

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE



THÈSE

N°1829/17

Année : 2016-2017

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

BEDIKOU BEDIKOU DENYS AUGUSTE

Née le 31 Octobre 1979 à Gomon (CIV)

**VALEURS SÉRIQUES DE LA PROTÉINE C RÉACTIVE
ULTRASENSIBLE ET ÉVALUATION DU RISQUE
CARDIOVASCULAIRE CHEZ DES SUJETS DIABÉTIQUE
TYPE 2 SUIVIS AU CENTRE ANTIDIABÉTIQUE DE L'INSP**

Soutenue publiquement le 21 Avril 2017

COMPOSITION DU JURY

Président : **Monsieur MONNET Dagui**

Professeur Titulaire

Directeur de thèse : **Madame AKE EDJEME N'guessan Angèle**

Maître de Conférences Agrégée

Assesseurs : **Madame KOUAKOU SIRANSY Gisèle**

Maître de Conférences Agrégée

: **Madame KOUASSI AGBESSI Thérèse**

Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR DES 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

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Secrétaire Principal

Documentaliste

Intendant

Responsable de la Scolarité

Professeur KONE BAMBA Diéneba
Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Monsieur GAHE Alphonse
Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PER MANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFÉRENCES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie analytique
	DALY Laba Ismaël	Pharmacie galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie-Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE N'guessan Amenan	Pharmacologie
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	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 SACKOU KOUAKOU Julie SANGARE TIGORI Béatrice	Mathématiques-statistiques Santé publique Toxicologie
MM	YAPI Ange Désiré YAVO William ZINZENDORF Nanga Yessé	Chimie organique, chimie thérapeutique Parasitologie - Mycologie Bactériologie-Virologie

3. MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	--

4. MAITRES ASSISTANTS

M	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mmes	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Immunologie Pharmacie Galénique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou KOUASSI AGBESSI Thérèse	Parasitologie-Mycologie Bactériologie-Virologie
M	MANDA Pierre SANGARE Mahawa VANGA ABO Henriette	Toxicologie Biologie Générale Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

5. ASSISTANTS

MM	ADIKO Assi Aimé Césaire ADJOUNGOUA Attoli Léopold AMICHIA Attoumou Magloire	Hématologie Pharmacognosie Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille APETE Sandrine AYE YAYO Mireille BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni M.	Législation Bactériologie-Virologie Hématologie Santé publique
MM	BROU Amani Germain BROU N'Guessan Aimé CABLAN Mian N'Dedey Asher COULIBALY Songuigama	Chimie Analytique Pharmacie clinique Bactériologie-Virologie Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
MM	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir DJATCHI Richmond Anderson	Pharmacologie Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU née N'DRAMAN Aha Emma DOTIA Tiepordan Agathe	Hématologie Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu KACOU Alain KAMENAN Boua Alexis Thierry KOFFI Kouamé KONAN Konan Jean Louis	Immunologie Chimie Thérapeutique Pharmacologie Santé publique Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry KOUAME Denis Rodrigue KPAIBE Sawa Andre Philippe LATHRO Joseph Serge	Pharmacologie Immunologie Chimie Analytique Bactériologie-Virologie

	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mmes	N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	TANOÛ Née BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie

6. ATTACHES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7. IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	COMOE 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

MM	ASSAMOÏ Assamoï Paul	Biophysique
	DIAÏNE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAÎTRE-ASSISTANT

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

4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	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 DÉPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé, Chef de département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine CABLAN Mian N'Dédey Asher DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante 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. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO Née YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GÉNÉRALE, HÉMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

**IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINÉRALE ET GÉNÉRALE,
TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire, Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle Dominique YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Professeurs	AMIN N'Cho Christophe GBASSI K. Gildas BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé, Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama KACOU Alain N'GUESSAN Déto Ursul J-P. SICA Née DIAKITE Amelanh	Assistant Assistant Assistant Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace	Professeur Titulaire, Chef de Département
Professeurs	YAVO William DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante

**VII. PHARMACIE GALÉNIQUE, BIOPHARMACIE, COSMÉTOLOGIE,
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 Conférence Agrégé
Docteurs	AKA-ANY Grah Armelle A.S. BOKA Paule Mireille épouse A. N'GUESSAN Alain N'GUESSAN Kakwokpo C. N'GUESSAN Née AMONKOU Anne Cynthia TUO Awa	Assistante Assistante Assistant Assistante Assistante Assistante

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

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire, Chef de Département
Docteurs	FOFIE N'Guessan Bra Yvette ADJOUGOUA Attoli Léopold OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Maître-Assistante Assistant Assistante

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

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

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

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire, Chef de Département
Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire, Chef de
Professeur	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
Professeurs	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	BEDIAKON Née GOKPEYA Kemontingni M.	Assistante
	DIAKITE Aïssata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie cette thèse...

A l'Eternel Mon Dieu,

Je rends gloire, honneur, et magnificence !

*Seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie,
particulièrement en ce jour béni où je m'apprête à faire un pas
décisif dans ma vie.*

*Aujourd'hui j'ose te demander une chose comme l'a fait le roi
Salomon dans le temps : l'esprit non pas de celui de gouverner, mais
celui d'un pharmacien qui saura appliquer la science qu'il a
apprise dans le plus grand respect des principes fondamentales de
la vie.*

A Tous Les Membres de Ma Famille,

*Vous m'avez toujours soutenu durant ces longues
années de gestion de ce travail.*

A Ma Mère,

N'GUESSAN PAULINE,

*Autant de phrases expressives soient-elles ne sauraient montrer le
degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as
comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon
parcours. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi,
reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde
estime. Puisse notre seigneur te donner santé, bonheur et longue vie
afin que je puisse te combler à mon tour.*

A Mes Très Chers Frères,

HABAKUK, GEDEON, MICAËL, SIMON, ANDRE et BERNARD,
En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. Que notre Seigneur Jésus puisse vous procurer santé, bonheur et prospérité que vous méritiez.

A Mes Très Chères Sœurs,

MARIE-PAULE et MARIE-THÉRÈSE,

Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Je vous aime mes chéries. Que notre Seigneur Jésus vous bénisse et vous protège.

A Mes Très Chers,

Ma Bien Aimée JACQUELINE,

Et Enfants LAEL et ARIEL,

Ma chère Jacky, ma rencontre avec toi, bénie par la venue de Lael notre fille et Ariel notre fils, a forgé en moi le sens de la responsabilité éducative, professionnelle et sociale. Cette thèse est la vôtre. Je vous aime mes chéris. Je prie le Seigneur Jésus de nous accorder bonne santé et longue vie afin que nous puissions partager ensemble cette grâce.

IN MEMORUM

A Nos Regrettés,

Père YAO BEDIKOU DENIS,

Et Frère JONATHAN,

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Vous avez suivi ce travail avant que la maladie ne vous
emporte. Vous auriez sûrement été fiers d'assister au
couronnement de ce travail. Puissiez-vous accepter ce mémoire
comme témoignage de mon posthume, de mon amour, et
puissiez-vous assister au couronnement de ce travail où que
vous soyez aujourd'hui.*

A Tous Mes Parents,

A Mes Oncles et Tantes,

A Mes cousins et Cousines, A Mes Neveux et Nièces,

Les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissant d'avoir contribué à faire de moi celui que je suis avec mes qualités (et mes défauts).

A Docteur ASOUNDJARI TAH KOBENAN HYPPOLYTE,

En plus d'être un Maître pour moi, tu es aussi un Ami, un Grand-frère. Depuis que nous nous sommes rencontrés en 2009, tu as su par ta bonne communication, renforcer les liens professionnels, amicaux et fraternels qui nous unissent.

A Docteur KORE LEKADOU SYLVIE NOELLE,

L'aboutissement de ce travail est le résultat de votre bonne communication faite auprès de ma directrice de thèse. Merci pour votre simplicité, votre compréhension et votre disponibilité. Merci pour avoir su supporter mes baisses de moral et mes petits sauts d'humeurs. Merci d'avoir partagé cette épreuve avec moi et de m'avoir aidé tout au long de ce travail.

Enfin, à toutes les personnes qui me sont chères, que j'ai omis involontairement de citer, qui d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation du présent mémoire. Que chacune d'elles reçoivent ici le témoignage de notre profonde gratitude. Sans toutefois oublier : Sidney N'guessan, Eudes Ahon, Serge Agoua, Pacôme Pregnon, Joelle Guihounou, Benedicte Kpami, Guillaume Amane, Emilienne Sanhoun, Marina Betché, Christiana Ibo, Natacha Sedi, Omari Luta.

**A NOS MAÎTRES
ET JUGES**

A Notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur **MONNET DAGUI**,

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Certificat d'Etude Spécialisé (CES) de Biochimie et de Biologie moléculaire*
- *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,

Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Nous saisissons cette occasion pour exprimer notre haute estime, considération et gratitude. Veuillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre respect le plus profond et nos remerciements les plus sincères.

A Notre Maître et Directeur de Thèse
Madame le Professeur **AKE EDJEME N'GUESSAN ANGELE**,

- *Professeur agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR des 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*

Cher maître,

Nous vous remercions vivement de nous avoir proposé et fait l'honneur de diriger ce travail, sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche. Nous n'oublierons jamais la bonne humeur, la simplicité, la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances. Merci de m'avoir encouragé et soutenu durant ces longues années de gestion de ce travail. Merci d'avoir toujours eu confiance en mes capacités de réussir. Vos grandes qualités humaines et votre compréhension m'ont permis de mener à terme ce travail.

A Notre Maître et Juge de Thèse,
Madame le Professeur **KOUAKOU-SIRANSY NDOUA GISELE**,

- *Professeur agrégé en pharmacologie ;*
- *Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Titulaire d'un DEA en physiologie animale ;*
- *Membre de la Société Française de la Pharmacologie et de la Thérapeutique ;*
- *Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody ;*
- *Ancien interne des hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie ;*
- *Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina Faso*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie.*

Cher maître,

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge de Thèse,
Madame le Docteur **KOUASSI ABGESSI THÉRÈSE,**

- *Docteur en pharmacie ;*
- *Maître-assistante au Département de Bactériologie-Virologie, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Pharmacien biologiste (CES biochimie clinique, CES hématologie, CES parasitologie-mycologie, CES bactériologie) ;*
- *Titulaire d'un DEA de biologie humaine tropicale option Bactériologie- Virologie ;*
- *Responsable de l'unité de biologie à l'INHP (Institut national d'hygiène Publique)*
- *1er prix d'infectiologie en 1992 ;*
- *Lauréat du concours d'internat (1989-1990).*

Cher maître,

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Que ce travail soit la preuve de notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS.....	X
IN MEMORUM.....	XIV
A NOS MAÎTRES ET JUGES.....	XVII
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES.....	XXV
LISTE DES FIGURES.....	XXVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXVII
INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE GÉNÉRALITÉS	5
CHAPITRE I: LE DIABÈTE SUCRE	6
I. DÉFINITION.....	6
II. LES DIFFÉRENTS TYPES DE DIABÈTE SUCRE	6
1. Le diabète de type 1	6
2. Le diabète de type 2	6
3. Le diabète gestationnel.....	7
III. ÉPIDÉMIOLOGIE	8
IV. DIAGNOSTIC DU DIABÈTE SUCRE.....	8
1. Diagnostic clinique.....	8
2. Diagnostic biologique	9
V. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DIABÈTE SUCRE.....	11
1. L'hémoglobine glyquée	11
2. La fructosamine	12
VI. LES COMPLICATIONS DU DIABÈTE SUCRE.....	12
1. Les complications aiguës ou métaboliques	12
2. Les complications chroniques ou dégénératives	15
VII. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE SUCRE.....	16
1. Mesures hygiéno-diététiques.....	16
2. Prise en charge médicamenteuse du diabète sucré.....	17
CHAPITRE II: LIPIDES ET LIPOPROTÉINES	20
I. LES LIPIDES	20
II. LES LIPOPROTÉINES.....	20
1. Définition et structure	20
2. Classification et composition	20
III. MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES	23
1. Métabolisme des chylomicrons.....	23
2. Métabolisme des VLDL et des LDL	23
3. Métabolisme des HDL	24
CHAPITRE III: LA PROTÉINE C RÉACTIVE (CRP).....	26
I. LA PROTÉINE C RÉACTIVE.....	26
1. Découverte	26
2. Structure	26
3. Synthèse et fonction	26
4. Valeurs normales.....	28
5. Intérêt du dosage	28
II. INFLAMMATION ET ATHEROSCLÉROSE	29

DEUXIÈME PARTIE NOTRE ÉTUDE.....	31
CHAPITRE I: MATÉRIEL ET MÉTHODES	32
I. TYPE D'ÉTUDE	32
II. POPULATION ET CADRE DE L'ÉTUDE	32
1. Sujets diabétiques.....	32
2. Sujets témoins	32
III. MÉTHODES.....	33
1. Recueil des données	33
2. Paramètres déterminés	33
3. Méthodes analytiques.....	34
CHAPITRE II: RÉSULTATS ET COMMENTAIRES	39
I. DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES	39
3. Répartition en fonction de l'âge de la population d'étude	41
4. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC)	42
5. Répartition selon l'équilibre du diabète	43
6. Répartition selon la durée d'évolution du diabète.....	44
II. DONNÉES BIOLOGIQUES.....	45
1. Caractéristiques biochimiques.....	45
2. Étude comparative des concentrations moyennes sériques des paramètres étudiées	49
3. Étude de corrélation	51
4. Analyse des valeurs diagnostiques de la CRP-us couplée aux paramètres lipoprotéiniques étudiés	63
TROISIÈME PARTIE DISCUSSION	68
I. DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES ET CLINIQUES.....	69
1. L'âge	69
2. Le sexe	69
3. L'indice de masse corporelle.....	70
II. DONNÉES BIOCHIMIQUES	70
1. Le profil lipidique	70
2. Relation entre CRP-us et paramètres étudiés.....	72
III. ANALYSE DES VALEURS DIAGNOSTIQUES DE LA CRP-US COUPLÉE AUX PARAMÈTRES LIPOPROTEINIQUES ÉTUDIÉS	74
1. Concordances diagnostiques	74
2. Performances diagnostiques.....	74
CONCLUSION.....	76
RECOMMANDATIONS.....	78
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80
ANNEXES	93

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES

ACAT	: Acyl Cholesterol Acyl Transferase
Acetyl-CoA	: cétylcoenzyme A
ACD	: Acidocétose diabétique
ADO	: Antidiabétiques oraux
AD	: Adénosine diphosphate
ANOVA	: Analysis of variance (Analyse de la variance)
ATP	: Adenosine triphosphate
AGE ou AGEp	: Advanced glycation end product
AHA	: American heart association
Apo	: Apolipoprotéine
AUCROC	: Area under receiver operating characteristic
CADA	: Centre antidiabétique d'Abidjan
CDC	: Center for disease control and prevention
Cellules NK	: Cellules "Natural Killer"
CETP	: Cholesterol ester transfer protein
c-HDL	: Cholestérol-HDL
c-LDL	: Cholestérol-LDL
CML	: Cellules musculaires lisses
CNTS	: Centre nationale de transfusion sanguine
(*)CRP-us ou hs-CRP	: Protéine c réactive ultrasensible
CRP	: Protéine c réactive
CT	: Cholestérol total
DG	: Diabète gestationnel
DID	: Diabète insulino-dépendant
DIND	: Diabète non insulino-dépendant
DSBmT	: N,N-bis-(4-sulfonyl)-m-toluidine
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
FcγRI	: Fc-gamma receptor 1
FID	: Fédération internationale du diabète
g	: gramme
g/L	: gramme/Litre
GLP-1	: Glucagon-like-peptide-1
GLUT4	: Glucose transporter
G6PDH	: Glucose-6-phosphatase déshydrogénase
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HDL	: High density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale

HK	: Hexokinase
HTA	: Hypertension artérielle
HTGL	: Lipase hépatique
HTLV	: Human T cell lymphoma virus (Virus T-lymphotropique humain)
IDL	: Intermediary density lipoprotein (ou lipoprotéine de densité intermédiaire)
IL-1β	: Interleukine 1 beta
IL-6	: Interleukine 6
IMC	: Indice de masse corporelle
IPA	: Institut Pasteur d'Abidjan
ITG	: Intolérance au glucose
LCAT	: Leucithin cholesterol acyl transferase
LDL	: Low density lipoprotein (ou lipoprotéine de basse densité)
LPL	: Lipoprotéine lipase
MCV	: Maladies cardiovasculaires
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NO	: Monoxyde d'azote
NS	: Différence non significative
OMS	: Organisation mondiale de la santé
Ox-LDL	: LDL oxydée
PL	: Phospholipides
PLP	: Phospholipid transfer protein
PPARγ	: Peroxymose proliferator activated receptor gamma
ROC	: Receiver operating curve
S	: Différence significative
SHH	: Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire
SM	: Syndrome métabolique
TG	: Triglycérides
TNFα	: Facteur de nécrose tumorale alpha
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	: Very low density lipoprotein (ou lipoprotéine de très basse densité)

(*) Pour le reste du document, l'abréviation CRP-us sera utilisée.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure générale d'une lipoprotéine	21
Figure 2: Structure de la CRP avec les sites de fixation possible à Fc γ RI et C1q	27
Figure 3: Répartition des sujets selon le sexe.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4: Répartition des sujets selon l'âge moyen	40
Figure 5: Répartition des sujets diabétiques selon la durée du diabète	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge.....	41
Tableau II : Répartition des sujets selon leur indice de masse corporelle (IMC).....	42
Tableau III : Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre du diabète	43
Tableau IV : Concentrations sériques des paramètres lipidiques chez les sujets témoins	45
Tableau V : Concentrations sériques de la protéine c réactive chez les sujets témoins	46
Tableau VI : Concentrations sériques des paramètres lipidiques chez les sujets diabétiques de type 2.....	47
Tableau VII : Concentrations sériques de la protéine c réactive chez les sujets diabétiques de type 2.....	48
Tableau VIII : Comparaison des concentrations moyennes sériques des paramètres lipidiques chez les témoins et les sujets diabétiques de type 2.....	49
Tableau IX : Comparaison des concentrations sériques moyennes de la CRP et de la CRP-us chez les sujets présumés sains et chez les sujets diabétiques.	50
Tableau X : Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'âge chez les sujets témoins.....	51
Tableau XI : Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'âge chez les sujets diabétiques de type 2.....	52
Tableau XII :Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets témoins.....	53
Tableau XIII : Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets diabétiques.....	54

Tableau XIV: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'équilibre du diabète.....	55
Tableau XV: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction du degré de l'HTA chez les sujets diabétiques	56
Tableau XVI: Comparaison des valeurs sériques de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction du sexe chez les sujets témoins	57
Tableau XVII: Comparaison des valeurs sériques de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction du sexe chez les sujets diabétiques	58
Tableau XVIII: Comparaison des valeurs sériques de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'équilibre du diabète	59
Tableau XIX: Comparaison des valeurs de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets témoins	60
Tableau XX: Comparaison des valeurs de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets diabétiques de type 2	61
Tableau XXI: Comparaison des valeurs de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'HTA associé au diabète de type 2	62
Tableau XXII: Concordances diagnostiques entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés.....	63
Tableau XXIII : Performances diagnostiques de la CRP-us couplée au c-LDL.	64
Tableau XXIV: Performances diagnostiques de la CRP-us couplée au c-HDL.	65
Tableau XXV: Performances diagnostiques de la CRP-us couplée au ratio CT/c- HDL.	66

Tableau XXVI: Performances diagnostiques de la CRP-us couplée aux
paramètres lipoprotéiniques étudiés 67

INTRODUCTION

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques, caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline et/ou d'action de l'insuline [25, 41].

C'est l'une des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde. Il représente un véritable problème de santé publique de par sa prévalence croissante, sa morbi-mortalité et son coût économique [15].

Selon la fédération internationale du diabète (FID), le nombre de personnes atteintes du diabète dans le monde était de 382 millions en 2013, et pourrait atteindre 592 millions de malades en 2035 ; 80% des personnes atteintes du diabète vivent dans des pays à faible et moyen revenu [32], et particulièrement en Afrique subsaharienne [40]. En Côte d'Ivoire, selon la FID, la prévalence du diabète en 2013 était de 5,19%, soit 501530 personnes atteintes [32]. Environ 18 millions d'individus meurent chaque année de maladies cardiovasculaires principalement liées à des facteurs de risque comme le diabète sucré ou l'hypertension artérielle [49]. Les personnes atteintes du diabète sont prédisposées aux maladies cardiovasculaires [15]. L'évolution du diabète est émaillée de complications essentiellement métaboliques, nerveuses et vasculaires d'une part [19, 107], d'autre part le diabète est également associée à d'autres facteurs de risques conventionnels parmi lesquels l'hypertension artérielle, l'âge, l'obésité, les dyslipidémies, prédisposant les sujets souffrant du diabète à un risque accru aux maladies cardiovasculaires [27]. Ces données justifient la prise en charge clinique, thérapeutique et biologique de cette affection.

La prise en charge biologique explore entre autres le risque cardiovasculaire lié au métabolisme des lipides [95]. En effet, il a été montré une association significative entre la présence de dyslipidémies et la survenue d'événements cardiovasculaires [95], les lipides jouant un rôle primordiale dans le dysfonctionnement endothéliale donc dans la pathogenèse de l'athérosclérose [18].

L'évaluation du risque cardiovasculaire a connu des évolutions. Parmi les facteurs traditionnels d'évaluation liés aux lipides, la valeur prédictive du niveau plasmatique de cholestérol total a été supplantée par l'intérêt de mesurer les fractions lipoprotéiniques LDL et HDL par leur rapport, et en particulier le rapport des apolipoprotéines [37]. Des concentrations élevées en cholestérol-LDL [92], associées à de faibles concentrations en cholestérol-HDL [6, 92], sont associées à un risque accru de survenue de maladies coronarienne [95]. Mais les dyslipidémies ne sont pas les seuls facteurs intervenant dans la pathogenèse de l'athérosclérose ; l'inflammation joue un rôle majeur [102]. Il est bien connu qu'il existe une relation entre la survenue du diabète sucré et l'inflammation [31] d'une part, et d'autre part entre les maladies cardiovasculaires et l'inflammation [48]. En effet, le syndrome métabolique et le développement d'un diabète de type 2 sont associés à une production anormale de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine 1 beta (IL-1 β), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α), une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation dont la protéine C réactive (CRP) [31]. Par ailleurs, dans la pathogenèse de l'athérosclérose, les cytokines sécrétées par les macrophages favorisent la rupture de la plaque et la formation du thrombus [93]. Ces différentes cascades font intervenir des cellules et autres marqueurs de l'inflammation. C'est sur cette base que différents marqueurs biochimiques dans leur propension à prédire le risque cardiovasculaire ont été testés. Les molécules les plus couramment testés ont été entre autres l'interleukine 6, le facteur de nécrose tumorale (TNF), la protéine C réactive (CRP). Le dosage de la protéine C réactive ultrasensible (CRP-us ou hs-CRP) a permis d'étudier les variations de la concentration sérique de la CRP pour des valeurs initialement considérées comme normales. Des études [77, 102] ont bien montré que l'augmentation de la concentration sérique de la CRP-us, mesurée en dehors de tout épisode inflammatoire aigu ou infectieux, est associée à une augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude dont l'objectif général est d'évaluer la place de la CRP-us comme marqueur biologique de risque de survenue de maladies cardiovasculaires comparativement aux facteurs de risque traditionnels que constituent les lipides chez le sujet diabétique de type 2.

Les objectifs spécifiques assignés à cette étude sont :

- Déterminer les variations de concentration sériques des lipoprotéines et de la CRP-us chez la population étudiée,
- Étudier la corrélation entre la CRP-us et les marqueurs lipidiques de risque cardiovasculaire dans une population diabétique de type 2,
- Dédire l'efficacité diagnostique de la protéine CRP-us dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques de type 2.

Ce mémoire s'articulera autour de deux parties:

- Une première partie réservée aux généralités.
- Une deuxième partie réservée à notre étude proprement dite.

Première partie

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE I: LE DIABÈTE SUCRE

I. DÉFINITION

Le diabète sucré est défini selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) par une glycémie mesurée au hasard $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L) en présence de signes cliniques, une glycémie à jeun $>1,26$ g/L (7,00 mmol/L) mesurée à deux reprises, ou une glycémie $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après ingestion de 75 g de glucose [25, 32, 66, 104].

II. LES DIFFÉRENTS TYPES DE DIABÈTE SUCRE

Il existe 3 grands types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2, et le diabète gestationnel [19, 25].

1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1, autrefois appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou encore diabète juvénile, s'apparente à une maladie auto-immune où les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas synthétisant l'insuline, sont détruites par le système immunitaire. Le diabète de type 1 touche environ 5 à 10% des patients diabétiques [64]. Le risque de transmission génétique de ce type de diabète est faible (autour de 5 %) [19].

2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2, forme la plus courante de la maladie, représente près de 90 % de l'ensemble des cas de diabète; il est généralement asymptomatique durant de longues années. Il présente une composante génétique forte puisque le risque d'être diabétique de type 2 est de 30 % quand un des parents est atteint et de 50 % quand les deux parents le sont [19].

Le diabète de type 2 représente 85 % à 95 % de l'ensemble des cas de diabète dans les pays à revenu élevé, et même plus dans les pays à faible et moyen revenu [32].

Le diabète de type 2, anciennement diabète non insulino-dépendant (DNID), est associé à la coexistence de deux anomalies métaboliques : un déficit de la sécrétion de l'insuline et une diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles, principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux [19, 25]. L'anomalie principale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance, qui se définit comme la diminution de l'activité de l'insuline sur les tissus cibles [59, 64]. La progression du diabète de type 2 a été définie en cinq phases. Durant la première phase, l'insulinorésistance est compensée par une augmentation de la sécrétion de l'insuline, qui résulte d'une augmentation de la quantité de cellule β pancréatiques et de l'activité de ces cellules. Lors de la deuxième phase, dite d'adaptation, les cellules β ne sont plus capables de compenser l'insulinorésistance et une hyperglycémie apparaît. La troisième phase est la phase de décompensation : l'insulinosécrétion est alors trop importante et l'hyperglycémie provoque une glucotoxicité qui empêche la sécrétion normale d'insuline par les cellules β , ce qui augmente la glucotoxicité. Lors de la quatrième phase, la faible sécrétion d'insuline encore présente permet de limiter l'acidocétose due à l'accumulation de corps cétoniques. La dernière étape correspond à une décompensation sévère : la diminution de la production d'insuline telle que l'acidocétose ne peut être contenue. Le sujet devient alors dépendant d'un apport exogène d'insuline [47].

3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est dû à un trouble de la tolérance au glucose de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse [32]. Le diabète gestationnel apparaît généralement à un stade plus avancé de la grossesse, souvent vers la 24^e semaine de grossesse et disparaît généralement après l'accouchement.

Ce trouble survient parce que l'action de l'insuline est inhibée, probablement par les hormones produites par le placenta, ce qui provoque une insulino-résistance. Toutefois, les femmes qui ont développé un diabète gestationnel risquent davantage d'être de nouveau atteintes de ce trouble lors de grossesses suivantes et/ou de développer un diabète de type 2 plus tard au cours de leur vie [32, 79].

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le diabète sucré est un problème de santé publique grave et croissant, et ses coûts pour la société sont élevés et ne cessent de croître. En 2013, au moins 4 milliards de dollars USD ont été consacrés aux soins de santé liés au diabète, et ces dépenses devraient augmenter de 58 % environ d'ici l'an 2035. En effet, selon la fédération internationale du diabète (FID), le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde était de 382 millions en 2013, et pourrait atteindre 592 millions de malades en l'an 2035. En 2013, le diabète a causé 5,1 millions de décès; toutes les six secondes, une personne meurt du diabète [32]. La FID indique que 80 % du nombre total des sujets diabétiques vivent dans les pays à faible et moyen revenu, où l'épidémie s'amplifie à une vitesse alarmante. Selon les estimations, 19,8 millions d'adultes de la région Afrique sont atteints de diabète, soit une prévalence de 4,9 % pour la région [32, 78].

IV. DIAGNOSTIC DU DIABÈTE SUCRE

Le diagnostic du diabète sucré est établi par l'examen clinique et par des tests urinaires et sanguins [12].

1. Diagnostic clinique

L'examen clinique du diabète sucré s'appuie sur des symptômes de diabète caractéristiques ou signes cardinaux, bien que dans le diabète de type 2,

l'hyperglycémie peut rester longtemps asymptomatique, et être méconnue pendant plusieurs années. Les principaux signes cardinaux sont :

➤ **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 émises par jour [7]. Il est $> 3\text{L}/24\text{H}$, avec nycturie, d'installation brutale ou progressive, il est lié à l'hyperglycémie (quand le seuil rénal est dépassé : glycémie $> 1,80\text{g/L}$) [8].

➤ **La polyphagie**

Elle se caractérise par une sensation excessive et insatiable de faim [7]. Elle est moins fréquente, observée surtout au début de la maladie. Elle est souvent masquée par la polydipsie [8].

➤ **L'amaigrissement**

Il contraste avec la polyphagie ; il est d'intensité variable et traduit un hypercatabolisme lié à une carence en insuline [8].

➤ **L'asthénie**

Elle est d'intensité variable. Elle est physique, psychique et sexuelle [8].

2. Diagnostic biologique

Le dépistage biologique du diabète sucré repose sur certains examens urinaires et sanguins urinaires et sanguins notamment :

➤ **La glycosurie** est la présence anormale de glucose dans les urines.

Physiologiquement aucune glycosurie ne doit être décelée. Le glucose apparaît dans les urines lorsque le seuil rénal du glucose est dépassé (supérieur $1,8\text{ g/L}$ ($9,9\text{ mmol/L}$)).

- **La glycémie** est la concentration de glucose ou sucre dans le sang. Les valeurs usuelles chez l'adulte à jeun varient de 0,75 g/L (4,2 mmol/L) à 1,10 g/L (6,1 mmol/L) [101].
- **Les épreuves dynamiques** dont l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et le test de O'sullivan.

- **Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)**

C'est un test qui sert à confirmer le diagnostic de diabète sucré, de diabète gestationnel, ou d'intolérance au glucose (ITG) [25, 83].

Le test d'HGPO consiste à mesurer la concentration de glucose dans le sang après avoir ingéré en moins de 5 minutes une solution de 75 grammes de glucose anhydre chez l'adulte (ou 100g chez la femme enceinte ou 1,75g/kg de poids chez l'enfant) diluée dans 300 ml d'eau. Le sang est prélevé avant pour déterminer la glycémie de base, puis toutes les trente minutes pendant 3 heures après ingestion de la solution de glucose afin de déterminer la concentration de glucose dans ces échantillons. La glycémie de 2 heures après ingestion est en fait la seule qui est prise en considération pour le diagnostic du diabète. Si elle est supérieure à 1,80g/L, le diagnostic du diabète est sans équivoque. Si cette glycémie à 2 heures est comprise entre 1,20 g/L et 1,80 g/L, on parle d'ITG [22, 26].

- **Test de O'sullivan**

C'est une HGPO en vue de dépister un diabète gestationnel chez la femme enceinte entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée [21, 23, 89].

Le test de O'sullivan consiste à mesurer la glycémie une heure après ingestion de 50g de glucose dilué dans 100 ml d'eau. La définition d'un test de dépistage positif est une glycémie après surcharge supérieure à 1,40 g/L (7,8 mmol/L) [21, 89].

Le test diagnostic, est réalisé si le test de dépistage est positif : HGPO à 100g de glucose.

Le diagnostic de diabète gestationnel est affirmé si la glycémie dépasse les valeurs seuils pour deux temps au moins du test (à jeun : 0,95 g/l ; à 1 h : 1,80 g/l ; à 2 h : 1,55 g/l ; à 3 h : 1,40 g/l) [21,23, 89].

V. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DIABÈTE SUCRE

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est l'examen de référence dans le suivi du diabète.

1. L'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine HbA1c représente la glycation non enzymatique des protéines, c'est-à-dire la fixation post traductionnelle d'oses simples, ou de leurs dérivés sur les fonctions amines des protéines [59]. C'est une hémoglobine résultant d'un processus de fixation du glucose sur l'acide aminé valine (extrémité N-terminale) de l'une des deux (parfois des deux) chaînes polypeptidiques β de la molécule [107]. La formation de l'hémoglobine glyquée, et en particulier de l'HbA1c, est étroitement liée à la concentration du glucose dans le sang. La glycation de l'hémoglobine étant irréversible pendant les 120 jours de durée de vie des globules rouges dans l'organisme, le dosage de l'HbA1c permet une évaluation cumulative et rétrospective des variations de la glycémie sur une période représentant les quatre à huit semaines précédentes [82]. La forme principale de glycohémoglobine est l'hémoglobine A1c, dont la concentration en situation physiologique se situe entre 4% et 6% [44]. Le pourcentage d'HbA1c ne varie pas au cours de la journée, et ne dépend pas d'une récente modification de régime [82]. La fiabilité de ce test est limitée en présence de situations qui peuvent faussement élever l'hémoglobine glyquée telles que la présence de certaines substances associées à l'urémie, le stockage prolongé de l'échantillon, la présence d'hémoglobinopathies, ou la grossesse. Inversement, en cas de pertes sanguines, d'hémolyse ou d'association à une hémochromatose, on peut s'attendre à des valeurs faussement basses [44].

2. La fructosamine

La fructosamine représente la fraction glyquée des protéines sériques dont la protéine majoritaire est l'albumine [24]. La formation de fructosamine se fait par une réaction en deux étapes et dépend de la concentration de glucose. Lors de la première étape, il y a formation d'une base de schiff par couplage réversible du glucose à la protéine qui, dans une seconde étape est transformée par réarrangement d'Amadori non réversible en cétoamines correspondante. Cette cétoamine est appelée fructosamine [53]. La concentration en fructosamine dépend donc de la glycémie et du turn-over des protéines sériques. Sur la base d'une demi-vie de l'albumine de quinze à vingt jours, le dosage de la fructosamine reflète l'équilibre glycémique des deux à trois semaines qui précèdent le dosage [24]. La fructosamine est un indicateur rapide de la glycémie pour le diagnostic et le contrôle du diabète [53]. La valeur usuelle est : **200 à 290 $\mu\text{mol/L}$** . La cible thérapeutique dans le traitement du diabète : ($\leq 350 \mu\text{mol/L}$) [55].

VI. LES COMPLICATIONS DU DIABÈTE SUCRE

Les complications du diabète sont de 2 types : les complications aiguës ou métaboliques, et les complications chroniques ou dégénératives.

1. Les complications aiguës ou métaboliques

➤ L'acidocétose diabétique (ACD)

L'acidocétose diabétique (ACD) résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation, catécholamines, glucagon, cortisol et hormone de croissance [94]. L'insulinopénie absolue ou relative associée à l'augmentation des hormones de la contre régulation est responsable d'une hyperglycémie par une diminution de l'utilisation tissulaire du

glucose, une accélération de la glycolyse et une augmentation de la néoglucogenèse. L'hyperglycémie entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution de la perfusion rénale. Cela aboutit à la diminution de l'excrétion rénale du glucose qui est un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie [69]. Pour compenser la carence insulinique, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse des triglycérides en acides gras libres dans le tissu adipeux comme source d'énergie. Captés par le foie, ces acides gras libres sont transformés en corps cétoniques qui abaissent le pH sanguin, d'où l'apparition d'une acidose aggravée par la déshydratation [7].

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

Le SHH (anciennement coma hyperosmolaire) est une forme grave de décompensation du diabète sucré définie par une hyperglycémie supérieure à 6g/l (33 mmol/l), une déshydratation majeure avec hyperosmolarité plasmatique supérieure à 320mOsm/l et des troubles de la conscience, sans cétose [11]. L'hyperglycémie initiale entraîne une polyurie « osmotique » qui, non compensée par les apports hydriques, aboutit à une hypovolémie. Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale, qui provoque une rétention sodée et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie augmente, la polyurie persiste entraînant une oligoanurie. L'évolution spontanée se fait vers un état hyperosmolaire avec déshydratation massive, hypovolémie, coma et décès. L'absence de cétose est associée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. L'inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance, au début du processus, d'une insulémie périphérique insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse [62].

➤ **Le coma hypoglycémique**

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles

avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie [69]. La régulation de la glycémie est contrôlée par le système neuroendocrinien. Le système nerveux central ne peut stocker ni produire du glucose. Le glucose est quant à lui une source énergétique indispensable pour la cellule nerveuse, ce qui signifie que toute hypoglycémie peut entraîner des troubles des fonctions cérébrales. Le glucose est libéré dans la circulation par la glycogénolyse et la gluconéogenèse principalement par le foie et les reins. Lors d'un jeûne supérieur à 48 h, les stocks hépatiques s'épuisent et la néoglucogenèse hépatique et rénale prend le relais [62]. La symptomatologie clinique de l'hypoglycémie [69] s'accompagne d'une tachycardie, d'une respiration calme sans dyspnée, d'une hypersudation, de contractures et d'un syndrome pyramidal avec signes de Babinski bilatéraux [41,62].

➤ **Le coma acido-lactique**

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation. On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L [69]. L'acidose lactique est une complication rare mais grave du traitement par metformine [62]. Plusieurs mécanismes d'action de la metformine peuvent potentiellement expliquer la genèse d'une acidose lactique. Le plus important réside dans la diminution de la néoglucogenèse à partir de différents substrats dont le lactate. Cet effet passerait par une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. D'autres mécanismes moins importants sont aussi avancés : l'augmentation du ratio NAD/NADH avec une élévation du flux au travers de pyruvate kinase et l'augmentation de la production intestinale glycolytique de lactate [69].

2. Les complications chroniques ou dégénératives

➤ La microangiopathie diabétique

La macroangiopathie diabétique est l'atteinte des petits vaisseaux sanguins.

- La rétinopathie diabétique

Elle se caractérise 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. La survenue d'une baisse de l'acuité visuelle témoigne de lésions oculaires très avancées [82].

- La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies fonctionnelles de la fonction rénale (hyperfiltration glomérulaire, microalbuminurie) à une phase lésionnelle entraînant à terme une insuffisance rénale [82].

- La neuropathie diabétique

Les neuropathies diabétiques regroupent une multitude de tableaux cliniques et de symptômes variés en fonction du type de fibres nerveuses touchées [7].

- Les mono neuropathies

Elles se traduisent essentiellement par des déficits moteurs (atteinte des nerfs oculomoteurs, amyotrophie) et des douleurs des membres inférieurs et supérieurs [82].

- Les poly neuropathies

Les polyneuropathies diabétiques se traduisent par une altération de la sensibilité profonde, des troubles de la sensibilité superficielle thermo-algésique et tactiles [82].

- La neuropathie végétative

La neuropathie végétative se caractérise par une atteinte des nerfs périphériques, et s'accompagne d'une dégénérescence avec inflammation et dégradation de la myéline [82].

- **La macroangiopathie diabétique**

La macroangiopathie diabétique désigne l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm. Elle est à l'origine des complications les plus graves du diabète et constitue la première cause de mortalité des patients diabétiques [7]. La macroangiopathie artérielle associe artériosclérose et athérosclérose. Ces deux mécanismes entraînent un dépôt progressif de lipides (cholestérol) dans les parois vasculaires, créant un épaississement pariétal, voire une obstruction vasculaire. Ces dépôts sont en relation avec la glycation de protéines circulantes comme les LDL (lipoprotéines de faible densité). En effet, leur glycation stimule la production de radicaux libres et de molécules d'adhésion des cellules épithéliales, et augmente leur captation par les macrophages résidents des parois artérielles, qui se transforment en cellules spumeuses [82].

VII. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE SUCRE

Le traitement du diabète vise à court terme, à supprimer les manifestations cliniques et à normaliser la glycémie, et à long terme, à prévenir les complications. La prise en charge du diabète inclut des mesures hygiéno-diététiques, l'insulinothérapie, ou l'administration d'antidiabétiques oraux [12].

1. Mesures hygiéno-diététiques

Le traitement hygiéno-diététique comprend le régime alimentaire et l'activité physique [2,25].

➤ **Prise en charge diététique**

La diététique est souvent considérée comme la pierre angulaire du traitement du diabète [64]. Elle a pour objectif la perte de 5% à 10% du poids au diagnostic de la maladie en cas de surcharge pondérale [22]. Une perte de poids modérée améliore la glycémie, la sensibilité à l'insuline, la valeur de l'HbA1c et le profil de risque cardio-vasculaire. Des études ont montré l'amélioration de la glycémie avec une baisse de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 2 unités [64].

➤ **Activité physique**

L'activité physique régulière est un élément essentiel du traitement [64]. 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 de la glycogène synthase. En plus de son activité hypoglycémisante intrinsèque, l'activité physique favorise l'amaigrissement et/ou la stabilisation pondérale même chez le sujet âgé [25]. Sur le plan pratique, il est conseillé de pratiquer des exercices physiques réguliers, au moins trois jours par semaine pour cumuler 150 minutes d'activités, et ne pas rester inactifs plus de deux jours de suite [56,64].

2. Prise en charge médicamenteuse du diabète sucré

➤ **Les médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline**

- Les biguanides

Les biguanides réduisent l'hyperglycémie selon trois modes d'action simultanés: d'une part ils augmentent la sensibilité périphérique à l'insuline et l'utilisation cellulaire du glucose (effet insulino-sensibilisateur), d'autre part ils ralentissent

l'absorption intestinale du glucose (effet anorexigène), et enfin, ils réduisent la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse [63].

- Les glitazones ou thiazolidinediones (TZD)

Les thiazolidinediones sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR γ (Peroxy-mo-se proliferator activated receptor gamma), qui réduisent la glycémie en diminuant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie. Elles stimulent le captage des acides gras, ce qui bloque la production du glucose par le foie [73].

➤ Les médicaments sécrétagogues ou stimulant la production de l'insuline

- Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfonylurées stimulent la production de l'insuline par le pancréas et facilite l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles [12,15]. Ils se subdivisent en 2 groupes : les sulfamides dits de 1^{ère} génération (Glibenclamide ; Glicazide ; Glipizide) dont les doses thérapeutiques sont élevées, engendrent plus d'effets secondaires que les sulfamides de 2^{ème} génération (Glimépiride) dont les doses thérapeutiques sont relativement faibles [12].

- Les glinides

Comme les sulfonylurées, les glinides ou méglitinides agissent sur la cellule beta en fermant les canaux potassiques et ouvrant les canaux calciques mais leur action est plus brève. Ils réduisent les glycémies à jeun et surtout les glycémies postprandiales et donnent moins d'hypoglycémies.

- Les analogues de l'incrétine ou incrétinomimétiques

Il s'agit d'une nouvelle classe médicamenteuse. L'effet incrétine désigne l'amplification de la sécrétion d'insuline liée à l'action d'hormone, notamment le

GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), sécrété par le tube digestif lors du repas. Il stimule la sécrétion d'insuline induite par le glucose (pas de risque d'hypoglycémies), inhibe celle du glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire [12].

- Les gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP-4)

Les inhibiteurs de la DPP-4 bloquent la dégradation de l'hormone GLP-1 et peptide insulino-tropique glucose-dépendante [73].

- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidases

Les glucides absorbés sont dégradés par l'Amylase salivaire et pancréatique en disaccharides puis par les alpha-glucosidases en monosaccharides. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent dans la lumière intestinale en inhibant le dernier stade de la digestion des glucides réduisant ainsi la glycémie post prandiale [73].

- L'insuline

La thérapie à l'insuline sans utilisation concomitante d'agents oraux est généralement utilisée quand les mesures diététiques, l'exercice physique, les changements dans les habitudes de vie et les anti-hyperglycémiantes oraux sont sans effet ou sont contre-indiqués [5]. Cependant, l'insuline peut aussi être utilisée comme thérapie initiale, spécialement en cas d'hyperglycémie marquée [91].

L'insuline peut être utilisée temporairement en cas de maladie, de grossesse, de stress, de problème médical ou de chirurgie intercurrents [5, 64]. Immédiatement après un repas, l'insuline est sécrétée par les cellules du pancréas, à savoir les cellules β des îlots de Langerhans, en réponse à l'élévation du taux de glucose sanguin. L'injection d'insuline exogène s'accompagne d'une baisse de la glycémie. L'action hypoglycémiantes résulte de deux effets principaux : Celle-ci augmente alors la captation du glucose par les cellules sensibles (muscle squelettique et tissus adipeux) tout en diminuant la glycogénolyse et la gluconéogenèse [92].

CHAPITRE II: LIPIDES ET LIPOPROTÉINES

I. LES LIPIDES

Les lipides, également appelés « graisses », sont des substances hétérogènes mais qui possèdent des propriétés physiques analogues : insolubilité dans l'eau et solubilité dans les solvants organiques apolaires. Les lipides totaux plasmatiques sont constitués essentiellement de cholestérol total (cholestérol libre et cholestérol estérifié), de triglycérides, d'acides gras libre ou acides gras non estérifiés (AGNE) et de phospholipides [45, 81].

II. LES LIPOPROTÉINES

1. Définition et structure

Les lipides plasmatiques étant insolubles en milieu aqueux, circulent dans le plasma liés à des protéines spécifiques appelés apoprotéines ou apolipoprotéines (Apo) formant des complexes macromoléculaires appelés lipoprotéines [20,45]. Leur rôle est d'assurer la solubilisation, la distribution et le stockage des lipides [45].

Les lipoprotéines sont des macromolécules de taille et de composition variable. Elles sont constituées d'un noyau central lipidique hydrophobe fait de triglycérides et d'esters de cholestérol et d'une enveloppe constituée de lipides polaires : les phospholipides, le cholestérol libre et d'apolipoprotéines (**figure 1**) [20,45].

2. Classification et composition

Les lipoprotéines forment plusieurs classes distinctes selon leur composition et leur propriété physico-chimiques [20,45]. De nombreuses techniques permettent d'isoler les lipoprotéines à partir du plasma [20]. L'ultracentrifugation sépare

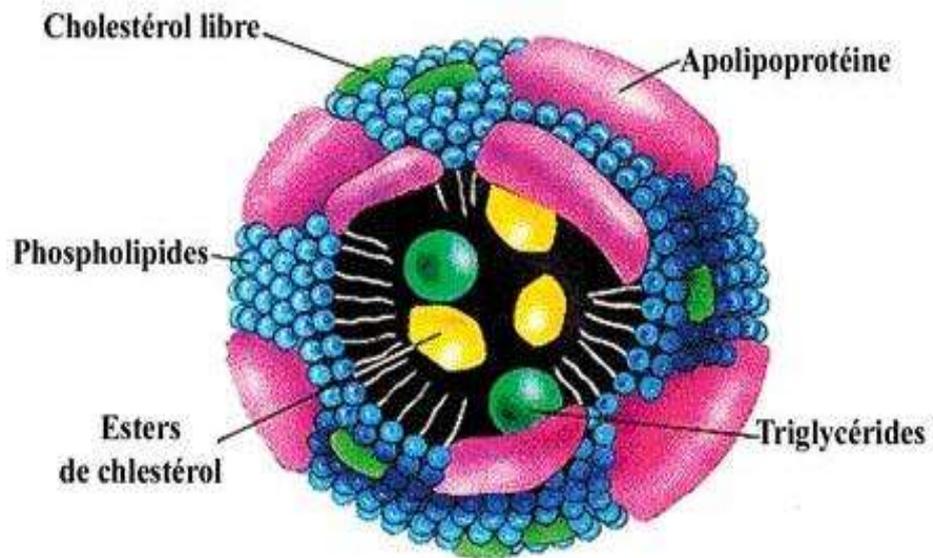


Figure 1: Structure générale d'une lipoprotéine [59]

les principales lipoprotéines par densité de flottation croissante : les chylomicrons, les VLDL (very low density lipoprotein) ou lipoprotéines de très basse densité, les IDL (intermediary density lipoprotein) ou lipoprotéines de densité intermédiaire, les LDL (low density lipoprotein) ou lipoprotéine de basse densité, les HDL (high density lipoprotein) ou lipoprotéine de haute densité qui se subdivise en HDL1, HDL2 et HDL3.

- Les **chylomicrons**, lipoprotéines volumineuses (75 à 1200 nm) et de très faible densité ($d < 0,93$). Les triglycérides (TG) représentent 86% de leur masse, le cholestérol et les phospholipides. Les protéines représentent 2% de leur masse constituée de l'apoB48, l'apoC, l'apoE.
 - Les **VLDL** plus petites (30 à 80 nm) que les chylomicrons et de densité intermédiaire (0,93 à 1,006). Elles contiennent 92% répartis en TG (55%), phospholipides (18%) et cholestérol (19%). Les protéines représentent 8% de leur masse constituée par l'apoB48, l'apoC, l'apoE, l'apoB100.
 - Les **IDL** Les protéines représentent 19 et 22% des IDL
 - Les **LDL** sont plus petites (25 à 35 nm et 18 à 25 nm) et plus denses (1,006 à 1,019 et 1,019 à 1,063) que les VLDL. Les protéines représentent 19 et 22% des LDL, et le cholestérol respectivement 40 à 50% de la masse des lipides. L'apo B100 est la principale apolipoprotéine des LDL.
 - Les **HDL** sont les plus petites (5 à 12 nm) et les plus denses (1,063 à 1,21). Les protéines constituent 40 à 55% de leur masse totale. Les phospholipides (30 à 35%) et le cholestérol (47 à 22%) sont les principaux lipides. L'apoA-I et L'apoA-II sont les principales apolipoprotéines des HDL [20,45].
- L'électrophorèse sur acétate de cellulose, sépare les lipoprotéines en fonction de leur charge électrique en γ , pré- β , β , et α lipoprotéine.

Ainsi l'on obtient les chylomicrons ou γ -lipoprotéines, les VLDL ou pré- β -lipoprotéines, les LDL ou β -lipoprotéines et les HDL ou α -lipoprotéines.

III. MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

1. Métabolisme des chylomicrons

Les lipides alimentaires sont transportés vers le foie et le tissu adipeux par les chylomicrons formés dans l'entérocyte pendant la période postprandiale. Dans la lumière intestinale, les lipides exogènes sont hydrolysés par les enzymes pancréatiques. Les produits de l'hydrolyse (cholestérol libre, acides gras, monoglycérides et diglycérides) forment, en présence des sels biliaires, des micelles solubles nécessaires à leur absorption intestinale. Dans les entérocytes, les lipides sont ré-estérifiés pour servir de substrats à la formation des chylomicrons [20,45]. Ces chylomicrons sont drainés *via* le système lymphatique jusqu'au sang veineux ou ils s'enrichissent en apolipoprotéines C-II et E. Au passage des chylomicrons, l'apo CII stimule la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les triglycérides. Les particules de chylomicrons diminuent en taille, libèrent des HDL naissantes et des particules résiduelles ou remnants. Les remnants vont se fixer au foie par des récepteurs à l'apoE. Dans le foie, des lipases hépatiques (HTGL) vont dégrader les TG en AG qui serviront principalement à la resynthèse de nouveau TG ou à fournir des Acetyl-CoA [100].

2. Métabolisme des VLDL et des LDL

En dehors des périodes post-prandiales, le foie est le principal producteur de lipoprotéines. Il synthétise les VLDL qui, une fois passées dans le plasma, subissent l'action d'enzymes lipolytiques, la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase hépatique (HTGL), pour être transformées progressivement en lipoprotéines de plus petite taille, plus pauvres en triglycérides et plus riches en cholestérol, les IDL puis les LDL.

Le rôle de ces lipoprotéines est d'apporter les lipides aux tissus périphériques qui en sont les utilisateurs. Au cours de ce métabolisme intravasculaire, les lipoprotéines VLDL et IDL échangent des lipides avec les HDL, chargées du retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie grâce à des protéines de transfert des lipides CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) et PLTP (Phospholipid Transfer Protein), ainsi que des apolipoprotéines, notamment les apo E et C-III. On comprend donc qu'un bon métabolisme des lipoprotéines VLDL, IDL et LDL soit indispensable à une bonne maturation des HDL chargées du retour du cholestérol vers le foie. Ces lipoprotéines apportent le cholestérol aux tissus utilisateurs grâce à l'interaction de l'apolipoprotéine B qu'elles contiennent avec le récepteur spécifique des LDL situé sur les cellules périphériques. Tout au long de ce métabolisme, les lipoprotéines excédentaires peuvent retourner vers le foie grâce à l'interaction de leur Apo B avec ce même récepteur situé au niveau hépatique. Le foie, lorsqu'il capte les LDL, est capable d'excréter le cholestérol dans la bile [67].

3. Métabolisme des HDL

Les HDL sont d'abord synthétisées au niveau de l'hépatocyte sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes), pauvres en lipides. Puis, dans la circulation, les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Ces molécules pourront alors capter le cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme grâce à un transporteur spécifique ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter A1) qui permettra le transfert du milieu intracellulaire vers les particules HDL. Les HDL subiront ensuite plusieurs transformations en leur sein notamment par l'action de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) activée par l'ApoA1 estérifie les molécules de cholestérol excédentaires qui cesse d'appartenir à l'enveloppe des HDL et migrent au centre des HDL transformant les

HDL discoïdales en HDL 3 sphérique. Les HDL3 captent à leur tour le cholestérol membranaire, sous l'action de LCAT se transforment en édifice de plus en plus riche en cholestérol estérifié (CE). L'action du cholestérol ester transfer protein (CETP) va permettre aux HDL de s'enrichir en triglycérides aux dépens du CE. Les HDL3 deviennent les HDL2. Les HDL2 ont obtenus une densité plus légère et de diamètre plus grand que les HDL3 de la couche périphérique. Les HDL2 redeviennent les HDL3 qui sont captés par le foie, les reins, et les surrénales.

Dans les capillaires hépatiques, les PL et les TG, sont hydrolysés par la lipase hépatique. Les ApoC, E, PL sont éliminés. La captation du cholestérol membranaire par les HDL réalise ce que l'on appelle le « transport reverse » ou l'efflux du cholestérol car les HDL2 sont en partie reconnues et dégradés par les récepteurs des cellules hépatiques qui reconnaissent l'ApoA1. Le HDL est la lipoprotéine anti-athérogène. Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires [20,45].

CHAPITRE III: LA PROTÉINE C RÉACTIVE (CRP)

I. LA PROTÉINE C RÉACTIVE

1. Découverte

La protéine c réactive a été isolée en 1930 par TILLET ET FRANCIS dans Le sérum de patients présentant une inflammation aiguë. Cette protéine réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque [96].

2. Structure

La protéine c réactive appartient à la famille des pentraxines, molécules non glycosylées qui sont constituées de cinq sous-unités reliées de manière non covalente [17]. Le pentamère de CRP est représenté avec les résidus d'acides aminés (violet) sous forme tridimensionnelle au niveau de la sous-unité 1 et sous forme de flèche dans les autres sous-unités. Sur la sous-unité 3, les résidus d'acides aminés (jaune) sont directement impliqués dans la fixation au récepteur Fc γ R. Le site de fixation à C1q envisagé est indiqué sur la sous-unité 4 (bleu). La sous-unité 5 présente à la fois les résidus des sous-unités 3 et 4 et de nouveaux résidus (vert) importants pour la fixation à la fois de C1q et de Fc γ R (**figure 2**) [62].

3. Synthèse et fonction

La CRP est une protéine synthétisée sous dépendance de l'interleukine 6 par les hépatocytes essentiellement, mais aussi par les lymphocytes T et les cellules NK [29]. Des données récentes suggèrent que, outre sa synthèse hépatique, la CRP est aussi produite au sein de la plaque d'athérome par les macrophages et les fibres musculaires lisses [107].

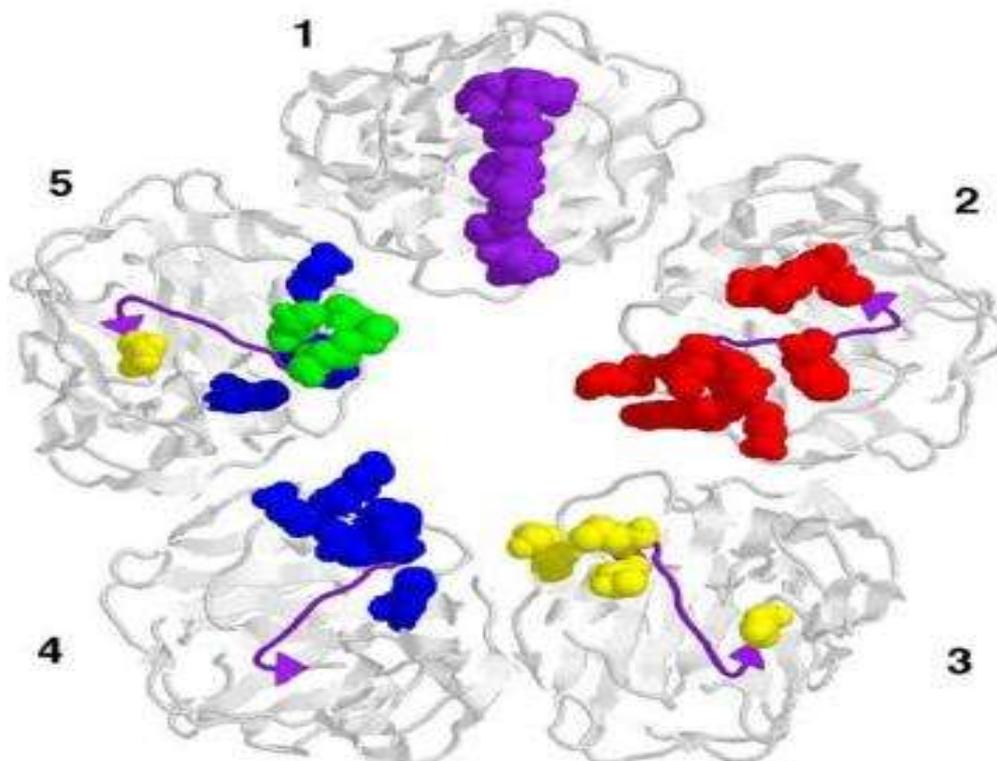


Figure 2: Structure de la CRP avec les sites de fixation possible à FcγRI et C1q [62]

Les rôles physiologiques de la CRP sont l'activation de la voie classique du complément, la mobilisation et l'activation des leucocytes et la stimulation de la phagocytose [30]. La CRP se lie aux résidus phosphocholines intrinsèques (cellules apoptotiques) et extrinsèques (parois bactériennes, virales et fongiques), mais aussi à la fraction C1q du complément, ce qui permet l'activation de la voie classique du complément et potentialise la phagocytose grâce à l'opsonisation.

Au niveau de la cellule endothéliale, la CRP augmente la captation de LDL oxydées par les macrophages, participent à la surexpression des molécules d'adhésion, induit une vasoconstriction locale par diminution de la synthèse de NO. Elle agit également sur les cellules musculaires lisses en stimulant leur multiplication, inhibe l'angiogenèse et constitue un facteur apoptotique de la cellule endothéliale. Tout ceci concourt à l'aggravation des phénomènes athéromateux locaux, et traduit l'instabilité de la plaque d'athérome. Il s'agit donc bien d'un acteur de l'athérosclérose [17,34].

4. Valeurs normales

Chez le sujet sain, la concentration sanguine de la CRP est inférieure ou égale à **6mg/L** [54]. La valeur seuil pathologique c-réactive protéine ultrasensible (CRP-us) est de **3 mg/L** [1].

5. Intérêt du dosage

Bien qu'elle soit d'abord associée à la phase aiguë des processus inflammatoires, la CRP accompagne aussi l'inflammation chronique « à bas bruit » générée par les phénomènes d'athérogenèse [4, 37].

Le dosage classique de la CRP et le dosage de la CRP-us mesurent la concentration d'une seule et même molécule.

Le dosage classique de la CRP est demandé chez des patients souffrant d'infection ou autre cause d'inflammation et qui peuvent nécessiter un suivi comme c'est le cas pour l'arthrite rhumatoïde. Le dosage de la CRP-us permet d'étudier les variations sériques de la concentration sérique de la CRP pour des valeurs initialement considérées comme normales. Le dosage de la CRP-us, qui mesure de très faible concentration de CRP sanguine, est essentiellement proposé dans le dépistage et l'évaluation du risque cardiovasculaire [77,102]. L'american heart association (AHA) et le center for disease control and prevention (CDC) ont émis en 2003 une recommandation pour ajouter le dosage de la CRP dans l'évaluation du risque cardiovasculaire [46]. Au fil des années, plusieurs critères ont été proposés dans la définition du syndrome métabolique (SM) : par exemple Haffner a suggéré d'ajouter la mesure de la CRP à la définition de SM car elle augmenterait sa capacité prédictive pour le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires [72].

II. INFLAMMATION ET ATHEROSCLEROSE [27].

Si l'athérosclérose s'est longtemps résumée à un dépôt fibrino-lipidique fragilisé par les turbulences du flux artériel, il est aujourd'hui admis qu'il s'agit d'une pathologie inflammatoire de la paroi artérielle qui résulte d'une agression initiale de l'endothélium vasculaire par une multitude d'agents dont principalement les lipoprotéines athérogènes (LDL, petites VLDL).

Selon la classification de l'AHA, les plaques d'athéromes peuvent présenter six phases successives d'évolution, identifiées d'un point de vue histopathologique par six types de plaques. Les deux premiers correspondent à l'absorption de LDL oxydées (Ox-LDL) par les macrophages sous-endothéliaux et à la formation des cellules spumeuses (type I), dont l'accumulation constitue les stries lipidiques (type II).

La mort des cellules spumeuses soit par apoptose, soit par nécrose provoque un dépôt de cholestérol dans l'intima artérielle, d'abord de façon diffuse (type III), puis sous forme de collections pour constituer un corps lipidique (type IV). L'inflammation générée par les Ox-LDL ainsi que par l'activation des macrophages, des cellules endothéliales, et des cellules musculaires lisses (CML) qui libèrent des cytokines et/ou des facteurs de croissance, permet aux cellules musculaires lisses de la média de migrer vers l'intima, de s'y multiplier et de synthétiser une chape de protéines fibreuses qui recouvre le corps lipidique. Cette plaque augmente significativement de volume ; lorsque ce dernier dépasse les capacités de remodelage de la paroi artérielle, la plaque fait saillie de la paroi artérielle vers la lumière du vaisseau ou elle réalise une sténose (type V).

Cette plaque n'aura pas tendance à se rompre et sera dite stable tant que la contention exercée par la chape fibreuse dominera la mollesse du corps lipidique en lui permettant de résister aux agressions physiques (hémodynamiques) et chimiques (inflammation). A tout moment le processus inflammatoire risque d'augmenter dans la plaque et de fragiliser la chape fibreuse ; c'est particulièrement le cas lorsque les métalloprotéases libérées par les macrophages et les CML digèrent les protéines de cette coque fibreuse protectrice et lorsque les cytokines secrétées localement déclenchent l'apoptose des CML.

La plaque est alors susceptible de se rompre, ou de subir une érosion de son revêtement endothélial on parle de plaque instable, et d'exposer ainsi les molécules du facteur tissulaire qu'elle contient au flux sanguin. Le sang coagule au contact du facteur tissulaire et le thrombus qui se forme provoque une occlusion de la lumière artérielle pour déclencher un accident ischémique aigu (angor instable, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Deuxième partie

NOTRE ÉTUDE

CHAPITRE I: MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. TYPE D'ÉTUDE

Ce travail est une étude transversale descriptive et analytique qui a été encadrée par le département de Biochimie et de Biologie Moléculaire de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire.

II. POPULATION ET CADRE DE L'ÉTUDE

Nous avons analysé **180** échantillons de sérums et de plasma humains provenant de sujets recrutés au Centre Antidiabétique d'Abidjan (CADA) de l'Institut National de la Santé Publique et au Centre National de Transfusion sanguine (CNTS). Le recrutement des sujets s'est déroulé d'octobre 2011 à janvier 2012. Tous les sujets ont donné leur accord oral pour la réalisation de cette étude. L'analyse de nos échantillons a été réalisée à l'Institut Pasteur site de Cocody.

1. Sujets diabétiques

Le recrutement réalisé au CADA était à la recherche de sujets souffrant de diabète de type 2 suivis en ambulatoire depuis au moins 3 ans. Les sujets diabétiques étaient sous régime alimentaire adapté et/ou sous traitement médicamenteux incluant antidiabétiques oraux et insulines.

2. Sujets témoins

Le recrutement de sujets au CNTS avait pour objectif d'inclure des sujets présumés sains donneurs de sang régulier, ne présentant pas de perturbations du bilan lipidique. Sachant que tous les critères de non inclusion énumérés influent sur les valeurs lipidiques, ils ont été vérifiés soit par des questionnaires, soit par des analyses biologiques.

➤ Critères de non inclusion

L'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, les dyslipidémies, l'insuffisance rénale, les hémoglobinopathies, la prise de contraceptifs, l'alcool, le tabac, la grossesse, les infections transmissibles par transfusion sanguine (VHB, VHC, VIH, HTLV) ont constitué les critères de non inclusion.

III. MÉTHODES

1. Recueil des données

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire rédigé en français. Pour l'obtention des données biologiques, des prélèvements sanguins ont été réalisés par ponction veineuse au pli du coude chez les sujets à jeun depuis au moins 12 heures dans des tubes secs ne contenant pas d'anticoagulant et des tubes à EDTA de 5ml vacutainer sous vide (Becton Dickinson®). Après centrifugation, les échantillons de sérums et de plasma ont été repartis en aliquotes de 0,5ml et conservés à -20 °C pour un dosage ultérieur.

2. Paramètres déterminés

Le dosage des échantillons a été fait à l'aide d'un analyseur multiparamétrique, l'automate COBAS C311 (Hitachi®) à l'Institut Pasteur site de Cocody. Le dosage sérique des paramètres suivants ont été réalisés:

Le glucose ;

La fructosamine, paramètre de contrôle du diabète ;

Les triglycérides, le cholestérol total et ses fractions HDL et LDL, paramètres classiques d'évaluation du risque cardiovasculaires;

La CRP-us, marqueur inflammatoire de risque cardiovasculaire.

3. Méthodes analytiques

➤ **Dosage de la glycémie** : méthode de coloration enzymatique à l'hexokinase [10, 68].

▪ Principe du dosage

L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP avec formation de glucose-6-phosphate et d'ADP. Une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH), est ensuite utilisée pour catalyser l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NAD^+ avec formation de gluconate-6-phosphate et de NADH. La concentration de NADH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. On mesure l'augmentation de l'absorbance du NADH apparu à 340 nm.

➤ **Dosage de la fructosaminémie** : test colorimétrique au nitrobleutétrazolium [84, 87].

▪ Principe du dosage

Le test colorimétrique pour la fructosamine (protéine glyquée) est fondé sur l'aptitude des cétoamines à réduire le nitrobleutétrazolium en milieu alcalin. Le taux de formation de formazane est proportionnel à la concentration en fructosamine et est mesuré par photométrie à 552 nm.

➤ **Dosage de la triglycéridémie** : méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [3, 97].

▪ Principe du dosage

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipase en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP (adénosine triphosphate) lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase.

L'oxydation du glycérol-3- phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4- chlorophénol et de la 4-aminophénazone pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge. L'absorbance est mesurée à 512 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon.

➤ **Dosage de la cholestérolémie totale** : méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [3, 5].

▪ Principe du dosage

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_2O_2 . En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et de la 4-amino-antipyrine pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 520 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol total dans l'échantillon.

➤ **Dosage direct de la cholestérolémie-HDL** : méthode colorimétrique enzymatique directe selon le procédé décrit par Kyowa [88].

▪ Principe du dosage

La méthode cholestérol-directe est basée sur l'adsorption des polyanions synthétiques à la surface des lipoprotéines. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons sont ainsi transformés en une forme résistante au détergent, tandis que les HDL ne le sont pas. L'action combinée de polyanions 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 552 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol HDL dans l'échantillon.

- **Dosage direct de la cholestérolémie-LDL** : méthode colorimétrique enzymatique directe selon le procédé décrit par Kyowa [88].

- Principe du dosage

Les HDL, les VLDL et les chylomicrons sont hydrolysés de façon spécifique par un détergent 1. Le cholestérol libéré contenu dans ces lipoprotéines réagit immédiatement par l'action enzymatique de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase pour former du 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 2 ainsi qu'un coupleur, le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine (DSBmT). 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 552 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol-LDL dans l'échantillon.

- **Dosage de la CRP ultrasensible**

Le dosage quantitatif sérique a été réalisé à l'automate par immunoturbidimétrie avec des particules de latex sensibilisées par les anticorps spécifiques [29, 75, 85].

▪ Principe du dosage

La CRP humaine réagit dans une réaction d'agglutination avec les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP. Le précipité est mesuré par méthode turbidimétrique à 552 nm.

➤ Valeurs de référence

Pour l'interprétation de nos résultats, nous avons utilisé les valeurs de référence décrites par Kennedy et al. [55] pour la **fructosamine** : $\leq 350\mu\text{mol/L}$, Kelley-Hedgepeth et al. [54] pour la **CRP-us** : $\leq 3\text{mg/L}$ et celles établies par Yapo et al. [105] pour :

- **CT** : 1,06 - 2,50 g/L
- **c-HDL** : 0,40 - 0,70 g/L
- **c-LDL** : 0,49 - 1,43 g/L
- **TG** : 0,30 - 1,34g/L
- **CT/c-HDL** : $< 4,5$

➤ Etude statistique

Les données recueillies ont été saisies et traitées à l'aide des logiciels Microsoft Office Word 2010 pour le traitement des textes, et Microsoft Excel 2010 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 termes de moyennes, écart-type, médiane et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été définies en termes de pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student-fisher lorsque ces variables avaient une distribution normale ou par le test U de MANN WHITNEY dans le cas contraire ou lorsque l'effectif était faible.

L'analyse de la variance (ANOVA) a été adoptée lorsqu'il s'agissait de comparer plus de deux variables. La corrélation a été étudiée entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques (c-LDL, c-HDL, ratio CT/c-HDL). L'étude des corrélations a utilisé le coefficient de corrélation (ρ) de Spearman.

Un test de concordance (calcul de coefficient kappa K de Cohen) a été aussi utilisé pour définir l'accord entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques. La sensibilité et la spécificité ont été déterminées pour évaluer la performance diagnostique par l'association entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques. L'aire sur la courbe ROC (AUCROC : Area Under Receiver Operating Characteristic) a été analysée selon la méthode d'Altman et Meyer : une aire sur la courbe ROC inférieure ou égale à 0,5 est considérée comme non significative. Le seuil de significativité des calculs statistiques a été fixé à 5%.

CHAPITRE II: RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

I. DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES

1. Répartition selon le sexe

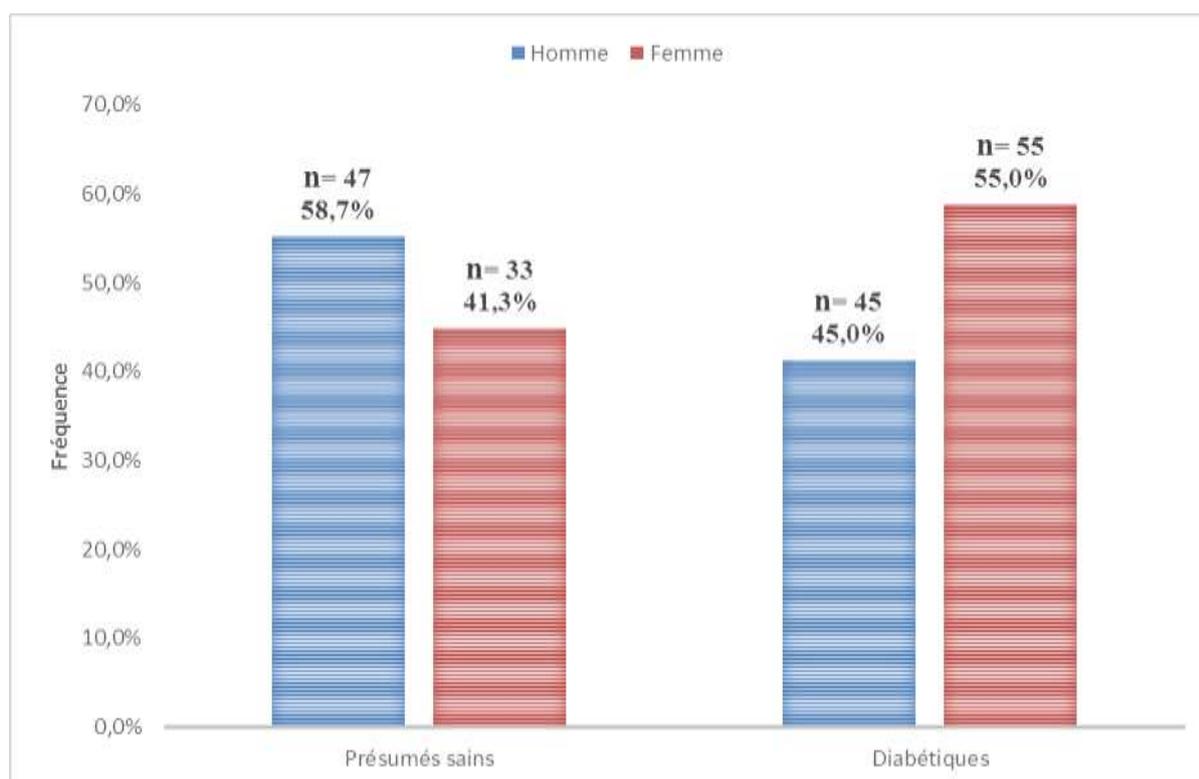


Figure 3: Répartition des sujets selon le sexe

La population étudiée était constituée de **92** hommes et de **88** femmes, avec un sex-ratio H/F de **1,04**.

La population présumée saine était composée de **80** sujets dont **58,7%** d'hommes et **41,3%** de femmes, soit un sex-ratio H/F de **1,42**.

La population diabétique était composée de **100** sujets dont **45%** d'hommes et **55%** de femmes, soit un sex-ratio H/F de **0,82**.

2. Répartition selon l'âge moyen des sujets témoins et des sujets diabétiques.

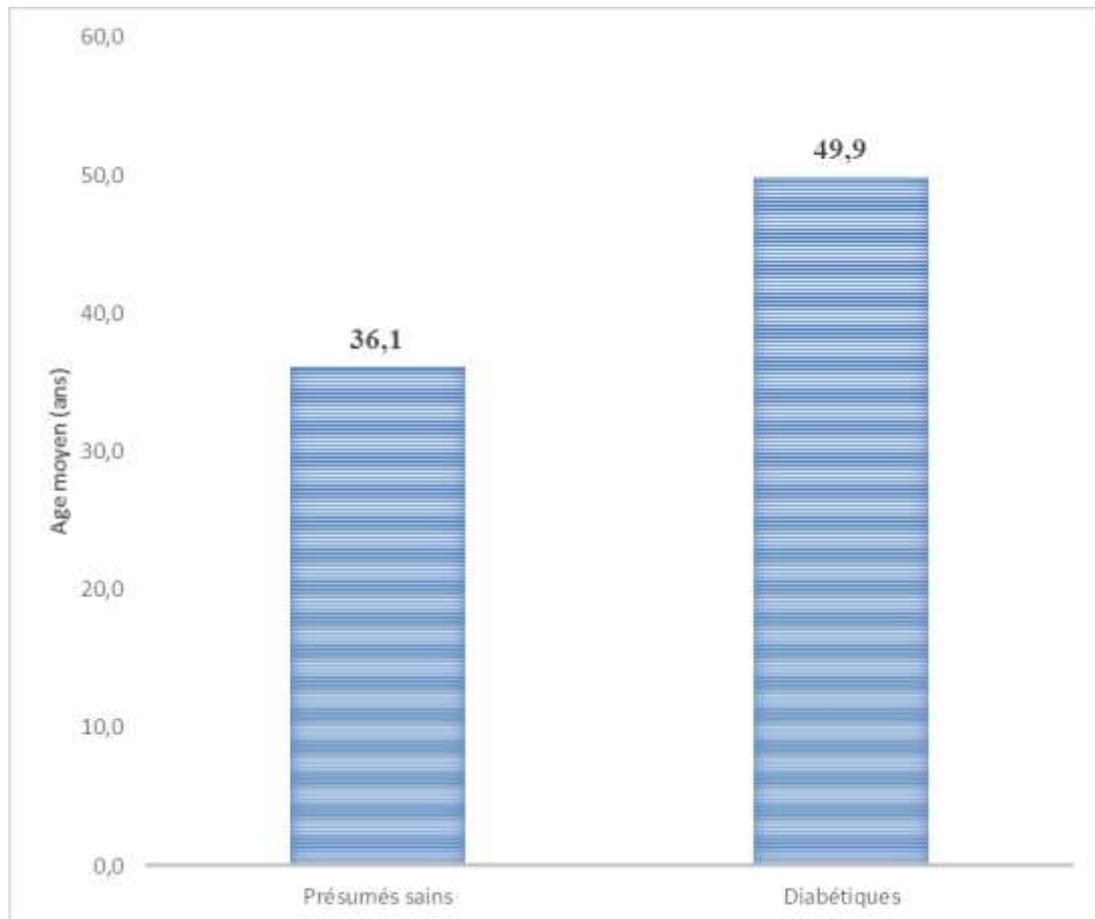


Figure 4: Répartition des sujets selon l'âge moyen

L'âge moyen des sujets témoins présumés sains était de **36,1 ± 8,14** ans.

L'âge moyen de notre population diabétique de type 2 était de **49,9 ± 9,43** ans.

L'âge moyen des sujets diabétiques de type 2 était supérieur à celui des sujets témoins.

3. Répartition en fonction de l'âge de la population d'étude

Tableau I: Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge

Age (ans)	Effectif (n=180)	
	Effectif	Pourcentage(%)
Age ≤45 ans	100	55,6%
Age >45 ans	80	44,4%

Au-delà de 40ans, la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes. Dans les recommandations françaises l'âge de 45 ans a été retenu comme âge au-delà de laquelle la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes.

L'effectif des sujets de la population étudiée qui avait un âge supérieur à 45 ans était 80, soit 44,4%. 100 sujets avaient un âge inférieur ou égale à 45 ans, soit 55,6%.

4. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Tableau II: Répartition des sujets selon leur indice de masse corporelle (IMC)

Les individus de notre échantillon ont été catégorisés selon leur indice de masse corporelle suivant la classification de l'OMS [36] :

- Maigre : $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Normal : $18,5 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$
- Surpoids : $25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$
- Obèse : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

IMC	SUJETS TÉMOINS		SUJETS DIABÉTIQUES	
	Effectif (n)	Proportion (%)	Effectif (n)	Proportion (%)
Maigre	05	6,3	03	3,0
Normal	49	61,2	35	35,0
Surpoids	26	32,5	37	37,0
Obèse	00	0,0	25	25,0
Total	80	100,00	100	100,00

La majorité des sujets témoins avait un poids normal (61,2%).

La plupart des sujets diabétiques de type 2 était soit de poids normal (35%), soit en surpoids (37%).

5. Répartition selon l'équilibre du diabète

Tableau III: Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre du diabète

Équilibre du Diabète	SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)	
	Effectif	Pourcentage(%)
Diabétiques équilibrés : (fructosamine $\leq 350\mu\text{mol/L}$)	15	15,0
Diabétiques non équilibrés : (fructosamine $>350\mu\text{mol/L}$)	85	85,0

Sur un total de 100 sujets diabétiques de type 2, **15** sujets étaient équilibrés soient 15%.

6. Répartition selon la durée d'évolution du diabète

Le graphique ci-dessous illustre la répartition des sujets diabétiques de type 2 selon la durée du diabète.

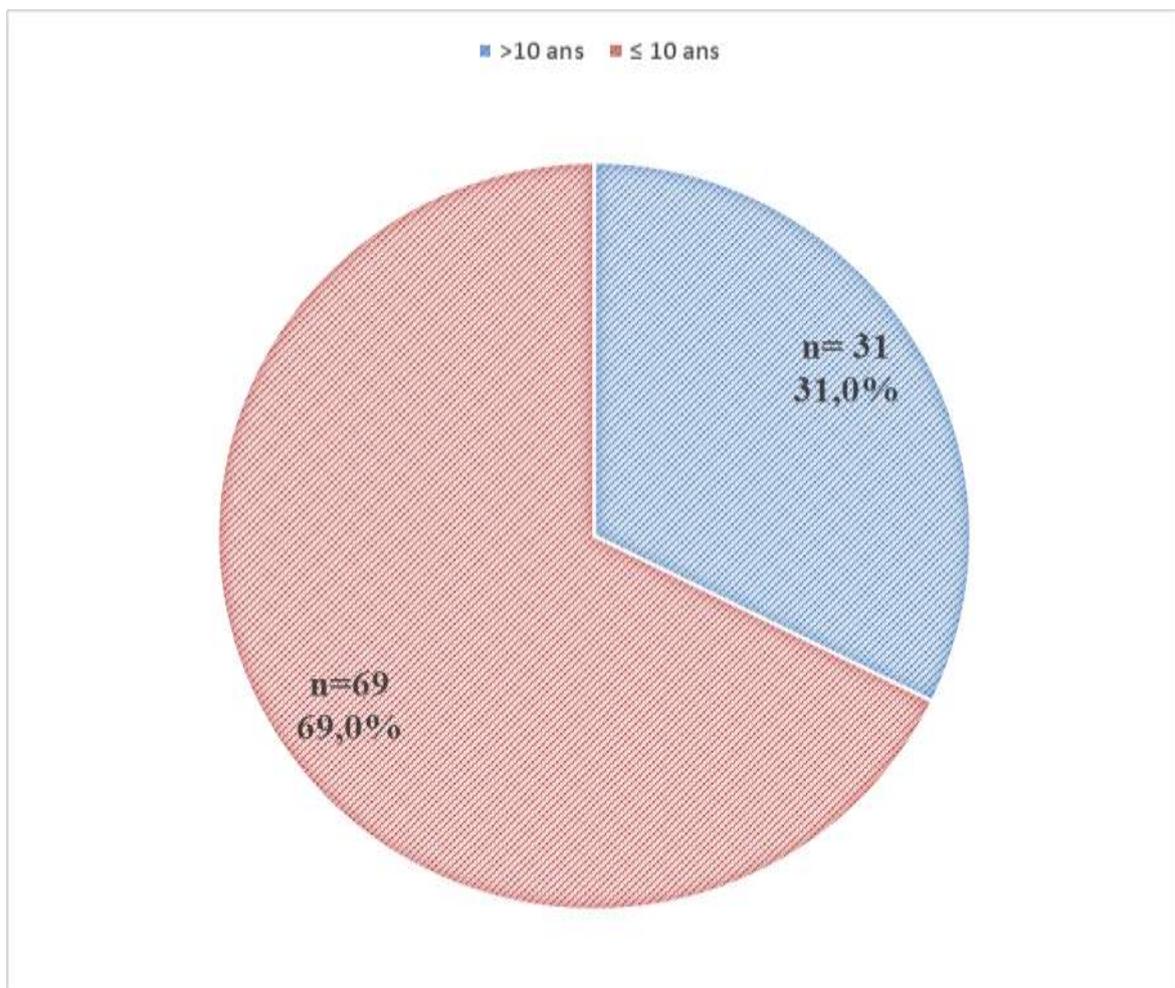


Figure 5: Répartition des sujets diabétiques selon la durée du diabète

Une prédominance des patients diagnostiqués diabétiques de type 2 depuis moins de 10 ans a été observée chez 69% de la population.

II. DONNÉES BIOLOGIQUES

Le but ultime du biologiste clinicien est la santé des populations. Les commentaires des résultats obtenus s'est faite dans le cadre clinique. Ainsi, quand bien même en biochimie fondamentale, l'on pourrait se trouver dans la limite des valeurs normales, cela constitue une alerte en biochimie clinique.

1. Caractéristiques biochimiques

➤ Caractéristiques biochimiques chez les sujets témoins.

Tableau IV: Concentrations sériques des paramètres lipidiques chez les sujets témoins

SUJETS TÉMOINS (n=80)					
Paramètres	Moyenne	Ecart type	Médiane	Valeurs extrêmes	Valeurs de référence des sujets présumés sains
TG (g/L)	0,79	0,30	0,73	0,34-1,53	0,30g/L – 1,34g/L
CT (g/L)	1,86	0,31	1,85	1,15-2,74	1,06g/L – 2,50g/L
c-HDL (g/L)	0,50	0,11	0,47	0,28-0,73	0,40g/L – 0,70g/L
c-LDL (g/L)	1,26	0,30	1,24	0,45-2,02	1,06g/L – 1,60g/L
CT/c-HDL	3,86	0,93	3,89	2,27-7,30	<4,5

Les sujets témoins ont présenté des valeurs comprises dans les limites des valeurs de référence établies par Yapo et al [105].

Tableau V: Concentrations sériques de la protéine c réactive chez les sujets témoins

SUJETS TEMOINS (n=80)					
Paramètres	Moyenne	Ecart type	Médiane	Valeurs extrêmes	Valeurs de référence des sujets témoins [54]
CRP (mg/L)	2,31	1,44	2,17	0,14-6,34	≤ 6 mg/L
CRP-us (mg/L)	1,43	1,15	1,05	0,35-5,32	≤ 3 mg/L

Les valeurs moyennes de la CRP et de la CRP-us étaient normales chez les sujets témoins.

➤ **Caractéristiques biochimiques chez les sujets diabétiques**

Tableau VI: Concentrations sériques des paramètres lipidiques chez les sujets diabétiques de type 2.

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)					
Paramètres	Moyenne	Ecart type	Médiane	Valeurs extrêmes	Valeurs de référence
TG (g/L)	1,36	0,78	1,17	0,26-3,93	0,30g/L – 1,34g/L
CT (g/L)	2,14	0,64	2,06	1,10-3,85	1,06g/L – 2,50g/L
c-HDL (g/L)	0,30	0,10	0,29	0,12-0,81	0,40g/L – 0,70g/L
c-LDL (g/L)	1,61	0,54	1,57	0,47-3,04	1,06g/L – 1,60g/L
CT/c-HDL	7,87	4,02	6,84	2,38-32,08	<4,5

Les sujets diabétiques de type 2 ont présenté une dyslipidémie, notamment une hypertriglycémie, une hypocholestérolémie-HDL et une hypercholestérolémie LDL. Une élévation du ratio CT/c-HDL a aussi été observée.

Tableau VII: Concentrations sériques de la protéine c réactive chez les sujets
diabétiques de type 2.

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)					
Paramètres	Moyenne	Ecart type	Médiane	Valeurs extrêmes	Valeurs de référence
CRP (mg/L)	4,64	4,53	3,06	0,27-21,4	≤ 6 mg/L
CRP-us (mg/L)	3,04	1,71	2,61	0,47-7,35	≤ 3 mg/L

La concentration moyenne sérique de la CRP était normale dans la population de diabétique.

Par contre la valeur moyenne de la CRP-us était légèrement élevée au-dessus de la valeur seuil chez les sujets diabétiques.

2. Étude comparative des concentrations moyennes sériques des paramètres étudiés

Tableau VIII: Comparaison des concentrations moyennes sériques des paramètres lipidiques chez les témoins et les sujets diabétiques de type 2.

Paramètres	SUJETS TÉMOINS (n =80)		SUJETS DIABÉTIQUES (n =100)		P
	Moyenne	Écart Type	Moyenne	Écart type	
	TG (g/L)	0,79	0,30	1,36	
CT (g/L)	1,86	0,31	2,14	0,64	0,0001 (S)
c-HDL (g/L)	0,50	0,11	0,30	0,10	< 0,0001(S)
c-LDL(g/L)	1,26	0,30	1,61	0,54	< 0,0001(S)
CT/c-HDL	3,86	0,93	7,87	4,02	< 0,0001(S)

S= Différence significative

Les sujets diabétiques de type 2 ont présenté une perturbation des paramètres lipidiques dosés. Les concentrations sériques moyennes des TG, du CT, du c-LDL, et du ratio CT/c-HDL étaient significativement plus élevées ($p < 0,0001$) chez les sujets diabétiques de type 2 que chez les sujets présumés sains. Par contre la concentration moyenne du c-HDL était significativement abaissée ($p < 0,0001$) chez les diabétiques de type 2. L'élévation de l'indice d'athérogenicité chez les diabétiques de type 2, suggère un risque athérogène plus élevé chez ceux-ci.

Tableau IX: Comparaison des concentrations sériques moyennes de la CRP et de la CRP-us chez les sujets présumés sains et chez les sujets diabétiques.

Paramètres	SUJETS TEMOINS (n=80)	SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)	Mann Whitney
CRP (mg/L)	2,31±1,14 (2,17)	4,64±4,53 (3,06)	< 0,0001(S)
CRP-us (mg/L)	1,43±1,15 (1,05)	3,043±1,71 (2,61)	< 0,0001(S)

Moyenne ± écart type (médiane)

S= Différence significative

Une élévation significative de la concentration sérique moyenne de la CRP et de la CRP-us ($p < 0,0001$) a été observée chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets présumés sains.

Toutefois, comparés aux sujets témoins, les sujets diabétiques ont présenté une valeur sérique de CRP significativement plus élevée, mais qui reste en dessous de la valeur à risque.

3. Étude de corrélation

Tableau X: Corrélations entre CRP-us, et paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'âge chez les sujets témoins.

Paramètres	SUJETS TEMOINS (n=80)			
	Age ≤45 ans (n=66)		Age >45 ans (n=14)	
	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p
CRP-us vs c-HDL	-0,110	0,4906	-0,236	0,4162
CRP-us vs c-LDL	0,356	0,0224	0,586	0,0274
CRP-us vs CT/c-HDL	0,402	0,0091	0,529	0,0514

Une corrélation significative et positive a été observée entre la CRP-us, le c- LDL (p=0,0224) et le ratio CT/c-HDL (p=0,0091) chez les sujets témoins d'âge inférieur ou égal à 45 ans. Nous avons aussi observé une corrélation positive et significative entre la CRP-us et le c-LDL (p=0,0274) chez les sujets témoins âgés de plus de 45 ans.

Par ailleurs, la corrélation négative observée entre la CRP-us et le c-HDL n'était pas significative (p>0,05) chez les sujets témoins.

Tableau XI: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'âge chez les sujets diabétiques de type 2

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
Paramètres	Age ≤45 ans (n= 35)		Age>45 ans (n= 65)	
	Coefficient(ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p
CRP-us vs c-HDL	-0,422	0,1324	-0,424	0,0001
CRP-us vs c-LDL	0,226	0,4364	0,461	< 0,0001
CRP-us vs CT/c-HDL	0,257	0,3748	0,524	< 0,0001

Une corrélation significative ($p < 0,0001$) et positive a été observée entre la CRP-us, le ratio CT/c-HDL, et le c-LDL, chez les sujets diabétiques de type 2 âgés de plus de 45 ans, tandis que la corrélation entre la CRP-us et le c-HDL était significative ($p = 0,0001$) et négative.

La corrélation observée entre la CRP-us, le c-HDL, le c-LDL et le ratio CT/c-HDL n'était pas significative ($p > 0,05$) chez les sujets diabétiques d'âge inférieur ou égal à 45 ans.

Tableau XII: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéïniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets témoins

SUJETS TEMOINS (n=80)				
Paramètres	Sujets de poids normal (n= 54)		Sujets en surpoids (n= 26)	
	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p
CRP-us vs c-HDL	-0,201	0,084	-0,163	0,597
CRP-us vs c-LDL	0,319	0,140	0,172	0,383
CRP-us vs CT/c-HDL	0,341	0,229	0,281	0,482

Une corrélation non significative ($p > 0,05$) a été observée entre la CRP-us, le c-LDL, le c-HDL et le ratio CT/c-HDL chez les témoins de poids normal et les sujets en surpoids.

Tableau XIII: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéïniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets diabétiques

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)						
	Sujets normaux (n=38)		Sujets en surpoids (n=37)		Sujets obèses (n=25)	
	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p
CRP-us vs c-HDL	-0,217	0,481	-0,143	0,825	-0,438	0,018
CRP-us vs c-LDL	0,486	0,103	0,708	<0,0001	0,348	0,002
CRP-us vs CT/c-HDL	0,334	0,562	0,522	0,001	0,128	0,041

Nous avons observé une corrélation significative et positive entre la CRP-us, le c-LDL (p=0,002), et le ratio CT/c-HDL (p=0,041) chez les diabétiques de type 2 en surpoids et obèses ; Par contre une relation inverse et significative (p=0,018) entre le CRP-us et le c-HDL a été observée chez les sujets diabétiques obèses.

Tableau XIV: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'équilibre du diabète.

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Équilibrés (n=15)		Non équilibrés (n=85)	
	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p
CRP-us vs c-HDL	-0,533	0,5621	-0,481	<0,0001
CRP-us vs c-LDL	0,296	0,3030	0,401	0,0002
CRP-us vs CT/c-HDL	0,112	0,7028	0,511	< 0,0001

Une corrélation significative et positive a été observée entre la CRP-us, le c-LDL (p=0,002), et le ratio CT/c-HDL (p< 0,0001) chez les sujets diabétiques de type 2 non équilibrés, tandis que la corrélation entre la CRP-us et le c-HDL était significative et négative (p< 0,0001).

La corrélation observée entre la CRP-us, le c-HDL, le c-LDL et le ratio CT/c-HDL n'était pas significative (p>0,05) chez les sujets diabétiques équilibrés.

Tableau XV: Corrélation entre CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction du degré de l'HTA chez les sujets diabétiques

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Sans HTA (n=63)		Avec HTA (n=37)	
	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p	Coefficient (ρ) de Spearman	Valeur de p
CRP-us vs c-HDL	-0,042	0,7753	-0,630	< 0,0001
CRP-us vs c-LDL	0,044	0,7604	0,621	< 0,0001
CRP-us vs CT/c-HDL	0,103	0,4801	0,762	< 0,0001

Une corrélation significative et positive ($p < 0,0001$) a été observée entre la CRP-us, le c-LDL et le ratio CT/c-HDL chez les sujets diabétiques de type 2 hypertendus, tandis que la corrélation entre la CRP-us et le c-HDL était significative et négative ($p < 0,0001$).

La corrélation observée entre la CRP-us, le c-HDL, le c-LDL et le ratio CT/c-HDL n'était pas significative ($p > 0,05$) chez les sujets diabétiques non hypertendus.

Tableau XVI: Comparaison des valeurs sériques de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction du sexe chez les sujets témoins.

SUJETS TEMOINS (n=80)				
	Sexe	Effectif	Moyenne ± ET	P
CRP-us	M	47	1,21±0,83	0,056
	F	33	1,76±1,44	
c-HDL	M	47	0,46±0,07	0,001
	F	33	0,56± 0,12	
c-LDL	M	47	1,20±0,30	0,682
	F	33	1,22±0,31	
CT/c-HDL	M	47	4,03±0,81	0,046
	F	33	3,61±1,04	

La valeur sérique moyenne du c-HDL des sujets de sexe féminin était significativement plus élevée par rapport à celle des sujets de sexe masculin chez les sujets témoins (p= 0,001). De plus, le ratio CT/c-HDL des sujets de sexe masculin était significativement plus élevé comparativement à celui des sujets de sexe féminin (p = 0,046).

Tableau XVII: Comparaison des valeurs sériques de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction du sexe chez les sujets diabétiques

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Sexe	effectif	Moyenne ±ET	p
CRP-us	M	45	2,92±1,46	0,267
	F	55	3,14±1,29	
c-HDL	M	45	0,31±0,12	0,270
	F	55	0,30±0,09	
c-LDL	M	45	1,56±0,62	0,198
	F	55	1,66±0,47	
CT/c-HDL	M	45	7,91±3,10	0,459
	F	55	7,82±4,96	

Les résultats ont montré que le sexe n'a pas d'influence significative ($p > 0,05$) sur la CRP-us, le c-LDL, le c-HDL, et le ratio CT/c-HDL dans notre population diabétique de type 2.

Tableau XVIII: Comparaison des valeurs sériques de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'équilibre du diabète

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Degré HTA	Effectif	Moyenne ±ET	P
CRP-us	DNE	85	3,10±1,74	0,457
	DE	15	2,73±1,48	
c-HDL	DNE	85	0,29±0,08	0,004
	DE	15	0,41±0,13	
c-LDL	DNE	85	1,61±0,56	0,741
	DE	15	1,66±0,45	
CT/c-HDL	DNE	85	8,22±4,16	0,002
	DE	15	5,77±0,45	

DNE : Sujet diabétique non équilibré

DE : Sujet diabétique équilibré

Nous avons observé des valeurs moyennes du c-HDL des sujets diabétiques non équilibrés significativement plus basses ($p=0,004$) que celles des diabétiques équilibrés. Par ailleurs, les valeurs moyennes du ratio CT/c-HDL étaient significativement plus élevées ($p=0,002$) chez les diabétiques non équilibrés comparées aux diabétiques équilibrés. En outre, l'équilibre du diabète n'a pas eu d'influence significative ($p > 0,05$) sur la CRP-us et le c-LDL dans notre population diabétique de type 2.

Tableau XIX: Comparaison des valeurs de la CRP-us et des paramètres lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets témoins.

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Statut	Effectif	Moyenne ±ET	p
CT/c-HDL	Maigre	5	3,78 ± 0,74	P1 = 0,845(NS)
	Normal	49	3,56 ± 0,82	P2 = 0,001 (S)
	Surpoids	26	4,42 ± 0,92	P3 = 0,275(NS)
c-HDL	Maigre	5	0,44± 0,02	p1 = 0,165 (NS)
	Normal	49	0,53 ± 0,11	p2 = 0,015 (S)
	Surpoids	26	0,46 ± 0,10	p3 = 0,939 (NS)
c-LDL	Maigre	5	1,06 ± 0,46	p1 = 0,139 (NS)
	Normal	49	1,15 ± 0,29	p2 = 0,027 (S)
	Surpoids	26	1,34 ± 0,25	p3 = 0,802 (NS)
CRP-us	Maigre	5	1,21 ± 0,50	p1 = 0,620 (NS)
	Normal	49	0,85 ± 0,36	p2 < 0,001(S)
	Surpoids	26	2,58 ± 1,35	p3 = 0,003 (S)

p1=Normal vs Maigre p2= Normal vs surpoids p3= Surpoids vs Maigre

Le ratio CT/c-HDL, la CRP-us, le c-LDL et le c-HDL des sujets en surpoids était significativement plus élevé par rapport à celui des sujets de poids normal (p2 = 0,001 ; p2 < 0,001 ; p2 = 0,027 ; p2 = 0,015) dans la population des témoins. Nous avons également noté que la CRP-us des sujets en surpoids était significativement plus élevée (p3 = 0,003) comparativement à celle des sujets maigres.

Tableau XX: Comparaison des valeurs de la CRP-us et des paramètres

lipoprotéiniques étudiés en fonction de l'IMC chez les sujets diabétiques de type 2

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Degré HTA	Effectif	Moyenne ±ET	p
CT/c-HDL	Maigre	03	6,08±2,32	P1 = 0,071(NS) P2 = 0,001 (S) P3 = 0,314(NS)
	Normal	35	6,03± 0,74	
	Surpoids	37	8,29± 3,09	
	Obèse	25	10,23± 5,93	
HDL	Maigre	03	0,33±0,11	p1 = 0,003 (S) p2 = 0,006 (S) p3 = 0,999 (NS)
	Normal	38	0,35± 0,12	
	Surpoids	37	0,28± 0,07	
	Obèse	25	0,27± 0,07	
LDL	Maigre	03	1,54±0,19	p1 = 0,240 (NS) p2 < 0,001 (S) p3 = 0,001 (S)
	Normal	35	1,36± 0,42	
	Surpoids	37	1,60± 0,57	
	Obèse	25	2,02± 0,46	
CT/c-HDL	Maigre	03	2,45±1,73	p1 = 0,041 (S) p2 < 0,001(S) p3 = 0,001 (S)
	Normal	35	2,13± 1,34	
	Surpoids	37	3,11± 1,67	
	Obèse	25	4,40± 1,40	

p1=Normal vs Maigre **p2**= Normal vs surpoids **p3**= Surpoids vs Maigre

Valeurs moyennes du ratio CT/c-HDL, de la CRP-us, et du c-HDL des sujets en surpoids et des sujets obèses étaient significativement plus élevées par rapport à celles des sujets normaux dans la population diabétique de type 2. Aussi la valeur sérique de la CRP-us des sujets obèses était significativement plus élevée par rapport à celle des sujets en surpoids. Par contre la valeur moyenne du c-LDL chez les obèses était significativement plus élevée comparée à celle des sujets normaux et en surpoids.

Tableau XXI: Comparaison des valeurs de la CRP-us et des paramètres

lipoprotéiniques étudiés du en fonction de l'HTA associé au diabète de type 2.

SUJETS DIABÉTIQUES (n=100)				
	Degré HTA	Effectif	Moyenne ±ET	p
CT/c-HDL	Avec HTA	37	8,08 ± 2,39	0,047 (S)
	Sans HTA	63	7,75 ± 4,73	
HDL	Avec HTA	37	0,28 ± 0,08	0,075 (NS)
	Sans HTA	63	0,32 ± 0,11	
LDL	Avec HTA	37	1,62 ± 0,38	0,683 (NS)
	Sans HTA	63	1,61 ± 0,62	
CRP-us	Avec HTA	37	3,26 ± 1,87	0,036 (S)
	Sans HTA	63	2,92 ± 1,60	

Les valeurs moyennes sérique de la CRP-us et du rapport CT/c-HDL étaient significativement augmentées ($p < 0,05$) chez les diabétiques souffrant d'HTA comparativement aux diabétiques de type 2 non hypertendus. Par ailleurs, l'HTA n'a pas eu d'influence significative ($p > 0,05$) sur le c-HDL et le c-LDL.

4. Analyse des valeurs diagnostiques de la CRP-us couplée aux paramètres lipoprotéiniques étudiés

Tableau XXII: Concordances diagnostiques entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés.

Le but de cette analyse est de déterminer l'accord entre les différents paramètres pris deux à deux.

	Concordance n (%)	Discordance n (%)	Coefficient de Kappa
CRP-us vs c-HDL	126 (70)	54 (30)	0,41
CRP-us vs c-LDL	153(85)	27 (15)	0,66
CRP-us vs CT/c-HDL	124(69)	56 (31)	0,42

L'analyse des concordances diagnostiques entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés dans la mise en évidence du risque cardiovasculaire a révélé l'existence d'une concordance entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques. Comparés deux à deux, le coefficient de kappa a montré qu'il existait une bonne concordance entre la CRP-us et le c-LDL ($0,60 < k < 0,81$), et une concordance modérée entre la CRP-us, le c-HDL et le ratio CT/c-HDL ($0,40 < k < 0,61$).

Tableau XXIII : Performances diagnostiques de la CRP-us couplée au c-LDL.

	SUJETS DIABÉTIQUES	SUJETS TÉMOINS	Total	Repère sur la sensibilité et la spécificité de référence
Test positif	VP=82	FP=15	97	
Test négatif	FN=17	VN=66	83	60% - 80%
Total	99	81	180	

SE= 82,83%

SP= 81,48%

VVP=84,54%

VPN= 79,52%

La CRP-us couplée au c-LDL présentait à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Tableau XXIV: Performances diagnostiques de la CRP-us couplée au c-HDL.

	SUJETS DIABÉTIQUES	SUJETS TÉMOINS	Total	Repère sur la sensibilité et la spécificité de référence
Test positif	VP=90	FP=4	94	
Test négatif	FN=9	VN=77	86	60% - 80%
Total	99	81	180	

SE= 90,91% **SP= 95,06%** **VVP=95,74%** **VPN= 89,53%**

La CRP-us couplée au c-HDL a présenté à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Tableau XXV: Performances diagnostiques de la CRP-us couplée au ratio CT/c-HDL.

	SUJETS DIABÉTIQUES	SUJETS TÉMOINS	Total	Repère sur la sensibilité et la spécificité de référence
Test positif	VP=88	FP=6	94	
Test négatif	FN=11	VN=75	86	60% - 80%
Total	99	81	180	
	SE= 88,89%	SP= 92,59%	VVP=93,62%	VPN= 87,21%

La CRP-us couplée au ratio CT/c-HDL a présenté à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Tableau XXVI: Performances diagnostiques de la CRP-us couplée aux paramètres lipoprotéiniques étudiés

	Sensibilité	Spécificité	AUROC
CRP-us + c-LDL	82,83%	81,48%	88,29%
CRP-us + c-HDL	90,91%	95,06%	94,30%
CRP-us + CT/c-HDL	88,89%	92,59%	91,14%

AUROC: Aire sous la courbe ROC (Area Under the Receiver Operating curve)

Le couplage de la CRP-us au c-HDL possédait la meilleure valeur diagnostique dans la détermination du risque cardiovasculaire, car il avait à la fois une sensibilité de (90,91%) et une spécificité de (95,06%) excellente.

Troisième partie

DISCUSSION

I. DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES ET CLINIQUES

1. L'âge

Les sujets témoins étaient plus jeunes que les sujets diabétiques. Cette différence s'expliquerait par l'épidémiologie du diabète de type 2 qui survient chez les sujets âgés [59] d'une part, et par l'âge des sujets qui fréquentent le CNTS d'autre part.

2. Le sexe

Dans la population étudiée, nous avons observé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,04. Chez les sujets diabétiques, le sex-ratio H/F était de 0,81 ; ce qui traduit une prédominance féminine du diabète dans notre population de diabétiques. Nos résultats s'accordent avec ceux de **Duboz et al. [26]** qui ont montré que la prévalence du diabète était plus élevée chez les femmes. Les travaux en santé cardiovasculaire [74] semblent montrer que la majorité des femmes sont à l'abri des maladies cardiovasculaires avant la ménopause. Cependant, ce n'est pas nécessairement le cas des femmes diabétiques de type 2 [74], comme le montre nos résultats. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Wilson et al. [103]** qui ont rapporté que le risque cardiovasculaire était plus élevé chez la femme diabétique de type 2 comparativement aux hommes diabétiques de type 2. De nombreuses études ont démontré que le risque relatif d'événements coronariens ou de mortalité attribuable à la maladie cardiovasculaire était plus élevé chez la femme diabétique de type 2 comparativement à l'homme diabétique de type 2 [39, 42, 60, 103].

En effet, la présence du diabète de type 2 chez la femme exacerbe considérablement le risque cardiovasculaire comparativement à l'homme [42], et semble éliminer la protection qu'on retrouve habituellement chez les femmes contre la mortalité par maladie coronarienne [90].

Cependant, nos résultats s'opposent à ceux d'**Oga et al.** [70] qui ont montré que la morbidité diabétique dans les deux sexes était presque superposable, et en désaccord avec la littérature qui rapporte une atteinte égale des hommes comme des femmes [38].

3. L'indice de masse corporelle

La population de sujets diabétiques de type 2 étudiée comptait 23,5% d'obèses et 37,8% de sujets en surpoids. Nos résultats sont superposables à ceux de **Lokrou et Gngangbomou-Boye** [61] ainsi qu'à ceux de **Gning et al.** [40] qui ont rapporté que la prévalence de l'obésité chez les personnes diabétiques de type 2 varierait de 14% à 35 %. Ces résultats montrent que le développement du diabète de type 2 est lié au surpoids et à l'obésité. En effet, la littérature rapporte que les personnes atteintes du diabète de type 2 ont un excès de poids ou sont obèses [64]. L'American Heart Association (AHA) [28] a défini en 1998 l'obésité comme étant un facteur de risque majeur de la maladie cardiovasculaire. De nombreuses études ont démontré qu'un excès de tissu adipeux viscéral était étroitement associé à plusieurs altérations métaboliques prédictives d'un risque accru de développer le diabète de type 2 et la maladie cardiovasculaire [13, 57].

II. DONNÉES BIOCHIMIQUES

1. Le profil lipidique

Les sujets témoins ont présenté un profil lipidique normal tandis qu'une dyslipidémie a été observée dans notre population diabétique de type 2. En effet, les concentrations moyennes de TG, de CT, de c-LDL, et du ratio CT/c-HDL étaient plus élevées chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. Par contre, la concentration moyenne de c-HDL était abaissée chez les sujets diabétiques de type 2.

Toutefois, comparés aux sujets témoins, les sujets diabétiques ont présenté une cholestérolémie totale significativement plus élevée, mais qui reste en dessous de la valeur à risque. Nos résultats sont en accord avec les observations de l'étude de **Steiner [91]** qui montre que la dyslipidémie d'un diabétique de type 2 se caractérise par une hypertriglycéridémie à jeun et en période post prandiale, un taux de c-HDL diminué et des valeurs normales ou modérément augmentées de cholestérol total et de c-LDL.

L'hypertriglycéridémie est particulièrement fréquente chez le patient diabétique de type 2, essentiellement liée à une augmentation de la production des VLDL [14,60, 74]. Il a été observé chez le diabétique de type 2 une augmentation du pool des lipoprotéines riches en TG comprenant des VLDL et des IDL [14, 51]. Un des mécanismes en cause dans l'hypertriglycéridémie observée au cours du diabète de type 2, est une augmentation de la production hépatique des VLDL [99] ; elle est liée à une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides essentiellement les acides gras libres, mais aussi à la résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de VLDL [14, 58]. En plus de l'augmentation de la production hépatique des VLDL, il a été observé une diminution du catabolisme des VLDL. Cette réduction du catabolisme est le reflet de la diminution d'activité de la lipoprotéine lipase, enzyme en charge de la dégradation des TG au sein des VLDL, des chylomicrons et des IDL [14]. La baisse de la cholestérolémie-HDL accompagne la plupart des hypertriglycéridémies. La réduction de cholestérolémie-HDL dans le diabète de type 2 est liée à un accroissement de son catabolisme. Il est observé une augmentation de l'activité de la triglycéride lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL. Au cours du diabète de type 2, l'insulinorésistance est responsable d'une augmentation précoce des lipoprotéines riches en triglycérides avec pour conséquence via la CETP un transfert de TG vers les HDL.

Les particules HDL ainsi enrichies en TG deviennent d'excellents substrats pour le triglycéride hépatique lipase avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme [14]. L'augmentation des concentrations sériques du cholestérol total et des LDL chez les diabétiques de type 2 pourrait s'expliquer par une modification des LDL [20, 58]. En effet, le diabète mal équilibré (85%) d'une part et l'augmentation des concentrations de cholestérol total et de LDL d'autre part, peut accroître leur séjour dans la paroi artérielle [58]. En effet, leur séjour prolongé dans les vaisseaux est lié à la lésion endothéliale, étape initiale des lésions athéromateuses. Ainsi, les LDL subissent une glycation liée à l'hyperglycémie chronique. Les LDL glyquée ainsi modifiées sont phagocytés par les macrophages et par conséquent ne sont pas reconnues par leurs récepteur spécifique, le récepteur des LDL, le LDLr ou récepteur de l'ApoB, E ou récepteur de Goldstein qui ainsi diminue leur catabolisme [20,45]

2. Relation entre CRP-us et paramètres étudiés

➤ Profil de la CRP-us

La présente étude montre que la concentration moyenne de la CRP-us est plus élevée chez les sujets diabétiques de type 2 comparativement aux sujets témoins. Ces résultats sont similaires à ceux de **Ford [35]** et de **Guerrero et al [43]**.

Il est maintenant bien démontré que l'augmentation de la concentration sérique de la CRP-us, mesurée en dehors de tout épisode inflammatoire aigu ou infectieux, est associée à une augmentation significative du risque d'évènements cardiovasculaires [77, 102]. Cette augmentation a également été corrélée à l'apparition secondaire du diabète de type 2 [80]. Nos résultats s'accordent avec ceux des autres études montrant que la CRP-us est un marqueur d'évènements cardiovasculaires chez les diabétiques (risque multiplie par 2) [60, 76].

➤ **CRP-us et sexe**

Chez notre population témoin, la valeur moyenne de la CRP-us des sujets de sexe féminin est significativement élevée comparativement aux sujets de sexe masculin, mais les moyennes restent en dessous de la valeur à risque. Cependant, nous n'avons pas observé de différence significative suivant le sexe au sein de la population diabétique de type 2. Ce résultat indiquerait que la variation de la CRP-us n'est pas liée au sexe.

➤ **CRP-us et paramètres lipidiques**

Dans la présente étude, une augmentation sérique de la CRP-us ainsi qu'une hypocholestérolémie-HDL, sont associées au développement de complications cardiovasculaires chez les patients souffrant de diabète de type 2. En effet, il existe une différence significative entre les concentrations de CRP-us, de c-HDL des patients diabétiques équilibrés, normal, sans HTA, et les patients diabétiques non équilibrés, obèses, souffrant d'hypertension artérielle. L'augmentation de la CRP-us était significativement corrélée avec les paramètres de risques cardiovasculaires associée au diabète. L'hypocholestérolémie-HDL, le diabète non équilibré, l'obésité, et l'hypertension artérielle étaient des facteurs significativement associés à une augmentation de la CRP-us.

En effet, certaines études ont observé une relation entre l'intolérance au glucose et une diminution des concentrations de cholestérol-HDL, une élévation des concentrations plasmatiques de protéine C-réactive ultrasensible élevées et la résistance à l'insuline [9, 33].

III. ANALYSE DES VALEURS DIAGNOSTIQUES DE LA CRP-us COUPLÉE AUX PARAMÈTRES LIPOPROTEINIQUES ÉTUDIÉS

1. Concordances diagnostiques

L'analyse des concordances diagnostiques entre la CRP-us et les paramètres lipoprotéiniques étudiés dans la mise en évidence du risque cardiovasculaire a révélé l'existence d'une concordance entre la CRP-us, le c-LDL, le c-HDL et le ratio CT/c-HDL.

2. Performances diagnostiques

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Seo Suk Min Seo et al. [86]**. Leur étude a montré que parmi les profils de lipides, seul le c-HDL a été significativement associé au niveau de CRP-us. **Tsai et al. [98]** ont trouvé une forte association entre les niveaux de CRP-us avec le c-HDL. Ces résultats sont conformes à ceux d'**Albert et al. [2]** qui dans leur étude multicentrique et communautaire ont noté que les niveaux de CRP-us étaient significativement corrélés avec le c-HDL. **Nasermoaddeli et al. [65]** ont obtenu des résultats similaires; parmi les facteurs de risque de l'athérosclérose, le c-HDL et l'IMC ont eu les plus fortes corrélations avec la CRP-us chez les hommes et les femmes.

Ces résultats indiqueraient que l'évaluation combinée de CRP-us et de c-HDL observés dans cette étude suggèrent que le niveau de CRP-us peut être un prédicteur inverse de niveau de c-HDL chez les sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète sucré [86]. Ils indiqueraient que l'évaluation combinée de CRP-us et de c-HDL serait supérieure pour la détection des risques par rapport à la mesure des paramètres lipidiques seuls.

Nos résultats divergent de ceux de **Ridker et al. [78]** qui ont observé dans une étude antérieure menée chez les femmes américaines en bonne santé, une corrélation entre le niveau de CRP-us et le niveau c-LDL, et l'évaluation combinée de CRP-us et de c-

LDL a été supérieure pour la détection des risques par rapport à la mesure des paramètres lipidiques seuls.

Cette étude a montré que le niveau de CRP-us est un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires. Kappa a montré qu'il existe une relation entre l'interprétation donnée par les lipides et celle donnée par la CRP-us dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Alors que le lien est bon avec le c-LDL, la force de prédiction est excellente avec le c-HDL.

CONCLUSION

L'objectif de cette étude a été de déterminer l'efficacité diagnostique de la protéine c réactive ultrasensible (CRP-us) par rapport au cholestérol-LDL (c-LDL) et cholestérol-HDL (c-HDL) dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les sujets souffrant de diabète sucré de type 2.

L'étude a porté sur 180 sujets repartis en deux groupes dont 100 sujets souffrant de diabète de type 2 suivis régulièrement au Centre Antidiabétique de l'INSP, et 80 sujets présumés sains recrutés au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) d'Abidjan constituant les témoins.

Outre l'évaluation du bilan lipidique classique, nous avons procédé au dosage de la CRP-us afin de déterminer le plus efficace dans la prédiction du risque athérogène chez les sujets diabétique de type 2.

Les résultats de notre étude ont montré une perturbation du profil lipidique au cours du diabète de type 2. Nous avons noté une élévation des concentrations sériques des triglycérides, du cholestérol total et sa fraction LDL d'une part, et d'autre part une baisse du cholestérol-HDL. De plus, une élévation de la concentration sérique de la CRP-us a été observée chez les sujets souffrant de diabète de type 2 comparativement aux sujets témoins. L'équilibre du diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité ont montré une influence significative sur les paramètres dosés. Ces perturbations suggèrent un profil plus athérogène chez les sujets diabétiques de type 2. Une corrélation significative existe entre les niveaux de CRP-us et ceux du c-HDL chez les sujets diabétiques de type 2. Comparés deux à deux, le test de concordance a montré qu'il existait une relation entre l'interprétation donnée par les lipides et celle donnée par la CRP-us dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Alors qu'il existait une bonne concordance entre la CRP-us et le c-LDL ($0,60 < k < 0,81$), le couplage de CRP-us au c-HDL possédait la meilleure valeur diagnostique dans la détermination du risque cardiovasculaire, car elle avait à la fois une sensibilité (90,82%) et une spécificité (94,70%) excellentes. Nous pouvons conclure que la CRP-us constitue un marqueur sensible dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 associées aux paramètres lipoprotéiniques classiques.

RECOMMANDATIONS

La mesure d'un seul paramètre biologique ne peut prédire une part importante de la survenue des événements cliniques en rapport avec une maladie multifactorielle. Ainsi la valeur prédictive de la CRP-us ne devient intéressante que si elle s'ajoute à la prédiction effectuée par des mesures classiques. L'association du taux de cholestérol et de la CRP-us semble être prédictive de façon extrêmement puissante sur les événements cardiovasculaires. Ainsi nous recommandons ce qui suit :

- ✓ **Inclure les paramètres lipoprotéiniques pour une meilleure interprétation de la de la CRP-us,**
- ✓ **Intégrer le dosage systématique de la CRP-us afin d'optimiser l'évaluation du risque cardiovasculaire,**
- ✓ **Assurer un suivi beaucoup plus stricte des sujets diabétiques de type 2 présentant des valeurs de CRP-us supérieure à la normale.**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]-Ahmed BH, Bouzid K, Hassine M, Saadi O, Bahlous A, Abdelmoula J et al.
Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires non conventionnels chez les sujets
diabétiques tunisiens.

Presse med. 2014; 43(1):9-16.

[2]- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM.

Plasma concentration of c- reactive protein and the calculated Framingham coronary
heart disease risk score.

Circulation 2003; 108: 161-165.

[3]-Allain CC, Poon LS, Chan CS et al.

Enzymatic determination of total serum cholesterol.

Clin. Chem. 1998; 20: 470-475.

[4]- Amar J, Mulazzi L, Richard L, Bouhanick B, Chamotin B.

C-réactive protéine et risque cardiovasculaire.

STV 2005; 17 (1): 33-38.

[5]- American Diabetes Association

Standards of medical care in diabetes 2014.

Diabetes Care 2014; 37(1): 14-80.

[6]- Assmann G.

Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are
the future of lipid management.

Am. J. Cardiol. 2001; 87: 2-7.

[7]- Baalbaki Layal

Les traitements innovants du diabète de type 1: focus sur la greffe des îlots de
Langerhans.

Thèse Pharm. Grenoble 2012; 132p.

[8]- Benmohammed k.

Définition, classification et exploration du diabète sucré (DS).

Cours Med. Constantine 2012; 8p.

Disponible en ligne : [http://puniv.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/endocrino5an-
definition-classification-diabete.pdf](http://puniv.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/endocrino5an-definition-classification-diabete.pdf) [consulté le 04 septembre 2012]

[9]- Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM.

Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with
increased of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore
longitudinal study on aging.

Diabetes 2004; 53: 2001-2004.

[10]- Bondar RJ, Mead DC M,

Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase from *Leuconostoc mesenteroides* in the hexokinase method for determining glucose in serum.

Clin. Chem. 1974; 20: 586-590.

[11] - Borot S, Kleinclauss C, Penfornis A

Coma hyperosmolaire.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) endocrinologie-nutrition 2007; 10-366-H-30

[12] - Bouillon r, Nyomba B, Okitolonda W

Diabète sucré.

Med. et Hyg. Trop. en Afrique centrale de 1885 à nos jours 1992; 2: 653-661.

[13] - Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Fujimoto WY.

Visceral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese- Americans.

Diabetes Care 1995; 18: 174-181.

[14]- Brun JM

Quel objectif de triglycéridémie recherché lors du traitement du diabète non insulino-dépendant.

Diabetes and metabolism 1997; 23(3): 258-263.

[15]- Camara Alioune

Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique sub-saharienne.

Thèse Biol. Rennes 2014; 0203: 147p.

[16] - Castelli WJ, Garrison RJ, Wilson PWF et al.

Incidence des taux de maladies coronariennes et de cholestérol des lipoprotéines. L'étude de Framingham.

JAMA 1986; 256: 2835-2838.

[17] - Chevalier N, Hieronimus S, Fenichel P, Rosenthal M.

Protéine c réactive, risque cardiovasculaire et ménopause.

Méd. Thérap. Endocrinol. 2004; 6(4): -.

[18] - Chinbo M, Choukai W, Anwar W, Souhaili Z

Rôle du monoxyde d'azote dans l'athérosclérose.

Journal de Biologie Médicale 2012; 1(2) : 133-137.

[19] - Dagonne C, Range H.

Diabète et maladies parodontales.

AOS 2014 ; 267: 27-34.

[20] - Dallongeville Jean

Le métabolisme des lipoprotéines.
Cahiers Nutr. Diét. 2006 ; 46(1): 55-60.

[21] - Desch G.

Aspects Biochimiques et Analytiques du Diagnostic et de la Surveillance du Diabète.
Méd. Nucl. 2001; 25(2) : 61-72.

[22] - Diabète sucré de type 2 de l'enfant et de l'adulte.

Cours UMVF 2007 ;
Disponible en ligne : <http://umvf.irenala.edu.mg/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus-endocrinologie/enseignement/item233b/site/html/cours.pdf> [consulté le 04 septembre 2012]

[23] - Djohan YF, Niamke AG, Monde AA et al.

Dépistage du diabète gestationnel par le screening test de O'sullivan.
J. Sci. Pharm. Biol. 2008; 9(2): 77-83.

[24] - Driguez Diane

Apport du dosage de la fructosamine comme marqueur de complications obstétricales dans le diabète gestationnel : étude prospective.
Thèse méd. Paris 2011; 41p.

[25] - Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillauseau PJ, Plouin PF et al.

Diagnostic et classification du diabète sucré.
Diabetes Métab. 1999, 25(1): 72-83.

[26] - Duboz P, Chapuis-Lucciani N, Boetsch G, Gueye L.

"Prevalence of diabetes and associated risk factors in a Senegalese urban (Dakar) population."
Diabetes Metab. 2012; 38(4): 332-336.

[27] - Duriez P.

Mécanismes de formation de la plaque d'athérome.
Rev. Méd. Int. 2004; 25: 3-6.

[28] - Eckel RH, Krauss RM.

American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee.
Circulation 1998; 97: 2099-2100.

[29] -Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S

Development of a new microparticle-enhanced turbidometric assay for c-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range.
J. Clin. Lab. Anal. 1998; 12: 137-144.

[30]- Engler R.

Protéines de la réaction inflammatoire.
An. Biol. Clin. 1988; 46: 336-342.

[31]- Esser N, Paquot N, Scheen AJ

Diabète de type 2 et médicaments anti-inflammatoires: nouvelles perspectives thérapeutiques.
Rev. Med. Suisse 2011; 7: 1614-1620.

[32] - Fédération internationale du diabète (FID)

Atlas du diabète de la FID, 6^{ème} édition 2013.

[33] - Festa A, D'Agostino R, Jr, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF et al.

Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose.
Diabetes 2004; 53: 1549-1555.

[34]-Fichticherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmellers, Zeilher A.

Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease.
Circulation 2000; 102: 1000-1006.

[35]- Ford S.

Body mass index, diabetes, and c-reactive protein among US adults.
Diabetes cares 1999; 22: 1971-1977.

[36]-Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.

Estimation de la concentration de lipoprotéines de basse densité dans le plasma, sans utilisation de l'ultracentrifugation préparative.
Clin. Chem. 1972; 18: 499-502.

[37] - Gabay C, Kushner I.

Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 448-454.

[38]- Gales AE, Gillespie KM

Diabetes and gender.
Diabetologia 2011; 44(1): 3-15.

[39] - Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.

Arch. Intern. Med. 2001; 161: 397-405.

[40] - **Gning SB, Thiam M, Fall F, Ba-Fall K, Mbaye PS, Fourcade L.**

"Le diabète sucré en Afrique subsaharienne. Aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge."

Med. Trop. 2007; 67(6): 607-611.

[41] - **Grimaldi A.**

Traité de diabétologie, 2^{ème} édition éd. médecine-sciences, Flammarion 2009.

[42] - **Gu K, Cowie CC, Harris MI.**

Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993.

Diabetes Care 1998; 21: 1138-1145.

[43] - **Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M.**

Relation of c-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant and newly diagnosed type 2 diabetic subjects.

Diabetes Metab. 2003; 29: 65-71.

[44] - **Guillermin Sphar M-L**

Facteurs prédictifs d'une intolérance au glucose après un diabète gestationnel.

Thèse méd. Genève 2004; 61p.

[45] - **Guimont Marie-Christine**

La lipoprotéine Lp(a): son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique.

Thèse Pharm. Paris 1998; 285p.

[46]- **Haffner SM**

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

Am. J. Cardiol. 2006; 97: 3-11.

[47] - **Henri Marion**

Obésité et insulino-résistance: étude longitudinal avec un traceur de transport du glucose le [¹²⁵I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose.

These biotech. Grenoble 2011; 170p.

[48] - **Hensson GK**

Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.

N Eng. J. Med. 2005, 352:1685-1695

[49] - Hossain P, Kawar B, Nahas Me

Obesity and Diabetes in the developping world a growing challenge.
N. Eng. J. Med. 2007; 356: 213-215

[50] - Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG

The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. 20 years of follow-up.
Arch. Intern. Med. 2001; 104: 1717-1723.

[51] - James RW

diabetes and other coronary heart disease risk equivalents.
Curr. Opin. Lipidol. 2001; 12: 425-431.

[52] - Janghorbani M, Jones RB, Gilmour WH, Hedley AJ, Zhanpour M. A

prospective population based study of gender differential in mortality from cardiovascular disease and "ail causes" in asymptomatic hyperglycaemics.
J.Clin.Epidemiol. 1994; 47: 397-405.

[53] - Johson RN, Metcalf PA, Baker JR

Fructosamine: the new approach to estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control.
Clin. Chem. Acta 1983; 127: 87-95.

[54] - Kelley-Hedgepeth A, Lloyd-Jones DM, Colvin A.

Ethnic differences in c-reactive protein concentrations.
Clin. Chem. 2008; 54: 1027-1037.

[55] - Kennedy DM, Johnson AB, Hill PG,

A comparison of automated fructosamine and HbA_{1C} methods for monitoring diabetes in pregnancy.
Ann. Clin. Endocrin. Metab. 2009; 94(9): 3251-3258.

[56] - Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.
N. Engl. J. Med. 2002; 346: 393-403.

[57] - Lemieux S, Despres JP.

Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment.
Diabetes Metab. 1994; 20: 375-393.

[58]- Letho, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M.
Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle aged patients with NIDDM.
Diabetes 1997; 46: 1354-1359.

[58]- Lezoul Z Arbouche
Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique.
Thèse Méd. Alger 2007; 241p.

[60] - Li JJ et al.
C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases.
Med. Hypotheses 2004; 62: 499-506.

[61] - Lokrou A, Gnangbomou-Boye J.
"Le diabète non insulino-dépendant en Côte d'Ivoire. Etude de 3950 cas."
Rev. Fr. Endocr. Clin. Nutr. Métabol. 1991; 32(6): 581-587.

[62] - Marnell L, Mold C, Du Clos Tw.
C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation.
Clin. Immunol. 2005; 117(2): 104-111.

[63] - Menon E, Ribeiro C.
Les comas diabétiques.
Urgences 2007; chap.102 :1141-1156.
Disponible en ligne : http://sofia.medicalistes.org/spip/img/pdf/les_comas_diabetiques.pdf [consulté le 24 octobre 2014]

[64] - Modibo Traoré
Impacts nutritionnels et métaboliques du jeûne du mois de ramadan chez des maliens diabétiques de type 2.
Thèse Philo. Laval 2013; 232p.

[65] - Nasermoaddeli A, Sekine M, Kagamimori S.
Gender differences in associations of c-reactive protein with atherosclerotic risk factors and psychosocial characteristics in Japanese civil servants.
Psychosomatic Medicine 2006; 68: 58-63.

[66] -National Diabetes Data Group
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
Diabetes 1979; 28(12): 1039-1057.

[67]- Nazih H, Bard J-M

Actualités sur le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.
Med. Thérap. Endocrinol. 20021; 4(45): 194-198.

[68] -Neely WE

Simple automated determination of serum or plasma glucose by a hexokinase/
glucose-6-phosphate dehydrogenase method.
Clin. Chem. 1972; 18: 509-515.

[69] - Oban J-C, Ichai C.

Complications métaboliques aiguës du diabète.
Réanimation 2008 ; 17(8): 761-767.

[70] - Oga ASS, Tebi A, Aka J, Adoueni KV, Malan KA, Kouadio LP et al.

Le diabète sucré diagnostiqué en Côte d'Ivoire: des particularités épidémiologiques
Méd. Trop. 2006; 66(3): 241-246.

[71] - Parving HH, Gall MA, Neilson FS

Dyslipidaemia and cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetic patients
with and without diabetic nephropathy.
J. Intern. Med. 1994; 736: 89-94.

[72]- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW

Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public
health practice : a statement for healthcare professionals from the centers for disease
control and prevention and the american heart.
Circulation 2003; 107: 499-511.

[73] -Perlemuter Léon, Perlemuter Gabriel

Guide de Thérapeutique, 6^e édition Elsevier Masson.

[74]- Piche Marie-Eve

Etude des facteurs de risque associés à la maladie cardiovasculaire et au diabète de type
2.
Thèse Nutri. Laval 2007 ; 495p.

[75]- Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG

Development and validation of a particle-enhanced turbidometric immuno-assay for c-
reactive protein.
J. Immunol. Methods. 1987; 99: 205-211.

[76]- Ridker PM.

High-sensitivity protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.
Circulation 2001; 109: 1155-1159.

[77]- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE et al.

Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events.
Circulation 2004; 109: 6-19.

[78]- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE

Comparison of c-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.
N. Engl. J. Med. 2002; 347(20):1557-1565.

[79] - Rodier M.

Définition et classification du diabète.
Med. Nucl. 2001; 25(2): 91-93.

[80] - 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.

[81] - Saile R, Taki H.

Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose: de la Biochimie à la physiopathologie
Les technologies de laboratoire 2007 ; 2 : 4-10.

[82] - Saint-Albin Karen

Fiabilité des analyses médicales : démonstration et application au dosage du glucose.
Thèse Bioch. Reims; 156p.

[83] - Scheen AJ, Luyckx FH

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) revisitée
Médecine des Maladies métaboliques 2010; 4(5): 569-574.

[84] - Schleicher ED; Vogt

Standardization of serum fructosamine assays.
Clin. Chem. 1990; 36: 136-139.

[85]- Senju O, Takagi Y, Gomi K, Ishii N, Mochizuki S

The quantitative determination of CRP by latex agglutination photometric assay.
Jap. J. Clin. Lab. Automation 1983; 8: 161-169.

[86] - Seo SM, Baek SH, Jeon HK, Kang SM, Kim DS, Kim WS et al.

Correlations between the level of high-sensitive c-reactive protein and cardiovascular risk factors in Koreans adults with cardiovascular disease or diabetes mellitus: the Callisto study.

J. atheroscler. Thromb. 2013; 20:1-7.

[87]- Siedel J, Vogt B, and Kerscher L, Ziegenhorn J

Serum fructosamine assay: two different color reagents compared with reference to a HPLC-procedure.

Clin. Chem. 1988; 34: 1316

[88]- Siguichi H, Irie T, Uji Y et al.

Homogeneous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and α -cyclodextrin sulfate.

Clin. Chem. 1998; 44: 522-531.

[89] - Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)

Dépistage du diabète sucré gestationnel.

Directives cliniques de la SOGC 2002; 121: 1-10.

[90] -Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G et al.

Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women.

Circulation 2000; 101: 2040-2046.

[91] - Steiner G.

Dyslipoproteinemias of diabetes.

Atheroscler. 1994; 110: 27-33.

[92]- Talbot Emilie

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.

Mémoire Nutr. Québec 2013; 110p.

[92] -Tedgui A, Mallat Z

Athérosclérose et inflammation

Médecine sciences 2001 ; 17 : 162-169

[94] - Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H.

L'acidocétose diabétique: diagnostic, prise en charge, prévention.
Rev Med Suisse 2010; 31: 71-76.

[95]- 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) final report.
Circulation 2002; 106: 3143-3421.

[96]- Tillet W, Francis T

Serological reactions in pneumonia with non protein somatic fraction of pneumococcus.
J. Exp. Med. 1999; 52: 561-571.

[97]- Trinder P.

Determination of blood glucose using an oxidase peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen.
J. Clin. Path. 1969; 22(2):158-161.

[98]- Tsai HJ, Tsai AC-H

The association of plasma c-reactive protein levels with anthropometric and lipid parameters in elderly Taiwanese.
Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2008; 17 (4): 651-656.

[99]- Turner RC, Millns H, Neil HAW

For the United Kingdom prospective diabetes study group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Br. med. J. 1998; 316:823-838.

[100] - Valdiguie Pierre,

Biochimie clinique.
Biologie Médicale 2000; 2ème édition: 340p.

[101] - Vaubourdolle Michel,

Biochimie hématologie.
Le Moniteur Internat 2 2013; 4ème édition: 1116p.

[102] - Willerson JT, Ridker PM.

Inflammation as a cardiovascular risk factor.
Circulation 2004; 109(21): 2-10.

[103] - Wilson PW, Kannel WB.

Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, et al, eds. Hyperglycemia, Diabetes and vascular Disease. New York, NY: Oxford University Press 1992; 21-29.

[104] - WHO Study Group.

Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. WHO Tech. Rep. Ser. 1985; 727: 1-113.

[105] - Yapo AE, Assayi M, Monnet D et al.

Les valeurs de références de 21 constituants biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte présumé sain. Pub. Med. Afr. 1990; 110: 50-57.

[106] - Zekri S, Hatri A, Kessal F, Guermaz R, Brouri R, Khalfas CR et al.

Dépistage précoce de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs du diabétique. Angéologie 2007; 59(4): 44-49.

[107] - Zgani Amsaa

Les marqueurs biochimiques cardiaques des syndromes coronariens aigus (SCA). Thèse Pharm. Rabat 2001, 08: 175p.

ANNEXES

ANNEXES 1

FICHE D'ENQUÊTE

Fiche N°.....

I- IDENTIFICATION

1. Centre de recueil :
a) CNTS b) CADA
2. N° dossier :
3. Nom et prénom

II- DONNÉES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

4. Age.....ans
5. Sexe :.....
6. Poids :.....kg
7. Taille :.....m
8. IMC (poids/Taille²) :.....kg/m²
9. Pression artérielle diastolique :.....mmHg
10. Pression artérielle systolique :.....mmHg

III- ANTECEDENTS PERSONNELS

❖ **Médicaux**

11. Nombre de dons
a) Deux b) Trois et plus
12. Hypertension artérielle
a) Oui b) Non
13. Diabète
a) Oui b) Non
14. Insuffisance rénale
a) Oui b) Non
15. Prise d'oestroprogestatifs
a) Oui b) Non
16. Grossesse (si sexe F)
a) Oui b) Non
17. Traitement normolipiant
a) Oui b) Non

❖ **Mode de vie**

18. Alcoolisme
a) Non b) Occasionnel c) régulière
19. Tabagisme
a) Oui b) Non

IV- DONNÉES BIOLOGIQUES

	Paramètres	Résultats	normes
20	Triglycérides (g/L)		
21	Cholestérol total (g/L)		
22	Cholestérol-HDL (g/L)		
23	Cholestérol-LDL (g/L)		
24	CT/C-HDL		

ANNEXE 2

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 donnée par $VN/VN+FP$.

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

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

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 d'un test est déterminée sur une population de patients dont on sait qu'elle est porteuse de la maladie.

La spécificité d'un test est déterminée sur une population de patients dont on sait qu'elle n'est pas porteuse de la maladie.

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.

ANNEXE 3

Alcool : Normes OMS

L'organisation mondiale de la santé a défini un seuil en dessous duquel l'alcool ne devrait théoriquement pas causer de dommage. Les experts ont mis en évidence que les risques liés à la consommation d'alcool (mortalité et maladies graves) augmentaient au-delà de 20 grammes d'alcool par jour (soit une consommation équivalente à 2 unités d'alcool). L'on parle ici de dommage somatique, psychologique ou social. Il est important d'insister sur le fait que ces normes sont des données globales. En raison de la sensibilité individuelle au produit, l'alcool consommé en quantité inférieure à ces normes peut toutefois causer des dommages chez certains individus.

Cette norme a été fixée en verre standard (VS) ou unité d'alcool équivalent à 10 grammes d'alcool pur.

Les normes OMS ont été fixées comme suit :

Si consommation régulière

Pour une femme : 2 VS ou 2 unités par jour et moins de 14 VS par semaine

Pour un homme : 3 VS ou 3 unités par jour et moins de 21 VS par semaine

Au moins un jour par semaine sans aucune boisson alcoolisée

Si une consommation occasionnelle

Pas plus de 4 VS ou 4 unités d'alcool en une seule occasion.

RÉSUMÉ

Introduction : Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline. Il représente un véritable problème de santé publique eu égard sa prévalence croissante, ses comorbidités cardiovasculaires sa mortalité et son coût économique. L'objectif de cette étude a été de déterminer l'efficacité diagnostique la protéine C réactive ultrasensible (CRP-us) par rapport au cholestérol-LDL (c-LDL) et cholestérol-HDL (c-HDL) dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les sujets souffrant de diabète sucré de type 2.

Matériel et méthodes : L'étude a porté sur 100 sujets diabétiques de type 2 recrutés au Centre antidiabétique d'Abidjan (CADA). 80 sujets présumés sains recrutés au Centre National de Transfusion sanguine (CNTS) ont constitués le groupe témoin.

Le dosage sérique du cholestérol total(CT) et ses fractions cholestérol -HDL et LDL (c-HDL et c-LDL), des triglycérides ont été déterminés par des méthodes colorimétriques enzymatiques alors que la protéine c réactive ultrasensible (CRP-us) a été déterminée par immunoturbidimétrie.

Résultats : L'analyse des résultats a montré une perturbation du bilan lipidique. L'existence d'une bonne concordance entre la CRP-us et le c-LDL d'une part et d'autre part une concordance modérée entre la CRP-us et c-HDL et au ratio CT/c-HDL. Cependant la CRP-us appliquée au seuil à 0,3 avec le c-HDL a fourni la meilleure performance diagnostique : sensibilité (90,82), spécificité (94,70), valeur prédictive positive (95,70 %) et valeur prédictive négative (89,41%).

Conclusion : Nous pouvons conclure que la CRP-us constitue un marqueur sensible dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 associées aux paramètres lipoprotéiniques classiques.

Mots clés : *diabète sucré de type 2, lipoprotéines, protéine c réactive ultrasensible, risque athérogène*