycémie chronique. L'hyperglycémie touche deux types de nerfs : les nerfs sensitifs et les nerfs du système nerveux autonome qui commandent le fonctionnement des viscères. La neuropathie diabétique est une cause importante de morbidité parmi les patients diabétiques. Il n'existe pas de traitement spécifique de la neuropathie diabétique. Un contrôle glycémique optimal est la meilleure prévention.

## **2.2 La macro-angiopathie**

La macro-angiopathie se définit comme étant toute affection des artères de plus gros calibre.

Les atteintes macro-vasculaires, en lien avec le diabète concernent principalement les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs. Toutes ces pathologies sont secondaires au phénomène d'athérosclérose. Il est établi depuis plusieurs décennies que le diabète augmente le

risque de maladie cardiovasculaire [16]. Environ 65% des individus diabétiques de type 2 décèdent d'une cause cardiovasculaire comme un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébrale [116].

#### ➤ **Maladie coronarienne**

La maladie coronarienne ou cardiopathie ischémique est une maladie cardiaque qui résulte d'un rétrécissement des artères du cœur. Ce phénomène altère la circulation sanguine. Le sang n'arrive plus normalement vers le muscle cardiaque, ce qui provoque une angine de poitrine caractérisée par des douleurs au niveau du thorax. Si une des artères est totalement bouchée, survient alors un infarctus du myocarde encore appelé crise cardiaque.

Les patients diabétiques ont une mortalité cardiovasculaire quatre fois plus élevée que la population générale et sont souvent porteurs d'une maladie coronarienne asymptomatique qui est souvent diagnostiquée à un stade avancé.

#### ➤ **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

Un accident vasculaire cérébral, correspond à une lésion du tissu cérébral due à une interruption de la circulation sanguine vers le cerveau qui n'est alors plus alimenté en oxygène. Deux mécanismes peuvent être à l'origine de l'interruption de la circulation sanguine :

- dans 80% des cas, il s'agit d'une sténose dû à l'accumulation de graisses sur la paroi des vaisseaux sanguins (AVC ischémique),
  - dans 20% des cas, l'AVC est la conséquence de la rupture d'un vaisseau sanguin à l'origine un épanchement de sang dans le cerveau entraînant un AVC hémorragique.
- Le diabète confère un risque augmenté de 1.5 à 3 de survenue d'AVC par rapport à la population générale. Ceci est dû principalement au risque augmenté d'athérosclérose des vaisseaux intra et extra-crâniens en raison d'anomalies lipidiques, d'hypertension et d'hyperglycémie présentent chez les diabétiques [93].

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

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est un groupe d'atteintes qui se caractérisent par un rétrécissement ou une occlusion des artères qui entraînent une réduction progressive de l'apport sanguin aux membres inférieurs. L'étude Framingham a montré que le risque relatif de développer une AOMI chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques était de 3.6 et de 8.6 respectivement pour les hommes et les femmes [37]. L'AOMI chez le diabétique est causée par une atteinte principalement des vaisseaux de moyens calibres. Ceci est dû aux altérations métaboliques tel que l'hyperglycémie chronique, la résistance à l'insuline et l'hypercholestérolémie rencontrées dans le diabète et favorisant le développement de l'athérosclérose comme dans les atteintes coronariennes.

## **VII. PRISE EN CHARGE DU DIABETE SUCRE**

La prise en charge du diabète sucré vise dans un premier temps, à améliorer les manifestations cliniques et normaliser la glycémie, puis dans un second temps à prévenir les complications liées à la maladie. Elle prend en compte les mesures hygiéno-diététiques et l'insulinothérapie ou l'administration d'antidiabétiques oraux (ADO ) [25].

### **1. Mesures hygiéno-diététiques**

Ce traitement inclut, le régime alimentaire et l'activité physique [25, 51].

#### **1.1 Régime alimentaire ou prise en charge diététique**

La diététique est souvent considérée comme la pierre angulaire du traitement du diabète [165]. Elle a pour objectif la perte de 5 kg à 10 kg du poids au diagnostic de la maladie en cas de surcharge pondérale. Une perte de poids modéré améliore la glycémie, la sensibilité à l'insuline, la valeur de l'HbA<sub>1c</sub> et le profil de risque cardiovasculaire. Des études ont montré l'amélioration de la glycémie avec une baisse de l'HbA<sub>1c</sub> de l'ordre de 1 à 2 unités avec un régime alimentaire bien suivi [165].

## **1.2 Activité physique**

L'activité physique régulière est un élément essentiel du traitement [165]. La pratique régulière d'une activité physique augmente la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Elle améliore les anomalies de la glycorégulation. Le mécanisme de cette amélioration passe au niveau du muscle strié, par une translocation vers la membrane cytoplasmique des transporteurs GLUT4, une augmentation du débit sanguin et une augmentation de la mise en réserve de glucose sous forme de glycogène par activation du glycogène synthase. En plus de son activité hypoglycémiante intrinsèque, l'activité physique favorise l'amaigrissement et/ou la stabilisation pondérale même chez le sujet âgé [51]. Il est conseillé de pratiquer des exercices physiques réguliers, au moins trois jours par semaine en cumulant 150 minutes d'activités, sans rester plus de deux jours de suite inactifs [79, 165].

## **2. Médicaments**

Les médicaments utilisés dans la prise en charge du diabète sucré peuvent être classés en médicaments administrés par voie orale, les ADO et ceux administrés par voie parentérale.

### **2.1 Les Antidiabétiques Oraux**

Il existe actuellement six classes d'ADO repartis en quatre groupes :

#### **✓ Les médicaments qui améliorent la sensibilité à l'insuline**

##### ***Les biguanides***

Cette classe de médicaments réduit l'hyperglycémie en augmentant la sensibilité périphérique à l'insuline et l'utilisation cellulaire du glucose, ralentissant l'absorption intestinale du glucose et diminuant la production hépatique de glucose [11].



### ***Les glitazones (ou thiazolidinediones)***

Cette famille d'antidiabétiques agit en augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles et des tissus adipeux (graisse) [128]. Elle est utilisée de préférence en association avec d'autres antidiabétiques tels que les sulfamides hypoglycémiants [128].

#### **✓ Les médicaments qui stimulent la production d'insuline**

### ***Les sulfamides hypoglycémiants***

Ils stimulent la production de l'insuline par le pancréas et facilitent l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles [25, 29].

### ***Les glinides***

Les glinides ou méglitinides agissent sur la cellule beta des ilots de Langerhans en fermant les canaux potassiques et ouvrant les canaux calciques [135]. réduisant la glycémie à jeun et surtout la glycémie postprandiale[135].

#### **✓ Les médicaments qui réduisent l'absorption des sucres**

### ***Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (Acarbose)***

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent dans la lumière intestinale en inhibant le dernier stade de la digestion des glucides qui est la dégradation des disaccharides en monosaccharides, réduisant ainsi la glycémie post prandiale [128].

#### **✓ Les médicaments qui favorisent l'élimination des sucres**

Une nouvelle classe de médicaments appelée «inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose type 2» (SGLT2) est apparue dans certains pays. Leur mode d'action est de diminuer la réabsorption du glucose au niveau du rein et de favoriser l'élimination du glucose dans les urines.

## **2.2 Les médicaments par voie injectable**

### ***Les analogues de l'incrétine ou incrétinomimétiques***

Les incrétines ou GLP1 entraînent la libération d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé. Elles inhibent également la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange de l'estomac et diminuent l'absorption du glucose par l'intestin [25].

Deux approches pharmacologiques ont été développées pour agir sur le système des incrétines :

- les agonistes du récepteur au GLP1 (ou analogues au GLP1)
- les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP4), également appelés « gliptines », la DPP4 étant l'enzyme responsable de la dégradation des incrétines.

### ***L'insulinothérapie***

L'insuline peut être utilisée comme thérapie initiale, spécialement en cas d'hyperglycémie marquée [159], temporairement en cas de maladie, de grossesse, de stress, de chirurgie intercurrente [9,165]. L'injection d'insuline exogène s'accompagne d'une baisse de la glycémie par l'augmentation de la captation de glucose par les cellules insulino dépendantes et la diminution de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse[162].

## **CHAPITRE III : RELATION ENTRE INFLAMMATION, SYNDROME METABOLIQUE, DIABETE DE TYPE 2 ET ATHEROSCLEROSE.**

### **I. INFLAMMATION**

#### **1. Définition de l'inflammation**

L'inflammation est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression subie. Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou endogène évoluant à bas bruit comme dans des pathologies auto-immunes, la stéatose, le cancer.

#### **2. Différents types d'inflammation**

Il existe deux types d'inflammation : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique.

##### **2.1 Inflammation aiguë**

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.

##### **2.2 Inflammation chronique**

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois voire plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe

en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;

- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes immunitaires sont prépondérants (ex : hépatite auto-immune).

### **3. Les phases de l'inflammation**

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

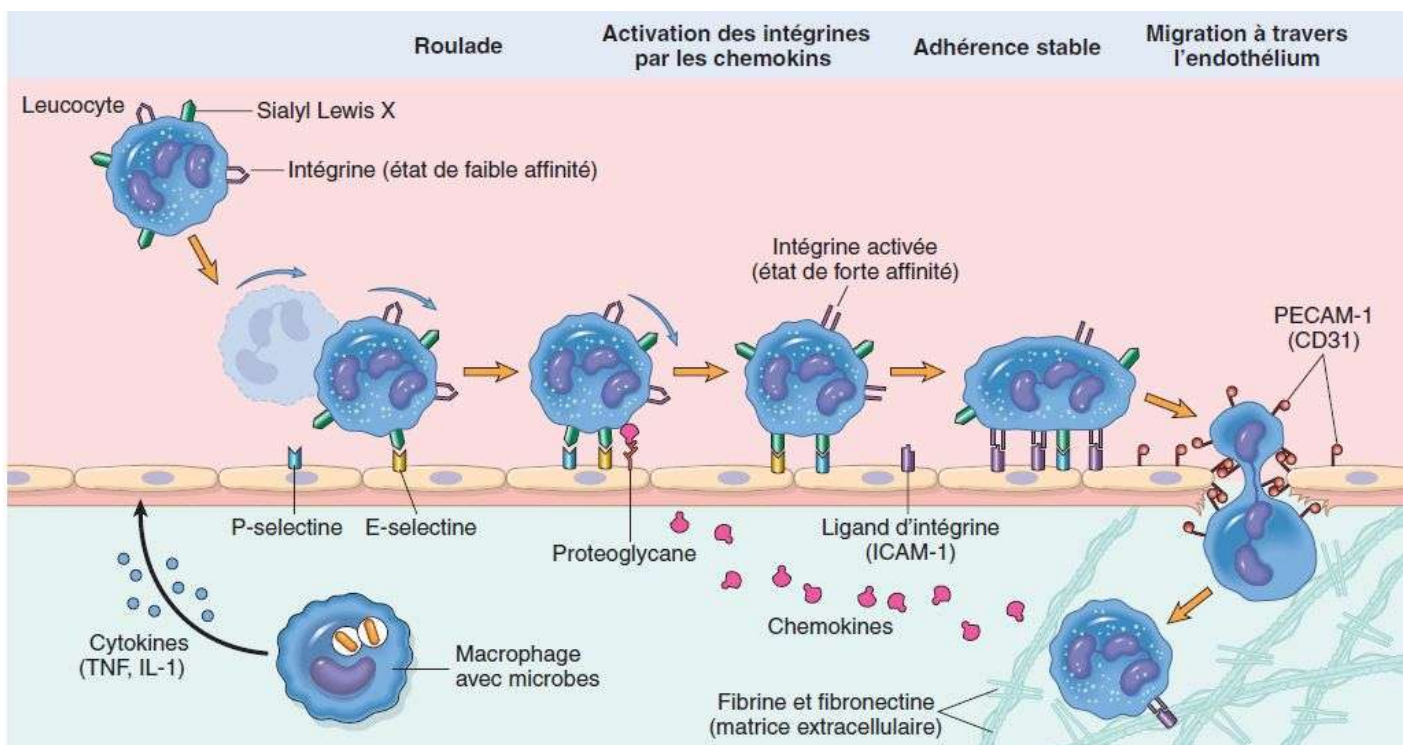
#### **3.1 La réaction vasculo-exsudative**

Elle se traduit cliniquement par les 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 (facteurs de la coagulation, facteurs du complément).



ICAM-1 : intercellular adhesion molecule 1 PECAM-1 : Platelet endothelial cell adhesion molecule 1

Figure 2: **Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles [99].**

### ***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. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). 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.

### ***Diapédèse leucocytaire***

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel comme l'indique la **figure 2**. 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 :

- margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;
- 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 ;
- 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.

### **3.2 La réaction cellulaire**

La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire constitué de cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) ou 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. La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps. Les polynucléaires sont le stigmate morphologique de l'inflammation aiguë mais généralement après quelques jours ou semaines d'évolution, le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononuclées que de polynucléaires. Il s'agit alors de macrophages et de cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes). Ensuite progressivement, sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux. Il est alors également appelé bourgeon charnu. La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre. Dans le tissu de granulation inflammatoire après quelques jours d'évolution les leucocytes mononuclées sont plus nombreux que les polynucléaires, au sein d'une matrice extracellulaire œdémateuse.

### **3.3 La détersion**

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion peut être comparée à 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.

### **3.4 La réparation et cicatrisation**

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (ex : neurones ou cellules musculaires myocardiques) 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.

## **4. Médiateurs de l'inflammation**

### **4.1 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. Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité. Elles sont une centaine et classées suivant l'homologie de structures. Parmi elles on trouve le TNF- $\alpha$ , les interleukines (1 à 35), les chimiokines et les interférons. A présent nous allons décrire quelques cytokines.

#### ***Le TNF-alpha ou TNFa***

C'est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Il est aussi produit par le tissu adipeux mais en faible quantité chez l'homme. Le TNF-alpha a été largement impliqué comme acteur majeur de la physiopathologie de l'insulinorésistance chez le rongeur. Un des principaux mécanismes d'action, par lequel le TNF-alpha entraîne une insulinorésistance, met en jeu la phosphorylation anormale sur des résidus sérine du premier substrat du récepteur de l'insuline ou IRS-1 (insulin receptor substrate-1), ce qui entrave la signalisation insulinique [87].



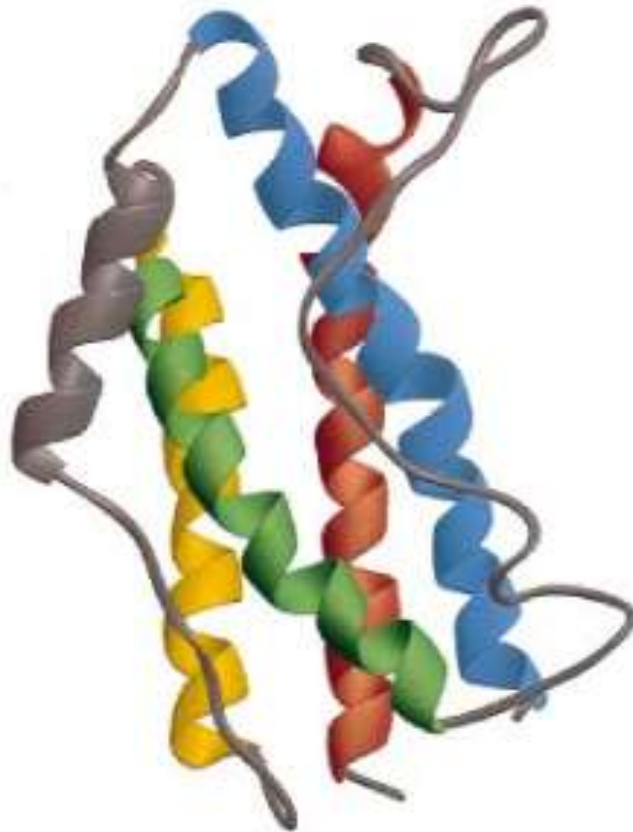
### ***L'interleukine-1***

L'interleukine-1 est l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures produites par les monocytes et les macrophages. De récentes études suggèrent que l'IL-1 pourrait être impliquée dans la résistance à l'insuline. En effet, dans une étude cas/contrôle, les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1 détectables et d'IL-6 élevés présentaient un risque accru de développer un diabète de type 2 par comparaison aux individus avec un taux d'IL-1 non détectable. Aussi, l'IL-1, sécrétée par les macrophages présents dans le tissu adipeux, peut agir en synergie avec le TNF $\alpha$  et l'IL-6 pour altérer le métabolisme des adipocytes, ce qui est un facteur important dans le développement de la résistance à l'insuline. Des études récentes ont montré que l'IL-1 agissait en modifiant la signalisation insulinique dans des adipocytes humains et murins (lignée pré-adipocytaire) induisant une insulino-résistance, via la phosphorylation sur résidus sérine d'IRS-1 [87]. De plus, l'IL-1 agirait en synergie avec l'IL-6 pour inhiber la phosphorylation de la protéine kinase K en réponse à l'action de l'insuline.

### ***L'interleukine-6***

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine multifonctionnelle identifiée à l'origine comme une protéine capable de stimuler la production des anticorps par les plasmocytes et la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes.

Concernant sa structure, l'IL-6 est repliée dans l'espace selon une conformation caractéristique dont la stabilité repose sur la présence de deux ponts disulfures formés entre des résidus cystéine. Le corps principal de la protéine est caractérisé par quatre hélices alpha, composées de 21 à 27 acides aminés, interconnectées par des structures en forme de boucles. Les deux premières hélices sont disposées de façon parallèle l'une par rapport à l'autre et antiparallèle par rapport aux deux autres. La chaîne polypeptidique comporte également une cinquième petite hélice de 11 résidus (**figure3**)[88].



**Figure 3 : Cristallisation de l'Interleukine-6. La cristallisation de l'Il-6 a montré une organisation en quatre hélices  $\alpha$  longues : A (rouge), B (vert), C (jaune), D (bleu) et une boucle E (gris) les reliant [88].**

L'interleukine-6 est une cytokine produite par de nombreuses cellules (lymphocytes T, lymphocytes B, cellules Natural Killer, certaines cellules tumorales, fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes), et également par la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux composé notamment par les macrophages. Elle peut agir localement ou être acheminée par la circulation sanguine vers ses organes cibles où elle exercera son action via son récepteur.

Il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux, surtout viscéral, est augmentée en cas d'obésité. Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de CRP.

L'IL-6 est une cytokine impliquée avec l'IL-1 bêta et le facteur de nécrose tumorale dans la phase aiguë de l'inflammation. L'IL-6 est une cytokine clé dans la régulation de l'inflammation aiguë et chronique et joue un rôle de messenger entre les cellules impliquées dans ce processus.

L'intérêt du dosage de l'interleukine 6 réside dans le fait qu'il s'agit d'une molécule pléiotrope de réponse rapide et donc capable d'être utilisée comme moyen de diagnostic rapide. En effet, sans en être directement la cause, l'IL-6 semble être impliquée dans le développement de plusieurs pathologies comme le diabète, l'athérosclérose, le myélome multiple, la glomérulonéphrite mésangiale proliférative, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer.

L'IL-6 est un marqueur très précoce de l'inflammation. Son taux s'élève 1-2h après le début de l'inflammation mais se normalise en 24h maximum. C'est un marqueur fugace, toutefois le couple CRP-IL6 constitue un marqueur plus sensible de l'inflammation.

#### **4.2 Protéines de l'inflammation**

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, sont un groupe hétérogène de protéines plasmatiques importantes pour la défense innée contre les agents pathogènes notamment les bactéries. Elles limitent les dommages tissulaires provoqués par

l'infection, le traumatisme, la malignité et les autres maladies. Elles sont principalement produites par le foie.

### ***La protéine C réactive***

La protéine C-réactive a été découverte par TILLET et FRANCIS en 1930[163] et nommée de cette façon pour sa capacité à précipiter le polysaccharide-C de *Streptococcus pneumoniae*. Elle a été la première protéine de phase aiguë à être décrite comme étant un marqueur d'inflammation. Son taux commence à s'élever 6-8h après le début de l'inflammation puis atteint rapidement un pic entre 24-48h. La CRP est le marqueur biologique de l'inflammation le plus largement utilisé.

La CRP est produite principalement par le foie lors de la réponse aiguë non spécifique à la plupart des formes d'inflammation, d'infection et de dommages tissulaire, mais elle est aussi produite par les lymphocytes T. sa production est notamment sous le contrôle transcriptionnel de l'interleukine-6 (IL-6).

La valeur normale de la CRP est inférieure à 6 mg/L. celle de la CRP-hs est inférieure à 3 mg/L.

Il existe des faux négatifs en cas de dosage trop précoces et des faux positifs dans certaines situations comme la grossesse et la prise d'oestrogènes.

## **II. INFLAMMATION, SYNDROME METABOLIQUE, DIABETE DE TYPE 2**

Selon plusieurs études, l'obésité est définie comme étant le socle de la survenue du syndrome métabolique [12]. Cela s'explique d'une part par les anomalies lipidiques et glucidiques engendrées par l'obésité abdominale et d'autre part par les cytokines pro-inflammatoires dont la synthèse croît avec l'obésité.

Plusieurs auteurs ont mis en évidence une corrélation significative entre l'existence de marqueur de l'inflammation, le phénomène d'insulinorésistance et la survenue du diabète de type 2 [15, 61, 104, 108]. Fort de ce constat, l'on peut dire qu'il existe un

lien entre l'inflammation, le syndrome métabolique et le diabète de type 2. En effet, des études ont montrés que la présence d'un syndrome métabolique multiplie par environ 5 le risque de survenue de diabète de type 2 [168].

### III. INFLAMMATION ET ATHEROSCLEROSE

#### 1. Physiopathologie de l'athérosclérose

Les cytokines sont des orchestratrices clés de l'inflammation dans l'athérosclérose. En outre, elles peuvent aider à favoriser le développement de la plaque athérosclérotique ou atténuer la formation de la plaque. Les cytokines sont capables d'influencer tous les stades du développement de l'athérosclérose allant du recrutement initial de monocytes circulants et d'autres cellules immunitaires de la circulation sanguine jusqu'à la formation et la stabilité matricielles de la plaque [117].

L'étape initiale de l'athérogenèse correspond à une dysfonction endothéliale induite par des forces hémodynamiques anormales, des substances vaso-actives, des médiateurs issus de cellules sanguines ou liés aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques dont certains marqueurs de l'inflammation [69]. A la suite d'une dysfonction endothéliale, des processus inflammatoires impliquant les lipoprotéines et quatre types cellulaires dont les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes procèdent à la genèse de la plaque d'athérosclérose selon la séquence d'événements suivants [69]:

- Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artérielle :

La première étape de la formation de la plaque est l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL cholestérol) dans l'intima. Trois lipoprotéines majeures sont le plus souvent observées dans les lésions et sont considérées comme athérogènes lorsqu'elles sont présentes en excès dans le plasma : LDL,  $\beta$ -VLDL et la lipoprotéine a ou Lp (a) [74]. Parallèlement, l'hypertension artérielle, un diabète ou l'élévation de la CRP ont tendance à accroître la perméabilité endothéliale [69]. Une fois déposées dans l'intima, ces lipoprotéines sont sujettes à des modifications chimiques oxydatives à l'origine de

réactions secondaires notamment pro-inflammatoires [58], l'inflammation créée déclenche une réponse immunitaire dans les cellules endothéliales proches. Les cellules endothéliales activées commencent à libérer une variété de cytokines et de chimiokines.

- Infiltration de monocytes et formation de cellules spumeuses

Dans le développement de l'athérosclérose, les chimiokines jouent un rôle important dans le recrutement de monocytes circulants et d'autres cellules immunitaires sur le site de rétention de LDL oxydée. Ces chimiokines interagissent avec les protéoglycans et les P-sélectines à la surface des cellules endothéliales, ce qui leur permet de se lier à leurs récepteurs correspondants sur les monocytes circulants [36]. L'activation à la surface endothéliale des molécules d'adhésion telles que la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire et la molécule d'adhésion intercellulaire dépendant au début de la présence de LDL oxydé dans l'intima, puis secondairement entretenu par les cytokines inflammatoires, exprimées par les cellules de la plaque se lient également à leurs récepteurs sur les monocytes, créant une interaction ferme entre les monocytes, la couche endothéliale et les molécules d'adhésion cellulaire [36, 40]. Les monocytes circulants adhèrent à la surface de l'endothélium, la traversent et se transforment en macrophages [176]. Certains macrophages se transforment en cellules spumeuses en phagocytant les LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs "scavengers" [69, 176]. A côté des macrophages et des cellules spumeuses, des lymphocytes T activés sont aussi présents et interagissent avec eux, participant aussi à la progression du processus via la production de diverses cytokines [101].

- progression de la plaque

L'infiltration de la paroi artérielle par des macrophages induit une réaction inflammatoire chronique jouant un rôle fondamental dans la croissance de la plaque [69]. Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activité endothéliale favorisant ainsi l'adhésion de nouveaux monocytes et leur passage entre les jonctions endothéliales [69].

Les lipides, d'abord essentiellement intracellulaires vont devenir extracellulaires et se regrouper afin de former un amas appelé le cœur lipidique [69]. La plaque artérioscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape de fibres musculaires isolant le centre lipidique de la lumière artérielle [69]. La chape fibreuse est constituée à partir des cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extracellulaire [69]. Les cellules musculaires lisses présentes proviennent de la média [69]. La périphérie de la lésion est la plus riche en cellules spumeuses et en lymphocytes T [69].

- rupture de la plaque

Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , interleukine 1, interleukine 6.) vont induire l'expression par les cellules de la plaque de métallo-protéinases douées d'activité de dégradation de la matrice extracellulaire; les enzymes protéolytiques peuvent donc favoriser la fragilisation, l'érosion, l'ulcération et la rupture de la plaque [174]. Pour finalement mettre en contact le sang avec des éléments thrombogènes du centre lipidique [95]. La rupture de la plaque est le point de départ de l'évolution thrombotique dont l'importance est variable et peut évoluer vers un accident vasculaire [69].

## **2. Marqueurs biologiques de risque cardiovasculaire**

Un marqueur biologique ou biomarqueur est un composé biochimique dont les teneurs chez un ensemble homogène de malade, sont statistiquement très éloignées de celles d'un ensemble de sujets sains donnant un caractère discriminant à sa mesure [54]. En effet, il permet de détecter certaines maladies.

### **2.1 Marqueurs lipidiques**

L'excès de masse grasse intra abdominale détermine un profil lipidique plasmatique athérogène caractéristique qui fait des lipides, les marqueurs de référence du risque cardiovasculaire. En effet, l'excès de tissus adipeux viscéral est à l'origine d'une élévation des triglycérides, une baisse de la concentration de cholestérol HDL, une augmentation du pourcentage des LDL petite et dense [125]. L'augmentation des

triglycérides plasmatique résulte de plusieurs mécanismes physiopathologiques à savoir la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase qui conduit à une accumulation de lipoprotéine riche en triglycéride et en Apo B, l'augmentation de flux portale d'acide gras libres stimulant la synthèse hépatique des triglycérides et celles des VLDL.

La formation de LDL petites et denses est la conséquence du remodelage des lipoprotéines induite par l'hypertriglycémie. Les LDL petites et denses, mal ou non reconnues par les récepteurs de Brown et Goldstein, stagnent dans la circulation et sont alors sujettes aux phénomènes d'oxydation. Epurées par les récepteurs éboueurs des macrophages, elles contribuent alors significativement à la stimulation générale du processus d'athérogenèse, phénomène amplifié par la diminution des HDL plasmatiques qui normalement inhibent l'oxydation des LDL et l'expression des molécules d'adhésions à l'endothélium des monocytes tout en promouvant le transport inverse du cholestérol [125].

## **2.2 Les marqueurs non lipidiques**

### **➤ Les marqueurs inflammatoires**

L'inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse de l'athérosclérose [145], ce qui explique le grand intérêt porté à ses marqueurs.

#### ***Protéine C-réactive***

La CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, elle est produite par le foie et le principal stimulus de sa synthèse est l'IL6. Des études ont bien montré que l'augmentation de la concentration sérique de la CRP-hs, mesurée en dehors de tout épisode inflammatoire aigu ou infectieux, est associée à une augmentation significative du risque d'évènement cardiovasculaire. Des concentrations faiblement élevées de CRP-hs représentent un marqueur de risque cardiovasculaire significatif et indépendant [141]. Ainsi, toute valeur de CRP-hs au-delà de 1 mg/L est considérée comme associée à une augmentation modérée du risque, ce risque étant élevé au-delà de 3 mg/L [144]. Par contre, sachant que toute infection élève la CRP, les valeurs



supérieures à 10 mg/L ne peuvent pas être utilisées pour estimer le risque cardiovasculaire [144].

Les résultats des concentrations de CRP-hs sont interprétés comme suit[141] :

CRP-hs < 1mg/l = Risque faible.

1mg/l < CRP-hs < 3 mg/l = Risque modéré.

3 mg/l < CRP-hs < 10mg/l = Risque significatif.

CRP-hs > 10mg/l = Autre cause d'inflammation.

### ***L'interleukine 6***

L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire. Selon plusieurs études [39, 85, 117], des niveaux supérieurs d'interleukine 6 étaient associés à un risque de décès par maladies cardiovasculaires. Pour certaines études le risque relatif a été observé pour le quartile le plus élevé ( $\geq 3,19$  pg / mL) [85] par rapport au quartile inférieur de 1,9. Pour d'autres Les concentrations médianes d'IL-6 à la base étaient significativement plus élevées chez les hommes qui ont eu un infarctus du myocarde plus tard que chez ceux qui n'en ont pas (1,81 contre 1,46 pg / mL) [143]. Les valeurs normales d'IL6 varient entre 1 et 5 pg/ml [92, 151].

### ***Fibrinogène***

Le fibrinogène est une protéine de la phase tardive de l'inflammation c'est aussi le facteur 1 de la coagulation. Dans plusieurs études prospectives le fibrinogène a été identifié comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant [97]. A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus établissant la valeur seuil du fibrinogène. Néanmoins, c'est à 3,5 g/l que la plupart des études ont fixé la limite à partir de laquelle le risque cardiovasculaire s'accroît [144].

### ***Adiponectine***

L'adiponectine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux intervenant dans la régulation métabolique du glucose et des lipides. L'adiponectine est un nouveau marqueur qui possède une activité anti-athérogénique. Celle-ci est produite uniquement dans le tissu adipeux blanc. Elle est inversement corrélée à la résistance à l'insuline ainsi qu'à la dysfonction endothéliale [154]. De faibles concentrations plasmatiques d'adiponectine sont associées d'une part à une expression réduite de monoxyde d'azote et d'autre part, à une expression augmentée d'angiotensine II. L'ensemble de ces caractéristiques pourrait conférer à cette molécule adipocytaire, un rôle prometteur pour la prédiction du risque cardiovasculaire [144]. Cependant, vu que les taux sanguins d'adiponectine sont corrélés aux concentrations d'HDL-cholestérol, la détermination de ce marqueur ne permet que de potentialiser très modestement les facteurs de référence traditionnels [144].

#### **➤ Les autres marqueurs**

### ***L'homocystéine***

L'homocystéine est une variété d'acide aminé qui provient de l'alimentation et qui est non protéinogène. Un excès d'homocystéine dans le sang est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. L'hyperhomocystéinémie est généralement due à une consommation régulière d'alcool et/ou à une alimentation trop pauvre en vitamines B. Les valeurs limites recommandées pour l'homocystéine varient de 10 à 16  $\mu\text{mol/l}$  [144].

### ***Les vitamines B6, B9 et B 12***

La vitamine B9 seul ou en combinaison avec les vitamines B6 et B12 abaisse le taux d'homocystéine [22, 112]. Et ce groupe de vitamine pourrait être considéré comme facteur protecteur de risque cardiovasculaire.

### ***Les d-dimères***

Les d-dimères représentent un marqueur de l'activation de la coagulation et de la formation de fibrine. Une élévation des d-dimères a été associée à une augmentation

du risque cardiovasculaire chez les patients coronariens. Toutefois, les données concernant la signification de ce marqueur dans la population générale font encore défaut [179]. De plus, manquent aussi des informations à propos du bénéfice éventuel d'interventions thérapeutiques chez les patients ayant des taux élevés de d-dimères.

## **Deuxième Partie : Etude expérimentale**

## **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

### **I. MATERIEL**

#### **1. Cadre et type d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique encadrée par le département de Biochimie et de Biologie Moléculaire de l'Unité de Formation et de Recherche Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire. L'étude s'est déroulée dans plusieurs centres. D'une part, pour le recueil des échantillons, nous avons eu recours au service d'endocrinologie-diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon qui est un centre de prise en charge des sujets diabétiques et au Centre National de Transfusion Sanguine pour le recrutement des sujets témoins.

D'autre part, pour nos analyses nous avons bénéficié de la plateforme de certains laboratoires de référence tels que l'Institut Pasteur de Cote d'Ivoire et le laboratoire de recherche de biochimie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny.

Le recueil des données sociodémographique, clinique et anthropométrique s'est fait au moyen d'une fiche d'enquête (voir annexes) rédigée.

#### **2. Population étudiée**

##### **2.1 Sujets témoins**

Des sujets apparemment sains ont été recrutés parmi les donneurs réguliers de sang au CNTS. Ce groupe comportait autant de femme que d'homme. Ce recrutement avait pour objectif, d'inclure les sujets ne présentant pas de perturbation du bilan lipidique. Ainsi l'HTA, le diabète, les dyslipidémies, les antécédents d'évènements cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, les hémoglobinopathies, la prise de contraceptifs, l'alcool, le tabac, la grossesse, les pathologies inflammatoires ont constitué les critères de non inclusion. La sélection des donneurs de sang visait aussi à exclure les sujets porteurs d'infection chronique tels que l'hépatite B, l'hépatite C, le SIDA.

## **2.2 Sujets diabétiques**

L'étude a porté sur les sujets diabétiques de type 2 recrutés au service d'endocrinologie-diabétologie du CHU de Yopougon. Ce recrutement avait pour objectif d'inclure les sujets souffrant de diabète de type 2 suivis en ambulatoire depuis au moins 5 ans ainsi que les sujets diabétiques sous régime alimentaire adapté et/ou sous traitement médicamenteux incluant antidiabétiques oraux et insulines. L'existence d'une infection connue était un critère de non inclusion.

Dans notre population d'étude, ont été exclus les sujets dont la concentration sérique de CRP était supérieure à 10 mg/L signalant ainsi une affection inflammatoire aiguë.

## **II. METHODES**

### **1. Recueil des échantillons**

Les prélèvements sanguins ont été effectués au pli du coude chez les sujets diabétiques et les sujets témoins à jeun depuis au moins 12 heures. Le sang veineux a été recueilli d'une part dans un tube sec à bouchon rouge type GMT pour le dosage des lipides, de la protéine C réactive et de l'interleukine 6. D'autre part, le sang a été recueilli dans un tube contenant de l'EDTA et dans un tube contenant du fluorure de sodium destiné respectivement au dosage de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie. Les prélèvements ont été centrifugés à 3500 tours par minute pendant cinq minutes dans une centrifugeuse non réfrigérée (Jouan centrifuge B4i). Le sérum obtenu a été repartitionné en aliquotes de 1ml et conservé à -20°C pour un dosage ultérieur.

### **2. Méthode d'échantillonnage et taille de l'échantillon**

Il s'agissait d'un échantillonnage aléatoire simple. La taille de l'échantillon est calculée selon la formule suivante :

$$n = t^2 * p * (1-p) / m^2$$

Avec

n = taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs pour un événement et un niveau de risque

t = niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95% sera 1,96)

p = probabilité de réalisation de l'événement, le diabète (proportion de la population étudiée, estimée à partir d'études antérieures)

m = marge d'erreur (généralement fixée à 5%)

$$n = 1,96^2 * 0,0519 * (1-0,0519) / 0,05^2$$

$$n = 75,61$$

$$n = 76$$

### 3. Paramètres déterminés

Le dosage des échantillons a été fait à l'aide d'un analyseur multiparamétrique, l'automate COBAS INTEGRA C311 PLUS (Roche®) à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et la chaîne Elisa du laboratoire de recherche de Biochimie de l'unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques de Côte d'Ivoire. Les paramètres biochimiques qui ont été dosés sont les suivants : la glycémie, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, les triglycérides, la CRP, la CRP-hs et l'interleukine 6.

### 4. Méthodes de dosage

**Dosage de la glycémie** : Méthode colorimétrique enzymatique à l'hexokinase[166].

#### ▪ Principe

L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP pour former le glucose-6-phosphate et de l'ATP. Une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP<sup>+</sup> pour former du NADPH. La concentration de NADPH formée est directement proportionnelle à la concentration de glucose. On mesure l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

**Hémoglobine glyquée (HbA<sub>1</sub>C) :** méthode turbidimétrique [20].

▪ **Principe**

Sur les analyseurs cobas intégra, l'Hb totale est dosée dans l'hémolysât par une méthode colorimétrique exempte de cyanure basée sur la formation de chromophore vert-brunâtre dans une solution détergente alcaline. L'intensité de la lumière est proportionnelle à la concentration en Hb dans l'échantillon et elle est déterminée par la mesure de l'absorbance à 552nm. HbA<sub>1</sub>C est dosée sur les analyseurs cobas integra à l'aide d'Ac monoclonal fixé aux particules de latex. Les Ac se lient à la partie β-N-Terminale de l' HbA<sub>1</sub>C. Les Ac libres restants sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la structure β-N-Terminale de l' HbA<sub>1</sub>C. La variation de turbidimétrie est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéine liée et est mesurée par méthode turbidimétrie à 552nm. Le résultat final est exprimé en % d' HbA<sub>1</sub>C et calculé à partir du ratio HbA<sub>1</sub>C /Hb à l'aide de l'équation de conversion établissant le rapport avec la méthode PLC de référence.

$$\text{HbA}_1\text{C} (\%) = (\text{HbA}_1\text{C} / \text{Hb}) * 175,8 + 1,73$$

**Cholestérolémie totale :** Méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [9,3].

▪ **Principe**

La cholestérol-estérase hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. La cholestérol-oxydase catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4-one-3 et en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif de phénol et de la 4-amino-antipyrine pour former un dérivé coloré, la quinoneimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 505 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol total dans l'échantillon.

**Cholestérolémie HDL :** Méthode colorimétrique enzymatique directe selon le procédé décrit par Kyowa [160].



### ▪ Principe

La méthode colorimétrique directe est basée sur l'absorption des poly-anions synthétiques à la surface des lipoprotéines. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons sont transformés en une forme résistante au détergent, tandis que les HDL ne le sont pas. L'action combinée de poly-anions et de détergents solubilise le cholestérol des HDL mais pas celui des LDL, des VLDL et des chylomicrons. Le cholestérol des HDL solubilisé est oxydé par action enzymatique séquentielle de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine et la 4-aminoantipyrine en présence de peroxydase pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 500 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol HDL dans l'échantillon.

**Cholestérolémie LDL** : Méthode colorimétrique enzymatique directe selon le procédé décrit par Kyowa [160].

### ▪ Principe

Les HDL, les VLDL et les chylomicrons sont hydrolysés de façon spécifique par un détergent<sup>1</sup>. Le cholestérol libéré contenu dans ces lipoprotéines réagit immédiatement à l'action enzymatique de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase pour former un peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est consommé par une peroxydase en présence de 4-aminoantipyrine pour former un produit non coloré. Lors de cette première étape, les particules de LDL demeurent intactes. La réaction du cholestérol LDL est amorcée par l'addition d'un autre détergent<sup>2</sup> ainsi qu'un coupleur, le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine. Le second détergent libère le cholestérol des particules de LDL qui sont soumises à la réaction enzymatique en présence de coupleur pour former un dérivé coloré. L'absorbance est mesurée à 546 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol-LDL dans l'échantillon.

**Triglycéridémie** : Méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [3].

### ▪ Principe

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par le glycérol kinase. L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par le glycérol-phosphate-oxydase pour former du dihydroxy-acétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4 amino-phenazone pour former un colorant quinonemine rouge qui est mesuré à 505 nm. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de triglycéride dans l'échantillon.

**Protéine C Réactive ultrasensible** : dosage immunoturbidimétrique avec particules de latex sensibilisés par les Ac spécifiques [56].

- **Principe**

Lorsqu'un échantillon est mélangé avec les réactifs R1 (tampon) et R2 (anticorps), la CRP de l'échantillon se combine de façon spécifique avec les anticorps anti-CRP humaine pour former un agrégat insoluble qui provoque une augmentation de la turbidité. Le degré de turbidité est mesuré par méthode turbidimétrique à 340 nm; il est proportionnel à la quantité de CRP présente dans l'échantillon.

**Interleukine 6** : méthode immunoenzymatique ELISA sandwich [70].

- **Principe**

Ce dosage utilise la technique quantitative d'immunodosage enzymatique en sandwich. Un anticorps monoclonal spécifique de l'IL-6 humaine a été pré-revêtu sur une microplaque. L'IL-6 présente dans l'échantillon ou l'étalon se lie aux anticorps adsorbés dans les puits, un anticorps monoclonal anti-IL-6 conjugué à de la biotine est ajouté et se lie à l'IL-6 capturée par le premier anticorps. Après incubation, le conjugué non lié est retiré au cours d'une étape de lavage. De la Streptavidine-HRP est ajoutée et se lie au conjugué de biotine anti-IL-6. Après incubation, la streptavidine-HRP non

fixée est éliminée au cours d'une étape de lavage, et la solution substrat réactive à la HRP est ajoutée aux puits. Un produit coloré est formé en proportion à la quantité d'IL-6 présente dans l'échantillon. La réaction est arrêtée par addition d'acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm.

#### ▪ **Présentation du KIT**

Pour notre étude, nous avons utilisé le kit Elisa d'interleukine-6 humain de 96 puits fournis par le fabricant Rockford.

Le kit était composé :

- D'une plaque de 96 puits contenant des anticorps anti IL6 humain
- De 2 flacons de standard recombinant IL-6 humaine
- De 25mL de diluant du standard, contenant 0,1% d'azide de sodium
- De 8mL de réactif d'anticorps conjugué à la biotine, contenant 0,1% d'azoture de sodium
- De 50 ml de solution de lavage 30 fois concentrée
- De 75µL de solution concentrée de Streptavidine-HRP
- De 14mL de tampon de dilution de la Streptavidine-HRP
- De 13mL de TMB Substrat
- De 13mL de solution d'arrêt, contenant 0,16 M d'acide sulfurique
- De 6 Couvercles de plaque adhésive

#### ▪ **Description du mode opératoire**

##### ➤ **Etape pré-analytique**

Les réactifs ainsi que les échantillons ont été sortis du congélateur et laissé décongelés à la température ambiante. Par la suite, les solutions devant servir à l'analyse ont été préparées. Il s'agissait de la solution de lavage, la streptavidine-HRP et des étalons.

- Préparation de la solution de lavage

Un contenant en plastique de deux litres a été étiqueté "solution de lavage" puis nous y avons transvasé 30 ml de tampon de lavage auquel nous avons ajouté 870 ml d'eau ultra-pure. Nous avons finalement homogénéisé le mélange.

– Préparation de la solution de streptavidine-HRP

La solution de streptavidine-HRP a été préparée juste avant son utilisation. le concentré Streptavidine-HRP a été brièvement Centrifuger pour forcer le contenu entier du flacon vers le bas puis dans un tube en plastique de 15 ml nous avons ajouté 30µL de Streptavidine-HRP concentré à 12mL de Streptavidine-HRP Dilution et réalisé un mélange doux.

– Préparation des étalons

Six tubes ont été Étiquetés S5, S4, S3, S2, S1, S0 un pour chaque point de la courbe standard respectivement 400, 160, 64, 25.6, 10.24 et 0pg / mL, puis une dilution au 1 / 2.5 en série a été préparé comme suit :

Nous avons pipeté 240µL de diluant pour standard dans chaque tube puis pipeté 160µL de la norme reconstituée à l'eau ultra-pure dans le premier tube S5 et mélangé. Ensuite nous avons pipeté 160µL de cette dilution dans le tube S4 et mélanger. Nous avons répété les dilutions en série (en utilisant 160 µL) trois fois de plus pour compléter les points de la courbe standard. Enfin nous avons obtenus les concentrations, 400pg / mL, 160pg / mL, 64pg / mL, 25.6pg / mL, 10.24pg / mL et 0pg / mL, qui constitueront les points de la courbe standard.

➤ **Etape analytique**

Après la préparation des réactifs et étalons nous avons ajouté 50µL de Réactif d'anticorps à chacun puit, puis 50µL d'étalons ou échantillons à chaque puits. Les puits pour les étalons ont été dupliqué afin d'apprécier la précision de l'analyse et avoir des résultats juste à partir de la courbe d'étalonnage. La plaque a été couverte et incubé à température ambiante (20-25 ° C) pendant 2 heures pour permettre la faisabilité de la réaction anticorps antigène. Après incubation, la plaque a été lavée trois fois afin de ne laisser dans les puits que les molécules d'IL6 pris en sandwich par les anticorps anti

IL6. Au complexe formé dans chaque puit, nous avons ajouté 100µL de Solution de Streptavidine-HRP préparé. Nous avons recouvert la plaque et l'avons incubée à température ambiante pendant 30 minutes afin de permettre au conjugué enzymatique de la streptavidine de se fixer à l'anticorps anti IL6 biotinilé étape indispensable à la réalisation de la réaction. Nous avons au terme de la période d'incubation lavé la Plaque trois fois afin d'éliminer le surplus de solution de streptavidine-HRP non fixé. Au complexe formé, nous avons ajouté 100µL de TMB Substrat à chaque puits, incubé la plaque dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes pour permettre au substrat d'agir avec le conjugué enzymatique et favoriser la réaction. Nous avons par la suite arrêté la réaction en ajoutant 100µL de solution d'arrêt à chacun puit. Enfin, nous avons mesuré l'absorbance de chaque puit sur un lecteur de plaques à 450 nm.

#### ➤ Etape post analytique

Nous avons utilisé la courbe standard obtenue grâce à la gamme étalon pour déterminer la quantité d'IL-6 humaine dans un échantillon inconnu. La courbe standard a été générée en traçant l'absorbance moyenne obtenue pour chaque norme sur l'axe des ordonnées (Y) par rapport à la concentration d'échantillon correspondante (pg / mL) sur l'axe des abscisses (X).

La quantité d'IL6 dans chaque échantillon a été déterminée en interpolant de la valeur d'absorbance (axes-Y) la concentration d'IL-6 humaine (axe-X) à partir de la courbe standard (**Figure 4**).

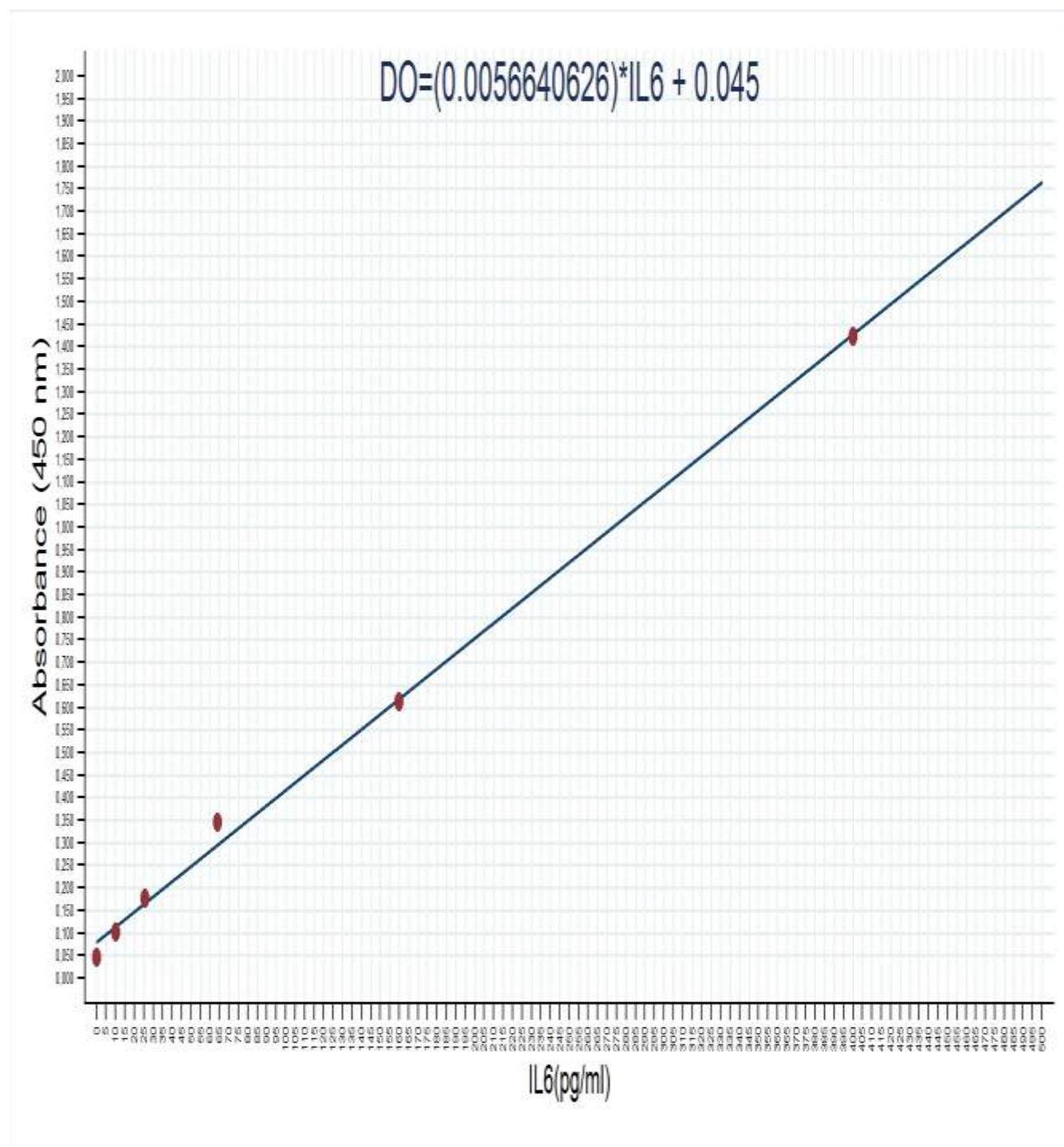


Figure 4 : Courbe d'étalonnage de l'IL6.

## 5. Définitions et valeurs de référence utilisées pour les résultats

### ➤ Syndrome métabolique

Nous avons retenu pour cette étude, la définition du NCEP-ATP III selon laquelle au moins trois des cinq critères suivants doivent être retrouvés pour poser le diagnostic de syndrome métabolique(SM)[91] :

- l'obésité abdominale (tour de taille : homme >102 cm - femme >88 cm);
- la pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg;
- la glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/L
- Triglycérides  $\geq 1,50$  g/L et
- HDL-cholestérol : homme <0,40g/L femme < 0,50g/L).

### ➤ Indice de masse corporelle (IMC)

Les sujets étudiés ont été catégorisés selon leur indice de masse corporelle (IMC) suivant la classification de l'OMS[158, 178] :

Sujet maigre	:	$IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
Sujet normal	:	$18,5 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$
Sujet en surpoids:		$25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$
Sujet obèse	:	$IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

### ➤ Equilibre du diabète

L'équilibre du diabète a été défini chez les sujets diabétiques ayant un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) inférieur à 7%[63].

### ➤ Paramètres biologiques

Pour l'interprétation des données biologiques, nous avons pour les paramètres lipidiques et inflammatoires utilisé les valeurs de référence établies respectivement par Yapo et al[181], Ridker et al 1999[141], Hunter et Jones 2015[92], Schmidt-Arras et Rose-John 2016[151]:

Le cholestérol total : 1,06-2,50 g/L.

Le cholestérol HDL : 0,40-0,70g/L.



Les triglycérides : 0,30-1,34g/L.

Le CT/c-HDL : < 4,5.

Le cholestérol LDL : <1,60g/L.

La CRP inflammatoire :  $\leq 6$ mg/L.

La CRP-hs :  $\leq 3$ mg/L.

L'IL6 : 1-5 pg/ml.

## 6. Analyse statistique des données

Dans le cadre de notre travail, le logiciel Microsoft Excel 2010 a servi pour la conception des tableaux. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel XLSTAT pour Windows 7. Les variables quantitatives ont été exprimées en terme de moyenne, écart-type, médiane, valeurs extrêmes et quartile, intervalle inter-quartile, tertile lorsque l'effectif de la série statistique permettait une meilleures manipulation respectivement en 4 ou 3 sous ensemble sensiblement égales. Les variables qualitatives ont été quant à elle exprimées en odds ratio afin de mesurer leurs degré de dépendance. Les variables non quantitatives ont été définies en termes de pourcentages et comparées par le test de KHI 2. Les variables quantitative ont été comparées par le test t de STUDENT-FISHER lorsqu'elles avaient une distribution normale ou par le test U de MANN WHITNEY dans le cas contraire. Les études de corrélation ont été réalisées par le test de Spearman.

La sensibilité, la spécificité, le seuil de discrimination dans la prédiction du syndrome métabolique ont été étudiés pour la CRP, et l'IL6 après analyse de l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). L'aire sous la courbe ROC a été analysée selon la méthode d'Altman et Meyer. Ainsi, une aire sous la courbe ROC inférieure ou égale à 0,5 est considérée comme non discriminatif et une aire supérieure ou égale à 1 est considérée comme parfaitement discriminative. L'efficacité diagnostique de la CRP et de l'IL6 a été calculée en utilisant la formule (nombre de vrais positifs + nombre de vrais négatifs sur le nombre total de patients).

Le seuil de significativité des calculs statistiques a été fixé à  $\alpha=0,05$ .



## CHAPITRE II : RESULTATS

### I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

#### 1. Comparaison des moyennes d'âge

Tableau II : Comparaison des moyennes d'âge chez les sujets témoins et diabétiques

Statut	Effectif	Moyenne d'âge (ans)	Écart-type	Valeur de p
Diabétique	84	53,35	1,25	<0,0001
Témoin	84	40,59	0,97	

L'âge moyen des sujets diabétiques était de  $53 \pm 1,25$  ans tandis que celui des sujets témoins était de  $41 \pm 0,97$  ans. Ainsi, les sujets diabétiques étaient significativement plus âgés que les sujets témoins ( $p < 0,0001$ )

#### 2. Repartition des sujets diabetiques selon le sexe

Tableau III : Répartition des sujets diabétiques selon le sexe

Sexe	Masculin	Féminin	total	Valeur de p	OR (IC 95%)
Effectif(%)	25(30%)	59(70%)	84	0,0074	0,42(0,27-0,67)

OR : odds ratio IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Le nombre total de sujets diabétiques de type 2 était de 84 dont 30% soit (25/84) de sexe masculin et 70% soit (59/84) de sexe féminin. Ainsi, la proportion de diabétique de sexe féminin était significativement plus élevée que celle de sexe masculin ( $p = 0,0074$ ) avec un sex ratio (H/F) de 0,42.

### 3. Répartition des sujets étudiés selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Tableau IV : Répartition des sujets étudiés selon l'IMC

	Sujets Diabétiques de type 2	Sujets Témoins
	Effectifs(%)	Effectifs(%)
Maigre	1(1)	3(4)
Normal	30(36)	43(51)
Surpoids	29(34)	21(25)
Obèse	24(29)	17(20)
Total	84(100)	84(100)

Plus de la moitié (51%) des sujets témoins avaient une corpulence normale tandis que la plupart des sujets diabétiques de type 2 étaient soit en surpoids 34% ou obèses 29%. L'IMC moyen des sujets diabétiques était significativement plus élevée que celui des sujets témoins  $27,58 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  versus  $25,58 \pm 4,83 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0,0115$ ).

#### 4. Répartition des sujets étudiés selon le tour de taille

La répartition des sujets selon le tour de taille est présentée dans **le tableau V**.

Les sujets témoins de cette étude qui ont présenté une obésité abdominale représentaient 29,76% alors que la moitié des sujets diabétiques de type 2 avait une obésité abdominale. La proportion de sujets diabétiques de type 2 ayant une obésité abdominale était significativement plus élevée que celle de témoin ( $p=0,0074$ ).

De plus, la moyenne de tour de taille était significativement plus élevée chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins :  $96,07 \pm 16,89$  cm *versus*  $88,46 \pm 10,74$  cm ( $p=0,0007$ ) (valeurs extrêmes : 65-179 *versus* 61-118).

Tableau V : Répartition des sujets étudiés selon le tour de taille

Statut	Tour de taille élevé(%)	Effectif	OR (IC 95%)	Valeur de p
Sujets diabétiques de type 2	42 (50,00%)	84	2,36 (1,20-4,68)	0,0074
Sujets témoins	25 (29,76%)	84		

**OR (IC95%): odds ratio intervalle de confiance 95%**

## 5. Comparaison des moyennes de pression artérielle chez les sujets étudiés

La pression artérielle systolique moyenne des sujets diabétiques de type 2 était plus élevée que celle des sujets témoins  $132 \pm 20,49$  mmHg *versus*  $128 \pm 11,16$  mmHg. Cependant la différence est statistiquement non significative.

La pression artérielle diastolique moyenne des sujets diabétiques de type 2 était statistiquement basse comparativement à celle des sujets témoins ( $p < 0,0001$ ) (**Tableau VI**).

**Tableau VI : comparaison des moyennes de pression artérielle des sujets témoins et diabétiques de type 2.**

	Moyenne (mmHg)	Écart-type	Extrêmes	Valeur de p
<b>PAS</b>				
Sujets DT2	132,39	20,49	100 - 214	0,1219
Sujets témoins	128,43	11,16	80 -150	
<b>PAD</b>				
Sujets DT2	81,24	11,50	50 - 110	<0,0001
Sujets témoins	88,20	9,95	70 -120	

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique, DT2 : diabète de type 2

## 6. Répartition des sujets diabétiques de type 2 selon l'équilibre du diabète

La répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre du diabète est présentée dans le tableau VII.

Ainsi, les sujets diabétiques de type 2 présentant un diabète équilibré était de 44% avec une valeur moyenne de l'  $HbA_{1C}$  :  $6 \pm 0,44\%$  contre 56% qui ont présenté un diabète non équilibré avec une valeur moyenne de l' $HbA_{1C}$  :  $9 \pm 2,30\%$ . La différence est statistiquement significative ( $p=0,001$ ).

Tableau VII : Répartition des sujets diabétiques de type2 selon l'équilibre du diabète

	Fréquences	Pourcentages	Moyennes d' $HbA_{1C}$ (%)	Ecart type	Valeur de p
Sujets DT2 équilibrés	37	44,05	6%	0,44	0,001
Sujets DT2 non équilibrés	47	55,95	9%	2,30	

DT2 : diabète de type 2

## II. DONNEES BIOLOGIQUES

### 1. Valeurs sériques des constituants lipidiques chez les sujets diabetiques de type

Tableau VIII : Valeurs sériques des constituants lipidiques chez les sujets diabétiques de type 2

	Sujets témoins n=84	Sujets diabétiques de type 2 n=84	
Paramètres	Moy±ET	Moy ±ET	Test t Student Fisher
Triglycérides (g/L)	0,75 ±0,26	1,18±0,60	<b>0,0001</b>
Cholesterol total (g/L)	1,95±0,35	1,93±0,79	<b>0,5133</b>
Cholesterol-HDL (g/L)	0,61±0,16	0,46±0,14	<b>&lt;0,0001</b>
Cholestérol-LDL (g/L)	1,21±0,30	1,30±0,82	<b>0,2037</b>
CT/c-HDL	3,36±0,91	4,5±1,96	<b>0,0001</b>
Moy= moyenne      ET= Ecart Type			

Les valeurs sériques des constituants lipidiques sont présentées dans le **tableau VIII**.

L'analyse du profil lipidique des sujets diabétiques de type 2 comparée à celui des sujets témoins a montré une perturbation du bilan lipidique. Ainsi, la concentration moyenne sérique des triglycérides et de l'indice d'athérogénicité étaient significativement plus élevés ( $p=0,0001$ ) comparativement aux sujets témoins. En revanche la concentration sérique de cholestérol –HDL était significativement plus abaissée ( $p<0,0001$ ) que celle des sujets témoins. Ce qui se traduit par un profil plus athérogène chez les sujet diabétique de type 2.

## 2. Valeurs sériques des marqueurs inflammatoires chez les sujets diabétiques de type 2.

Tableau IX : Valeurs sériques des marqueurs inflammatoires chez les sujets diabétiques de type 2.

	Sujets témoins n=84	Sujets diabétiques de type 2 n=84	Test U
Paramètres	Moy ±ET(Me)	Moy±ET(Me)	Mann-Whitney
CRP (mg/L)	1,22±0,80 (0,88)	2,35±1,88 (1,94)	<0,001
CRP-hs (mg/L)	1,07±0,86 (0,67)	2,19±1,81 (1,66)	<0,001
IL6 (pg/mL)	2,35±2 (1,41)	6,81±6,40 (5,35)	<0,001

Moy± ET(Me) = Moyenne ± Ecart Type (Médiane)

Les valeurs médianes des concentrations sériques des marqueurs inflammatoires CRP, CRP-hs et IL6 chez les sujets témoins étaient normales

Les valeurs moyennes des concentrations sériques de la CRP et la CRP-hs chez les sujets diabétiques sont dans les intervalles de valeurs de références établies par contre celles de l'IL6 sont hors des limites de référence établies.

Les valeurs médianes des concentrations sériques de CRP, CRP-hs et de l'IL6 sont significativement plus élevées ( $p<0,001$ ) chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport à celles des sujets témoins.



### III. SYNDROME METABOLIQUE

#### 1. Répartition des sujets selon le nombre de critères du syndrome métabolique

Tableau X: Répartition des sujets selon le nombre de critère du syndrome métabolique chez les sujets témoins et les sujets diabétiques de type 2.

Nombre de critères	Sujets diabétiques type2	Sujets témoins	Total
0	5 (5,95%)	16 (19,05%)	21 (12,50%)
1	18 (21,43%)	45 (53,57%)	63 (37,50%)
2	19 (22,62%)	23 (27,38%)	42 (25%)
3	26 (30,95%)	0 (0%)	26 (15,48%)
4	12 (14,29%)	0 (0%)	12 (7,15%)
5	4 (4,76%)	0 (0%)	4 (2,38%)
Total	84 (100%)	84 (100%)	168 (100%)

Aucun sujet témoin n'a présenté le syndrome métabolique tandis que 50% était porteur du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.

## 2. Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe chez les sujets diabétiques de type 2.

Tableau XI : Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe chez les sujets diabétiques de type 2.

	Sujets DT2avec SM		Sujets DT2 sans SM		Valeur p
	Effectifs	Pourcentages (%)	Effectifs	Pourcentages (%)	
Masculin	6	24%	19	76	0,0001
Féminin	36	61,02%	23	38,98	

DT2 : diabète de type 2, SM : syndrome métabolique

La proportion de sujets DT2 de sexe masculin ayant présenté le syndrome métabolique était de 24% alors qu'elle était de 61,02% chez les sujets DT2 de sexe féminin.

La proportion de femmes présentant le syndrome métabolique était significativement plus élevée que celle des hommes ( $p=0,0001$ )

### **3. Syndrome métabolique et caractéristiques générales**

Le tableau XII montre les caractéristiques générales des sujets présentant le syndrome métabolique (SM) et ceux qui n'en présentaient pas.

Le groupe ayant présenté le SM était significativement plus âgé que celui qui ne présentait pas le syndrome métabolique ( $p<0,0001$ ).

De plus le groupe ayant le SM a présenté un IMC significativement plus élevé ( $p<0,0001$ ) avec un tour de taille, une pression artérielle diastolique, un profil lipidique triglycérides, un profil glucidique, les marqueurs inflammatoire CRP-hs, IL6 significativement plus élevées ( $p<0,0001$ ) que ceux ne présentant pas le SM.

En revanche, la concentration sérique du cholestérol-HDL était significativement plus basse ( $p<0,0001$ ) chez les sujets présentant le SM comparativement aux sujets ne présentant pas le SM.

**Tableau XII: Comparaison des caractéristiques générales selon l'existence ou non du syndrome métabolique chez les sujets étudiés.**

	Sujets présentant le syndrome métabolique  n= 42  Médiane (IQRT)	Sujets ne présentant pas le syndrome métabolique  n= 126  Médiane (IQRT)	Valeur de  P
Âge (année)	55 (48-61)	43 (35-52)	<0,0001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,93 (25,39-33,71)	24,84 (22,04-28,24)	<0,0001
Tour de taille (cm)	103 (95-109)	88 (81-95)	<0,0001
PAS (mmHg)	140 (120-150)	130 (120-140)	0,0063
PAD (mmHg)	80 (80-90)	86 (80-90)	0,0517
Cholestérol total (g/L)	1,94 (1,49-2,18)	1,94 (1,61-2,16)	0,9276
Cholestérol-LDL (g/L)	1,30 (0,91-1,66)	1,29 (0,96-1,50)	0,4717
Cholestérol-HDL (g /L)	0,42 (0,34-0,50)	0,57 (0,44-0,67)	<0,0001
Triglycérides (g/L)	1,10 (0,92-1,76)	0,75 (0,61-0,98)	<0,0001
Glycémie (g/L)	1,66 (1,27-2,02)	0,96 (0,85-1,03)	<0,0001
CRP –hs (mg /L)	2,01 (1,73-2,29)	0,77 (0,45-2,13)	<0,0001
IL6 (pg/mL)	4,74 (2,96-5,12)	2,12 (1,06-4,83)	0,0001

IQRT : intervalle interquartile, IMC : indice de masse corporelle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, CRP-hs : CRP ultra sensible, IL6 : interleukine6

#### **IV. ETUDES DE CORRELATION**

##### **1. Corrélation entre les valeurs sériques de protéine C réactive les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets étudiés**

###### **1.1 Chez les sujets étudiés**

La corrélation de Spearman entre la concentration sérique de la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires sont présentés dans le tableau XIII.

###### **Concernant les composants du syndrome métabolique :**

IL existe une forte corrélation positive et significative entre la CRP-hs et le tour de taille ( $\rho = 0,42$ ,  $p < 0,0001$ ), la glycémie ( $\rho = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ) et les triglycérides ( $\rho = 0,34$ ,  $p < 0,0001$ ) chez les sujets étudiés.

En revanche, il existe une corrélation négative et significative entre la CRP-hs et le cholestérol-HDL ( $\rho = -0,30$  ;  $p = 0,0001$ ) et entre le CRP-hs et la pression artérielle diastolique. Enfin, nous n'avons pas observé de corrélation entre la pression artérielle systolique et la CRP-hs.

###### **Concernant, les autres facteurs de risque cardiovasculaire :**

IL existe une corrélation positive et significative entre la CRP-hs et l'âge ( $\rho = 0,33$ ,  $p < 0,0001$ ), ainsi que la CRP-hs et l'IMC ( $\rho = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ).

Chez les sujets étudiés, les plus fortes corrélations ont été observées entre la CRP et les mesures adipocytaires incluant l'IMC ou mesure de surcharge pondérale, le tour de taille et la glycémie chez les sujets étudiés.

**Tableau XIII: Corrélation entre la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets étudiés.**

Facteurs de risque cardiovasculaires	Coefficient de corrélation rho, Spearman	Valeur de p
<b>Composants du syndrome métabolique</b>		
PAS (mmHg)	0,0621	0,4242
PAD (mmHg)	-0,1882	0,0146
Cholestérol-HDL (g/L)	-0,3070	0,0001
Triglycérides (g/L)	0,3433	<0,0001
Glycémie (g/L)	0,3798	<0,0001
Tour de taille (cm)	0,4218	<0,0001
<b>Autres facteurs de risque cardiovasculaires</b>		
Âge (année)	0,3308	<0,0001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,3804	<0,0001
Cholestérol total (g/L)	-0,0191	0,8062
Cholestérol-LDL (g/L)	0,0196	0,8010

PAS : pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, IMC : indice de masse corporelle

## **1.2 Chez les sujets témoins**

La corrélation de Spearman entre la concentration de la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets témoins est présentée dans le tableau XIV.

### **Concernant les composants du syndrome métabolique :**

IL existe une corrélation, positive et significative entre la CRP-hs et le tour de taille ( $\rho=0,33$  ;  $p=0,0023$ ) chez les sujets témoins.

### **Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaire :**

Nous avons observé une forte corrélation positive et significative entre la CRP-hs et l'IMC ( $\rho=0,32$  ;  $p=0,0028$ ) chez les sujets témoins.

Chez les sujets témoins, les corrélations ont été observées seulement entre la CRP et les mesures adipocytaires incluant l'IMC ou mesure de surcharge pondérale ( $\rho=0,32$ ) et le tour de taille ( $\rho=0,33$ )

**Tableau XIV: Corrélation entre la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets témoins.**

Facteurs de risque cardiovasculaires	Coefficient de corrélation de Spearman, rho	Valeur de p
<b>Composants du syndrome métabolique</b>		
PAS (mmHg)	0,1079	0,3284
PAD (mmHg)	0,0844	0,4452
Cholestérol-HDL (g/L)	-0,0133	0,9046
Triglycérides (g/L)	-0,0103	0,9256
Glycémie (g/L)	-0,0134	0,9037
Tour de taille (cm)	0,3277	0,0023
<b>Autres facteurs de risque cardiovasculaires</b>		
Âge (année)	0,0921	0,4047
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,3222	0,0028
Cholestérol total (g/L)	0,0394	0,7218
Cholestérol- LDL (g/L)	0,0056	0,9599

PAS : pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, IMC : indice de masse corporelle



### **1.3 Chez les sujets diabétiques de type 2.**

La corrélation de Spearman entre la concentration de la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets diabétiques de type 2 est présentée dans le tableau XV :

#### **Concernant les composants du syndrome métabolique :**

Nous avons observé également une corrélation positive et significative entre la CRP-hs, le tour de taille ( $\rho=0,33$   $p=0,0021$ ), et les triglycérides ( $\rho=0,27$   $p=0,0139$ ) chez les sujets diabétiques de type 2.

Au contraire, il existe une corrélation négative et significative entre la CRP-hs et le cholestérol-HDL ( $\rho = -0,32$  ;  $p=0,0027$ ).

#### **Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaire :**

Nous avons observé une corrélation positive et significative entre la CRP-hs et l'IMC ( $\rho=0,29$   $p=0,0070$ ) chez les sujets diabétiques.

Chez les sujets diabétique de type 2 également, la plus forte corrélation a été observé également entre la CRP-hs et les mesures adipocytaires incluant l'IMC ou mesure de surcharge pondérale ( $\rho=0,29$ ) et le tour de taille ( $\rho=0,33$ )

**Tableau XV: Corrélation entre la protéine C réactive, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2.**

Facteurs de risque cardiovasculaires	Coefficient de corrélation de Spearman, rho	Valeur de p
<b>Composants du syndrome métabolique</b>		
PAS (mmHg)	-0,0569	0,6074
PAD (mmHg)	-0,1430	0,1944
Cholestérol-HDL (g/L)	-0,3228	0,0027
Triglycérides (g/L)	0,2676	0,0139
Glycémie (g/L)	0,1706	0,1207
Tour de taille (cm)	0,3313	0,0021
<b>Autres facteurs de risque cardiovasculaires</b>		
Âge (Année)	0,0395	0,7211
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,2920	0,0070
Cholestérol total (g/L)	-0,0027	0,9804
Cholestérol-LDL (g/L)	-0,0201	0,8560

PAS : pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, IMC : indice de masse corporelle

## **2. Etude de corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire.**

### **2.1 Chez les sujets étudiés**

La corrélation de Spearman entre la concentration de l'interleukine 6 les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets étudiés est présentée dans le tableau XVI.

#### **Concernant les composantes du syndrome métabolique :**

Nous avons noté une faible corrélation négative et significative entre l'IL6 et la PAD ( $\rho = -0,20$ ,  $p = 0,01$ ). Par contre, une corrélation négative forte et statistiquement significative a été observée entre IL6 et le cholestérol HDL ( $\rho = -0,30$ ,  $p = 0,0001$ ).

Nous avons observé une forte corrélation positive et significative entre l'IL6 et la glycémie ( $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,0001$ , et les triglycérides ( $\rho = 0,40$ ,  $p < 0,0001$ ) chez les sujets étudiés.

IL existe une faible corrélation positive et significative entre l'IL6 et le tour de taille ( $\rho = 0,19$ ,  $p = 0,01$ ).

#### **Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaire :**

Nous avons relevé une forte corrélation positive et significative entre l'IL6 et l'âge ( $\rho = 0,34$ ,  $p < 0,0001$ ) chez les sujets étudiés.

**Tableau XVI: Corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets étudiés.**

Facteurs de risque cardiovasculaires	Coefficient de corrélation de Spearman, rho	Valeur de p
<b>Composants du syndrome métabolique</b>		
PAS (mmHg)	-0,0480	0,5370
PAD (mmHg)	-0,1983	0,0100
Cholestérol-HDL (g/L)	-0,2987	0,0001
Triglycérides (g/L)	0,3893	<0,0001
Glycémie (g/L)	0,4064	<0,0001
Tour de taille (cm)	0,1882	0,0145
<b>Autres facteurs de risque cardiovasculaires</b>		
Âge (année)	0,3406	<0,0001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,1385	0,0733
Cholestérol total (g/L)	0,0369	0,6350
Cholestérol-LDL (g/L)	0,0740	0,3406

PAS : pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, IMC : indice de masse corporelle

## **2.2 Chez les sujets témoins**

La corrélation de Spearman entre la concentration de l'interleukine 6 les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets témoins sont présenté dans le tableau XVII.

Aucune corrélation significative ( $p > 0,05$ ) n'a été retrouvée entre l'IL6 et les composants du syndrome métabolique. De même aucune corrélation significative ( $p > 0,05$ ) n'a été trouvée entre l'IL6 et les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets témoins et chez les diabétiques de type 2. Ainsi, ni les composants du syndrome métabolique, ni ceux du risque cardiovasculaires n'ont été associés à IL6

## **2.3 Chez les sujets diabétiques de type 2**

La corrélation de Spearman entre la concentration de l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets diabétiques de type 2 est présentée dans le tableau XVIII.

### **Concernant les composantes du syndrome métabolique :**

IL existe une faible corrélation positive et significative entre l'IL6 et les triglycérides ( $\rho = 0,21$ ,  $p = 0,04$ ).

### **Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaire :**

Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'IL6 et les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2.

**Tableau XVII: Corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métaboliques et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez les sujets témoins.**

Facteurs de risque cardiovasculaires	Coefficient de corrélation de Spearman, rho	Valeur de p
<b>Composants du syndrome métabolique</b>		
PAS (mmHg)	-0,0902	0,4148
PAD (mmHg)	0,0120	0,9139
Cholestérol-HDL (g/L)	0,0574	0,6043
Triglycérides (g/L)	0,0639	0,564
Glycémie (g/L)	0,0670	0,5448
Tour de taille (cm)	0,0407	0,7132
<b>Autres facteurs de risque cardiovasculaires</b>		
Âge (année)	0,0736	0,5056
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,0034	0,9756
Cholestérol total (g/L)	0,1020	0,3560
Cholestérol- LDL (g/L)	0,1532	0,1641

PAS : pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, IMC :indice de masse corporelle

**Tableau XVIII: Corrélation entre l'interleukine 6, les composants du syndrome métabolique et les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2.**

Facteurs de risque cardiovasculaires	Coefficient de corrélation de Spearman, rho	Valeur de p
<b>Composants du syndrome métabolique</b>		
PAS (mmHg)	-0,1142	0,3011
PAD (mmHg)	0,0490	0,65878
Cholestérol –HDL (g/L)	-0,1914	0,0811
Triglycérides (g/L)	0,2150	0,0495
Glycémie (g/L)	-0,0503	0,6493
Tour de taille (cm)	0,0173	0,8761
<b>Autres facteurs de risque cardiovasculaires</b>		
Âge (Année)	0,1079	0,3284
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,0394	0,7223
Cholestérol total (g/L)	0,0171	0,8771
Cholestérol-LDL (g/L)	0,0419	0,7054

PAS : pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, IMC : indice de masse corporelle

### **3. Syndrome métabolique et variation des marqueurs de l'inflammation**

#### **3.1 Syndrome métabolique et protéine C réactive**

L'association entre les quartiles de CRP et le syndrome métabolique est présentée dans le tableau XIX.

Les résultats ont montré qu'il existait une relation significative entre l'augmentation du risque de syndrome métabolique et les quartiles de CRP ( $p=0,001$ ). Ainsi, les sujets dont les concentrations sériques de CRP étaient comprises dans les deuxièmes, troisièmes et quatrièmes quartiles avaient un risque plus élevé de présenter un syndrome métabolique comparé aux sujets dont les concentrations étaient comprises dans le quartile plus bas : [OR (IC95%)] étaient 0,68 (0,20-2,33), 2,24(0,79-6,36) et 3,75(1,36-10,00) ( $p=0,001$ ). Ainsi, un gradient positif de prévalence du syndrome métabolique à travers les quartiles de CRP a été observé.

#### **3.2 Syndrome métabolique et interleukine 6**

L'association entre les quartiles d'Il6 et le syndrome métabolique est présentée dans le tableau XX.

Les résultats ont montré qu'il existait une relation linéaire significative entre l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique et les quartiles de l'IL6 ( $p=0,02$ ). En effet, les sujets dont les concentrations sériques d'IL6 étaient comprises dans les deuxièmes, troisièmes et quatrièmes quartiles avaient un risque plus élevé de présenter un syndrome métabolique comparé aux sujets dont les concentrations d'IL6 étaient comprises dans le quartile plus bas OR (IC95% 2,40 (0,64-9,03), 5,20 (1,37-19,77), 8 (2,01-31,80) ( $p=0,02$ ).



**Tableau XIX: Association entre les quartiles de la protéine C réactive et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2**

SM	Quartile de CRP (mg/L)				p
	Q1 (<0,67)	Q2 (0,67-1,66)	Q3 (1,66-3,88)	Q4 (>3,88)	
Absent	19	13	10	8	0,001
Présent	2	8	11	13	
OR (IC95%)	1,00 (référence)	0,68 (0,20-2,33)	2,24 (0,79-6,36)	3,75 (1,36-10,00)	

Q : quartile, OR (IC 95%) : odds ratio, intervalle de confiance 95%, SM : syndrome métabolique, CRP : Protéine C réactive

**TableauXX : association entre les quartiles d'interleukine 6 et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.**

SM	IL6 (pg/mL)				p
	Q1 (<2,27)	Q2 (2,27-5,35)	Q3 (5,35-6,83)	Q4 (>6,83)	
Absent	16	12	8	6	0,02
Présent	5	9	13	15	
OR (IC95%)	1,00 (référence)	2,40 (0,64-9,03)	5,20 (1,37-19,77)	8,00 (2,01-31,80)	

OR (IC95%) : odd ratio, intervalle de confiance 95%, Q : quartile, SM : Syndrome métabolique, IL6 :Interleukine 6

### **3.3 Composants individuels du syndrome métabolique et protéine C réactive**

La relation entre les quartiles de protéine C réactive et les composants individuels du syndrome métabolique est présentée dans le tableau XXI.

L'analyse des résultats a montré qu'il existait une relation linéaire entre l'augmentation des odds ratio de CRP et chaque composant du syndrome métabolique du premier aux quatrièmes quartiles. Ainsi, nous avons relevé une association significative dans les quartiles les plus élevés avec un OR (IC95%) de la pression artérielle élevée ( $p=0,001$ ), le tour de taille élevée, le cholestérol-HDL abaissée les triglycérides élevée, et la glycémie élevée ( $p<0,001$ ).

### **3.4 Composants individuels du syndrome métabolique et interleukine 6**

La relation entre les quartiles d'interleukine 6 et les composants individuels du syndrome métabolique est présentée dans le tableau XXII.

Nous n'avons pas observé de relation linéaire entre l'augmentation des odds ratio d'IL6 et tous les composants du syndrome métabolique du premier aux quatrièmes quartiles. En effet nous n'avons observé une association significative dans les quartiles les plus élevés avec un OR (IC95%) que pour le tour de taille élevé ( $p=0,001$ ) le cholestérol-HDL abaissée ( $p=0,001$ ) et la glycémie élevée ( $p=0,05$ ). Il n'y a pas d'association entre les triglycérides élevés, et la pression artérielle élevée ( $p > 0,05$ ).

**TableauXXI : Relation entre les quartiles de la protéine C réactive et les composants individuels du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.**

Sujets diabétiques de type 2 (n=84)					
Composants	Quartiles de CRP (mg/L)				
SM	Q1 (<0,67)	Q2 (0,67-1,66)	Q3 (1,66-3,88)	Q4 (>3,88)	P
PA élevé					
Absent	14	10	6	4	0,001
Présent	07	11	15	17	
OR (IC 95%)	1,00	2,20	5,00	8,50	
	(référence)	(0,63-7,66)	(1,35-18,55)	(2,06-35,08)	
Tour de taille élevé					
Absent	19	12	9	4	<0,001
Présent	2	9	12	17	
OR (IC 95%)	1,00	7,13	12,67	15,44	
	(référence)	(1,31-38,77)	(2,33-68,93)	(2,81-84,72)	
HDL bas					
Absent	16	22	6	3	<0,001
Présent	5	9	15	18	
OR (IC 95%)	1,00	2,40	8,00	19,20	
	(référence)	(0,64-9,03)	(2,01-31,80)	(3,95-93,39)	
TG élevé					
Absent	20	19	15	14	<0,001
Présent	1	2	6	7	
OR (IC 95%)	1,00	4,71	8,00	10	
	(référence)	(0,48-46,22)	(0,87-73,68)	(1,10-90,58)	
Glycémie élevé					
Absent	15	12	9	6	<0,001
Présent	6	9	12	15	
OR (IC 95%)	1,00	1,88	3,33	6,25	
	(référence)	(0,52-6,76)	(0,93-12,01)	(1,64-23,84)	

Q : quartile OR : odds ratio IC95% : intervalle de confiance 95%, SM : Syndrome métabolique, CRP : protéine C réactive

**Tableau XXII : Relation entre les quartiles d'interleukine 6 et les composants individuels du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.**

Sujets diabétiques de type 2 (n=84)					
Composants	Quartiles IL6 (pg/ml)				
SM	Q1 (<2,27)	Q2 (2,27-4,32)	Q3 (4,32-6,83)	Q4 (>6,83)	P
PA élevé					
Absent	12	13	6	7	0,10
Présent	9	8	15	14	
OR (IC 95%)	1,00	0,82	3,33	2,67	
	(référence)	(0,24-2,82)	(0,93-12,01)	(0,76-9,34)	
Tour de taille élevé					
Absent	13	16	4	9	0,001
Présent	8	05	17	12	
OR (IC 95%)	1,00	0,51	6,91	2,17	
	(référence)	(0,13-1,93)	(1,70-28,03)	(0,63-7,44)	
c-HDL bas					
Absent	16	15	11	6	0,001
Présent	5	6	10	15	
OR (IC 95%)	1,00	1,28	2,91	8,00	
	(référence)	(0,32-5,09)	(0,78-10,89)	(2,01-31,80)	
TG élevé					
Absent	19	18	16	14	0,20
Présent	2	3	5	7	
OR (IC95% C)	1,00	1,58	2,97	4,75	
	(référence)	(0,24-10,61)	(0,51-17,41)	(0,85-26,43)	
Glycémie élevé					
Absent	13	9	8	5	0,05
Présent	8	12	13	16	
OR (IC95%)	1,00	2,17	2,64	5,20	
	(référence)	(0,63-7,44)	(0,76-9,18)	(1,37-19,77)	

OR (IC 95%) : odd ratio, intervalle de confiance 95%, Q : quartile, SM : syndrome métabolique, IL6 : interleukine 6

## V. EFFETS DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE PROTÉINE C RÉACTIVE, D'INTERLEUKINE 6 ET DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE SUR LA PRÉVALENCE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

### 1. Effets des concentrations sériques de la protéine C réactive et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique

Tableau XXIII: évaluation de l'effet conjoint de la concentration de la protéine C réactive et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2

IMC	CRP (mg/L)	n	SM	OR (IC 95%)
IMC<25(kg/m <sup>2</sup> )	t1 (<0,64)	10	2	1,00 (référence)
	t2 (0,64-2,39)	11	4	2,29 (0,32-16,51)
	t3 (>2,39)	10	5	4,00 (0,55-29,10)
p				0,30
IMC≥25(kg/m <sup>2</sup> )	t1 (<1,73)	17	4	1,00 (référence)
	t2 (1,73-4,27)	18	12	6,50 (1,47-28,80)
	t3 (>4,27)	18	15	16,25 (3,06-86,41)
p				0,001

OR (IC95%) : odds ratio, intervalle de confiance 95% IMC : indice de masse corporelle, CRP : protéine C réactive SM : syndrome métabolique T : Tertile, n : effectif

Nous avons analysé l'effet conjoint du surpoids, de la CRP-hs et la prévalence du syndrome métabolique dans le tableau XXIII.

Le risque de survenue d'un syndrome métabolique était plus prononcé chez les sujets diabétiques qui avaient un indice de masse corporelle élevé ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) avec des concentrations de CRP élevées ( $p=0,001$ ).

## 2. Effets des concentrations sériques de l'interleukine 6 et de l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique

Tableau XXIV: Evaluation de l'effet conjoint de la concentration d'interleukine 6 et l'indice de masse corporelle sur la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.

	IL6 (pg/ml)	n	SM	OR (IC 95%)
IMC<25(Kg/m <sup>2</sup> )	T1 (<2,73)	10	2	1,00 (référence)
	T2 (2,73-4,32)	11	3	1,50 (0,20-11,54)
	T3 (≥4,32)	10	5	4 (0,55-29,10)
p				0,30
IMC≥25 (Kg/m <sup>2</sup> )	T1 (<2,96)	17	6	1,00 (référence)
	T2 (2,96-8,42)	18	10	2,29 (0,59-8,94)
	T3 (≥8,42)	18	16	14,67 (2,49-86,53)
p				0,001

T= tertile, OR (IC95%)= odds ratio intervalle de confiance 95%, SM : Syndrome métabolique, IL6 : Interleukine 6, n : effectif

Le risque de survenue d'un syndrome métabolique était plus prononcé chez les sujets qui avaient un indice de masse corporelle élevé (≥25kg/m<sup>2</sup>) avec des concentrations d'IL6 élevées (p=0,001).

## VI. EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA PROTEINE C REACTIVE ET L'INTERLEUKINE 6 DANS LA PREDICTION DU SYNDROME METABOLIQUE CHEZ LES SUJETS DIABETIQUES

Tableau XXV : Performances diagnostiques de la protéine C réactive chez les sujets diabétiques de type 2.

	Sujets avec SM	Sujets sans SM	Total
<b>Test positif (<math>\geq 3</math>)</b>	VP = 28	FP = 6	34
<b>Test négatif (<math>&lt; 3</math>)</b>	FN = 14	VN = 36	50
<b>Total</b>	42	42	84

**SM : syndrome métabolique** Se=66,67% Sp=85,71% VPP=82,35% VPN=72% **Indice de Youden=0,52 Q=0,85**

La protéine C réactive a fourni une bonne performance diagnostique dans la prédiction du syndrome métabolique au seuil de 3mg/L : sensibilité (Se : 66,67%), spécificité (Sp : 85,71%), valeur prédictive positive (VPP : 82,35%), valeur prédictive négative (VPN : 72%), indice de Youden(0,52), indice de Yule (0,85). Répère sensibilité, spécificité de référence (60%-80%).

Tableau XXVI: Performances diagnostiques de l'interleukine 6 chez les sujets diabétiques de type 2.

	Sujets avec SM	Sujets sans SM	Total
<b>Test positif (<math>&gt; 5</math>)</b>	VP = 27	FP = 29	56
<b>Test négatif (<math>\leq 5</math>)</b>	FN = 15	VN = 13	28
<b>Total</b>	42	42	84

**SM : syndrome métabolique** Se=64,29% Sp=30,95% VPP=48,21% VPN=46,43% **Indice de Youden= -0,05 Q=-0,11**

L'interleukine 6 n'a pas présenté une bonne efficacité dans la prédiction du syndrome métabolique. (Se=64,29%, Sp=30,95%, VPP=48,21%, VPN=46,43% (Tableau XXVI))

**Tableau XXVII : Récapitulatif des performances diagnostiques des marqueurs de l'inflammation dans la mise en évidence du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2.**

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Indice de Youden	Coefficient Q de Yule
<b>CRP</b>	66,67%	85,71%	82,35%	72%	0,52	0,85
<b>IL6</b>	64,29%	30,95%	48,21%	46,43%	-0,05	-0,11

VPP : Valeur prédictive positive VPN : Valeur prédictive négative

Le test qui présentait les meilleures performances diagnostiques dans la prédiction du syndrome métabolique était la protéine C réactive.



## DISCUSSION

L'objectif de cette étude a été d'étudier la relation entre les marqueurs de l'inflammation notamment, la protéine C réactive et l'interleukine 6 et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement à des sujets témoins. Les résultats majeurs de cette étude ont révélé d'une part que les concentrations sériques de CRP-hs et d'IL-6 étaient significativement plus élevées chez les sujets diabétiques comparées à celles des sujets témoins. D'autre part, cette étude a également montré une forte prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétique de type 2. De plus, nous avons observé une augmentation linéaire et significative de la prévalence du syndrome métabolique à travers les quartiles de CRP et d'IL6 chez les sujets diabétiques de type 2. Enfin, le risque de présenter un syndrome métabolique était plus prononcé parmi les sujets diabétiques de type 2 en surpoids lorsque les concentrations sériques de CRP-hs et d'IL6 étaient élevées.

## DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Cette étude a révélé que les sujets diabétiques étaient significativement plus âgés que les témoins. Aussi la proportion de femmes diabétiques était significativement plus élevée que celle des hommes. Nos résultats sont comparables à ceux de **Duboz et al, 2012[52]**, de **Khelif, 2013[100]**. L'âge avancé des diabétiques pourrait s'expliquer par la physiopathologie du diabète de type 2 qui se révèle chez les sujets adultes. Concernant la proportion élevée de sujets diabétiques de type 2 de sexe féminin, la ménopause jouerait en défaveur des femmes les exposant ainsi davantage au diabète de type 2. Cette analyse vient conforter les résultats obtenus en termes d'IMC et de tour de taille. En effet, la proportion de sujets diabétiques ayant une obésité abdominale était significativement plus élevée que celle des témoins. Nos résultats concordent avec ceux de **Wang Y. et al, 2005[175]** et viennent confirmer notre hypothèse selon laquelle l'obésité est le socle du développement du diabète de type 2. Dans notre étude, le déséquilibre du diabète a été observé chez plus de la moitié des sujets diabétiques. Nos résultats sont superposables à ceux de **Ouhdouch et al, 2011[124]**. Cela pourrait s'expliquer par une mauvaise observance thérapeutique.

## DONNEES BIOLOGIQUES

## 1. Le profil lipidique

Les sujets témoins ont présenté un profil lipidique normal tandis qu'une dyslipidémie a été observée chez les sujets diabétiques de type 2. En effet, les concentrations sériques de triglycérides et de l'indice d'athérogenicité étaient élevées tandis que celle du cholestérol-HDL était abaissée sans perturbation de la cholestérolémie totale et de sa fraction LDL comparée à celle des sujets témoins. Néanmoins, cette altération du bilan lipidique chez les sujets diabétiques de type 2 reste en dessous des valeurs seuils du risque cardiovasculaire[53, 122]. Nos résultats sont en accord avec les travaux de **Bédikou, 2017[17]** de **Khelif, 2013[100]**, **d'Andreelli et Jacquier, 2006[4]** qui cependant ont retrouvé une perturbation de la cholestérolémie totale et des fractions HDL et LDL au delà des valeurs seuils du risque cardiovasculaire. L'hypertriglycéridémie est l'anomalie majeure observée chez les sujets diabétiques de type 2. L'hypertriglycéridémie du sujet diabétique pourrait être expliquée par deux effets conjoints. D'une part, cette élévation est liée à une augmentation de la synthèse des VLDL hépatiques [4] mais également à l'augmentation du flux portale des acides gras libres qui stimulent la synthèse des triglycérides et des VLDL hépatiques [59].

D'autre part, l'augmentation des concentrations sériques des triglycérides est attribuée à une baisse de leur catabolisme liée à une moindre activité de la lipoprotéine lipase hormonosensible et dont l'activité est dépendante de l'insuline [55, 173]. La lipoprotéine lipase est l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL [173]. En présence d'une insulino-résistance, l'on observe une l'activité enzymatique réduite et par conséquent une hypertriglycéridémie[173]. La baisse de la concentration des HDL pourrait s'expliquer par l'insulino-résistance lié au diabète de type 2[83]. En effet, l'insulino-résistance est responsable d'une augmentation précoce des lipoprotéines riches en triglycérides avec pour conséquence via la CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) un transfert des triglycérides vers les HDL et du cholestérol vers les triglycérides. Les particules HDL ainsi enrichies en TG deviennent d'excellents substrats pour la triglycéride lipase hépatique avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme. L'élévation significative de la

concentration des triglycérides, la baisse significative du cholestérol-HDL suggère un profil plus athérogène chez les diabétique de type 2 comparativement aux sujets témoins.

## 2. Profil inflammatoire

Concernant les marqueurs de l'inflammation nous avons observé une élévation significative des concentrations sériques de CRP-hs et d'IL6 chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. L'élévation des concentrations sériques de CRP-hs chez les sujets diabétiques de type 2 a été retrouvé dans des travaux antérieurs **Yang et al, 2012[180]**, **Sertic et al, 2007[153]**, **Bedikou, 2017[17]**. Ces résultats montrent l'importance de l'inflammation chronique dans la pathogenèse du diabète de type 2. En effet, il a été démontré que dans le diabète de type 2, les concentrations de plusieurs médiateurs de la phase aiguë de l'inflammation sont élevées entre autres la CRP, les cytokines dont le TNF $\alpha$ , l'IL-6 [157] et ceci est corrélée avec l'insulinnorésistance, l'obésité, le syndrome métabolique et la sévérité du diabète de type 2 [33, 119]. En effet, l'augmentation de la concentration sérique de CRP-hs au-delà de 3 mg/L en dehors de tout épisode inflammatoire ou infectieux expose les sujets à un risque cardiovasculaire significatif [43, 141,142]. Dans cette étude, les concentrations sériques de CRP-hs étaient de 1,66 mg/L chez les sujets diabétiques, les exposants à un risque cardiovasculaire modéré [141, 142,143]. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Bedikou, 2017[17]** , **Fukuhara et al, 2007[68]**, **Khelif, 2013[100]** qui montrent que la CRP est un marqueur de prédiction d'évènements cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 [152]. Concernant l'IL6, sa valeur prédictive est moins constante que celle de la CRP-hs dans le diabète de type 2 à cause de la grande stabilité de la CRP en tant que marqueur de l'inflammation contrairement à l'IL6 dont les effets sont modulés par le TNF $\alpha$  [6].

### 3. Le syndrome métabolique et marqueurs de l'inflammation

Dans cette étude, seuls les sujets diabétiques ont présenté le syndrome métabolique. Ces résultats sont conformes aux travaux de **Diby, 2013[49]** et **Scheen et Van Gaal, 2005[150]** démontrant ainsi le lien entre le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. Chez les sujets témoins, nos résultats s'opposent à ceux de **Hauhouot-Attoungbré et al, 2008[86]** qui ont trouvé une prévalence d'environ 5% chez les ivoiriens présumés sains. L'absence de syndrome métabolique retrouvé chez les sujets témoins dans cette étude pourrait s'expliquer par la taille faible de l'échantillon. En effet, **Hauhouot-Attoungbré et al, 2008** ont travaillé sur une population plus importante. En outre, le syndrome métabolique était significativement associé au sexe. Les sujets de sexe féminin étant les plus touchées. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Dekker et al, 2005[45]**.

Concernant les caractéristiques générales du syndrome métabolique, cette étude a révélé que les sujets ayant le syndrome métabolique ont présenté des troubles glucidiques notamment une hyperglycémie, des anomalies lipidiques à titre d'hypertriglycéridémie et d'une baisse du cholestérol -HDL, une obésité centrale, une pression artérielle élevée comparée aux sujets qui ne présentaient pas de syndrome métabolique. Ainsi, dans cette étude, les sujets ont présenté les cinq critères du syndrome métabolique. Ces résultats corroborent la définition classique du syndrome métabolique selon les normes NCETP [91] retenu dans ce travail. En outre, à ces anomalies biologiques viennent s'ajouter une augmentation des marqueurs de l'inflammation notamment la CRP et l'interleukine 6. Ces résultats sont en accord avec des travaux antérieurs notamment ceux de **Devaraj et al, 2010[48]** et indique que le syndrome métabolique est un état pro-inflammatoire caractérisé par une élévation des valeurs sériques de CRP-hs et d'interleukine 6. Ainsi, ces résultats montrent le lien entre l'inflammation et le syndrome métabolique chez le diabétique de type 2 [41, 42, 109]. En effet, le niveau des marqueurs de l'inflammation augmente avec la décroissance de l'insuline qui lui-même est en lien avec les complications du diabète de type 2 et le syndrome métabolique [152, 156]. D'une part, dans cette étude, l'élévation de la concentration sérique de CRP-hs est associée de façon linéaire à

chaque critère entrant dans la définition du syndrome métabolique tandis que celles d'IL-6 ne sont associées qu'à trois critères d'autre part. De plus, le risque d'avoir le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques était prononcé chez les sujets en surpoids ayant des concentrations de CRP et d'IL6 élevées. Ces résultats sont superposables à ceux de **Dandona et al, 2005[41]**, **Garg et al, 2003[71]**. Le mécanisme de la relation entre CRP et le syndrome métabolique n'est pas élucidé. Cependant, des études antérieures **Rutter et al, 2004[146]** ont suggéré que l'inflammation chronique comme signalé par l'élévation de la concentration de CRP pourrait avoir un effet sur le développement du syndrome métabolique et contribuer au risque cardiovasculaire [146]. En effet, des données expérimentales ont démontré la relation entre les effets de la CRP sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les monocytes et les macrophages et par conséquent son implication dans le dysfonctionnement endothéliale, élément initiateur de la formation de la plaque d'athérome [69]. Par ailleurs, des études ont démontré que les concentrations élevées de CRP au cours de certaines affections dont le diabète sucré ont tendance à accroître la perméabilité endothéliale [69]. Dans cette étude, une proportion importante de sujets souffrant de syndrome métabolique a été observée chez les sujets diabétiques de type 2. Ainsi, les marqueurs de l'inflammation sont présents à tous les étapes de la pathogenèse de l'athérosclérose depuis le dysfonctionnement endothéliale jusqu'à la rupture de la plaque d'athérome[69]. Le rôle pro-athérogène de la CRP a été démontré dans cette étude par les corrélations positives et significatives entre la concentration sérique de CRP avec les triglycérides, la relation inverse avec le cholestérol-HDL. Le rôle athérogène de la CRP a été documenté[125, 142] incluant l'induction des facteurs tissulaires, les cytokines pro-inflammatoire dont les chimiokines, les espèces réactives de l'oxygène la CRP agissant en augmentant la production d'anions super oxydes résultant de l'augmentation de l'activité du NADPH oxydase dans les cellules endothéliales. En effet, l'inflammation déclenchant une réaction immunitaire avec production de cytokines notamment les chimiokines. Les chimiokines jouant un rôle dans le recrutement des monocytes circulants [42, 47]. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , interleukine 1, interleukine 6.) vont induire l'expression par les cellules de la

plaque de métallo-protéinases douées d'activité de dégradation de la matrice extracellulaire et les enzymes protéolytiques peuvent donc favoriser la fragilisation, l'érosion, l'ulcération et la rupture de la plaque[69, 174].

Enfin, cette étude a révélé une forte corrélation entre la CRP, l'IL6 et les composants individuels du syndrome métabolique notamment avec les paramètres adipocytaires notamment le tour de taille et l'IMC. Une corrélation bien que faible a été également observé entre l'IL-6 et le tour de taille ainsi que l'IMC. Nos résultats sont en accord avec l'étude de **Benoit, 2001[19]** qui a montré une association forte et significative entre la CRP et les paramètres adipocytaires. En effet, il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux, surtout viscéral est augmentée en cas d'obésité. Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de CRP[102].

Les résultats des performances diagnostiques de cette étude ont montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité de la CRP au contraire de l'IL6 pour prédire le risque le syndrome métabolique. Ces résultats démontrent que la CRP est effectivement un potentiel biomarqueur de l'état inflammatoire chronique et du statut métabolique. Ces résultats sont en accord avec de nombreuses données épidémiologiques **Rutter et al, 2004[146], Dandona et al 2005[41], Coutinho T de A et al, 2007[39]**, qui ont montré la forte relation entre la CRP et le syndrome métabolique. De nombreuses études ont souligné la possibilité d'inclure les concentrations de CRP comme marqueur de risque du syndrome métabolique [94, 39,41].

## CONCLUSION

L'objectif de cette étude a été d'étudier la relation entre les marqueurs de l'inflammation notamment, la protéine C réactive, l'interleukine 6 et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement à des sujets témoins. L'étude a porté sur 168 sujets dont 84 sujets souffrants de diabète de type 2 et suivis régulièrement au service d'endocrinologie-diabétologie du CHU de Yopougon et 84 sujets présumés sains recrutés parmi les donneurs réguliers de sang du CNTS d'Abidjan constituant les sujets témoins. Chez chacun des sujets de cette étude nous avons dosé la glycémie, l'hémoglobine glyquée, les paramètres lipidiques classiques, la CRP et l'IL6. Il ressort de cette étude que:

- Les concentrations sériques de CRP-hs et d'IL6 étaient significativement plus élevées chez les sujets diabétiques comparativement aux sujets témoins.
- Le syndrome métabolique a été observé essentiellement chez les sujets diabétiques de type 2
- Une augmentation graduelle et significative de la prévalence du syndrome métabolique a été observée à travers les quartiles de CRP et d'IL6
- Il existe une corrélation positive linéaire entre les concentrations élevées de CRP et d'IL6 et les critères du syndrome métabolique, chez les sujets diabétiques étudiés
- Le risque du syndrome métabolique était plus prononcé parmi les sujets diabétiques de type 2 en surpoids lorsque les concentrations sériques de CRP et d'IL6 étaient élevées.
- Enfin la CRP appliqué au seuil de 3 mg/L a fourni la meilleure performance diagnostique dans la prédiction du risque de syndrome métabolique par rapport à l'IL6: sensibilité (66,67%), spécificité (85,71%), valeur prédictive positive (82,35%), valeur prédictive négative (72%), indice de Youden (0,52), indice de Yule (0,85).

Cette étude suggère que le syndrome métabolique est associé à l'inflammation chronique chez les diabétique de type 2.



## **RECOMMANDATIONS**

Au vu des résultats issus de cette étude, il nous paraît judicieux, afin d'améliorer la prise en charge des sujets diabétiques de type 2, d'aider à dépister le plus tôt possible le syndrome métabolique et de prévoir au mieux les complications qui en découlent, de formuler les recommandations suivantes à l'endroit :

**Des autorités sanitaires :**

Inclure le dosage de la CRP-hs, en dehors de tout épisode infectieux, en l'absence d'une maladie inflammatoire, comme critère diagnostique du syndrome métabolique.

**Des médecins :**

Inclure le dépistage du syndrome métabolique chez leurs patients afin de prévenir les complications qui en découlent.

**Des sujets diabétiques de type 2 :**

- Respecter rigoureusement les prescriptions ainsi que les rendez-vous de suivis clinique et biologique des praticiens
- Signaler les événements cliniques survenant au cours de leurs prises en charge aux médecins.
- Avoir une bonne hygiène de vie en pratiquant régulièrement une activité sportive.

## REFERENCES

1. **Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J**  
Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation.  
Diabet Med. 2006; 23:469–480.
2. **Alessi M-C, Juhan-Vague I**  
PAI-1 and the metabolic syndrome.  
Arterioscler Thromb asc Biol. 2006; 26:2200–2207.
3. **Allain CC, Poon LS, Chan CS et al**  
Enzymatic determination of total serum cholesterol.  
Clin Chem.1974; 20:470–475.
4. **Andreelli F, Jacquier D**  
Place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines.  
Hépto-Gastro Oncol Dig. 2006; 13:185–190.
5. **Andreelli F, Ziegler O**  
Comment prendre en charge le syndrome métabolique?  
In: Ann. Endocrinol. Elsevier. 2005; S 36–45
6. **Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S et al**  
Obésité, inflammation et insulino-résistance : quel rôle pour les adipokines ?  
Thérapie. 2007; 62:285–292. doi: 10.2515/therapie:2007055
7. **Aouni Z, Oudi M, Ourtani H et al**  
Inflammation chronique subclinique et insulino-résistance chez les diabétiques non insulino-dépendants.  
Immuno-Anal Biol Spéc. 2008; 23:353–357.
8. **Association AD**  
Standards of medical care in diabetes.  
Diabetes Care. 2011; 34:S11–S61.
9. **Association AD, others**  
Standards of medical care in diabetes.  
Diabetes Care. 2014; 37:S14–S80.
10. **Baalbaki I**  
Les traitements innovants du diabète de type 1 (focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires)). 2012.
11. **Bailey CJ**  
Biguanides and NIDDM.  
Diabetes Care. 1992; 15:755–772.
12. **Baillot A**  
Réentraînement à l'effort chez des sujets atteints du syndrome métabolique:

impact sur les réponses hormonales et la qualité de vie.  
Orléans. 2010.

**13. Balkau Bhe**

European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome.  
Diabetes Med. 2002; 28:364–376.

**14. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L et al**

The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French DESIR study.  
Diabetes Metab. 2003; 29:526–532.

**15. Bastard J-P, Maachi M, Van Nhieu JT et al**

Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro.  
J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:2084–2089. doi: 10.1210/jcem.87.5.8450

**16. Beckman JA, Creager MA, Libby P**

Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management.  
JAMA. 2002; 287:2570–2581.

**17. Bedikou BD**

Valeurs sériques de la protéine C réactive ultrasensible et évaluation du risque cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 suivis au centre antidiabétique de l'INSP.  
Thèse. Felix houphouet boigny. 2017

**18. Bendriss L, Lebbaq A, Jallal H et al**

Usefulness of microalbuminuria in the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease. Prospective study about 78 cases.  
In: Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 2012; S 15–19

**19. Benoit MO**

CRP et prévention cardiovasculaire chez le sujet âgé.  
In: Ann. Biol. Clin.. 2001;2S 469–73

**20. Bibi A, Sboui A, Ouali F et al**

Évaluation de trois techniques de dosage de l'hémoglobine a1c: Corrélations et étude des interférences.  
Feuill Biol. 2007; 48:25–31.

**21. Björntorp P**

Abdominal obesity and the metabolic syndrome.  
Ann Med. 1992; 24:465–468.

22. **Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM et al**  
Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction.  
N Engl J Med. 2006; 354:1578–1588.
23. **Bougnères P, Chanson P**  
Diabète de type 2 chez l'enfant.  
Médecine Thérapeutique Endocrinologie 3. 2001.
24. **Bouhours-Nouet N, Coutant R**  
Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant.  
EMC-Pédiatrie. 2005; 2:220–242.
25. **Bouillon R, Nyomba B, Okitolonda W**  
Diabète sucré.  
Médecine Hygiène En Afr. Cent. 1885 À Nos Jours. 1992.
26. **Boursier V**  
Le syndrome métabolique.  
J Mal Vasc. 2006; 31:190–201.
27. **Brun JF, Bringer J, Raynaud E et al**  
Interrelation de la masse grasse viscérale et du muscle dans le diabète non insulino-dépendant (type II): implications pratiques.  
Diabetes Metab. 1997; 23:16–34.
28. **Buresi D**  
Etude clinique du diabète sucré en pratique hospitalière au Nord Rwanda (à propos de 86 observations).  
Médecine Trop. 1988; 48:229–235.
29. **Camara A**  
Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique Sub-saharienne.  
Université Rennes 1. 2014.
30. **Capeau J**  
Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance.  
médecine/sciences. 2003; 19:834–839.
31. **Chang C-J, Wu C-H, Chang C-S et al**  
Low body mass index but high percent body fat in Taiwanese subjects: implications of obesity cutoffs.  
Int J Obes. 2003 27:253.

32. **Charrière G, Cousin B, Arnaud E et al**  
Preadipocyte conversion to macrophage Evidence of plasticity.  
J Biol Chem. 2003; 278:9850–9855.
33. **Chen H**  
Cellular inflammatory responses: novel insights for obesity and insulin resistance.  
Pharmacol Res. 2006; 53:469–477.
34. **Chevenne D, Fonfrède M**  
Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète.  
Immuno-Anal Biol Spéc. 2001; 16:215–229.
35. **Clément K, Vignes S**  
Inflammation, adipokines et obésité.  
Rev Médecine Interne. 2009; 30:824–832. doi: 10.1016/j.revmed.2009.03.363
36. **Collins RG, Velji R, Guevara NV et al**  
P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.  
J Exp Med. 2000; 191:189–194.
37. **Coni N, Tennison B, Troup M**  
Prevalence of lower extremity arterial disease among elderly people in the community.  
Br J Gen Pract. 1992; 42:149–152.
38. **Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW et al**  
The “breakfast tolerance test”: screening for gestational diabetes with a standardized mixed nutrient meal.  
Am J Obstet Gynecol. 1987; 157:1113–1117.
39. **Coutinho T de A, Turner ST, Peyser PA et al**  
Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis.  
Am J Hypertens. 2007; 20:83–89.
40. **Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA**  
Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis.  
Science. 1991; 251:788.
41. **Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al**  
Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation.  
Circulation. 2005; 111:1448–1454. doi: 10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D

42. **Das UN**  
Metabolic syndrome X: an inflammatory condition?  
Curr Hypertens Rep. 2004; 6:66–73.
43. **Daunizeau A**  
Les marqueurs d'instabilité de plaque: la CRP ultrasensible.  
Bio Trib Mag. 2002; 4:42–44.
44. **De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE**  
Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease.  
Curr Opin Pharmacol. 2005; 5:149–154.
45. **Dekker JM, Girman C, Rhodes T et al**  
Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study.  
Circulation. 2005; 112:666–673.
46. **Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S**  
Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship.  
Obes Rev. 2002; 3:141–146.
47. **Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I**  
Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status.  
Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33:431–453.
48. **Devaraj S, Valleggi S, Siegel D et al**  
Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome.  
Curr Atheroscler Rep. 2010; 12:110–118.
49. **Diby R**  
PréValence du syndrome métabolique au service de médecine interne à l'Hôpital militaire d'Abidjan.  
Thèse. Université de Cocody. 2013.
50. **Diop PA, Haudrechy D, Badiane M et al**  
Dosage de l'hémoglobine glyquée et surveillance du diabète en Afrique noire.  
Biochim Clin. 2001; 25:327–330.
51. **Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B et al**  
Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères.  
2008;/data/revues/12623636/00250001/72/
52. **Duboz P, Chapuis-Lucciani N, Boëtsch G et al**  
Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar)



- population.  
Diabetes Metab. 2012; 38:332–336.
- 53. Ducobu J, Scheen AJ**  
Recommendations of the Belgian Lipid Club for the diagnosis and treatment of hyperlipidemias: summary for the practitioner.  
Rev Med Liege. 2000; 55:360–366.
- 54. Durand G, Beaudoux J-L**  
Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives.  
Thèse.Lavoisier. 2011.
- 55. Duvillard L, Pont F, Florentin E et al**  
Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study.  
Eur J Clin Invest.2000; 30:685–694.
- 56. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S**  
Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range.  
J Clin Lab Anal.1998; 12:137–144.
- 57. Expert Panel on Detection E, others**  
Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).  
Jama. 2001; 285:2486.
- 58. Fan J, Shimoyamada H, Sun H et al**  
Transgenic rabbits expressing human apolipoprotein (a) develop more extensive atherosclerotic lesions in response to a cholesterol-rich diet.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21:88–94.
- 59. Farnier M**  
Dyslipidémie de l'obésité abdominale: mécanismes et caractéristiques (partie I).2007.
- 60. Fery F, Paquot N**  
Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2.  
Rev Médicale Liège. 2005; 60:361–8.
- 61. Fève B, Bastard J-P**  
Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino-résistance.  
MT Cardio. 2007; 3:24–38. doi: 10.1684/mtc.2007.0052
- 62. Fève B, Bastard J-P, Vidal H**  
Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance: acquisitions

- récentes.  
C R Biol. 2006; 329:587–597.
- 63. Fonfrede M**  
Un resultat d'hémoglobine A1c est-il toujours interpretable?  
Spectra Biol. 2006; 152:48.
- 64. Fontbonne A, Thibault N, Eschwege E et al**  
Body fat distribution and coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up.  
Diabetologia. 1992; 35:464–468.
- 65. Ford ES, Giles WH, Dietz WH**  
Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.  
Jama. 2002; 287:356–359.
- 66. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L**  
Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France, en 2013.  
Bull Epidémiol Hebd. 2015; 34:645–654.
- 67. Ftouhi B, Zidi W, Elasmî M et al**  
P263 Taux de C-Reactive Proteine et Syndrome métabolique.  
Diabetes Metab. 2010; 36:A101.
- 68. Fukuhara M, Matsumura K, Wakisaka M et al**  
Hyperglycemia promotes microinflammation as evaluated by C-reactive protein in the very elderly.  
Intern Med. 2007; 46:207–212.
- 69. Gach O, Pierard L, Legrand V**  
Inflammation et athérosclérose: état de la question en 2004-2005.  
Rev Médicale Liège. 2005; 60:235–41.
- 70. Galgani F, Bocquene G**  
Utilisation des lecteurs de microplaques pour les mesures colorimétriques et enzymatiques.  
Oceania. 1989; 15:433–441.
- 71. Garg R, Tripathy D, Dandona P**  
Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions.  
Curr Drug Targets. 2003; 4:487–492.
- 72. Geronoz I, Scheen AJ, Lefèbvre PJ**  
Le diabète gestationnel: physiopathologie et signification pronostique pour la

mère.

RMLG Rev Médicale Liège. 1999; 54:434–439.

**73. Gillery P**

Quelles perspectives pour le dosage des fructosamines en 2014?

Médecine Mal Métaboliques. 2014; 8:306–310.

**74. Glass CK, Witztum JL**

Atherosclerosis: the road ahead.

Cell. 2001; 104:503–516.

**75. Gomila S, Dallongeville J**

Epidémiologie du syndrome métabolique en France.

Médecine Nutr. 2003; 39:89–94.

**76. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J et al**

Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin–angiotensin system: relationship to obesity and hypertension.

J Hypertens. 2002; 20:965–973.

**77. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW et al**

Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C  $\theta$  and alterations in the insulin signaling cascade.

Diabetes. 1999; 48:1270–1274.

**78. Grimaldi A**

Traité de diabétologie.

Flammarion médecine-sciences. 2009.

**79. Group DPPR**

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.

N Engl J Med. 2002:393–403.

**80. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I et al**

Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.

Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:137–149.

**81. Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M**

Physiopathologie du diabète de type 2.

Rev Médecine Interne. 2003; 24:730–737.

**82. Haffner SM**

The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease.

Am J Cardiol. 2006; 97:3–11.

- 83. Halimi S**  
Dyslipidemies des diabetes et des etats d'insulino-resistance.  
Néphrologie. 2000; 21:345–348.
- 84. Han TS, Sattar N, Williams K et al**  
Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of  
diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study.  
Diabetes Care. 2002; 25:2016–2021.
- 85. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al**  
Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with  
mortality in the elderly.  
Am J Med. 1999; 106:506–512.
- 86. Hauhouot-Attoungbre ML, Yayo SE, Ake-Edjeme A et al**  
Le syndrome métabolique existe-t-il en Côte d'Ivoire?  
Immuno-Anal Biol Spéc. 2008; 23:375–378.
- 87. He J, Usui I, Ishizuka K et al**  
Interleukin-1 $\alpha$  inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor  
substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes.  
Mol Endocrinol. 2006; 20:114–124.
- 88. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G et al**  
Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway.  
Biochem. 1998; J 334:297–314.
- 89. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwège E et al**  
Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population  
moves towards overweight: the DESIR cohort.  
Int J Epidemiol. 2005; 35:190–196.
- 90. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al**  
Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and  
cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women.  
Arch Intern Med. 2004; 164:1066–1076.
- 91. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K et al**  
National Cholesterol Education Program versus World Health Organization  
metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the  
San Antonio Heart Study.  
Circulation. 2004; 110:1251–1257.
- 92. Hunter CA, Jones SA**  
IL-6 as a keystone cytokine in health and disease.  
Nat Immunol. 2015; 16:448.

- 93. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO et al**  
Stroke in patients with diabetes.  
The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994; 25:1977–1984.
- 94. Junquero D, Rival Y**  
Syndrome métabolique: quelle définition pour quel (s) traitement (s)?  
médecine/sciences. 2005; 21:1045–1053.
- 95. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT**  
Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture.  
*Circulation*. 1994; 90:1669–1678.
- 96. Kaplan NM**  
The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension.  
*Arch Intern Med*. 1989; 149:1514–1520.
- 97. Kaptoge S, White IR, Thompson SG et al**  
Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. 2007.
- 98. Kershaw EE, Flier JS**  
Adipose tissue as an endocrine organ.  
*J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2548–2556.
- 99. Khan NA**  
Inflammation et immunité: implications dans l'obésité et le diabète de type 2.  
*Ol Corps Gras Lipides*. 2006; 13:343–351.
- 100. Khelif N**  
Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du Diabète de type 2.  
PhD Thesis. 2013;
- 101. Kishikawa H, Shimokama T, Watanabe T**  
Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherogenesis.  
*Virchows Arch*. 1993; 423:433–442.
- 102. Kishimoto T, Tanaka T**  
Interleukin 6.  
*Encycl Inflamm*. 2015; Dis 1–8.

- 103. Kylin E**  
Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka" mie-Hyperurika" miesyndrom.  
Zentralblatt Für Inn Med. 1923; 44:105–127.
- 104. Lacquemant C, Vasseur F, Leprêtre F et al**  
Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète.  
MS M233decine Sci. 2003; 19:809–817. doi: 10.7202/007110ar
- 105. Lafontan M**  
Hétérogénéité des tissus adipeux et différences entre les adipocytes viscéraux et  
périphériques.  
Présent. Aux Journ. Annu. Diabétologie L'Hôtel-Dieu Paris. 2005.
- 106. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA et al**  
The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in  
middle-aged men.  
JAMA. 2002; 288:2709–2716.
- 107. Lameira D, Lejeune S, Mourad J-J**  
Le syndrome métabolique: son épidémiologie et ses risques. In: Ann. Dermatol.  
Vénéréologie.  
Elsevier. 2008, S 249–253
- 108. Laville MÀ**  
la recherche des mécanismes de l'insulino-résistance.  
Ol Corps Gras Lipides. 2003; 10:115–118.
- 109. Lee W-Y, Park J-S, Noh S-Y et al**  
C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic  
syndrome as defined by the ATP III report.  
Int J Cardiol. 2004; 97:101–106.
- 110. Les critères biologiques d, sucré ddd**  
Définition et classification du diabète.  
Médecine Nucl-Imag Fonct Métabolique. 2001 25:91.
- 111. Liévin S**  
Syndrome métabolique et compléments alimentaires.  
ROUEN
- 112. Lonn E**  
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine  
lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease.  
Nat Clin Pr Cardiovasc Med. 2006; 3:414–415.
- 113. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V et al**  
Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its

- relationship with inflammatory and hemostatic markers.  
Diabetes Care. 2002; 25:1371–1377.
- 114. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T**  
Molecular Mechanism of Metabolic Syndrome X: Contribution of Adipocytokines· Adipocyte-derived Bioactive Substances.  
Ann N Y Acad Sci. 1999; 892:146–154.
- 115. Monabeka HG, Nsakala-Kibangou N**  
Coma céto-acidosique inaugurant le diabète chez l'adulte noir.  
Cah Détudes Rech Francoph. 2001; 11:127–9.
- 116. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK et al**  
Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.  
Diabetologia 44 Suppl 2. 2001; S14-21.
- 117. Moss JWE, Ramji DP**  
Cytokines: Roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets.  
Future Med Chem. 2016; 8:1317–1330. doi: 10.4155/fmc-2016-0072
- 118. von Mühlendahl KE, Herkenhoff H**  
Long-term course of neonatal diabetes.  
N Engl J Med. 1995; 333:704–708.
- 119. Natali A, Toschi E, Baldeweg S et al**  
Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes.  
Diabetes. 2006; 55:1133–1140.
- 120. N'Guetta R, Yao H, Brou I et al**  
Prévalence et caractéristiques du syndrome métabolique chez les hypertendus à Abidjan. In: Ann. Cardiol. Angéiologie.  
Elsevier. 2016; S 131–135
- 121. Nzie F**  
Syndrome métabolique et traitement antipsychotique de seconde génération : Analyse de 50 dossiers de patients hospitalisés au CH de JURY-lès-METZ, aux vues des recommandations de la HAS.  
Thèse.Université de Lorraine. 2012.
- 122. Oliver MF, Pyörälä K, Shepherd J**  
Management of hyperlipidaemia: why, when and how to treat.  
Eur Heart J. 1997; 18:371–375.
- 123. Organization WH**  
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its

complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999.

- 124. Ouhdouch F, Ridouane S, Diouri A**  
P18 Amputation pour pied diabétique.  
Diabetes Metab. 2009;35:A33.
- 125. Paul A, Ko KW, Li L et al**  
C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.  
Circulation. 2004; 109:647–655.
- 126. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al**  
Markers of inflammation and cardiovascular disease.  
Circulation. 2003; 107:499–511.
- 127. Pégorier JP**  
Le tissu adipeux: Son rôle dans les maladies métaboliques.  
Traité Nutr Artif L'adulte. 2007; 341–352.
- 128. Perlemuter L, Perlemuter G**  
Guide de thérapeutique, 2012.
- 129. Pickup JC**  
Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes.  
Diabetes Care. 2004; 27:813–823.
- 130. Pillon F, Buxeraud J**  
Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger.  
Actual Pharm. 2013; 52:36–37. doi: 10.1016/j.actpha.2012.12.006
- 131. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD et al**  
Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy.  
Ophthalmology. 2006; 113:2221–2230. doi: 10.1016/j.opthta.2006.07.032
- 132. Pouliot M-C, Després J-P, Nadeau A et al**  
Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels.  
Diabetes, 2006; 41:826–834.
- 133. Preumont V, Hermans M, Buysschaert M**  
Le diabète dans la mucoviscidose un état des lieux en 2007.  
Feuill Biol. 2007; 48:57–66.
- 134. Pugliese A**  
Genetics of type 1 diabetes. Endocrinol.  
Metab. Clin. North Am. 33, 2004.



- 135. Radermecker RP**  
Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2.  
RMLG Rev Médicale Liège. 2005; 60:402–408.
- 136. Randle PJ, Garland PB, Hales CN et al**  
The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.  
The Lancet. 1963; 281:785–789.
- 137. Reaven GM**  
Role of insulin resistance in human disease.  
Diabetes. 1988; 37:1595–1607.
- 138. Reaven GM**  
Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.  
Diabetes. 1988; 37:1595–1607.
- 139. Reaven GM**  
Syndrome X: is one enough?  
Am Heart J. 1994; 127:1439–1442.
- 140. Rebuffe-Scrive M, Walsh UA, McEwen B et al**  
Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism.  
Physiol Behav. 1992; 52:583–590.
- 141. Ridker PM**  
Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?  
Ann Intern Med. 1999; 130:933–937.
- 142. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al**  
C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.  
N Engl J Med. 2000; 342:836–843.
- 143. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al**  
Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men.  
Circulation. 2000; 101:1767–1772.
- 144. RIESEN DF**  
Quels marqueurs biologiques de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire conseiller?  
Rev. Médicale Suisse 4, 2008.
- 145. Ross R**  
Atherosclerosis—an inflammatory disease.  
N Engl J Med. 1999; 340:115–126.

- 146. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM et al**  
C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study.  
Circulation. 2004; 110:380–385.
- 147. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW et al**  
Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis.  
Kidney Int. 2002; 62:971–979.
- 148. mondiale de la Santé O**  
Rapport mondial sur le diabète. 2016.
- 149. Scheen A**  
Le syndrome métabolique: physiopathologie et traitement.  
Athérosclérose Athérombose. 2006; 162–190.
- 150. Scheen A, Van Gaal LF**  
Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale.  
Rev Médicale Liège. 2005;60:566–71.
- 151. Schmidt-Arras D, Rose-John**  
SIL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy.  
J Hepatol. 2016; 64:1403–1415.
- 152. Schulze MB, Rimm EB, Li T et al**  
C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes.  
Diabetes Care. 2004; 27:889–894.
- 153. Sertic J, Slavicek J, Bozina N et al**  
Cytokines and growth factors in mostly atherosclerotic patients on hemodialysis determined by biochip array technology.  
Clin Chem Lab Med. 2007;45:1347–1352.
- 154. Shimada K, Miyazaki T, Daida H**  
Adiponectin and atherosclerotic disease.  
Clin Chim Acta. 2004; 344:1–12.
- 155. Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S et al**  
Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases.  
Curr Top Med Chem. 2012; 12:1132–1148.
- 156. Soinio M, Marniemi J, Laakso M et al**  
High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study.  
Diabetes Care. 2006; 29:329–333.

- 157. 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)-Potsdam Study.  
Diabetes. 2013; 52:812–817.
- 158. Status WP**  
The use and interpretation of anthropometry. Geneva CH.  
WHO 1995, technical report 854
- 159. Steiner G**  
The dyslipoproteinemias of diabetes.  
Atherosclerosis. 1994; 110:S27–S33.
- 160. Sugiuchi H, Irie T, Uji Y et al**  
Homogeneous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and  $\alpha$ -cyclodextrin sulfate.  
Clin Chem. 1998; 44:522–531.
- 161. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC et al**  
Mechanisms of Hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular apob degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model.  
J Biol Chem. 2000; 275:8416–8425.
- 162. Talbot É**  
Impact de la protéine de morue sur la sensibilité à l'insuline, le métabolisme du glucose et divers marqueurs cardiovasculaires chez des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques.  
Thèse.Université Laval, 2013.
- 163. Tillett WS, Francis T**  
Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus.  
J Exp Med. 1930; 52:561–571.
- 164. Torpy JM, Lynn C, Glass RM**  
Diabète de type 1.  
JAMA-Fr. 2007; 298:1472.
- 165. Traore M**  
Impacts nutritionnels et métaboliques du jeûne du mois de ramadan chez des maliens diabétiques de type 2.  
Université Laval, 2013.

**166. Trinder P**

Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen.

J Clin Pathol. 1969; 22:158–161.

**167. Trivin F, Chevenne D, Hautecouverture M**

Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel.

Rev Francaise Lab 2003:25–29.

**168. Turton P**

Le syndrome métabolique.

Assoc Can Réadapt. 2006; 14:1–4.

**169. Vague J**

La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité.

Presse Med. 1947; 55:339.

**170. Vambergue A, Valat A-S, Dufour P et al**

Physiopathologie du diabète gestationnel.2002.

**171. Vambergue A, Valat A-S, Dufour P et al**

Physiopathologie du diabète gestationnel.

2008 /data/revues/03682315/0031SUP6/3/

**172. Velho G, Bellanné-Chantelot C, Timsit J**

Le MODY: modèle d'étude d'interactions génotype/phénotype dans le diabète de type 2.

MS Médecine Sci. 2003; 19:854–859.

**173. Vergès B**

Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Nutr Clin Métabolisme. 2007; 21:9–16.

**174. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM et al**

Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology.

Circulation. 1994; 89:36–44.

**175. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ et al**

Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men—.

Am J Clin Nutr. 2005; 81:555–563.

**176. Watanabe T, Hirata M, Yoshikawa Y et al**

Role of macrophages in atherosclerosis. Sequential observations of cholesterol-induced rabbit aortic lesion by the immunoperoxidase technique using

monoclonal antimacrophage antibody.

Lab Investig J Tech Methods Pathol. 1985; 53:80–90.

**177. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al**

Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.

J Clin Invest. 2003; 112:1796–1808. doi: 10.1172/JCI19246

**178. WHO EC**

Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for  
policy and intervention strategies.

Lancet Lond Engl. 2004; 363:157.

**179. Woodward M, Rumley A, Welsh P et al**

A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory  
variables and coronary heart disease.

J Thromb Haemost. 2007; 5:1795–1800.

**180. Yang T, Chu C-H, Bai C-H et al**

Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and  
incident hypertension: a Chinese cohort study.

Metab-Clin Exp. 2012;61:1747–1755.

**181. Yapo AE, Assayi M, COMOIE L et al**

Les valeurs de référence de 21 constituants biochimiques sanguins de l'Ivoirien  
adulte présumé sain. Publ Médicales Afr. 1990;49–57.

## **ANNEXES**

## **Annexe1**

### FICHE D'ENQUETE

#### **I. IDENTIFICATION**

IDENTIFIANT :

N° D'ORDRE :

CONTACT :

#### **II. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES ET ANTHROPOMETRIQUES**

AGE (ans) :                      sexe : M ☐ F ☐ POIDS (kg) :                      TAILLE (cm) :

IMC :                      PROFESSION :                      Tour de taille :

#### **III. ANTECEDENTS**

##### **PERSONNELS**

	OUI	NON	
TABAC :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALCOOL. :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HTA :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIABETE :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SI OUI PRECISER LE TYPE :

COMPLICATIONS LIEES A LA MALADIE DIABETIQUE :

OUI                      NON

COMPLICATIONS METABOLIQUES ☐ ☐ Si oui, préciser le(s) type(s) :

.....  
.....

COMPLICATIONS INFECTIEUSES ☐ ☐ Si oui, préciser le(s) type(s) :

.....  
.....

##### COMPLICATIONS DEGENERATIVES

MICRO-ANGIOPATHIES ☐ ☐ Si oui préciser le(s) type(s) :

.....  
.....

MACRO-ANGIOPATHIES ☐ ☐ Si oui préciser le(s) type(s) :

.....  
.....

## FAMILIAUX

	PERE		MERE	
	OUI	NON	OUI	NON
DIABETE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TYPE	<input type="text"/>		<input type="text"/>	
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## IV. DONNEES PARACLINIQUES

TA (mmHg) :                      GLYCEMIE (g/l) :                      HbA1C (%) :  
 CHOLESTEROL TOTAL (g/l) :                      HDL (g/l) :                      LDL (g/l) :  
 TRIGLYCERIDE (g/l) :                      CRP-hs (mg/l) :  
 IL6 (pg/ml) :

## V. EXISTENCE DE FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LES VALEURS DES PARAMETRES ETUDIES

		OUI	NON
GROSSESSE	:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALADIE CHRONIQUE	:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRAUMATISME PHYSIQUE	:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRAITEMENT EN COURS *	:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oui préciser			

.....  
 .....

\* Corticoïdes, antihypertenseurs



## **Annexe 2**

### **CONSENTEMENT ECLAIRE DE PARTICIPATION**

Je soussigné(e) (*Nom et prénoms*)

.....

Accepte par la présente d'être incorporé(e) dans l'étude cas-témoin en qualité de  
diabétique de type 2 et sujets témoins en vue de participer à l'étude de la relation entre  
la CRP, l'interleukine 6 et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de de  
type 2, conduite par l'étudiante en thèse de pharmacie

.....

J'ai bien pris connaissance de l'objectif de l'étude et les conditions de sa réalisation  
m'ont été clairement indiquées par l'investigatrice.

Je reconnais la possibilité qui m'est donnée de refuser mon consentement ou de le  
retirer à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans obligation de le justifier.

Les données nominatives recueillies pour cette étude resteront strictement  
confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à  
la recherche, désignées par l'investigatrice principale et les autorités de santé.

J'ai lu et reçu copie de ce formulaire et j'accepte d'intégrer à ladite étude.

Fait à ....., le.....

Signature : .....

### **Annexe3**

**Performances diagnostiques** (*extrait tiré du rapport de l'ANAES 2004 sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global*)

**VP** (vrais positifs) représente le nombre d'individus malades avec un test positif,

**FP** (faux positifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test positif,

**FN** (faux négatifs) représente le nombre d'individus malades avec un test négatif,

**VN** (vrais négatifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test négatif.

La sensibilité est donnée par  **$VP/VP+FN$** .

La spécificité est donné par  **$VN/VN+FP$** .

La valeur prédictive positive  **$VPP = VP/VP+FP$**

La valeur prédictive négative  **$VPN = VN/VN+FN$** .

En statistique, la sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle s'oppose à la spécificité, qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

La sensibilité, ou la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se mesure chez les malades seulement. La spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test négatif se mesure chez les non-malades seulement. La valeur prédictive positive VPP est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif. La valeur prédictive négative VPN est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

## RESUME

**Justification** : Le syndrome métabolique (SM) est une constellation d'anomalies exposant les sujets atteints au diabète de type 2 et à un risque accru de maladies cardiovasculaires. De plus, il apparaît que l'inflammation chronique est un facteur contribuant au développement du syndrome métabolique. La protéine C réactive, le biomarqueur de l'inflammation est aussi un facteur indépendant du risque cardiovasculaire.

**Objectif** : l'objectif de cette étude a été d'étudier la relation entre des marqueurs de l'inflammation notamment la protéine C réactive (CRP), l'interleukine 6(IL6) et le syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement à des sujets témoins.

**Matériel et méthodes** : Cette étude transversale à visée descriptive et analytique a été effectuée chez 168 sujets dont 84 sujets témoins recrutés parmi les donneurs réguliers de sang du CNTS d'Abidjan et 84 sujets diabétiques recrutés au service d'endocrinologie diabétologie du CHU de Yopougon. La définition du NCEP-ATPIII a permis d'identifier les sujets ayant le syndrome métabolique. La protéine C réactive ultrasensible (CRP-hs) et l'IL6 ont été déterminés respectivement par les méthodes immunoturbidimétrie CRP latex avec des particules sensibilisés par les anticorps spécifiques et immuno-enzymatique ELISA type sandwich.

**Résultats** : Il ressort de cette étude que:

Les médianes de concentrations sériques de CRP-hs et d'IL6 étaient significativement ( $p < 0,001$ ) plus élevées chez les sujets diabétiques de type 2 comparées à celles des sujets témoins respectivement ( $1,66 \pm 1,81$  versus  $0,67 \pm 0,86$  mg/L et  $5,35 \pm 6,40$  versus  $1,41 \pm 3,37$  pg/mL d'une part.

D'autre part, une augmentation graduelle et significative de la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets diabétique de type 2 a été observée à travers les quartiles de CRP et d'IL6. Les sujets dans le deuxième, troisième et quatrième quartile de CRP avaient un risque significatif de présenter le syndrome métabolique comparé à ceux dans le quartile le plus bas : [OR (IC95%)] étaient 0,68 (0,20-2,33), 2,24 (0,79-6,36) et 3,75 (1,36-10,00) ( $p = 0,001$ ). Concernant l'IL6, l'association avec le syndrome métabolique OR (IC95%) étaient 2,40 (0,64-9,03), 5,20 (1,37-19,77) et 8 (2,01-31,80) ( $p = 0,02$ )

Par ailleurs, il existe une corrélation positive progressive significative ( $p < 0,05$ ) entre les quartiles de concentrations élevées de CRP et d'IL6 et le nombre de critères du SM, chez les sujets diabétiques.

De plus le risque de survenu du syndrome métabolique était plus prononcé parmi les sujets en surpoids ( $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) lorsque la concentration de CRP et d'interleukine 6 étaient élevées ( $p < 0,05$ ).

Enfin la CRP appliqué au seuil de 3 mg/L a fourni la meilleure performance diagnostique dans la prédiction du risque de syndrome métabolique par rapport à l'IL6: sensibilité (66,67%), spécificité (85,71%), valeur prédictive positive (82,35%), valeur prédictive négative (72%), indice de Youden (0,52), indice de Yule (0,85).

**Conclusion** : Nous pouvons conclure que la prévalence du syndrome métabolique a montré une augmentation graduelle en fonction des concentrations sériques de CRP et d'IL6 chez les sujets étudiés. La relation entre la CRP et le syndrome métabolique était forte. La CRP a fourni la meilleure performance diagnostique dans la prédiction du syndrome métabolique. Cette étude suggère que le syndrome métabolique est associé à l'inflammation chronique chez le diabétique de type 2.

**Mots clés** : Inflammation, Syndrome métabolique, Diabète de type 2, Interleukine 6, Protéine C réactive, risque cardiovasculaire.