



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE - EL HADJ LAKHDER - BATNA
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

En Biologie

Option : Biologie et physiologie animale

Présenté par

KHELIF Nafissa

THEME

**Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du
Diabète de type 2**

Devant le jury

Pr LAROUI S.	Professeur, Université de Batna	Président
Pr HAMBABA L.	Professeur, Université de Batna	Rapporteur
Dr AMEDAH S.	Maître de conférences, Université de Constantine	Examinatrice.
Dr YAHIA M.	Maître de conférences, Université de Batna	Examineur

Année Universitaire : 2010/2011



Remerciements

Je remercie Dieu tout puissant, de m'avoir donné, force, courage et patience, durant la réalisation de cette thèse.

Je tiens à remercier chaleureusement ma promotrice Mm ROUABAH née HAMBABA Leila pour sa direction, son amitié, sa compréhension, son support dans les moments difficiles, ses précieux conseils et surtout pour avoir su me transmettre sa passion pour la réalisation de mon travail

Je remercie très sincèrement, Professeur LAROUÏ Salah, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury.

Je remercie Docteur AMEDDAH Souad d'avoir accepté de juger mon travail, de faire partie de mon jury.

Je remercie Docteur YAHIA Mouloud d'avoir accepté d'être membre du jury et pour ses remarques pertinentes

Je tiens à remercier notre chef de département Mr. MEJADBA Majid, pour sa patience, sa présence au sein du département.

Mes remerciements vont également aux patients, aux personnes volontaires qui ont contribué à la réalisation des différents bilans, explorations dans le cadre de cette thèse

Je tiens à remercier, docteur SAADELAOUD de m'avoir permis de réaliser cette thèse en m'accueillant dans son laboratoire ainsi que sa collaboratrice, Docteur TOUMI, pour ses conseils, son soutien et sa gentillesse.

Je remercie particulièrement JAARA Hayet pour son aide précieuse et son encouragement, ainsi que BENBIA Souhila, pour son soutien et sa gentillesse.

Je remercie également tout le personnel de la maison du diabétique (Polyclinique Douar Diss Batna), plus spécialement, SORIA, FOUZIA, KHEIRA, qui ont été généreuses et compréhensives du début à la fin de la collecte des patients diabétiques et de leur aide précieuse pour les prélèvements et le relevé des paramètres morphométriques des patients.

Je n'aurai pas pu mener à bien ce travail sans l'amour et le soutien inconditionnel de ma mère et de mon père, qui m'ont permis d'aller jusqu'au bout, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

Un grand merci à tous les membres de ma famille, frères, sœurs, belles sœurs, tante NOUNA, qui ont toujours cru en moi et pour leur soutien sans faille.

Durant l'ensemble de la réalisation de ma thèse, je pense que tous les gens qui m'ont entourée méritent mes remerciements, ne serait-ce que de m'avoir aidée ou supportée



Dédicaces

A la mémoire de mes grands parents

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour



SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale

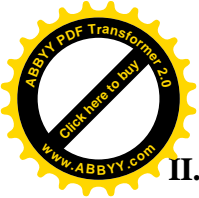
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Le diabète de type2

I. 1. Définition du diabète-----	01
I. 1. 1. Biosynthèse et structure de l'insuline-----	01
I. 1. 2. Sécrétion de l'insuline -----	03
I. 1. 3. Mécanisme d'action de l'insuline -----	04
I. 1. 4. Effets physiologiques de l'insuline sur les tissus cibles-----	07
I. 1. 4. 1. Effets sur le foie-----	08
I. 1. 4. 2. Effets sur le muscle strié -----	09
I. 1. 4. 3. Effets sur le tissu adipeux -----	09
I. 2. Physiopathologie du diabète de type 2 -----	11
I. 2. 1. L'insulinorésistance -----	11
I. 2. 1. 1. Influence de l'insulinorésistance sur les cellules cibles.....	12
I. 2. 1. 1. 1. Les hépatocytes-----	12
I. 2. 1. 1. 2. Les adipocytes-----	12
I. 2. 1. 1. 3. Les cellules musculaires striées -----	13
I. 2. 1. 2. Glucotoxicité et insulinorésistance-----	14
I. 2. 1. 3. Lipotoxicité et insulinorésistance -----	16
I. 2. 2. Altération de l'insulinosécrétion -----	17
I. 2. 2. 1. Glucotoxicité et insulinosécrétion -----	18
I. 2. 2. 2. Lipotoxicité et insulinosécrétion-----	21

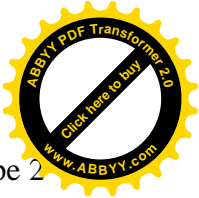
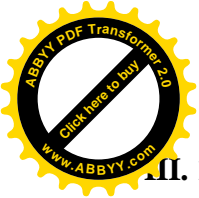
Chapitre II : L'inflammation

II.1.Définition -----	23
II. 2. Physiologie de l'inflammation -----	23



II. 2. 1. Etapes de la réaction inflammatoire -----	23
II. 2. 1.1. Réaction vasculo-exsudative -----	23
II. 2. 1. 2. Réaction cellulaire -----	24
II. 2. 1. 3. DéterSION -----	25
II. 2. 1. 4. Réparation et cicatrisation -----	25
II. 2. 2.	
Les cellules de l'inflammation -----	25
II. 2. 2. 1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) -----	25
II. 2. 2. 2. Les monocytes et macrophages -----	25
II. 2. 2. 3. Les cellules endothéliales -----	26
II. 2. 2. 4. Les plaquettes -----	27
II. 2. 2. 5. Les fibroblastes -----	27
II. 2. 2. 6. Les polynucléaires éosinophiles -----	28
II. 2. 2. 7. Les basophiles et les mastocytes -----	28
II. 2. 2. 8. Les lymphocytes -----	28
II. 2. 3. Les médiateurs de l'inflammation -----	28
II. 2. 3. 1. Les cytokines -----	28
II. 2. 3. 2. Les radicaux libres -----	30
II. 2. 3. 3. Les protéines de l'inflammation -----	30
II. 2. 3. 3. 1. La protéine C réactive -----	31
A. Structure-----	31
B. Synthèse-----	31
C. Rôle biologique -----	32
II. 2. 3. 3. 2. Autres protéines -----	33
II. 3. Types d'inflammations -----	34
II. 3. 1. Inflammation aiguë -----	34
II. 3. 2. Inflammations chronique -----	34
II. 3. 2. 1. Inflammation chronique du tissu adipeux en cas d'obésité -----	34
II. 3. 2.1.1. Infiltration macrophagique du tissu adipeux -----	35
II. 3. 2.1.2. Mécanismes de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux -----	35
II. 3. 2.1.3. Rôle de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux -----	35
II. 3. 2. 1. 4. Conséquences systémiques de l'accumulation macrophagique au sein du tissu adipeux -----	36

Chapitre III: L'inflammation et le diabète de type2



III. 1. Contribution de l'inflammation du tissu adipeux dans l'insulinorésistance du diabète de type 2 associé à l'obésité -----	37
III. 1. 1. Voies intracellulaires de l'inflammation impliquées dans l'insulinorésistance du diabète de type 2 -----	38
III. 1. 2. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type 2 -----	40
III. 1. 2. 1. Le TNF α -----	40
III. 1. 2. 2. L'interleukine-6 -----	41
III. 1. 2. 3. L'interleukine-1 β -----	42
III. 2. Inflammation des ilots de Langerhans dans le diabète de type 2-----	43
III. 3. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'altération l'insulinosecrétion -----	44

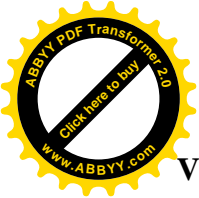
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV. 1. But -----	45
IV. 2. Echantillons -----	45
IV. 3. Fiche de renseignement -----	45
IV. 4. Les prélèvements -----	45
IV. 5. Exploration des paramètres biochimiques -----	45
IV. 5. 1. Exploration glycémique -----	45
IV. 5. 1. 1. La glycémie -----	45
VI. 5. 1. 2. L'hémoglobine glyquée -----	47
IV. 5. 2. Exploration lipidique-----	51
IV. 5. 2. 1. Triglycérides -----	51
IV. 5. 2. 2. HDL Cholestérol-----	53
IV. 5. 2. 3. LDL-Cholestérol-----	55
IV. 5. 2. 4. Cholestérol total -----	55
IV. 5. 3. Protéine C réactive: CRP -----	57
IV. 6. Analyses statistiques -----	58

Chapitre V: Résultats et discussions

V. 1. Répartition des patients diabétiques et des témoins selon le sexe et l'âge -----	59
V. 1. 1. Répartition selon le sexe -----	59
V. 1. 2. Répartition par tranche d'âge des patients diabétiques de type 2-----	59



V. 1. 3. Répartition par tranche d'âge des non diabétiques ----- 59

 V. I. 4. Ancienneté du diabète chez le groupe des diabétiques----- 61

V. 2. Etude des variations des paramètres morphométriques ----- 61

 V. 2. 1. Variations du taux de l'IMC chez les diabétiques et les non diabétiques----- 61

 V. 2. 2. Variations du taux du RTH chez les patients et les témoins----- 63

 V. 2. 3. Variations du taux de la tension artérielle (TA) chez les diabétiques et les témoins 65

V. 3. Exploration des des paramètres biochimiques...----- 66

 V. 3. 1. Variation du taux de la glycémie chez les diabétiques et le groupe contrôle ----- 66

 V. 3. 2. Variation du taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type2 et les témoins74

 V. 3. 3. Variation du taux des triglycérides chez les diabétiques de type2 et les témoins.....76

 V.3. 4. Variation du taux des LDL-cholestérol chez les diabétiques de type2 et les sujets
témoins.....78

 V. 3. 5. Variation du taux des HDL-cholestérol chez les diabétiques non insulino dépendants et les
non diabétiques.....81

 V. 3. 6. Variation du taux du cholestérol total chez les diabétiques de type2 et les témoins.....82

 V. 3. 7. Variation du taux de la CRP chez les patients diabétiques non insulino dépendants et les
témoins.....85

Conclusion

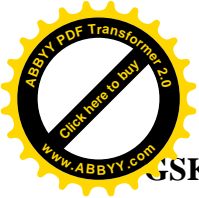
Références bibliographiques

Annexes



Liste des abréviations

ABCA1:	ATP binding cassette transporter A1
AG:	Acides gras
AGEs:	Produits terminaux de glycation
AGL:	Acide Gras Libre
AP-1:	Protéine activée-1
Apo (B):	Apolipoprotéine (B)
ATPase:	Adenosine triphosphatase
BETA2 :	Beta-cell E-box transactivator 2
Bip :	Binding protéin
C/EBP: "	CCAAT/box Enhancer Binding Protein
CHE:	Cholestérol Estérase
CHOD:	Cholestérol Oxydase
ChREBP :	Carbohydrate Responsive Element ou élément de réponse aux glucides
CML:	Cellules musculaires lisses
CoA:	Coenzyme A
COX:	Cyclo-oxygénase
CREB:	cAMP response element binding protein
CRP :	Protéine C-Réactive
CSF 3:	Colony stimulating factor 3
DAG:	Diacylglycerol
DCCT:	D iabetes Control and Complications Trial
DNID :	Diabète non insulino dépendant
EDTA:	Acide ethylènediamine tétraacétique
EGF:	Epidermal Growth Factor
ERK:	Extracellular signal regulated kinase
ERO :	Espèces réactives de l'oxygène
G6P:	Glucose-6-phosphate
G6PDH:	Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
GK:	Glucokinase
GLUT:	Glucose transporter
GLUT4:	Glucose Transporter 4
Grb2 :	Protéine 2 liée au récepteur de facteur de croissance



GSK: Glycogen synthase kinase-3

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HDL: Lipoprotéines de haute densité

HK: Hexokinase

ICAM 1: Molécule d'Adhésion Intercellulaire-1

IgG : Immunoglobulines G

Ikk β : Kinase I kappa bêta

IL : Interleukine

IL-1: Interleukine-1

IL-10: Interleukine-10

IL-17: Interleukine-17

IL-1 β : Interleukine-1 bêta

IL-6: Interleukine-6

IL-8: Interleukine-8

IMC: Indice de masse corporelle

INF- γ : Interféron gamma

IP3: Inositol-(1,4,5)-triphosphate

IRS: Insulin Receptor Substrate

IRS-1: Substrat du récepteur de l'insuline-1

IRS-2: Substrat du récepteur de l'insuline-2

ISG : Granules sécrétoires immatures

JAK: Janus Kinases

JNKc: c-Jun N-terminal kinase

KATP: Canaux potassiques ATP-dépendants

LAR: Leukocytes common antigen-related molecule

LPL: LipoProtéine Lipase

LPS: LipoPolySaccharides

LXR: Liver X receptor

MAPK : Protéine kinase activée par les mitogènes

MCP1: Protéine Chémoattractive Monocytaire-1

M-CSF: Monocyte Colony Stimulating Factor

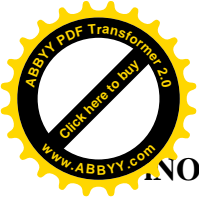
NADH: Nicotinamide adénosine dinucléotide (forme réduite)

NF κ B: Nuclear factor-kappaB

NO: Monoxyde d'Azote

nNOS : Neuronal nitric oxyde synthase

eNOS : Endothélial nitric oxyde synthase



- eNOS** : Inductible nitric oxide synthase
- PDGF**: Platelet Derived Growth Factor.
- PDH**: Pyruvate déshydrogénase
- PDK**: PI-3-K-dependent kinase
- PDX-1** : Pancreatic duodenal homeobox 1
- PEG**: Polyéthylène glycol
- PGI 2** : Prostaglandine 2
- PH**: Pleckstrin homology
- PI3K** : Phosphatidylinositol-3-phosphate kinase
- PKA**: Protéine kinase AMP cyclique dépendante
- PKB** : Protéine kinase B
- PKC**: Protéine kinase C
- PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- POD**: Peroxydase
- PPARs** : Récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes
- PTP1B**: Tyrosines phosphatases 1B
- PTPase**: Tyrosines phosphatases
- RAGE** : Récepteur des produits terminaux de glycation
- RER**: Réticulum endoplasmique rugueux
- RI** : Récepteur de l'insuline
- SERKA**: Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase
- SH2**: Domaines homologues Src2
- Shc** : Protéine adaptatrice p66
- SOCS**: Suppressor Of Cytokine Signalling
- SREBP-1**: Sterol Regulatory Element Binding Protein -1
- SREBP-2**: Sterol response element binding protein-2
- STATs**: Signal Transducers and Activators of Transcription
- TG** : Triglycérides
- TGF B** : Transforming Growth Factor
- TNF alpha** : Facteur de nécrose tumorale alpha
- TNFR1**: Récepteur du facteur de nécrose tumorale alpha
- TXA** : Thromboxane
- VCAM 1**: Molécule d'Adhésion Vasculaire-1
- VDCC**: Canaux calciques voltage dépendants
- VLDL**: Lipoprotéine de très basse densité



Liste des figures

N° des figures	Titres des Figures	Page
Figure 01	Représentation schématique de la synthèse de l'insuline.....	02
Figure 02	Couplage direct entre le métabolisme du glucose et la sécrétion d'insuline.....	04
Figure 03	Schéma du récepteur de l'insuline.....	05
Figure 04	Principales voies de signalisation par l'insuline : voie des PI3 kinase (A) et MAPK (B).....	07
Figure 05	Action de l'insuline dans le foie en condition physiologique.....	08
Figure 06	Action de l'insuline dans le muscle et le tissu adipeux en condition physiologique.....	10
Figure 07	Stress oxydant et insulino-résistance : les bases moléculaires impliquées.....	15
Figure 08	Le cycle glucose-acides gras.....	16
Figure 09	Rôle des acides gras dans la régulation de la néoglucogenèse hépatique.....	17
Figure 10	Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité.....	22
Figure 11	Structure en trois dimensions du pentamère de la CRP.....	32
Figure 12	L'inflammation et la résistance à l'insuline : voies de signalisation.....	40
Figure 13	Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline.....	43
Figure 14	Automate COBAS : INTEGRA 400/800 Roche.....	47
Figure 15	Mécanisme de glycation de l'hémoglobine.....	48
Figure 16	Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.....	50
Figure 17	Automate HLC - 723 G7.....	50
Figure 18	Comparaison des moyennes de l'IMC chez les diabétiques et les non diabétiques.....	62
Figure 19	Comparaison des moyennes du rapport RTH chez les diabétiques et les témoins.....	64

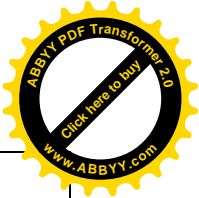
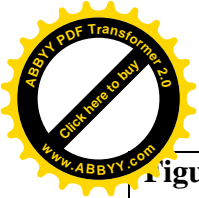


Figure 20	Comparaison des moyennes de la TAS chez les diabétiques et les témoins.....	65
Figure 21	Comparaison des moyennes de la TAD chez les diabétiques et les témoins.....	66
Figure 22	Comparaison des moyennes de la glycémie chez les diabétiques et le groupe contrôle.....	67
Figure 23	Corrélations entre l' IMC et la glycémie; l' IMC et la CRP.....	70
Figure 24	Corrélations entre la glycémie et la TAS; la glycémie et la TAD.....	71
Figure 25	Comparaison des moyennes de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type2 et les témoins.....	75
Figure 26	Comparaison des moyennes des triglycérides chez les diabétiques de type2 et les témoins.....	76
Figure 27	Comparaison des moyennes des LDL-cholestérol chez les diabétiques de type2 et les témoins.....	79
Figure 28	Comparaison des moyennes des HDL-cholestérol chez les diabétiques non insulino dépendants et les témoins.....	81
Figure 29	Comparaison des moyennes du cholestérol total chez les diabétiques de type2 et les témoins.....	83
Figure 30	Comparaison des moyennes de la CRP chez les patients diabétiques non insulino dépendants et les témoins.....	86
Figure 31	Corrélations entre la glycémie et la CRP.....	90



Liste des tableaux

N°du Tableau	Titre des tableaux	Page
Tableau 01	Corrélation entre les glycémies moyennes et l'HbA1c	49
Tableau 02	Répartition selon le sexe des patients diabétiques et des témoins.....	59
Tableau 03	Répartition par tranche d'âge des patients diabétiques de type2.....	59
Tableau 04	Taux des patients diabétiques selon l'ancienneté du DT2.....	61
Tableau 05	Comparaison des moyennes de l'IMC chez les diabétiques et les non diabétiques	61
Tableau 06	Interprétation des valeurs de l' IMC. Selon la classification de l'OMS.....	62
Tableau 07	. Comparaison des moyennes du rapport RTH chez les patients et les témoins	63
Tableau 08	Comparaison des moyennes de la TAS et de la TAD chez les diabétiques et les témoins	65
Tableau 09	Comparaison des moyennes de la glycémie chez les diabétiques et le groupe contrôle	66
Tableau 10	Comparaison des moyennes de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type2 et les témoins	74
Tableau 11	Comparaison des moyennes des triglycérides chez les diabétiques de type2 et les témoins	76
Tableau 12	Comparaison des moyennes des LDL-cholestérol chez les diabétiques de type2 et les témoins	79
Tableau13	Comparaison des moyennes des HDL-cholestérol chez les diabétiques non insulino dépendants et les non diabétiques.....	81
Tableau 14	Comparaison des moyennes du cholestérol total chez les diabétiques de type2 et les témoins	82
Tableau15	Comparaison des moyennes de la CRP chez les patients diabétiques non insulino dépendants et les témoins.....	85



INTRODUCTION



Introduction générale

Les modifications progressives du mode de vie favorisant la sédentarité et les excès caloriques, notamment la consommation d'aliments riches en glucides et en graisses, se traduisent par une progression épidémique de l'obésité et du diabète de type 2.

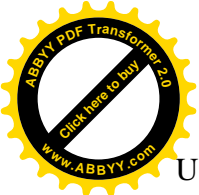
Le diabète de type 2, est une pathologie multifactorielle impliquant une prédisposition génétique et des désordres métaboliques acquis, qui conduisent à la détérioration progressive de l'action et de la sécrétion de l'insuline (**Guillausseau P J., Laloï-Michelin M., (2003)**). Ces anomalies peuvent être induites ou accélérées par des facteurs environnementaux tels que le changement de qualité de vie, les excès alimentaires et la sédentarité (**Girard J., 1999**).

Le diabète de type 2 est le plus fréquent (environ 90% des diabètes connus). En effet, la prévalence de cette pathologie augmente parallèlement au vieillissement des populations, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité.

Les données épidémiologiques internationales concernant la prévalence du diabète de type 2, montrent des disparités importantes entre les différents pays étudiés. Par contre, elles témoignent uniformément d'une augmentation considérable de sa fréquence dans les pays industrialisés ou en voie de développement. Les prévisions à l'échelon mondial estiment que le nombre de sujets diabétiques de type 2 passera de 171 millions en 2000 à 366 millions en 2030 (**Wild et al. 2004**). De plus, cette prévalence est généralement sous estimée car l'hyperglycémie peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté (**Guillausseau J P. et al. 2000**).

Les coûts qu'engendre ce diabète, posent un problème de santé publique important et croissant. Les conséquences à long terme, liées aux complications microangiopathiques et macroangiopathiques, constituent des pathologies invalidantes et impliquent une prise en charge très lourde des patients.

De plus, le risque de mortalité par coronaropathie ischémique est augmenté d'un facteur 1,5 à 3 chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport aux individus non diabétiques (**Régis Nessim Sachs, Paul Valensi, 2000**).



Un état pro-inflammatoire associé aux maladies métaboliques et cardiovasculaires représente une troisième catégorie des mécanismes communs entre l'insulinorésistance et la dysfonction endothéliale.

Un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux, accumulés au cours des dernières décennies, plaide en faveur, d'un effet défavorable de l'inflammation à bas bruit du tissu adipeux dans la survenue du diabète de type 2. Il a été donc intéressant de comprendre comment les voies de signalisation de l'inflammation, ainsi que, les médiateurs pro inflammatoires peuvent influencer le métabolisme glucidique et lipidique, à savoir les voies de signalisation de l'insuline ainsi que sa sécrétion.

Dans ce contexte préoccupant, l'objectif de notre travail, est de mettre le point:

- ❖ Théoriquement sur l'implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète non insulinodépendant.
- ❖ Pratiquement, sur l'évaluation des paramètres glucidiques, lipidiques, inflammatoire, telle que la protéine C réactive, chez les diabétiques de type 2, comparés à des sujets témoins. Ceci dans le but d'étudier les variations de ces paramètres chez ces patients et d'établir d'éventuelles corrélations qui nous permettent de mettre en lumière, la contribution de la CRP, marqueur inflammatoire, dans le dysfonctionnement métabolique chez les diabétiques de type 2.



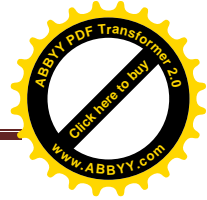
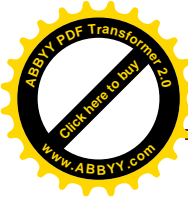
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



CHAPITRE I

LE DIABÈTE DE TYPE

2



I. 1. Définition du diabète

Le diabète est une pathologie caractérisée par une hyperglycémie chronique, due à un dysfonctionnement du métabolisme des glucides et des lipides. Ceci se traduit par un défaut de sécrétion de l'insuline, une diminution de la sensibilité des cellules cibles (hépatocytes, adipocytes, cellules musculaires striées) à l'insuline, ou les deux (**Rigalleau V., J. Lang, H. Gin, (2007)**).

Il existe deux principaux types de diabète :

***Le diabète de type 1** : est caractérisé par la destruction plus ou moins rapide des cellules β des îlots de Langerhans. Il est distingué: le diabète insulinooprive cétosique non auto-immune et le diabète auto-immun, plus ou moins insulinooprive, avec présence d'anticorps responsables d'une insulite (inflammation des îlots de Langerhans) : anticorps anti-îlots (ICA), anti-glutamic acid decarboxylase, anti-tyrosine phosphatase (IA2) et anti-insuline. L'hyperglycémie, qui signe le diagnostic de ce diabète, apparaît lorsque 80 % à 90 % de cellules β ont été détruites (**Jean-Paul Fagot, 2001**).

***Le diabète de type 2** : ou **diabète non insulino dépendant DNID**, se caractérise par une diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus-cible, le muscle, le tissu adipeux et le foie, associée à un déficit insulino sécrétoire des cellules β du pancréas. Ceci se traduit par une diminution du captage périphérique du glucose et à une incapacité de l'insuline à inhiber la production glucosée hépatique, le tout entraînant une hyperglycémie à jeun et post-prandiale (**Guillausseau Pierre-Jean et al. 2000**).

I. 1. 1. Biosynthèse et structure de l'insuline

La molécule d'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. (**Idelman S., Verdetti J., 2000**).

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11. Il contrôle la synthèse d'un précurseur de 11,5 kDa, la pré-pro-insuline (**Ohneda K., EE H., German M. 2000**).

Les 25 premiers acides aminés de la molécule représentent une séquence signal qui permet la pénétration du peptide au cours de la synthèse dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux (RER). Dès que cette séquence a traversé la membrane du RER, elle est éliminée par des peptidases spécifiques. Reste donc, dans les citernes du RER, le peptide

tronqué : la proinsuline, de 86 acides aminés, contenant l'insuline (51 acides aminés) et un autre segment, le peptide-C, reliant la fin de la chaîne A au début de la chaîne B (**Docherty et al. 1994**).

Il existe une maturation post-traductionnelle de la pro insuline qui implique le fonctionnement coordonné du RER et de l'appareil de Golgi. Elle aboutit au stockage de l'insuline dans des vésicules sécrétoires lisses, matures, stockées dans le cytosol puis libérées par exocytose au niveau de la membrane plasmique (**Goodge K. A., Hutton J. C., 2000**).

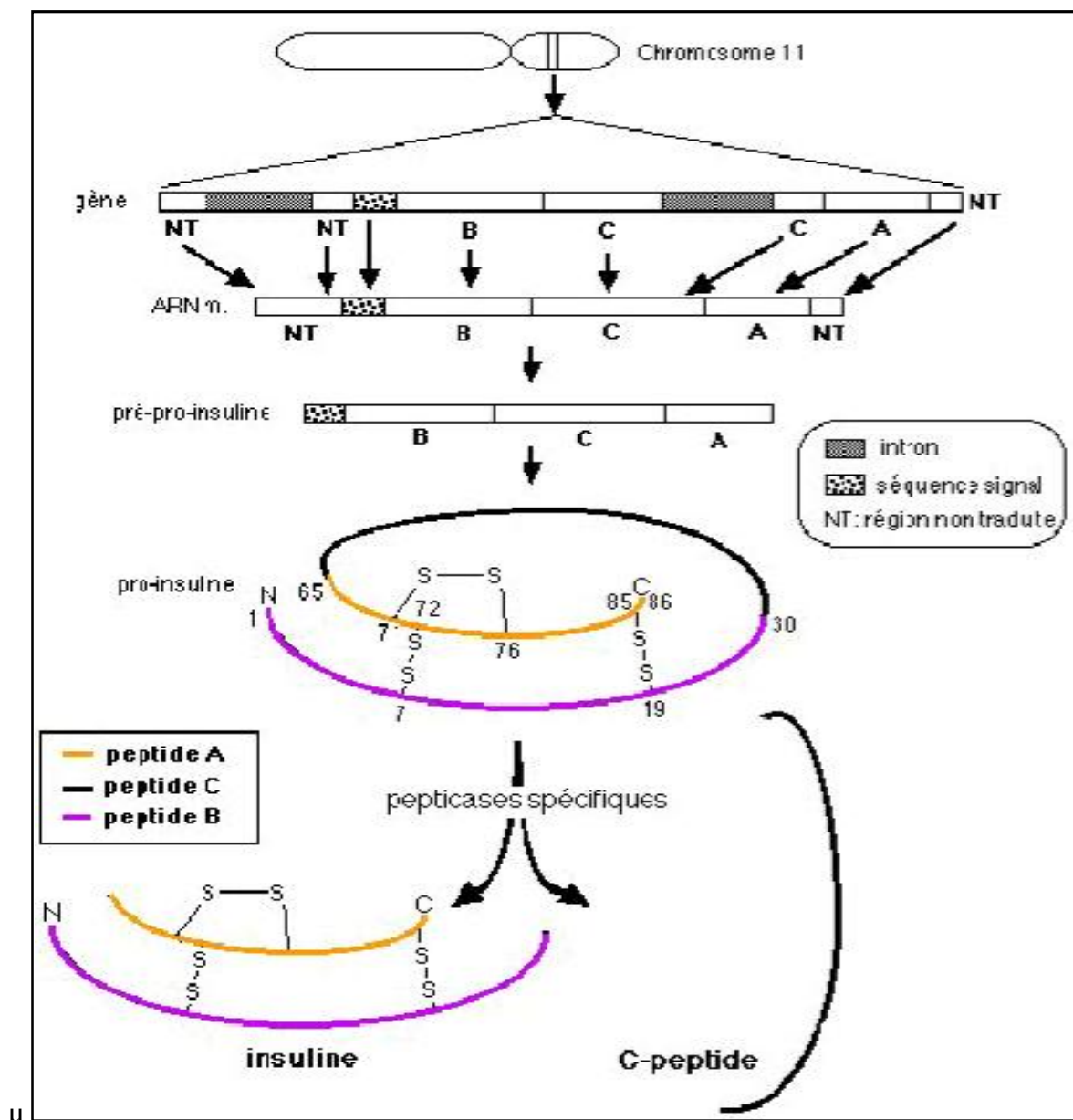
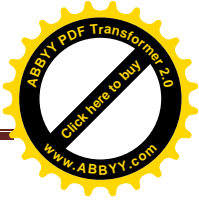
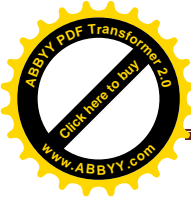


Figure 01. Représentation schématique de la synthèse de l'insuline (**Idelman S., Verdetti J. 2000**).



I. 1. 2. Sécrétion de l'insuline

La libération de l'insuline par exocytose des vésicules matures dans la lumière des capillaires, est contrôlée par une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline (**Magnan C. et Ktorza A., 2005**).

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

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

- GLUT-4 pour le muscle cardiaque et squelettique et les adipocytes, GLUT-2 dans les cellules bêta-pancréatiques et les hépatocytes (**Thorens et al., 1988**).
- GLUT-1 dans les érythrocytes et les cellules du cerveau (**Joost et al., 2002**).

Dans la cellule bêta, l'isoforme exprimée est le GLUT-2 et elle présente une forte affinité pour le glucose par rapport aux autres transporteurs GLUT. Ceci facilite l'entrée du glucose dans la cellule bêta et conduit à un équilibre de la concentration du glucose de part et d'autre de la membrane plasmique. Le flux entrant de glucose est uniquement régulé par la différence de concentration du glucose de part et d'autre de la membrane plasmique (**Magnan C. et Ktorza A., 2005**).

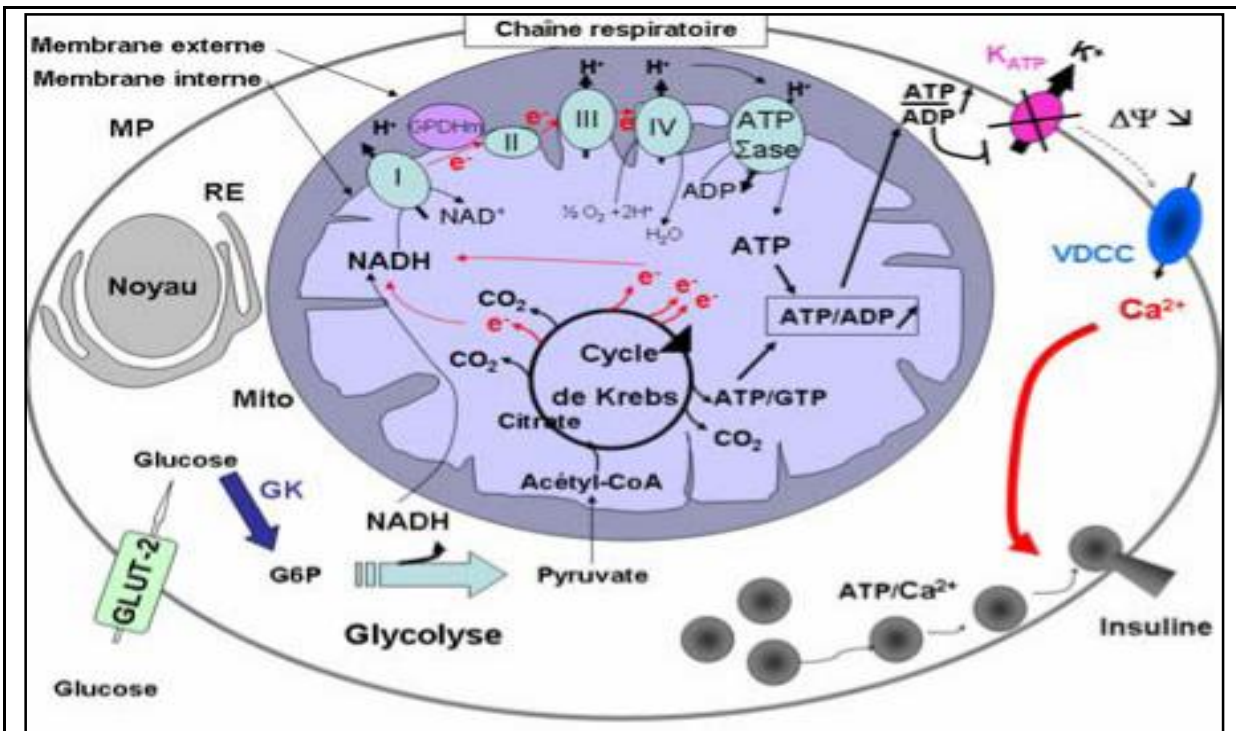


Figure 02. Couplage direct entre le métabolisme du glucose et la sécrétion d'insuline.

RE: réticulum endoplasmique, MP: membrane plasmique, Mito: mitochondrie, GK : Glucokinase
Le glucose est transporté dans la cellule β , où il est alors pris en charge par une hexokinase qui le phosphoryle en glucose-6-phosphate (G6P) et métabolisé en pyruvate par la glycolyse. Le pyruvate pénètre ensuite dans la mitochondrie où il est transformé en acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs, aboutissant à une production d'équivalents réducteurs (NADH). Ces réducteurs subissent des phosphorylations oxydatives au niveau de la chaîne respiratoire, constituée des complexes I, II, III et IV et la GPDH mitochondriale. Ces complexes en parallèle expulsent des protons provoquant un gradient de protons qui est nécessaire à la production d'ATP par l'ATP synthase (ATPase). La production d'ATP induit une augmentation du rapport ATP/ADP dans la mitochondrie et le cytosol.

Suite à cette augmentation, les canaux KATP se ferment et provoquent la dépolarisation de la membrane plasmique. Les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC) s'ouvrent alors et permettent l'entrée massive des ions Ca^{2+} , ce qui déclenche l'exocytose des vésicules contenant l'insuline.

(Ashcroft, F. M., 1994).

I.1. 3. Mécanisme d'action de l'insuline

Pour expliquer les effets métaboliques de l'insuline, il existe un récepteur spécifique localisé dans la membrane plasmique. Il appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine kinase dans leur domaine intracellulaire (Bastard J. P. et al., 1995).

Le RI est formé de deux chaînes α extracellulaires reliées par des ponts disulfure à deux chaînes β transmembranaires. On peut considérer le récepteur comme un hétérodimère préassocié dans la membrane (**Bastard J. P. et al., 1995**).

Chaque sous-unité α possède un domaine complet de liaison de l'hormone situé de part et d'autre d'une séquence riche en cystéines permettant l'établissement de ponts disulfure structurant ce domaine. Cependant, une seule molécule d'insuline, en se liant avec une haute affinité sur les deux sous-unités α , va permettre d'activer complètement le récepteur (**Bastard J. P. et al., 1995**).

Chaque sous-unité β porte un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire possédant une boucle régulatrice qui occlut le site catalytique tyrosine kinase et le maintient à l'état inactif (**Capeau J. 2003**).

Lors de l'activation du récepteur, la liaison de l'ATP sur son site consensus permet le dépliement de cette boucle et sa transphosphorylation (c'est-à-dire la phosphorylation d'une sous-unité β par l'autre) sur des résidus tyrosine (résidus 1146, 1150 et 1151).

Le domaine tyrosine kinase est alors complètement activé et peut ainsi phosphoryler d'autres tyrosines présentes sur les chaînes β , conduisant à une autophosphorylation du récepteur, mais aussi sur des protéines substrats (**Capeau J., 2003**).

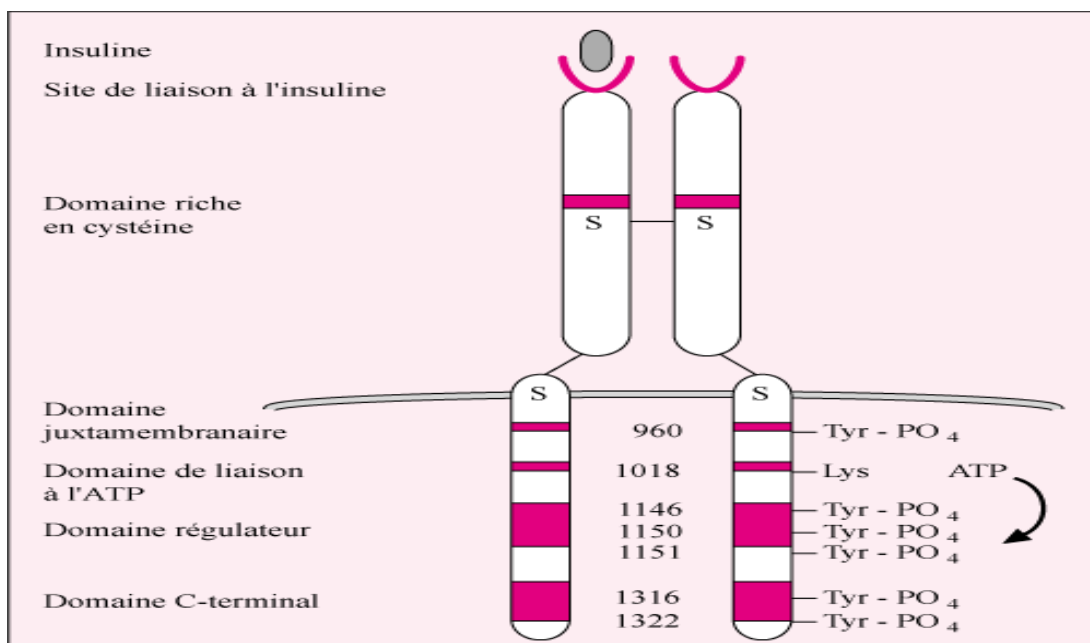
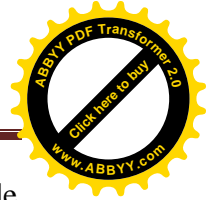
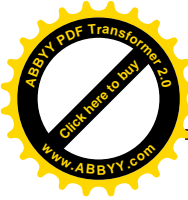


Figure 03. Schéma du récepteur de l'insuline (**Bastard J. P. et al., 1995**).



La phosphorylation sur un résidu tyrosine en position 960 crée un motif de reconnaissance pour l'ancrage des effecteurs cellulaires protéiques IRS-1 et IRS-2 (Insulin receptor substrats) (**Le Roith et al. 2001**).

Les IRS sont ancrés à la membrane plasmique à proximité du récepteur grâce à un domaine PH (Pleckstrin Homology) localisé dans leur région N-terminale. Leur interaction avec le récepteur de l'insuline activé induit la phosphorylation de plusieurs résidus tyrosyl de leur région C-terminale permettant la fixation de protéines possédant un domaine SH2 comme l'unité p85 du complexe p85/p110 de la PI3- K (phosphatidyl inositol 3-kinase) et le GRB2 (growth factor receptor binding protein 2). Ces deux protéines sont les médiateurs des fonctions de l'insuline sur le métabolisme et la croissance cellulaire, respectivement (**De Meyts, P. 2005**).

- **Les voies de signalisation intracellulaires de l'insuline**

L'insuline active de nombreuses voies de signalisation intracellulaire représentées schématiquement dans la (**Figure 04**).

La transduction du signal initiée par la fixation de l'insuline mobilise plusieurs seconds messagers possédant des domaines SH2. La tyrosine kinase activée recrute une famille de protéines d'accostage telles que IRS 1-6, Shc, Gab1, dont les tyrosines, phosphorylées par le récepteur, lient une variété de molécules de signalisation (**Bastard J. P. et al., 1995**).

Deux voies principales de signalisation sont alors activées : la voie des PI-3 kinases et la voie des MAP kinases (**Bastard J. P. et al., 1995**).

- La première cascade de signalisation, impliquant la voie de la PI-3 kinase, concerne essentiellement les effets métaboliques de l'hormone. Après son activation par les IRS, la PI-3 kinase induit la production de PIP3 (phosphatidylinositol 3, 4, 5 phosphate) qui se lie au domaine PH de la PDK-1 (PI-3-K-dependent kinase). A son tour, celle-ci phosphoryle et active la sérine/thréonine kinase B ou Akt, ainsi que les isoformes atypiques ζ et λ de la Protéine Kinase C. Ces deux isoformes sont impliquées dans la translocation du transporteur de glucose GLUT4 exprimé dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux (**Okada et al., 1994**).

Akt phosphoryle également GSK-3 (glycogen synthase kinase-3), qui, en inhibant l'effet freinateur de cette enzyme sur la glycogène synthase, stimule directement la glycogénogénèse (Shepherd *et al.*, 1995).

- L'autre voie, associée aux effets de l'insuline sur la croissance, met en jeu le système MAP Kinase (mitogen-activated protein Kinase) via l'activation de Grb2 et aboutit au recrutement des ERK-1 et ERK-2 (extracellular signal regulated kinase), responsables de la phosphorylation de facteurs de transcription dont Elk-1 (De Meyts, P. 2005).

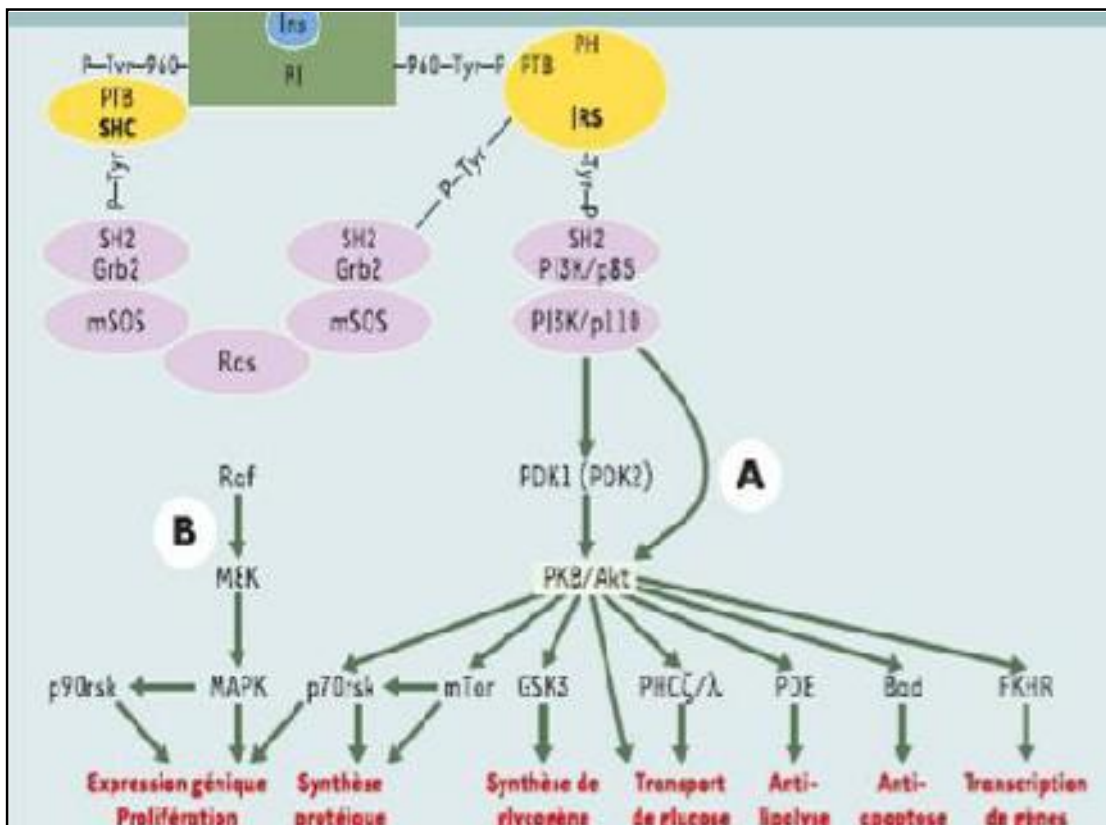


Figure 04. Principales voies de signalisation par l'insuline : voie des PI3 kinase (A) et MAPK (B) (Capeau J., 2003).

I.1. 4. Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles.

A travers ses actions intégrées sur le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides, l'insuline joue un rôle fondamental sur la régulation de l'homéostasie glucidique. Ses effets glucorégulateurs s'exercent essentiellement sur le foie, le muscle et le tissu adipeux (Boden, G., 2004).

I.1. 4. 1. Effets sur le foie

Les effets hépatiques de l'insuline sont principalement observés pendant la première phase de la sécrétion hormonale (**Cherrington A. D., 2002**).

Un des effets les plus importants de l'insuline sur le foie, est la stimulation de la glycogénogenèse dans les cellules hépatiques. Les enzymes clés qui sont activées et stimulées par l'insuline sont les glucokinases, qui phosphorylent le glucose en glucose-6-phosphate, et la glycogène-synthétase pour former le glycogène. En même temps, l'insuline inhibe les enzymes responsables de la néoglucogénèse (Glucose-6-phosphatase, fructose 1-6 diphosphate phosphatase, pyruvate carboxylase et phospho-enolpyruvate carboxykinase) et de la glycogénolyse (glycogène phosphorylase). En activant la phospho-fructo-kinase et la pyruvate-kinase, l'insuline stimule la glycolyse d'une infime partie du glucose en excès dans la cellule (**Martin P. A., 2003**).

Simultanément, l'insuline diminue les concentrations intra-hépatocytaires d'acides α -aminés et inhibe les enzymes responsables de la gluconéogénèse afin de limiter la concentration cellulaire en glucose (**Martin P. A., 2003**).

Quand la quantité de glucose excède les besoins métaboliques et la capacité de stockage, l'insuline stimule la conversion du glucose excédentaire en acides gras et triglycérides (lipogénèse), en inhibant la carnitine acyl-transferase (enzyme clé du catabolisme intramitochondrial des acides gras permettant leur transfert dans la mitochondrie) (**Martin P. A., 2003**).

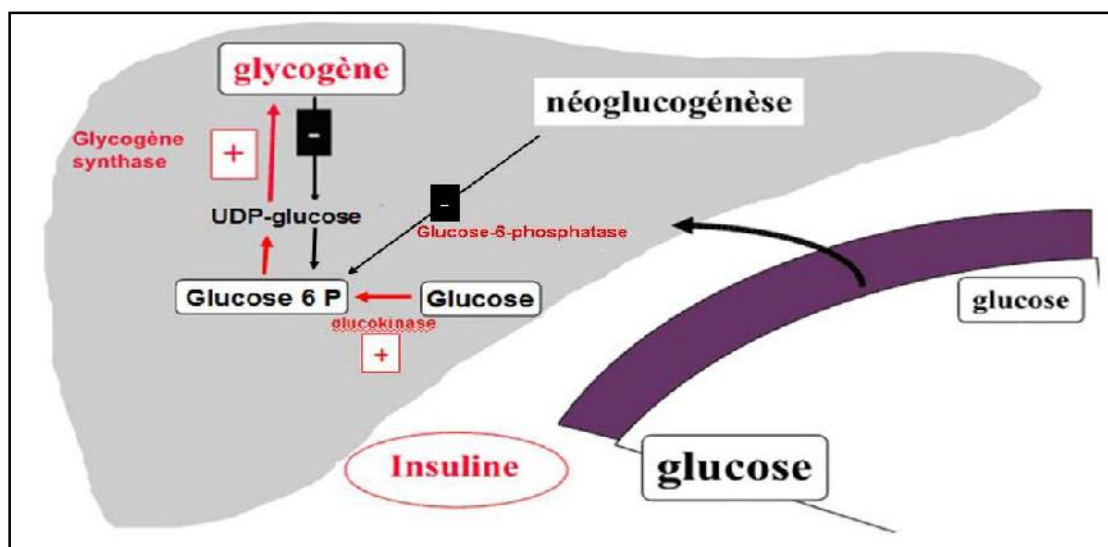
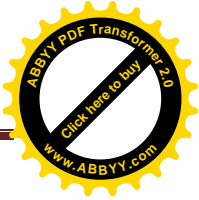
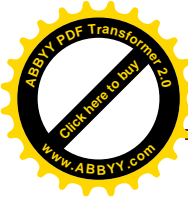


Figure 05. Action de l'insuline dans le foie en condition physiologique (**Boden, G. 2004**).



I.1. 4. 2. Effets sur le muscle strié

Quantitativement, la masse musculaire est le plus grand tissu cible de l'insuline et le site majeur de dépôts des nutriments en excès. L'insuline stimule la consommation par le muscle d'une grande quantité du glucose circulant et, dans une moindre mesure, des acides α -aminés (**Martin P. A., 2003**).

Une grande partie du glucose entrant dans les myocytes, est stockée sous forme de glycogène grâce à l'activation par l'insuline de la glycogène synthase. Le reste du glucose est catabolisé au cours de la glycolyse, du cycle de Krebs, etc..., ce qui participe entre autre à la formation de la créatine phosphate, forme de réserve d'énergie rapidement utilisable par le muscle (**Martin P. A., 2003**).

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

Cette capacité de l'insuline à stimuler les synthèses protéiques la rend autant indispensable à la croissance de l'organisme que l'hormone de croissance. (**Martin P. A., 2003**).

I.1. 4. 3. Effets sur le tissu adipeux

Un autre site d'action majeur de l'insuline est le tissu adipeux, dans lequel elle stimule la formation et le stockage des graisses sous forme de triglycérides. Elle permet la capture du glucose sanguin par l'adipocyte, son utilisation dans la glycolyse, conduisant à l'obtention d'acétyl-coA par décarboxylation oxydative du pyruvate et l'oxydation de ce dernier dans le cycle de Krebs (**Vernon R.G., 1999**).

Ainsi, les concentrations des intermédiaires métaboliques, dont le citrate, augmentent, rendant ainsi possible des transferts de substrats entre les différents compartiments cellulaires. Le citrate mitochondrial en excès est, en effet, échangé contre du L-malate d'origine cytosolique grâce à la présence d'un antiport membranaire citrate/malate. Dans le cytosol, le citrate subit une scission oxydative catalysée par la citrate lyase qui libère de l'oxaloacetate et

de l'acetylcoA. Cette dernière molécule est les précurseurs de la lipogenèse (formation d'acides gras non esterifiés (AGNE)). De plus, l'insuline stimule de nombreuses enzymes impliquées dans cette voie métabolique (pyruvate deshydrogenase, acetyl-coA carboxylase et acide gras synthase (Witers LA, Kemp BE., 1 992)).

L'insuline favorise ensuite l'estérification des acides gras (issus de la synthèse *de novo* et du sang) sur le glycerol-3-phosphate et la formation de triacylglycérols. Comme dans toutes les autres cellules de l'organisme sensibles à l'insuline, cette dernière y a un effet inhibiteur de la lipolyse (Voet T D., Voet J.G. 2005).

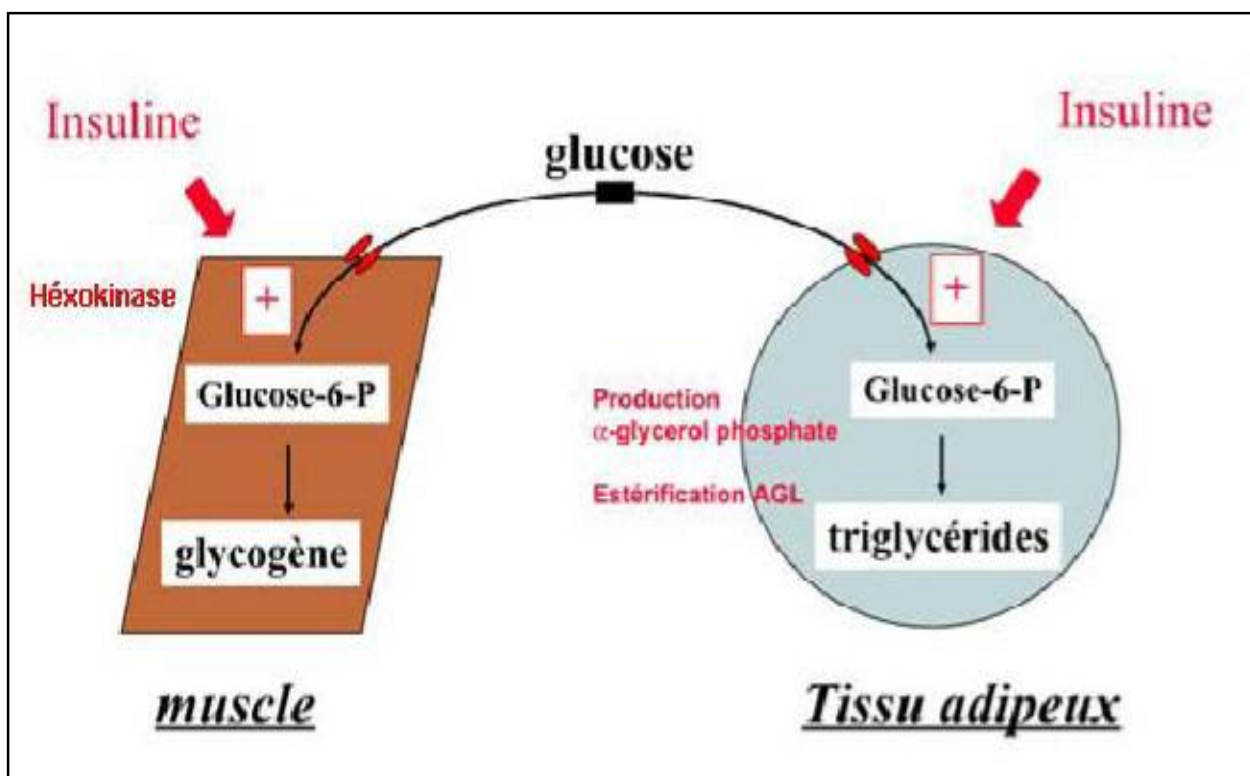
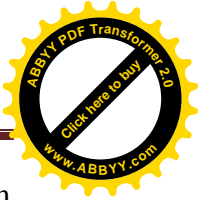
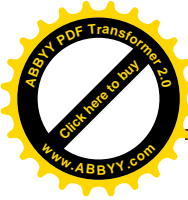


Figure 06. Action de l'insuline dans le muscle et le tissu adipeux en condition physiologique (Boden, G., 2004).

***Effet de l'insuline sur les cellules β-pancréatiques**

L'insuline stimule son auto-secretion par les cellules β. L'activation de son recepteur déclenche une cascade de phosphorylation aboutissant à l'inhibition de l'activité de la pompe calcique *sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* (SERCA). La SERCA régule l'homéostasie calcique de la cellule et de ce fait la libération de l'insuline (Borge et al., 2002).. De plus, l'insuline exerce un effet autocrine sur les cellules β-pancréatiques par l'intermédiaire de facteurs de transcription qui se traduit, par une augmentation de l'activité



transcriptionnelle du gène codant pour l'insuline et une hausse de la stabilité des ARNm correspondant. Ceci permet de renouveler les réserves en insuline suite à une sécrétion de l'hormone (**Poitout et al. 2006**).

I. 2. Physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 est complexe, associant deux mécanismes distincts : l'insulinorésistance (par diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques) et la carence insulinaire (par déficit de la sécrétion de la cellule β -pancréatique. Ces anomalies sont dues à des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux (**Bastard J. P., Bernard Hainque, 1995**).

I. 2. 1. L'insulinorésistance

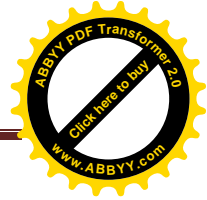
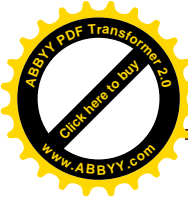
La diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles ou insulinorésistance n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée (sans déficit insulinosécrétoire), mais elle est le révélateur de celui-ci dans bon nombre de cas de la forme commune (**Bastard J-P., 2004**).

Chez le diabétique de type 2, la réponse à l'insuline est perturbée par rapport au sujet normal:

- La production hépatique de glucose est moins freinée,
- L'utilisation périphérique du glucose est moins stimulée.
- L'oxydation du glucose, associée à une baisse de l'activation de la pyruvate déshydrogénase (PDH), est diminuée (**Frédéric Fumeron, 2005**).

L'augmentation de la masse grasse s'accompagne d'un accroissement de la lipolyse qui conduit à une élévation des acides gras libres plasmatiques. Le cycle de Randle rend compte alors de la compétition entre ces acides gras et le glucose, avec une diminution de l'oxydation de ce dernier (**Girard J, 1999**).

Chez le diabétique de type 2 obèse, la lipolyse est moins sensible à l'action de l'insuline et le taux sanguin ainsi que l'oxydation des acides gras libres sont toujours élevés, maintenant une oxydation du glucose réduite (**Goodpaster BH et Kelley DE, 1998**).



I.2. 1. 1. Influence de l'insulinorésistance sur les cellules cibles

I.2. 1. 1. 1. Les hépatocytes

L'insulino-résistance hépatique se traduit avant tout par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose (**Girard J, 1999**). Celle ci est augmentée en période postprandiale chez le diabétique de type 2 par augmentation de la néoglucogénèse et non de la glycogénolyse (**Dinneen S et al. 1992**).

Deux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation de la néoglucogénèse :

- Une hyperglucagonémie chronique qui augmente la synthèse des enzymes responsables de la néoglucogénèse,
- Des concentrations élevées d'acides gras dont l'oxydation fournit les cofacteurs (ATP, acétyl CoA, NADH...) nécessaire à la néoglucogénèse. (**Jean-Paul Fagot, 2001**).

I. 2. 1. 1. 2. Les adipocytes

Le tissu adipeux ne contribue que de façon quantitativement mineure à l'utilisation globale du glucose.

La masse adipeuse est un facteur reconnu souvent associé à l'insulinorésistance et au diabète de type 2 (**Keller U., 2006**).

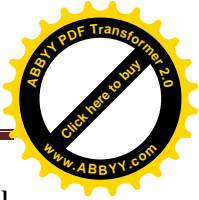
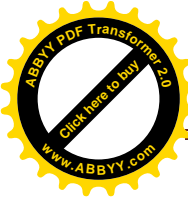
Près de 90 % des sujets diabétiques de type 2 présentent ou ont présenté un surpoids ou une obésité (**Grundy SM., (2004)**).

Le tissu adipeux induit un excès d'acides gras libres circulants qui sont directement délétères pour la signalisation de l'insuline. D'autre part, le tissu adipeux contribue également à la mise en place d'une inflammation chronique de bas grade qui sera délétère pour les tissus cibles de l'insuline tels que le foie et les muscles (**Girard J., 2003**).

L'action de l'insuline sur le transport du glucose est, comme au niveau musculaire, diminuée dans les adipocytes isolés des diabétiques de type 2. Contrairement aux myocytes, le nombre de transporteurs GLUT4 est dans l'adipocyte diminué de 50 %, et leur activité fonctionnelle serait également modifiée (**Jean-Paul Fagot, 2001**).

I. 2. 1. 1. 3. Les cellules musculaires striées

Le principal tissu impliqué dans le déficit d'utilisation périphérique du glucose est le muscle squelettique (**Petersen et al., 2002**).



Chez le diabétique, il y a diminution de la synthèse du glycogène et de l'oxydation du glucose dans le muscle (**Shepherd P.R. et al., 1995**).

Des études sur des biopsies musculaires ont montré, *in vitro*, que la stimulation du transport de glucose par l'insuline est diminuée de 50 % chez le diabétique de type 2. De plus, cette diminution est corrélée à l'intensité du diabète. Cette anomalie pourrait être en partie d'origine génétique (**Shepherd, P. R. and B. B. Kahn (1999)**).

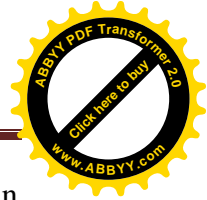
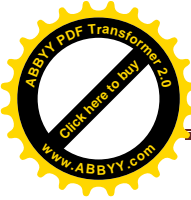
Le métabolisme du glucose est perturbé par altération de différents mécanismes tels que:

- La phosphorylation du glucose (en G-6-P) par l'hexokinase II est diminuée de 60 % *in vivo* dans le muscle des diabétiques de type 2 (**Girard J, 1999**).
- L'activation de la glycogénèse est également diminuée, en raison d'un défaut d'activation de la glycogène synthétase, peut-être en raison d'un défaut de phosphorylation de la protéine phosphatase (**Groop L et Orho M, 1998**).
- L'augmentation de la masse grasse s'accompagne d'un accroissement de la lipolyse qui conduit à une élévation des acides gras libres plasmatiques.

Le cycle de Randle rend compte alors de la compétition entre ces acides gras et le glucose, avec une diminution de l'oxydation de ce dernier (**Girard J., 2003**).

Chez le diabétique de type 2 obèse, la lipolyse est moins sensible à l'action de l'insuline et le taux sanguin ainsi que l'oxydation des acides gras libres sont toujours élevés, maintenant une oxydation du glucose réduite (**Goodpaster BH et Kelley DE, 1998**).

- Les tyrosines phosphatases- La déphosphorylation des résidus tyrosine du récepteur et des protéines IRS requiert des tyrosines phosphatases (PTPase): les phosphatases cytosoliques PTP1B et les membranaires LAR (Leukocytes common antigen-related molecule) sont impliquées dans ces processus notamment PTP1B qui est présente sur les récepteurs en cours d'endocytose. Une augmentation de l'activité PTPase dans les muscles des patients diabétiques a été observée et participerait à la résistance de ces tissus à l'insuline. (**Shulman, G. I., 2000**).
- Le rôle des phosphorylations en sérine/thréonine- la phosphorylation des résidus sérine ou thréonine semble jouer, vis-à-vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des résidus tyrosine et intervient ainsi de



façon majeure dans les mécanismes de résistance à l'insuline. En situation physiologique, cette phosphorylation des résidus sérine ou thréonine permettrait de mettre fin à l'activation du récepteur, son exacerbation en pathologie ayant en revanche un rôle délétère induisant une résistance à l'hormone (**Shulman, G. I., 2000**).

- **La sous-unité P85 de la PI3K-** L'augmentation de l'expression de la sous-unité p85 de type α peut expliquer certains cas de la résistance à l'insuline (**Barbour et al. 2004**), notamment celles liées à l'obésité (**Bandyopadhyay et al. 2005**). L'augmentation de l'expression de la p85 α musculaire observée dans de nombreux cas d'obésité, viendrait alors interférer entre le complexe p85/p110 et ses effecteurs, de manière à inhiber la voie de signalisation de l'insuline (**Draznin, 2006**).

I. 2.1. 2. Glucotoxicité et insulino-résistance

Une augmentation de la concentration en glucides, augmente la production des espèces réactives de l'o₂ (ERO), (reactive oxygen species ou ROS) telles que les ions superoxydes (O₂⁻), les radicaux hydroxyle (OH_•), des radicaux peroxyde (ROO⁻) ou les oxydes nitriques (NO) (**Maritim A. C. 2003**).

D'un autre côté, plusieurs enzymes antioxydants (Superoxyde dismutase, Glutathion peroxydase, catalase ...) permettent d'éviter leur accumulation et de maintenir de faibles taux de ROS (**Maritim A. C. 2003**).

Le stress oxydatif correspond à la surproduction des ERO et peut induire des dommages importants sur les composants intracellulaires tels que les lipides, les protéines ou l'ADN (**Vincent et al. 2004**).

Le stress oxydatif semble être largement impliqué dans le développement du diabète et les complications associées (**Maritim A. C. 2003**).

En fait, il a été démontré que la génération de ROS est 5 fois plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 1 et 2 que chez les patients sains. La génération de ces ROS est directement liée à l'hyperglycémie chronique qui provoque entre autre un déséquilibre de la balance redox, l'activation de PKC et la surproduction d'ions superoxydes dans la mitochondrie (**Pop-Busui et al. 2006**).

L'attaque radicalaire modifie la transcription des transporteurs du glucose, le taux de GLUT-4 est réduit (Maritim A. C. 2003).

L'activation de la PKC par des ERO pourrait aussi être impliquée dans l'insulinorésistance. L'activation de la PKC entraîne une phosphorylation des résidus sérine/thréonine des IRS, qui conduit à l'inactivation des récepteurs hormonaux inhibant ainsi la transmission du signal insulinique et la capture cellulaire du glucose qui en découle (Capeau J., 2003).

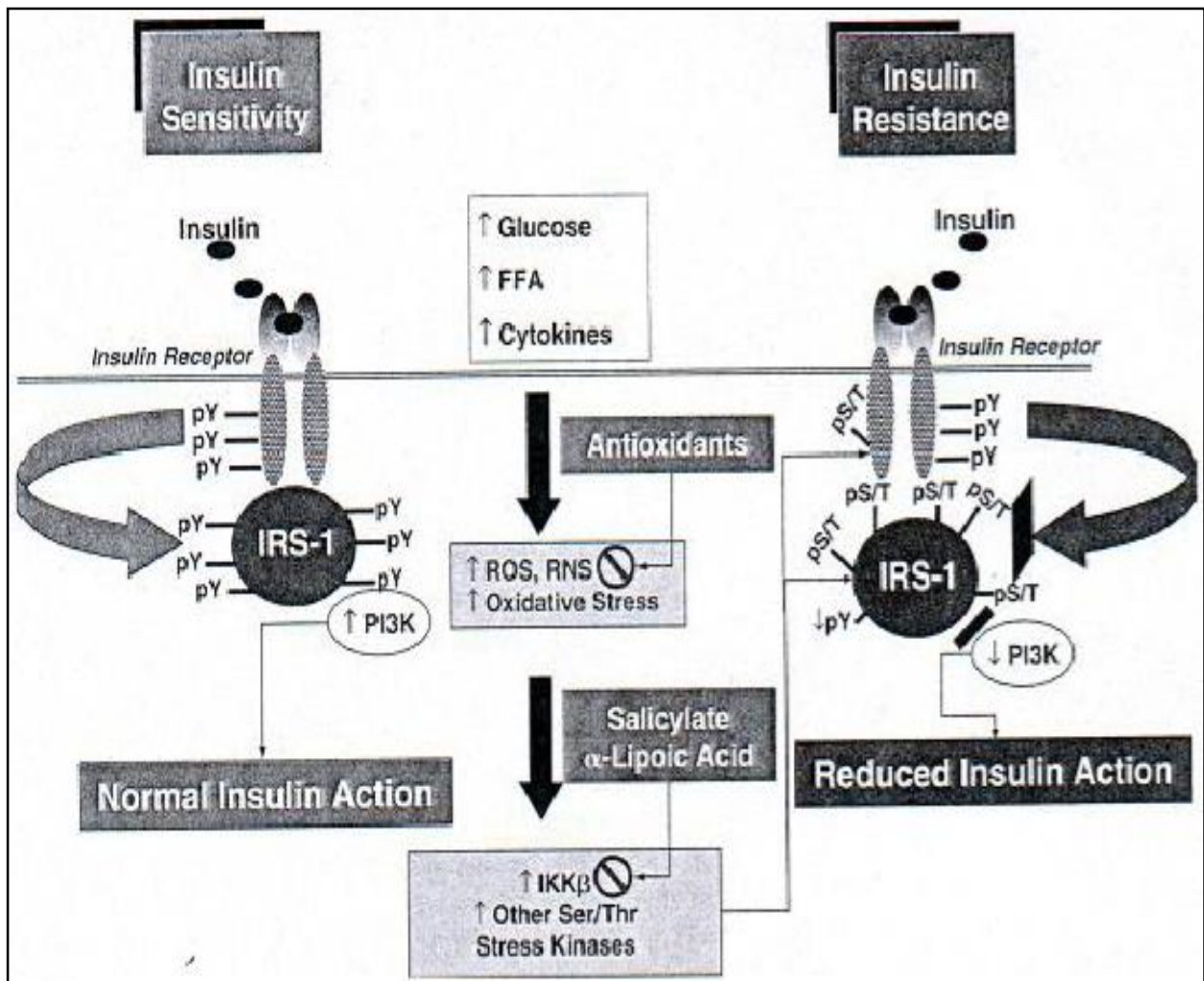


Figure 08. Stress oxydant et insulinorésistance : les bases moléculaires impliquées (D'après Evans et al., 2005).

I. 2. 1. 3. Lipotoxicité et insulinorésistance

Les lipides circulants sont souvent élevés dans le diabète de type 2 et sont également un facteur déterminant de l'insulinorésistance. Le rôle des AGL dans le développement d'une insulinorésistance musculaire et hépatique a été clairement défini (Magnan C., 2006).

Ainsi les AGL diminuent le captage musculaire de glucose et augmentent sa production par le foie. Le dysfonctionnement du métabolisme des acides gras libres est un facteur déterminant menant à l'insulinorésistance et, chez les sujets prédisposés, au diabète de type 2 (Capeau J., 2003).

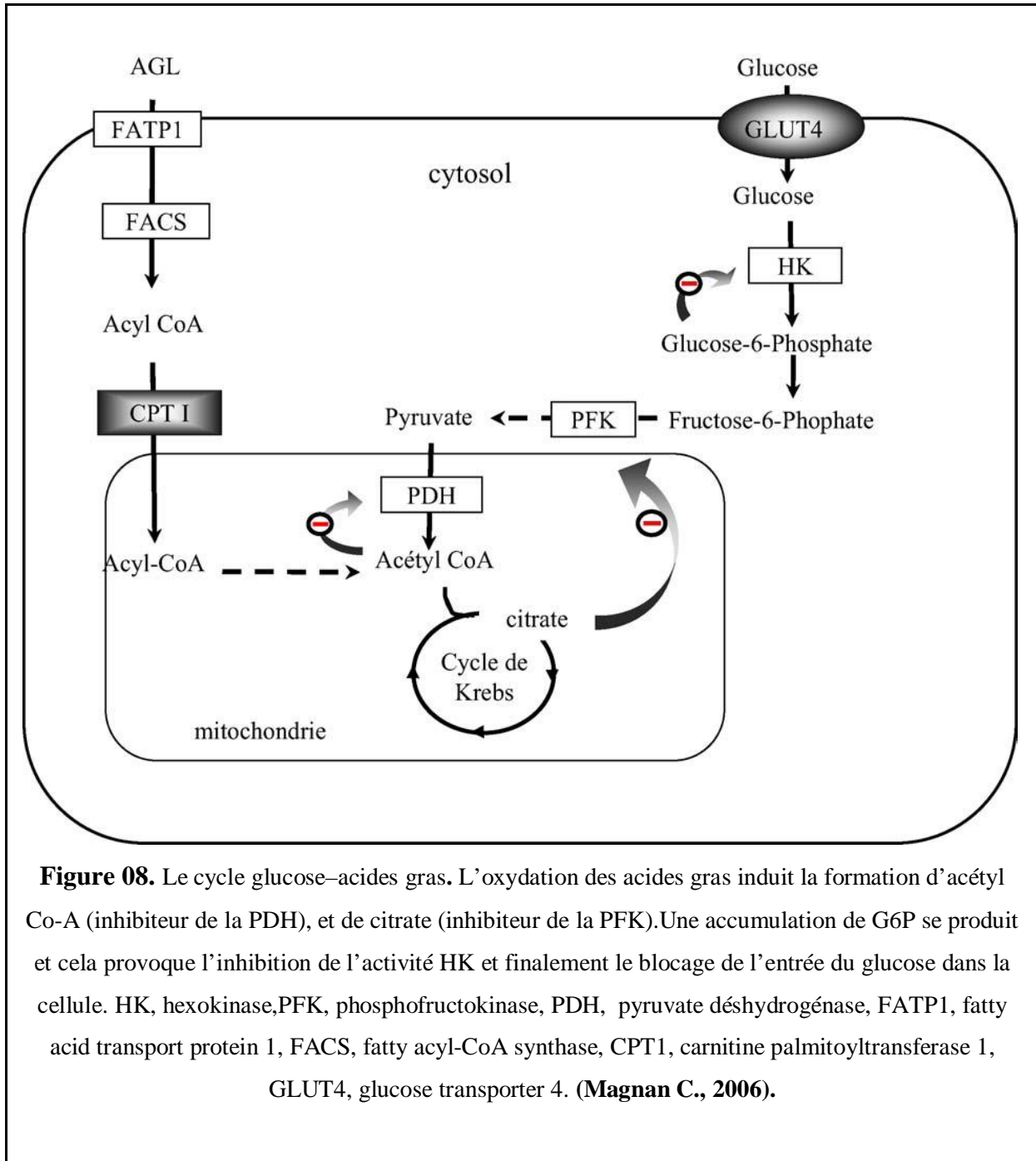


Figure 08. Le cycle glucose–acides gras. L’oxydation des acides gras induit la formation d’acétyl Co-A (inhibiteur de la PDH), et de citrate (inhibiteur de la PFK). Une accumulation de G6P se produit et cela provoque l’inhibition de l’activité HK et finalement le blocage de l’entrée du glucose dans la cellule. HK, hexokinase, PFK, phosphofruktokinase, PDH, pyruvate déshydrogénase, FATP1, fatty acid transport protein 1, FACS, fatty acyl-CoA synthase, CPT1, carnitine palmitoyltransferase 1, GLUT4, glucose transporter 4. (Magnan C., 2006).

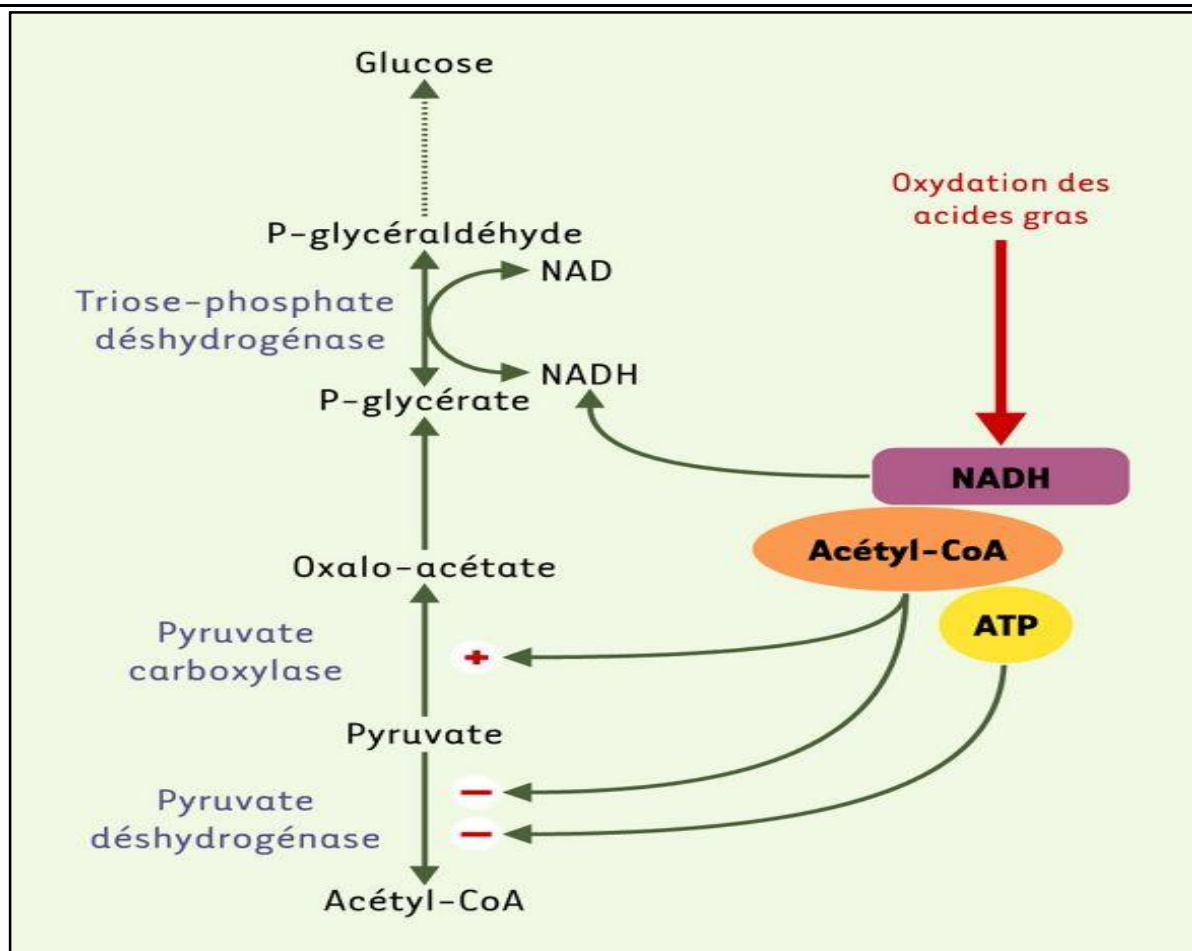
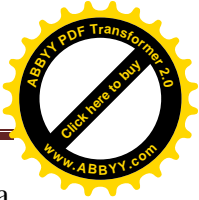
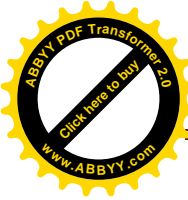


Figure 09. Rôle des acides gras dans la régulation de la néoglucogénèse hépatique. L'oxydation des AGL dans le foie (à droite) fournit des co-facteurs (ATP, NADH, acétyl-CoA) nécessaires à des étapes clés de la néoglucogénèse, conduisant à une production accrue de glucose par le foie (à gauche). L'accumulation intracellulaire de triglycérides peut interférer avec la voie de signalisation de l'insuline. Des intermédiaires du métabolisme des lipides déclenchent l'activation de serine/thréonine kinases (*c-Jun N-terminal kinase*, *nuclear factor-kappaB*, protéines kinases C) qui va phosphoryler le récepteur à l'insuline ou des substrats des récepteurs à l'insuline (IRS1). Un taux anormalement élevé d'acyl-CoA induit aussi un stress oxydatif qui participe également au dysfonctionnement de la voie de signalisation de l'insuline. (Capeau J., 2003).

I.2. 2. Altérations de l'insulinosécrétion

Chez des sujets sans prédisposition génétique à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulinorésistance est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale (Guillausseau P. J., Laloi-Michelin, 2003).



En revanche, chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc. Ce mécanisme d'adaptation est appelé phénomène de compensation de l'insulinorésistance par la cellule β , et c'est sa défaillance qui est à l'origine du diabète de type 2. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité (**Guillausseau P. J., Laloi-Michelin, 2003**).

Les anomalies de la sécrétion d'insuline sont constatées dans tous les types de diabète. Elles peuvent être de plusieurs natures (**Guillausseau P. J., Laloi-Michelin, 2000**) :

- anomalies de la pulsativité de la sécrétion d'insuline,
- anomalies de la phase précoce de l'insulinosécrétion,
- anomalies quantitatives (insulinopénie ou déficit de la quantité d'insuline produite par le pancréas) et qualitatives : sécrétion de prohormones (pro-insuline) immatures,
- anomalies d'évolution : réduction progressive de l'insulinosécrétion par installation de phénomènes de toxicité cellulaire induits par la forte concentration de glucose, de triglycérides et d'acides gras libres circulants.

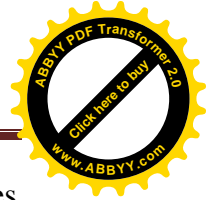
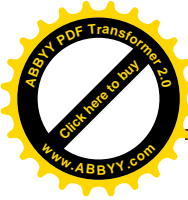
Les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux. L'explication la plus plausible à ce jour fait intervenir le concept de glucotoxicité (**Dubois et al., 2007**) et de lipotoxicité (**Girard J., 2003**).

Ainsi, l'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie (**Man ZW, Zhu M, Noma Y et al., 1998**) et à des concentrations élevées de triglycérides et d'AGL circulants (**Unger RH, 2002**), altère de façon progressive et parfois irréversible l'insulinosécrétion.

I.2. 2. 1. Glucotoxicité et insulinosécrétion

Le glucose est non seulement un régulateur indispensable de la sécrétion d'insuline mais, il est également un stimulant puissant de la croissance des cellules β et peut être un agent protecteur vis-à-vis de l'apoptose (**Bernard C., Ktorza A., 2000**).

D'une manière plus générale, il est nécessaire au développement de la masse des cellules insulaires et probablement à son maintien à l'âge adulte. Cependant, depuis quelques



années, est apparu le concept de la glucotoxicité selon lequel l'exposition prolongée des cellules β à une concentration trop élevée de glucose aboutit à un dysfonctionnement de la cellule β endocrine qui devient progressivement insensible au glucose selon un processus en partie irréversible (**Leahy J.L. et al. in Bernard C., Ktorza A., 2000**).

De plus, l'expression de nombreuses protéines impliquées dans la régulation de la sécrétion d'insuline diminue clairement en condition d'hyperglycémie prolongée (**Dubois et al., 2007**).

Enfin, la glucotoxicité induit la diminution de l'expression du gène de l'insuline en provoquant la dégradation de son promoteur et en inhibant l'expression de facteurs de transcription essentiels pour l'expression du gène tels que PDX1 et MafA (**Kaneto et al., 2008**).

L'hyperglycémie chronique contribue à amplifier le dysfonctionnement des cellules β et la perte de la masse des cellules β par apoptose : c'est l'effet glucotoxique (**Prentki et al., 2006**).

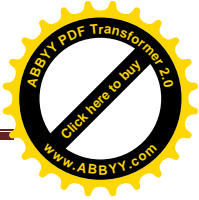
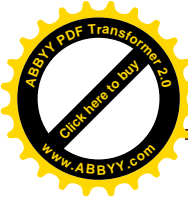
La glucotoxicité est en partie responsable des altérations de la sécrétion d'insuline dans la cellule β -pancréatique et du développement du diabète de type 2. (**Dubois et al., 2007**).

Les mécanismes de la glucotoxicité qui sont impliqués dans l'altération de l'insulinosécrétion sont: le stress oxydatif, le stress du reticulum endoplasmique et la glycation des protéines.

- **Le stress oxydatif**

Dans les cellules β -pancréatiques, le métabolisme des glucides produit des espèces réactives de l'oxygène (**Bernard C., Ktorza A., 2000**).

Il a été mis en évidence que chez les patients diabétiques, l'augmentation des marqueurs de stress oxydatifs était directement corrélée au degré d'altération de la réponse sécrétoire au glucose. De plus, l'utilisation d'agents pharmacologiques antioxydants permet de restaurer partiellement la sécrétion d'insuline en réponse au glucose ainsi que l'expression du gène de l'insuline chez ces patients (**Del Guerra et al., 2005**).



- **Le stress du réticulum endoplasmique (RE)**

Le RE est un organite important qui permet entre autre le repliement correct et les modifications post-transcriptionnelles des protéines néosynthétisées. Le dysfonctionnement de ce compartiment mène à une protéotoxicité dans le RE entraînant un stress. Pour subsister en condition de stress du RE, les cellules activent des mécanismes de protection caractéristiques constituant la réponse UPR (unfolded protein response) (**Araki et al., 2003**).

Plusieurs études ont rapporté l'activation de ces mécanismes chez les patients diabétiques (**Araki et al., 2003**). La réponse UPR implique principalement 3 voies de signalisation activées par 3 protéines transmembranaires du RE:

- IRE-1 (Inositol Requiring ER-to nucleus signal kinase 1),
- PERK (pancreatic ER kinase),
- ATF-6 (Activating Transcription Factor 6) (**Patil and Walter., 2001**).
- IRE-1 induit l'apoptose par l'intermédiaire de la voie JNK alors que PERK et ATF-6 activent CHOP, une autre protéine impliquée dans l'activation de l'apoptose (**Urano et al., 2000**).

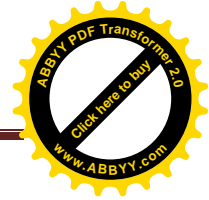
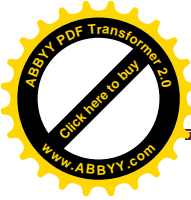
Cette observation a depuis été confirmée au niveau cellulaire sur des îlots pancréatiques de rat maintenus à des concentrations élevées de glucose : en effet, ces îlots présentent un fort degré d'activation de plusieurs protéines chaperonnes du RE telles que Bip et Grp64, protéines impliquées dans la réponse au stress du RE (**Araki et al., 2003**).

L'hyperglycémie chronique induit également l'activation de 2 autres protéines impliquées dans la réponse au stress du RE : CHOP et GADD34 (**Elouil et al., 2007**).

Etant donné que ces 2 protéines sont connues pour induire l'apoptose en réponse au stress du RE, il a été suggéré que dans les cellules β , le stress du RE induit par l'hyperglycémie pouvait être l'un des mécanismes menant à la mort des cellules β (**Oyadomari et al., 2002**).

- **La glycation des protéines**

La glycation des protéines est un mécanisme très sélectif, non-enzymatique, qui intervient entre les carbohydrates réduits et les groupements α -aminés ou guanidines de la lysine et de l'arginine respectivement (**Gillery P., 2006**).



Cette conséquence de la glucotoxicité altère la structure, mais également la fonction biologique et la demi-vie des protéines concernées (**Gillery P., 2006**). On comprend alors dans quelle mesure ces altérations de la structure et de la fonction de protéines impliquées dans les voies de sécrétion de l'insuline peuvent participer au développement du diabète (**Gillery P., 2006**).

En fait, la glucotoxicité atteint son stade final lorsque la cellule β entre en apoptose (**Bernard C., Ktorza A., 2000**).

II.2. 2. 2. Lipotoxicité et insulinosécrétion

Les acides gras sont les substrats énergétiques majeurs de la cellule β Pancréatique. Bien qu'ils soient capables d'induire la sécrétion d'insuline, ils interviennent avant tout dans le métabolisme oxydatif.

La cellule β pancréatique est capable d'utiliser les acides gras libres circulants, les acides gras liés au LDL (Low Density Lipoproteins), ainsi que ceux contenus dans les triacylglycerols de stockage de la cellule (**Girard J., 2003**).

Une lipidémie augmentée de façon chronique peut être aussi responsable d'un phénomène de toxicité pancréatique. Les acides gras libres circulants s'accumulent dans les cellules endocrines sous forme de triglycerides et entraînent une surcharge lipidique (**Girard J., 2003**).

L'accumulation des triglycerides est responsable de la formation de monoxyde d'azote (NO). La condensation de la sérine sur le palmitoyl-coA en excès conduit à la formation de sphingosine puis de céramide qui stimule l'iNOS (inductible nitrate oxyd synthase). Le NO, en se fixant sur la cytochrome c oxydase, inhibe la chaîne respiratoire. Il s'ensuit l'ouverture des pores de perméabilité de transition (MTP), entraînant une fuite de protons et l'hydrolyse de l'ATP. La mitochondrie gonfle et libère le cytochrome c qui active des protéases cytoplasmiques (caspases) responsables d'une stimulation de la protéolyse et de la destruction par apoptose des cellules β (**Girard J., 2003**).

La stimulation de l'apoptose est liée à la réduction du facteur anti-apoptotique Bcl-2 sans modification du facteur apoptotique Bax (**Shimabukuro M et al., 1998**).

L'accumulation des acides gras serait alors responsable à la fois d'une moins bonne réponse à des concentrations élevées en glucose résultant de l'inhibition de l'expression de

GLUT-2 (Gremlich S. et al. 1997) et d'une diminution de la synthèse de l'insuline par inhibition de PDX-1 qui intervient directement dans le complexe de transcription du gène de l'insuline (Cerasi E., N. Kaiser, G. Leibowitz., 2000).

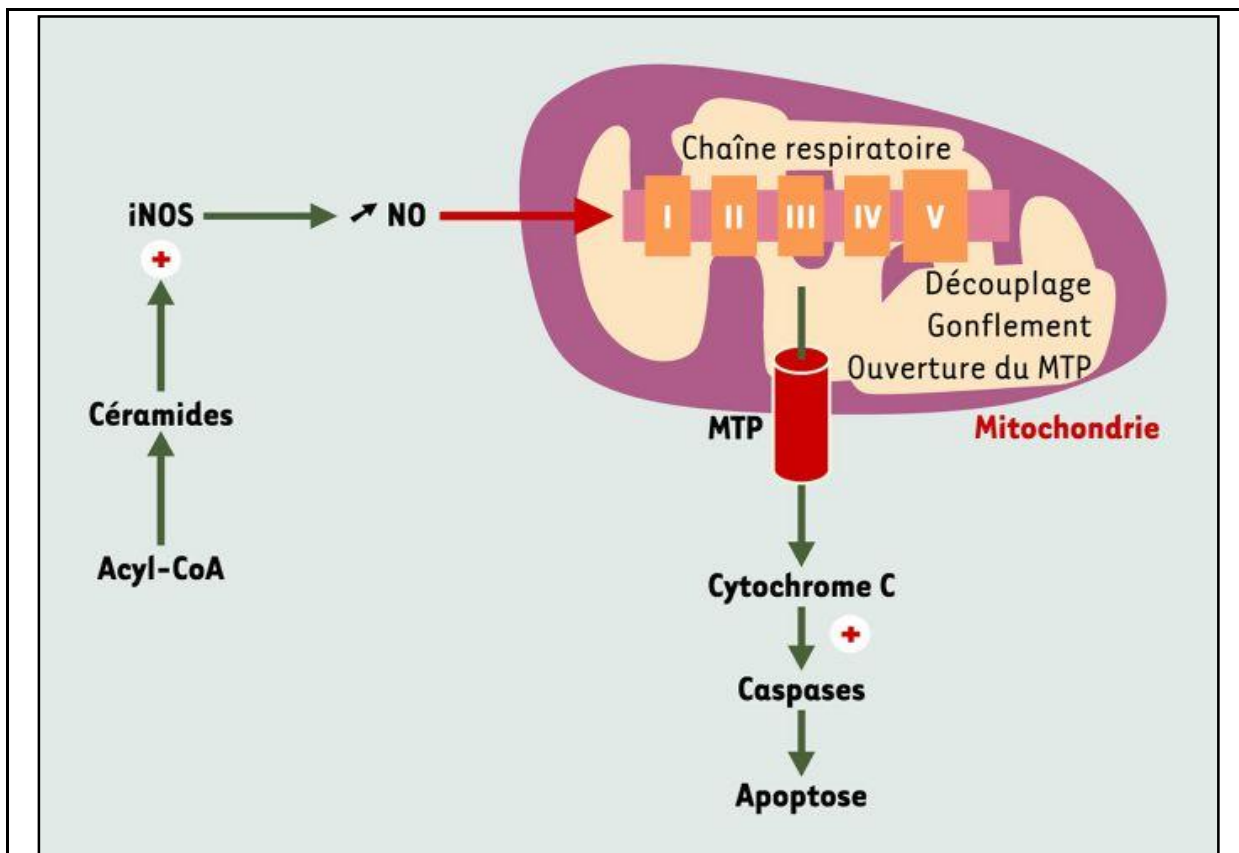


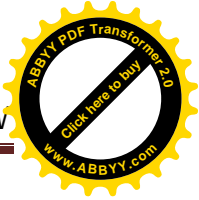
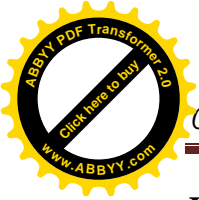
Figure 10. Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité. Le monoxyde d'azote (NO) se fixe sur le site de liaison de l'oxygène sur la cytochrome C oxydase, ce qui entraîne une inhibition de la chaîne respiratoire. L'ouverture du pore de perméabilité de transition (MTP) s'accompagne d'un découplage des phosphorylations oxydatives. La mitochondrie gonfle et libère du cytochrome C qui active des protéases cytoplasmiques, les caspases, responsables de l'apoptose des cellules. iNOS: inducible nitric oxide synthase.

(Jean Girard, 2003)



CHAPITRE II

L'INFLAMMATION



II. 1. Définition:

La réaction inflammatoire est un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression. Elle peut relever de nombreuses causes :- infectieuses (bactérienne, virale, parasitaire) - immunologiques- tumorales- traumatisme physique (intervention chirurgicale, brûlure) - traumatisme chimique (microcristaux) - nécrose tissulaire **(Regnault J. P. 1992)**.

II. 2. Physiologie de l'inflammation

La réaction inflammatoire implique la mise en œuvre de différentes fonctions dans un ordre très précis et l'interaction entre des cellules et des facteurs solubles **(Miossec Pierre, 2003)**.

Lorsqu'il y a une agression de l'organisme, il apparaît une réponse immunitaire non spécifique immédiate, qui est liée à la production de médiateurs solubles pro inflammatoires par les macrophages. Elle induit une modification de la perméabilité vasculaire, une migration des leucocytes vers le site de l'inflammation et leur activation et la production essentiellement hépatique de protéines plasmatiques appelées protéines de la phase aiguë de l'inflammation. **(Regnault J. P. 1992)**.

II. 2. 1. Etapes de la réaction inflammatoire

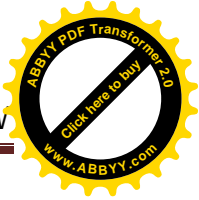
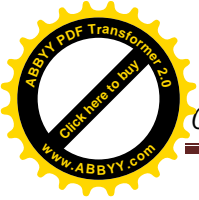
La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation **(Rousselet M. C.,2005)**.

II. 2. 1. 1. Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire **(Regnault J. P. 1992)**.

- **Congestion active**

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte **(Regnault J. P. 1992)**.



- **Œdème inflammatoire**

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat, fait d'eau et de protéines plasmatiques.

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (**Regnault J. P., 1992**).

- **Diapédèse leucocytaire**

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (**Laydyarts P.M. et al. 2000**).

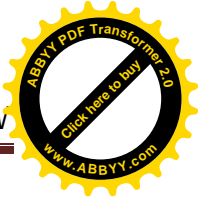
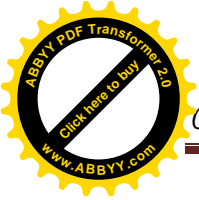
Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes:

- margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.
- adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales,
- passage trans-endothélial des leucocytes (**Miossec Pierre, 2003**).

II. 2. 1. 2. Réaction cellulaire

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

- du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes), après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.
- du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents).
- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3-4 jours). Leurs enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire.
- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec les lymphocytes pour le développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules antigéniques aux lymphocytes).
- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines
- Activation des lymphocytes T: sécrétion de nombreux médiateurs ; acquisition de propriétés cytotoxiques ; coopération avec les lymphocytes B.



- Modification des fibroblastes en myofibroblastes: acquisition de propriétés contractiles et de synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire (**Laydyarts P.M. et al., 2000**).

II. 2. 1. 3. Détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat (**Regnault J. P. 1992**).

II. 2. 1. 4. Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi (**Regnault J. P. 1992**).

II. 2. 2. Les cellules de l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (**Rousselet M. C., 2005**).

III. 2. 2. 1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

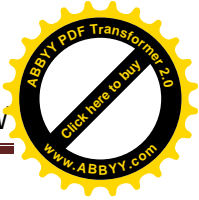
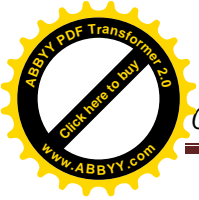
Leur action dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- Différents récepteurs chimiotactiques (pour LTB₄, C5a). L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion (**Laydyarts P.M. et al., 2000**).
- Récepteurs pour les opsonines : récepteurs Fc pour le fragment Fc des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé (**Laydyarts P.M. et al., 2000**)
- Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales (**Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr., 1991**).

II. 2. 2. 2. Les monocytes et macrophages

L'activation des macrophages a pour conséquences :

- La phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des



polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de la cellule (**Pick A, et al. 1998**).

- la libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres... **Pick A, et al. 1998**).

Des études réalisées *in vivo* ont montré que les macrophages recrutés dans le tissu adipeux au cours de l'installation de l'obésité liée à une alimentation riche en graisses semblent être pro-inflammatoires, comme l'indique l'augmentation de l'expression des cytokines telles que le TNF α (**Lumeng et al., 2007**).

Le phénotype des macrophages est caractérisé par un état de polarisation M1 ou M2 dans lequel les cellules M1 pro-inflammatoires sont définies comme «classiquement activés», tandis que les cellules M2 forment la population de macrophages anti-inflammatoires dit «alternativement activés» (**Strissel et al., 2007**).

Les macrophages de type M1 sont induits par des facteurs proinflammatoires et plus susceptibles à l'expression de gènes de l'inflammation.

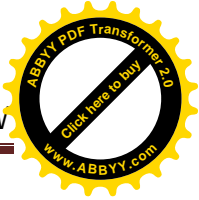
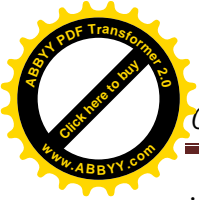
Dans l'obésité, les macrophages du tissu adipeux semblent principalement pro-inflammatoires, reconnaissables par leurs marqueurs de surface F4/80, CD11b et CD11c (**Strissel et al., 2007**).

Ainsi, en raison de leurs propriétés proinflammatoires, ces macrophages semblent impliqués dans la survenue de la résistance à l'insuline (**Lumeng et al., 2007**).

II. 2. 2. 3. Les cellules endothéliales.

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

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



intégrines de surface (**Cosentino F, Luscher T. F. 2002**).

- Le tonus vasculaire et la vasomotricité sont assurés par les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et sont régulés par des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A₂) soit la vasodilatation (NO, PGI-2) (**Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. 1990**).

La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation : thrombine, bradykinine, histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs de croissance (IL1, TNF, TGF β , PDGF, EGF...) (**Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. 1998**).

- La migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels est modulée par leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10, MCP-1...
- Les cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules d'adhésion qui interviennent dans la diapédèse : sélectines E et P, ICAM-1, VCAM-1... (**Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr., 1991**)
- Elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases (**Laydyarts P.M. et al. 2000**).

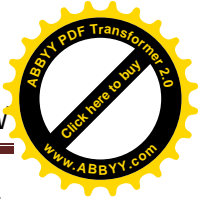
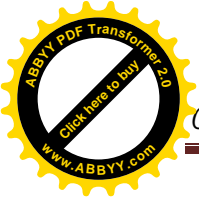
II. 2. 2.4. Les plaquettes

Elles sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité proinflammatoires : eicosanoïdes, thromboxane A-₂, PAF...Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGF β (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor) (**Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. 1998**).

II. 2. 2. 5. Les fibroblastes

Ces cellules de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase...

Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents



constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine... (**Rousselet M. C.,2005**).

II. 2. 2. 6. Les polynucléaires éosinophiles

Ils agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL1, TNFa...) (**Rousselet M. C.,2005**).

II. 2. 2. 7. Les basophiles (cellules circulantes), et les mastocytes (cellules tissulaires)

Elles ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF (**Laydyarts P.M. et al. 2000**).

II. 2. 2. 8. Les lymphocytes

Ils interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines (**Laydyarts P.M. et al. 2000**).

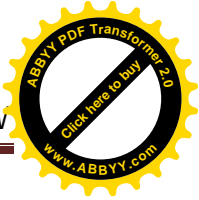
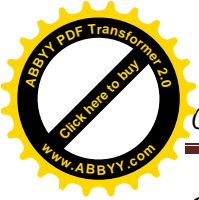
Cependant, de nouvelles études mettent également en cause les lymphocytes T comme facteurs initiateurs de l'inflammation (**Lumeng et al., 2009**).

Ces études suggèrent qu'au cours de l'obésité se produit une modification de la distribution des populations de cellules T au sein du tissu adipeux, favorisant l'évolution d'un profil de type Th2 vers un profil de type Th1, et entraînant ainsi le recrutement de macrophages au sein du tissu adipeux.L'infiltration par des cellules T CD8 + précède l'accumulation de macrophages (**Poitou C., K. Clément, 2005**).

II. 2. 3. Les médiateurs de l'inflammation

II. 2. 3. 1. Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires (**Laydyarts P.M. et al. 2000**). Synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus variés, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité (**Lacquemant**



Corinne et al. 2003).

Les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire :

- **Le TNF-alpha**

Est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Il est aussi produit par le tissu adipeux mais probablement en faible quantité chez l'homme (**Lacquemant Corinne et al. 2003**).

Le TNF-alpha a été largement impliqué comme acteur majeur de la physiopathologie de l'insulinorésistance chez le rongeur (**Hotamisligil GS et al., 1993**).

Un des principaux mécanismes d'action de cette cytokine passerait par la phosphorylation anormale sur des résidus sérine d'IRS (insulin receptor substrate)-1, empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline (**Bastard et al., 2004**).

Le TNF-alpha accélère l'athérosclérose expérimentale, en particulier en induisant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, sélectine-E) au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires (**Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al., 1999**), ou encore en favorisant l'apoptose des cellules endothéliales (**Choy JC et al., 2001**).

- **L'interleukine-6**

L'interleukine-6 est une cytokine produite par de nombreuses cellules (fibroblastes,, cellules endothéliales, monocytes), et également par la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux composé notamment par les macrophages (**Poitou C., K. Clément, 2005**).

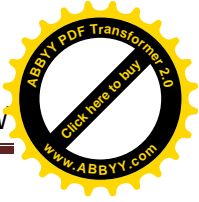
Il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux, surtout viscéral, est augmentée en cas d'obésité (**Bastard et al., 2002**).

Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications. L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle qui agit sur de nombreux tissus et cellules (**Lacquemant Corinne et al. 2003**).

Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de CRP (**Hillaire S., Valla D., 1996**).

- **L'interleukine-1 β**

L'interleukine-1 β est l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures produites par les monocytes et les macrophages. IL-1 β exerce sa fonction biologique en se fixant au



récepteur IL-1 de type 1, provoquant alors l'activation de la voie de signalisation IKK β /NF- κ B et des trois types de MAP kinases: ERK, JNK et p38MAPK (**Lacquemant Corinne et al. 2003**).

De récentes études suggèrent que l'IL-1 β pourrait être impliquée dans la résistance à l'insuline. En effet, dans une étude cas/contrôle, les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1 β détectables et d'IL-6 élevés présentaient un risque accru de développer un diabète de type 2 par comparaison aux individus avec un taux d'IL-1 β non détectable (**Spranger et al. 2003**).

De plus, l'expression de l'IL-1 β et de son récepteur est augmentée dans le tissu adipeux viscéral, évidence que l'IL-1 β diminue le transport de glucose induit par l'insuline dans les adipocytes, principalement en inhibant l'expression d'IRS-1 via la réduction de la quantité d'ARNm d'IRS-1. Cette inhibition est dépendante de la voie d'activation des ERK (**Lacquemant Corinne et al. 2003**).

Ainsi, l'IL-1 β , sécrétée par les macrophages présents dans le tissu adipeux, peut agir en synergie avec le TNF α et l'IL-6 pour altérer le métabolisme des adipocytes, ce qui est un facteur important dans le développement de la résistance à l'insuline (**Jager et al., 2007**).

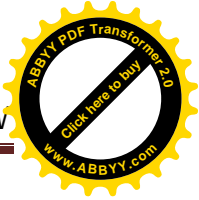
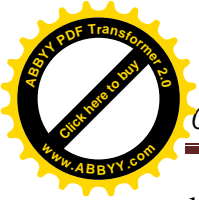
II. 2. 3. 2. Les radicaux libres

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : superoxydes O $_2^-$, eau oxygénée H $_2$ O $_2$ et radicaux hydroxyles OH \cdot . Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolyse (**Babior BM. 2000**).

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases ou NOS. L'activation de certaines NOS inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires vasodilatatrices (**Cosentino F, Luscher T. F. 2002**).

II. 2. 3. 3. Les protéines de l'inflammation

Les protéines de la phase aigüe de l'inflammation, sont un groupe hétérogène de protéines plasmatiques importantes pour la défense innée contre les microbes (principalement



les bactéries). Elles limitent les dommages tissulaires provoqués par l'infection, le traumatisme, la malignité et les autres maladies. Elles sont principalement produites par le foie (**Laydyarts P.M. et al., 2000**).

II. 2. 3. 3. 1. La protéine C réactive

A. Structure

La protéine C-réactive (CRP) a été nommée de cette façon pour sa capacité à précipiter le polysaccharide-C de *Streptococcus pneumoniae* et a été la première protéine de phase aiguë à être décrite comme étant un marqueur d'inflammation (**Laydyarts P.M. et al. 2000**).

C'est une molécule de reconnaissance de modèle calcium-dépendante, son gène est situé sur le chromosome 1 en q2.1, elle est constituée de 5 sous-unités de 23 kDa, c'est une pentraxine. Elle est composée de 5 sous-unités identiques polypeptidiques et non glycosylées de configuration pentamérique (**Shrive, Cheetham, Holden, et al., 1996**) (**Figure 11**). Ces sous-unités contiennent 206 acides aminés chacune et sont associées entre elles par des liaisons non covalentes (**Thompson, Pepys, Wood, 1999**).

Chaque protomère est composée de deux feuillets β stratifiés ayant une topologie aplatie de Jellyroll similaire à celle des lectines. Sur chaque protomère se trouve une face de reconnaissance avec un site de liaison de la phosphocholine constitué de deux ions calciques coordonnés et adjacents à une poche hydrophobe. Ce site de liaison est localisé sur la face concave de la molécule. La face opposée du pentamère, contenant une seule hélice α , est la face effectrice où le facteur du complément C1q se lie et où le récepteur Fc γ R semble se fixer (**Shrive, Cheetham, Holden, et al., 1996 ; Thompson, Pepys, Wood, 1999**).

B. Synthèse

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

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

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

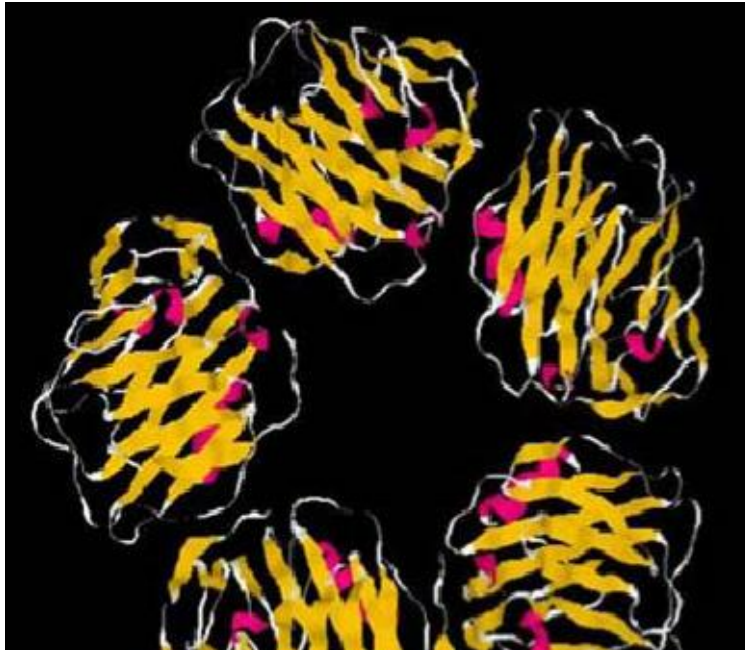


Figure11. Structure en trois dimensions du pentamère de la CRP
(in Baudy Charlotte., 2008) .

C. Rôle biologique

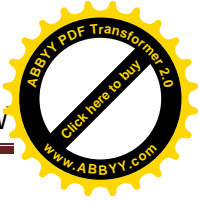
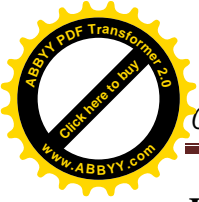
Les différentes fonctions de la CRP sont :

- de favoriser l'opsonisation indépendamment du complément ;
- de se lier à des structures de membranes bactériennes ;
- d'augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose (**Laydyarts P.M et al., 2000**).

Elle se lie de façon Ca^{++} dépendante à la phosphocholine présente sur les cellules endommagées et celle présente sur les pathogènes (**Bélanger M-C., 2007**).

En résumé, elle permet la résistance aux infections bactériennes, l'élimination des cellules apoptotiques et nécrotiques, la restauration des tissus lésés et un effet pro-inflammatoire en favorisant l'activation des macrophages. (**Laydyarts P.M et al., 2000**).

En effet, la CRP a un effet inhibiteur sur la fibrinolyse de la coagulation (**Libby, P. and P.M. Ridker, 2004**).



II. 2. 3. 3. 2. Autres protéines de l'inflammation

- **Fibrinogène :**

C'est une glycoprotéine volumineuse, PM=330kDa synthétisée par le foie, sa 1/2 vie : 3 à 5 jours (**Guezennec C. et Burguin L., 2009**).

Son rôle est dans la coagulation sanguine : Il est aussi appelé facteur I de la coagulation. Il sert de substrat à la thrombine pour former la fibrine qui est au début soluble. Les molécules de fibrine vont se polymériser entre elles, elles forment un réseau qui va emprisonner les globules rouges et former alors un caillot sanguin (**Laydyarts P.M et al., 2000**).

- **α 1-Antitrypsine (AAT)**

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

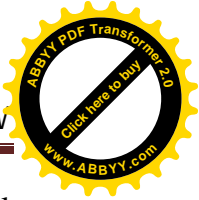
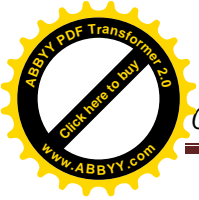
- **Orosomucoïde (ORO)**

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

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

- **Haptoglobine (HPT)**

Une glycoprotéine riche en glucides, environ 19% de glucides, sa synthèse majoritairement hépatique, également dans les tissus embryonnaires, néoplasiques, et dans les tissus en cours de régénération. Elle neutralise l'hémolyse intra-vasculaire, physiologique et pathologique, l'HPT se combine à l'hémoglobine : 1/2 vie de HPT-Hb très courte : 20



minutes, après dégradation au niveau des hépatocytes. Elle permet le maintien du capital martial (le Fer est récupéré à partir de l'hémoglobine (**Guezennec C. et Burguin L., 2009**).

II. 3. Types d'inflammations

II. 3. 1. Inflammation aiguë

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. (**Regnault J. P. 1992**).

II. 3. 2. Inflammations chronique

Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques (**Rousselet M. C.,2005**):

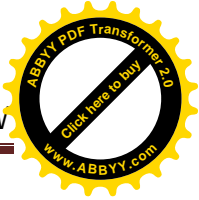
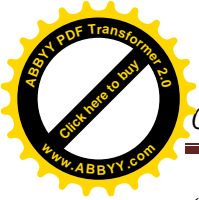
- Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (**Rousselet M. C.,2005**).
- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'affections où les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par virus de l'hépatite B ou C) (**Rousselet M. C.,2005**).

Il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène telle que l'inflammation du tissu adipeux (**Poitou C., K. Clément., 2005**).

II. 3. 2. 1. Inflammation chronique du tissu adipeux en cas d'obésité

Le foie et les organes lymphoïdes sont les sites de production majeurs des médiateurs inflammatoires (**Cathy C et al., 2008**).

Des données récentes ont montré que le tissu adipeux blanc exprimait aussi plusieurs facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et contribuait très probablement à l'augmentation de ces molécules inflammatoires circulantes dans l'obésité



(Poitou C., K. Clément, 2005).

En effet, il a été établi que le tissu adipeux était capable de produire des cytokines inflammatoires (TNF α , transforming growth factor β et interféron γ), interleukines (IL) (IL-1, IL-6, IL-10 et IL-8), des facteurs procoagulants (plasminogen activator inhibitor 1 ou PAI-1, fibrinogène, angiopoïétine, métallothionine et facteur du complément 3 et des cytokines chémo-attractante ou chémokines (monocyte chemotatic protein-1 ou MCP-1, et macrophage inflammatory protein 1 α (Bastard JP. et al 2002).

Certaines de ces molécules sont des protéines inflammatoires de la phase aiguë telles que, la CRP et haptoglobine.

II. 3. 2. 1. 1. Infiltration macrophagique du tissu adipeux

De nombreuses études publiées par des équipes françaises et nord-américaines mettent en évidence que le tissu adipeux des patients ou des animaux obèses est la cible d'une infiltration macrophagique importante et que cette infiltration est proportionnelle à l'indice de masse corporelle et à l'hypertrophie adipocytaire (Poitou C., K. Clément., 2005).

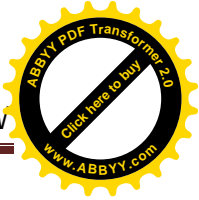
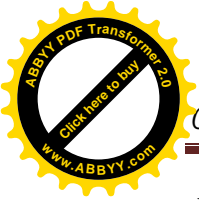
II. 3. 2. 1 .2. Mécanismes de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux

Les facteurs induisant l'infiltration et l'activation macrophagique au sein du tissu adipeux sont probablement multiples. Les signaux paracrine, autocrine et endocrine ainsi que les modifications mécaniques (hypertrophie et hyperplasie adipocytaire) semblent jouer un rôle dans ce phénomène. Des cytokines chémo-attractantes comme MCP-1, colony stimulating factor 3 (CSF-3) et d'autres cytokines spécialisées pourraient intervenir dans le recrutement de macrophages au sein du tissu adipeux (Bastard JP. et al 2002).

Des études *in vitro* suggèrent que la leptine elle-même, à des doses supraphysiologiques, est un facteur induisant l'adhérence et la migration des macrophages de la moelle osseuse dans des cultures de cellules endothéliales. (Cottam DR et al.,2004).

II. 3. 2.1.3. Rôle de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux

Dans le tissu adipeux, les macrophages semblent contribuer au maintien de l'état inflammatoire chronique de bas grade associé à l'obésité. Plusieurs observations appuient l'hypothèse du rôle potentiellement délétère de l'infiltration macrophagique au sein du tissu adipeux dans la genèse de l'obésité et des pathologies associées à celle-ci. Localisés autour



d'adipocytes « morts » suggérant que l'une de leur fonction est de nettoyer les fragments nécrotiques adipeux (**Charriere G et al., 2003**).

L'accumulation de macrophages semble nécessaire pour la formation de nouveaux vaisseaux, notamment au site de l'inflammation et des zones ischémiques. Les macrophages pourraient par exemple contribuer au contrôle local de la croissance de la masse grasse et modifier sa biologie. Il a été montré que la mise en présence de préadipocytes humains avec des milieux de macrophages humains entraînent un changement drastique du phénotype des préadipocytes qui acquièrent un phénotype pro-inflammatoire, prolifèrent et se différencient mal. (**Ford ES, 2003**).

C'est ainsi qu'un effet double des macrophages du tissu adipeux peut être envisagé : un effet « bénéfique » local dans le contrôle et dans la limitation du développement de la masse grasse et de façon simultanée un effet systémique délétère via l'augmentation de production et de sécrétion de chémokines et de cytokines inflammatoires facilitant la genèse et la progression des complications de l'obésité (**Das UN et al., 2002**).

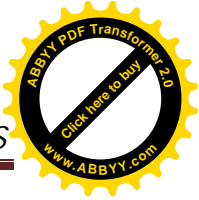
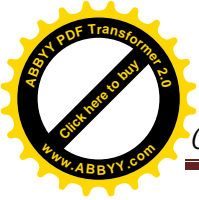
II. 3. 2. 1. 4. Conséquences systémiques de l'accumulation macrophagique au sein du tissu adipeux

L'accumulation de macrophages au sein du tissu adipeux contribue à l'augmentation de concentration systémique de cytokines inflammatoires. L'action de certaines molécules inflammatoires tendrait à être le lien moléculaire entre le tissu adipeux et les complications métaboliques cardiovasculaires ou hépatiques de l'obésité (**Poitou C., K. Clément., 2005**).

En particulier, il a été proposé que l'augmentation des taux de TNF α , de l'IL-6 et de la résistine, et de bien d'autres facteurs produits par l'activation macrophagique pourraient contribuer directement aux mécanismes de modification de l'insulinosensibilité dans les différents dépôts de tissu adipeux. (**Fève Bruno, Jean-Philippe Bastard, 2007**).



CHAPITRE III
L'INFLAMMATION ET LE
DIABÈTE DE TYPE 2



Depuis qu'il a été proposé il y a plus d'un siècle que l'inflammation pourrait être impliquée dans la physiopathologie du diabète de type 2, un enjeu essentiel a été d'identifier les mécanismes moléculaires reliant le processus inflammatoire à la survenue d'une insulino-résistance et d'un diabète non insulino-dépendant (**Ebstein W. Zur., 1976**).

III.1. Contribution de l'inflammation du tissu adipeux dans l'insulino-résistance du diabète de type 2 associé à l'obésité

Le tissu adipeux blanc, longtemps considéré comme un tissu de réserve énergétique, est maintenant reconnu comme un organe endocrine, qui joue un rôle dans la physiologie de l'immunité et la physiopathologie de l'inflammation (**Poitou C., K. Clément, 2005**).

Il sécrète des hormones, comme la leptine et l'adiponectine, ainsi que d'autres molécules, rassemblées sous le terme d'adipokines. Celles-ci, produites directement par les adipocytes ou par les macrophages infiltrant le tissu adipeux, induisent un état inflammatoire chronique de faible intensité, qui pourrait jouer un rôle central, à la fois dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulino-résistance, facteur de risque de diabète de type 2 (**Fève B., et Bastard J-P., 2007**).

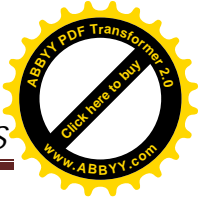
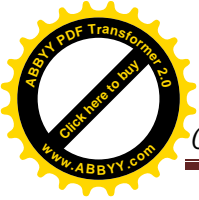
L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une résistance à l'insuline qui induit un risque majeur de complications cardiovasculaires (**Bastard J-P., 2004**).

Des études récentes suggèrent que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique qui pourrait jouer un rôle dans la résistance à l'insuline. La contribution du tissu adipeux à cet état inflammatoire chronique, via la production d'adipokines (augmentation d'IL-6 et de TNF α et diminution d'adiponectine), semble importante (**Poitou C., K. Clément, 2005**).

L'IL-6 joue un rôle majeur dans le processus inflammatoire en induisant la synthèse hépatique de CRP et d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation (**Bruno Fève, Jean-Philippe Bastard, 2007**).

Il a pu être estimé que 15 à 30 % des concentrations circulantes d'IL-6 pouvaient être attribuées à la production par le tissu adipeux en l'absence de processus inflammatoire aigu (**Mohamed-Ali Vet al. 1997**).

Comme le tissu adipeux viscéral produit environ 3 fois plus d'IL-6 que le tissu adipeux sous-cutané, cela pourrait expliquer, au moins en partie, la relation entre



l'augmentation spécifique du dépôt adipeux viscéral et le risque de complications cardiovasculaires (**Fried SK, 1998**).

De plus, comme le drainage veineux du tissu adipeux viscéral vers le foie se fait directement via la veine porte, la production d'I-L6 par le tissu adipeux viscéral pourrait avoir un effet direct sur le métabolisme hépatique. Ainsi, l'IL-6 produit par le tissu adipeux intra-abdominal pourrait contribuer à l'hypertriglycéridémie associée à l'obésité viscérale puisqu'il a été montré que l'IL-6 pouvait stimuler la sécrétion hépatique de triglycérides-VLDL (**Nonogaki K et al., 1995**).

Le TNF α réduit la synthèse et le stockage des triglycérides (TG) et accroît la lipolyse dans les adipocytes, entraînant une augmentation de libération des acides gras libres (AGL). Ainsi, durant la première phase de l'insulinorésistance induite par l'obésité, les adipocytes sont la cible d'un processus inflammatoire (**Fève Bruno et Jean-Philippe Bastard., 2007**).

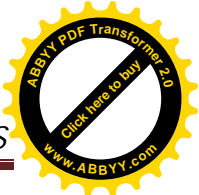
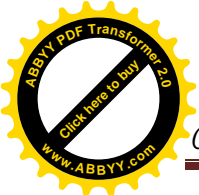
La production continue de cytokines augmente leur taux dans la circulation sanguine, et de paire avec l'abondance des AG, les cytokines contribuent au développement d'une insulinorésistance dans le tissu musculaire et hépatique. Il s'agit du deuxième stade de l'insulinorésistance induite par l'obésité, et c'est celui qui entraîne une insulinorésistance dans tout l'organisme (**Lacquemant Corinne et al., 2003**).

Les mécanismes moléculaires par lesquels les cytokines et les AG causent une insulinorésistance dans les myocytes et les hépatocytes sont divers, mais la plupart incluent la réduction à divers niveaux de la cascade signalant l'insuline (**Lacquemant Corinne., 2003**).

En particulier, les AGL circulants qui entrent dans les myocytes et les hépatocytes sont convertis en TG et en céramides, lesquels ont une action inhibitrice sur l'IRS-1 et l'Akt, respectivement (**Lacquemant Corinne., 2003**).

III. 1. 1. Voies intracellulaires de l'inflammation impliquées dans l'insulinorésistance du diabète de type 2

Les facteurs transcriptionnels sont stimulés en réponse aux cytokines pro-inflammatoires. Un mécanisme largement évoqué est que ces cytokines inflammatoires altèrent la signalisation insulinique par une phosphorylation inactivatrice des résidus sérine/thréonine des IRS (**Bastard J. P., Hainque D., 1995**).



Deux facteurs transcriptionnels majeurs de l'inflammation, NF (nuclear factor-kappaB) et AP-1 (activating protein-1) et leurs enzymes partenaires-clés, respectivement l'IKK (IkappaB kinase) et JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase), ont été particulièrement étudiés (**Fève B. et al. 2006**).

Il faut d'emblée souligner ici qu'au cours de l'obésité, les voies du NF-kappaB et AP-1 sont activées non seulement en réponse aux adipokines, mais également aux acides gras libres présents en excès et au stress oxydatif. (**Fève B., Jean-Bastard J. P., 2007**).

L'inactivation des gènes participant à ces complexes de transcription module la sensibilité à l'insuline.

Les souris hétérozygotes IKK-bêta +/-, nourries avec un régime hyperlipidique, ou croisées avec les souris ob/ob génétiquement obèses, présentent une baisse significative de leur glycémie et une insulino-résistance améliorée (**Yuan M. et al., 2001**), avec en parallèle une signalisation insulino-ique plus performante (**Kim J.K. et al., 2005**).

Par contre, une activation tissu-spécifique de IKK-bêta dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, provoque une insulino-résistance systémique (**Lacquemant Corinne, 2003**).

En accord avec ces résultats, une inhibition sélective de la fonction de NF-kappaB dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, protège contre le développement d'une insulino-résistance dans des modèles d'obésité nutritionnelle ou génétique (**Cai D. et al., 2005**).

L'activité JNK, principalement liée à l'isoforme JNK1, est augmentée chez les souris obèses. Les animaux invalidés pour JNK1 prennent moins de poids et sont moins susceptibles de détériorer leur sensibilité à l'insuline, que ce soit au cours d'un régime hyperlipidique ou d'une obésité génétique (**Nakatani Yet al., 2004**). La suppression de la voie JNK dans le foie réduit l'insulino-résistance dans des modèles de diabète. (**Nakatani Y. et al. 2004**).

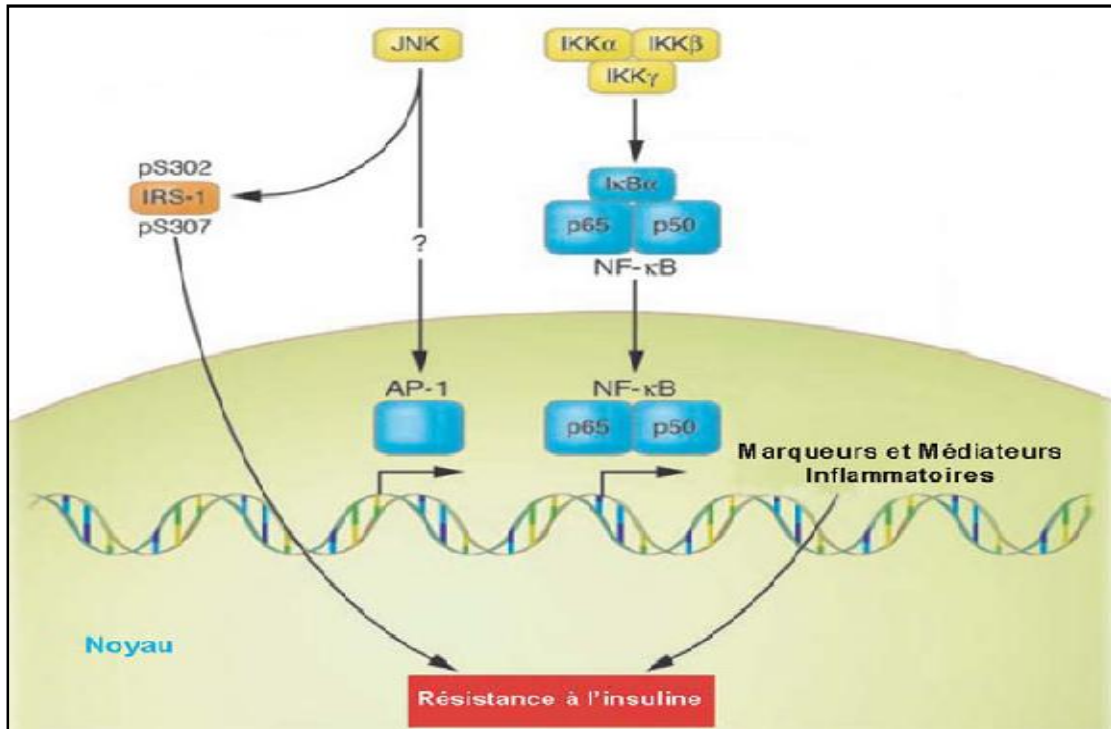


Figure 12. L'inflammation et la résistance à l'insuline : voies de signalisation

(De Luca, C. et J. M. Olefsky, 2008).

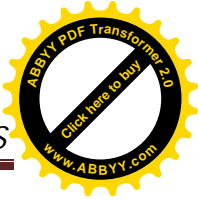
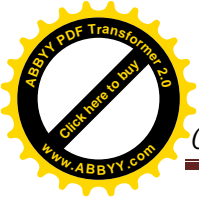
III.1.2. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type 2

De nombreuses études mettent en évidence une corrélation positive entre l'incidence du diabète de type 2 et l'augmentation du niveau des marqueurs et des médiateurs de l'inflammation (Pickup 2004).

III.1. 2. 1. Le TNF α

Le TNF α , cytokine pro-inflammatoire principalement sécrétée par les monocytes et les macrophages, exerce de nombreux effets biologiques sur le métabolisme lipidique, la coagulation ou encore la fonction endothéliale. L'activation du récepteur du TNF α entraîne la stimulation de plusieurs voies de signalisation comme celle de NF κ B via Ikk β , ou encore celles des MAP kinases JNK et ERK. L'activation de ces kinases en réponse au TNF α active la phosphorylation de IRS1 (Fève Bruno, Jean-Philippe Bastard, 2007) (Figure 13).

Des expériences réalisées *in vitro* ont démontré qu'en activant Ikk β , la stimulation par le TNF α conduit à la phosphorylation de résidus serine de IRS1, ce qui atténue sa capacité à transmettre les événements cellulaires médiés par l'insuline (Hotamisligil et al., 1996).



Les souris déficientes en TNF α ou pour le gène codant son récepteur TNFR1 (*Tnfr1*) ne développent pas de résistance à l'insuline lorsqu'elles sont confrontées à une alimentation riche en matières grasses ou à l'obésité (**Uysal et al. 1997**).

Le TNF α peut aussi affecter la signalisation de l'insuline indépendamment de IRS1. Ainsi, le traitement par TNF α d'adipocytes 3T3-L1 en culture réduit l'expression des gènes du récepteur de l'insuline, de IRS1 et de Glut4, et diminue l'absorption du glucose en réponse à l'insuline (**Stephens et al., 1997**).

III. 1. 2. 2. L'interleukine-6

L'interleukine-6 est une cytokine produite par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes), et également par la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux composé notamment par les macrophages. Il est maintenant bien établi que la quantité d'IL-6 produite par le tissu adipeux, surtout viscéral, est augmentée en cas d'obésité (**Bastard J P. et al., 2002**).

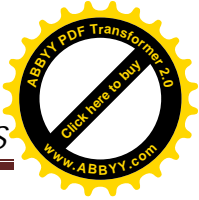
Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications.

La voie de signalisation de l'IL-6 fait intervenir l'activation des Janus Kinases (JAK), entraînant la phosphorylation des facteurs de transcription STATs (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) pour modifier l'expression de gènes cibles (**Ihle et al., 1995**).

Il existe des interactions entre les voies de signalisation des cytokines et celles de l'insuline qui conduisent en général à une diminution de la signalisation de l'insuline en présence de cytokines (**Feve B., Bsatard J.P., Vidal H., 2006**).

Les mécanismes en cause pourraient faire intervenir l'activation de tyrosine phosphatases et l'interaction des SOCS (*Suppressor Of Cytokine Signalling*) avec le récepteur de l'insuline (**Senn et al., 2002**).

En effet, des études ont mis en évidence qu'un taux élevé d'IL-6 inhibe la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes en diminuant la phosphorylation des tyrosine de IRS-1 et l'association de IRS-1 à la sous unité p85 de la Pi3-Kinase. Cet effet négatif de l'IL-6 sur la voie de signalisation du récepteur à l'insuline serait médié par l'activation de SOCS-3 (**Senn et al., 2003**).



III. 1. 2. 3. L'interleukine-1 β :

L'interleukine-1 β est l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures produites par les monocytes et les macrophages. IL-1 β exerce sa fonction biologique en se fixant au récepteur IL-1 de type 1, provoquant alors l'activation de la voie de signalisation IKK/NF- κ B et des trois types de MAP kinases, ERK, JNK et p38MAPK (**Lacquemant Corinne, 2003**).

De récentes études suggèrent que l'IL-1 β pourrait être impliquée dans la résistance à l'insuline (**Fève B et Jean-Bastard J. P., 2007**).

En effet, dans une étude cas/contrôle, les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1 β détectables et d'IL-6 élevés présentaient un risque accru de développer un diabète de type 2 par comparaison aux individus avec un taux d'IL-1 β non détectable (**Spranger et al., 2003**).

De plus, l'expression de l'IL-1 β et de son récepteur est augmentée dans le tissu adipeux viscéral de patients obèses (**Juge-Aubry et al., 2004**).

En effet, une étude récente met en évidence que l'IL-1 β diminue le transport de glucose induit par l'insuline dans les adipocytes, principalement en inhibant l'expression d'IRS-1 via la réduction de la quantité d'ARNm d'IRS-1. Cette inhibition est dépendante de la voie d'activation des ERK (**Lacquemant Corinne, 2003**).

Ainsi, l'IL1- β , sécrétée par les macrophages présents dans le tissu adipeux, peut agir en synergie avec le TNF α et l'IL-6 pour altérer le métabolisme des adipocytes, ce qui est un facteur important dans le développement de la résistance à l'insuline (**Jager et al., 2007**).

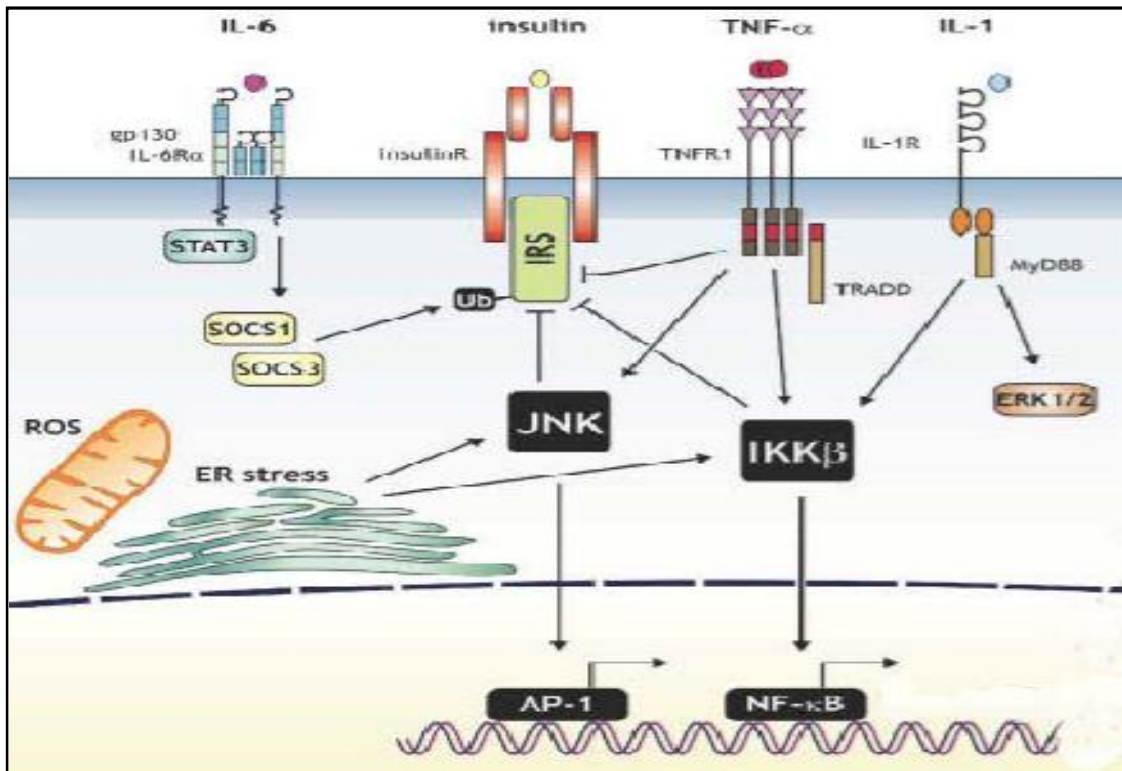


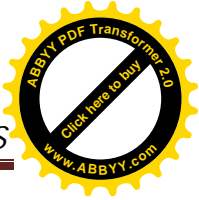
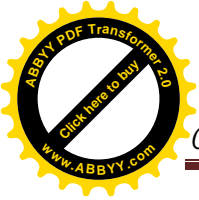
Figure 13. Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline. (Tilg et Moschen A. R., 2008).

III.2. Inflammation des îlots de Langerhans dans le diabète de type 2

Le Début du diabète de type 2 survient lorsque les cellules β pancréatiques ne parviennent pas à s'adapter à la demande accrue à l'insuline provoquée par la résistance à l'insuline (Ktorza A., 2007).

Des études récentes ont découvert un processus inflammatoire dans les îlots de patients atteints de diabète de type 2 caractérisé par la présence de cytokines, les cellules immunitaires, l'apoptose des cellules β -, des dépôts amyloïdes, et la fibrose. Cette insulite est due à une activation pathologique du système immunitaire inné par le stress métabolique et régie par la signalisation de l'IL-1 (Marc Y. Donath et al., 2009).

Cette insulite contribue à la diminution de la masse β -cellulaire et la sécrétion d'insuline avec facultés affaiblies chez les patients diabétiques de type 2. (Marc Y. Donath et al., 2009).



III. 3. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'altération de l'insulinosécrétion

Le pancréas endocrine a une remarquable capacité à s'adapter aux conditions de la demande accrue à l'insuline que l'on rencontre dans l'obésité et le diabète de type 2, en augmentant sa masse fonctionnelle (**Ktorza A., (2007).**

Cela peut être déclenché par l'hyperglycémie qui provoquerait la production de faibles concentrations de l'IL-1 β par les cellules β , suivie par une régulation positive Fas (**Maedler K et al., 2006).**

En effet, NF-kB a été signalé à avoir des effets bénéfiques sur la sécrétion de l'insuline et la prolifération des cellules β (**EB Hammar et al., 2005 ; Norlin S et al., 2005).**

Si cette réponse devient excessive en raison d'une exposition prolongée ou répétée à des éléments nutritifs, ce processus d'adaptation au départ peut devenir nocif (**Ktorza A., (2007).**

En outre, IL-1 β induit une libération accrue de chimiokines, ce qui conduit au recrutement des macrophages (**M-Schnetzler Boni et al., 2008).** Ceux-ci produisent ensuite une grande quantité d'IL-1 β et d'autres facteurs cytotoxiques, qui va ensuite nuire au fonctionnement de la cellule β . Il est important de noter que ces mécanismes peuvent être responsables de la diminution et de l'altération des fonctions β -cellulaires (**Weksler-Zangen S et al., 2008).**

D'autre part, il a été constaté que dans les îlots pancréatiques de patients diabétiques de type 2, l'expression de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 est réduite, et que de fortes concentrations de glucose induisent la production d'IL-1 β dans les cellules humaines, conduisant à une diminution de la sécrétion d'insuline, de la prolifération de ces cellules et à une apoptose (**Maedler K et al., 2006).**

Une étude concernant des patients diabétiques de type 2 recevant ou non 100 mg d'anakinra (un recombinant humain de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1) en sous-cutané une fois par jour pendant 13 semaines, met en évidence que le blocage de l'IL-1 β par l'anakinra améliore la glycémie ainsi que la fonction sécrétrice des cellules β , tout en réduisant les taux de marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et la CRP (**Larsen et al., 2007).**

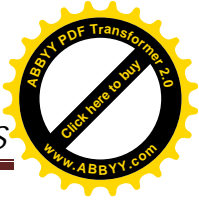


ETUDE EXPERIMENTALE



CHAPITRE IV

MATÉRIELS ET MÉTHODES



IV. 1. But

Notre travail vise à mettre en évidence la variation des paramètres morphométriques, physiologique et biochimiques, chez les diabétiques de type 2 et de mettre le point sur la contribution de l'inflammation dans la physiopathologie du DNID via la mesure du paramètre inflammatoire, la protéine C réactive CRP.

Cette étude pratique a été réalisée au sein du laboratoire privé d'analyses médicales de SAADELOUD, BATNA.

IV. 2. Echantillons

Ce travail pratique a été porté sur une population de 25 sujets diabétiques de type2 d'âge compris entre 40 et 70 ans, comparés à des sujets témoins de la même tranche d'âge, indemnes de toute pathologie entraînant la perturbation des paramètres à étudier.

IV. 3. Fiche de renseignement

Une fiche de renseignement a été établie pour chacun des patients et témoins, afin de déceler les facteurs de risque du diabète, dans les deux populations, à savoir l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'IMC, le tour de taille, le tour de hanche, le rapport tour de taille/tour de hanche ou rapport taille/hanche (RTH), une notion de pathologie cardiovasculaire, La tension artérielle et les antécédents familiaux de maladie diabétique et cardiovasculaires.

IV. 4. Les prélèvements

Les prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la veine du pli du coude chez des sujets à jeun depuis au moins 12 heures, à l'aide d'un matériel stérile.

Pour chaque sujet, le sang a été recueilli dans trois tubes:

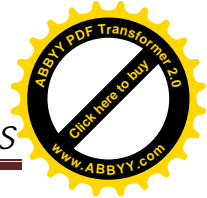
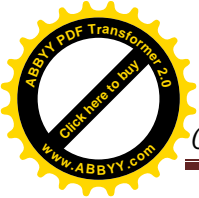
- Un tube sec sans anticoagulant, pour le dosage du bilan lipidique et la CRP
- Un tube hépariné, pour le dosage de la glycémie
- un tube EDTA pour le dosage de l'hémoglobine glyquée

IV. 5. Exploration des paramètres biochimiques

IV. 5.1. Exploration glycémique

IV. 5.1.1. La glycémie

Le glucose est le principal sucre contenu dans le sang périphérique. L'oxydation du glucose constitue la source principale d'énergie des cellules de l'organisme. Le glucose



d'origine alimentaire est converti soit en glycogène pour être stocké dans le foie, soit en acide gras pour être stocké dans les tissus adipeux.

➤ **Principe du dosage**

La méthode de référence enzymatique à l'hexokinase (**Stacks DB. in Tietz NW et al., 2006**).

Ce test est réalisé sur l'automate de biochimie (**COBAS : INTEGRA 400/800 Roche**) (**Figure 14**).

Le principe du test repose sur la phosphorylation du glucose en glucose -6- phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, le glucose -6- phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose -6- phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH :



La concentration de NADPH formée est directement proportionnelle à la concentration du glucose de l'échantillon. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

• **Réactifs: R1 et R2**

Composants	Concentrations		
	R1	R2	Test
TRIS	100	-	74 mmol/L
ATP	1,7	-	1,3 mmol/L
Mg ²⁺	4	4	3;5 mmol/L
NADP	1	-	0,7 mmol/L
HEPS	-	30	4,5 mmol/L
HK(de levure)	-	>130	>1,2 kU/L
G6PDH(microbienne)	-	>250	>2,2 kU/L
pH	7,8	7,0	7,8

2 μ L du plasma d'un échantillon dilués dans 20 μ L d'H₂O son rajoutés à 150 μ L de R1 et 30 μ L de R2.



Figure 14. Automate COBAS : INTEGRA 400/800 Roche.

- **Valeurs de référence: 0,7 – 1,1 g/l**

IV. 5.1.2. Hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée est le produit de la synthèse, réalisée dans les érythrocytes, entre l'hémoglobine A (au niveau des chaînes b) et le glucose (**Stacks DB. in : Tietz NW., 2006**).

Le terme de glycation non enzymatique désigne les modifications post-traductionnelles tardives, provoquées par la fixation d'oses simples ou de leurs dérivés sur les groupements aminés des protéines (**Ulrich, P. and A. Cerami, 2001**).

Cette réaction générale est spontanée, irréversible et cumulative. Procédant en plusieurs étapes, la glycation génère, dans ses phases précoces, la formation d'une liaison aldimine instable (base de Schiff), capable de subir un réarrangement moléculaire dit réarrangement d'Amadori (**Hodge JE. In: Gillery P., 2006**) conduisant à la formation d'une

liaison cétoamine stable. Les produits formés sont appelés produits d'Amadori (dans le cas des aldoses).

La proportion d'hémoglobine glyquée par rapport à l'hémoglobine totale est la mémoire biologique de l'environnement en glucose des hématies (Janssens G., 2006).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est complémentaire à la détermination de la glycémie en cas de diabète sucré. En effet, si la glycémie donne une image ponctuelle du métabolisme glucidique, l'hémoglobine glyquée, par contre, apporte une information intégrée des variations de la glycémie au cours des 4 à 8 semaines précédant le prélèvement (Janssens G., 2006).

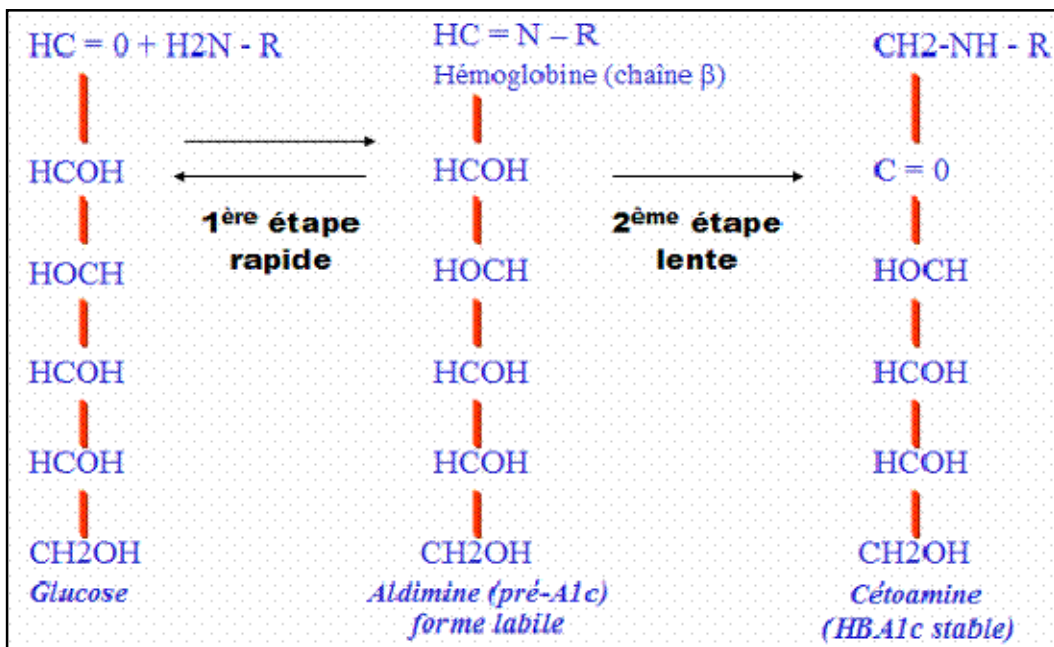
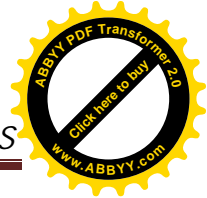
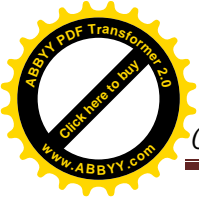


Figure 15. Mécanisme de glycation de l'hémoglobine (Gillery P., 2006)

Le dosage de l'HbA1c est un élément plus pertinent dans la surveillance de l'équilibre glycémique chez le diabétique (Gillery P., 2006).

IL a été proposé d'utiliser la concentration en HbA1c pour calculer une concentration moyenne en glucose (CMG) à l'aide de cette formule:

$$\text{CMG (mmol/l)} = 1,84 \times \text{HbA1c (IFCC)}$$



Cette formule a l'avantage de lier directement la mesure d'HbA1c à une concentration du glucose. Cela facilite l'interprétation du résultat par le patient et augmente la perception des petites variations (Gillery P., 2000).

Tableau 01. Corrélation entre les glycémies moyennes et l'HbA1c (Gillery P., 2000).

HbA1c (%)	Glycémie plasmatique moyenne (g/L)	Glycémie plasmatique moyenne (mmol/L)
6	1,35	7,5
7	1,70	9,5
8	2,05	11,5
9	2,40	13,5
10	2,75	15,5
11	3,10	17,5
12	3,45	19,5

L'analyseur HLC-723G7 est un automate qui permet le dosage de l'HbA1c (%) dans le sang.

L'analyse est basée sur chromatographie liquide haute performance (HPLC) utilisant une colonne à échange d'ions non poreuse (gel + polymère).

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

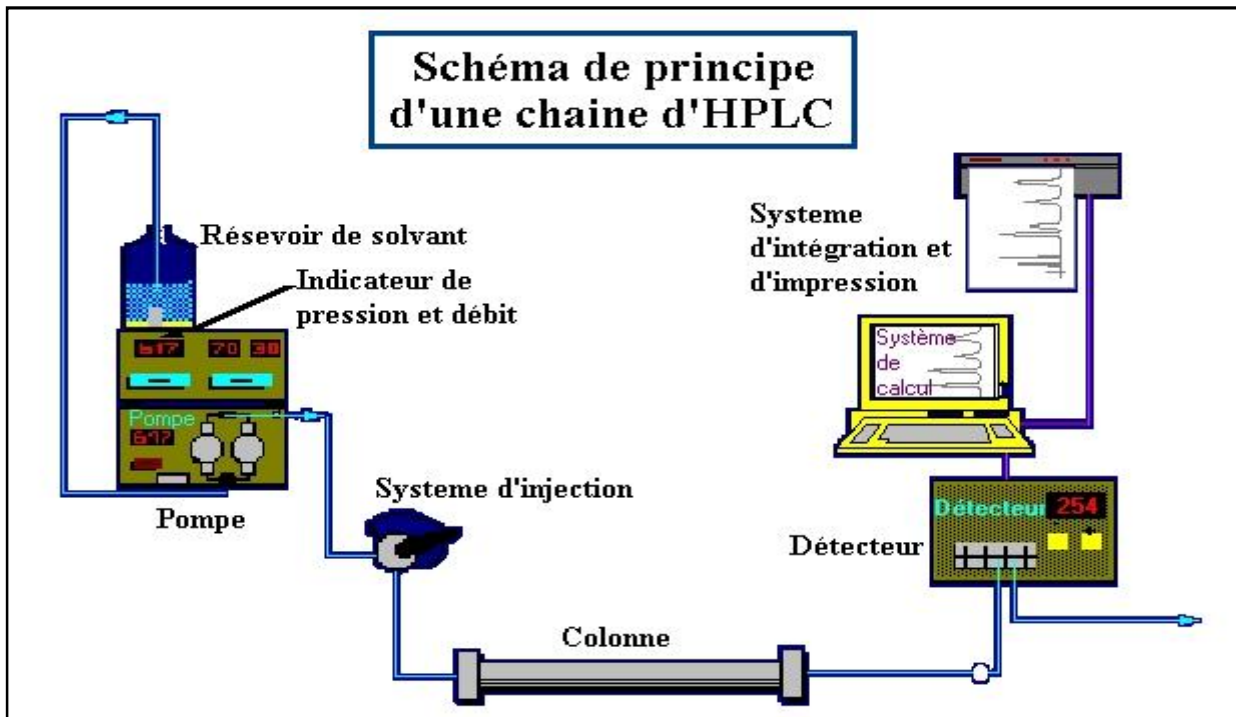
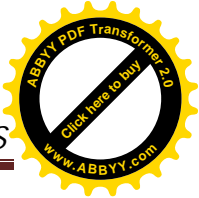
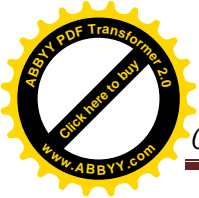


Figure 16. Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC



Figure 17. Automate HLC - 723 G7



L'automate HLC-723G7 utilise une colonne à échange d'ions pour séparer les composants de l'hémoglobine par charge ionique différente. Les différents composants de l'hémoglobine, y compris l'hémoglobine A1c, sont rapidement séparés en 6 fractions et analysés (2.2 min par échantillon). Trois concentrations d'éluant (Eluant HSi No.1, No.2 et No.3) sont utilisées pour la séparation.

Après avoir positionné les tubes munis de leurs bouchons perçables, ceux-ci sont automatiquement dilués et les résultats sont dosés et reportés à l'impression.

Approximativement 3µl de sang total est aspiré par une aiguille et est dilué grâce à la solution de lavage dans le puits de dilution. Ensuite, l'échantillon dilué est aspiré, injecté, puis délivré à la colonne.

Les composants de l'hémoglobine, séparés dans la colonne, sont dirigés dans le détecteur de façon continue. La détection se fait par spectrométrie bi-chromatique à 415 et 510 nm.

Lorsque l'analyse est terminée, les résultats pour les différentes fractions de l'hémoglobine sont envoyés à l'imprimante en pourcentage avec le chromatogramme.

- **Valeurs de référence: 4 - 6,3%**

IV. 5. 2. Exploration lipidique

IV. 5.2.1. Triglycérides

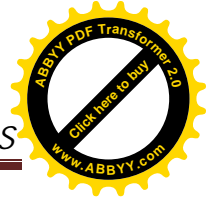
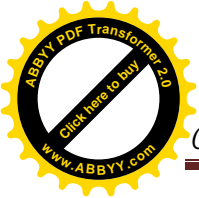
Les triglycérides sont des esters du glycérol et de trois acides gras à longue chaîne. Ils proviennent en partie des aliments et sont en partie synthétisés dans le foie.

- **Principe du dosage**

C'est un test enzymatique-colorimétrique. Ce test est réalisé sur l'automate de biochimie (COBAS : INTEGRA 400/800 Roche).

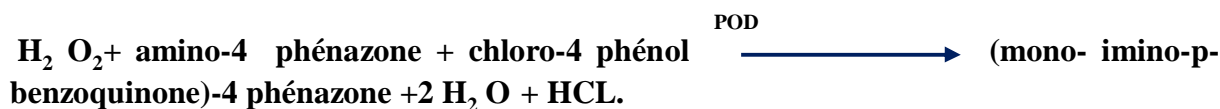
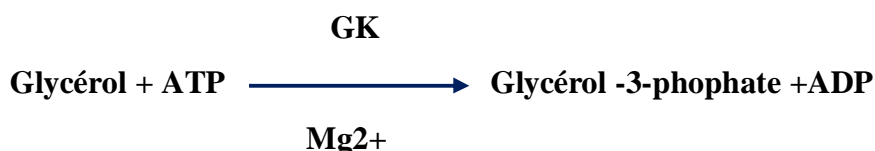
La méthode de dosage décrite ci-après repose sur les travaux de Wahlefeld (**Wahlefeld AW, Bergmeyer HU, (1974)** qui fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète en glycérol et acides gras par l'enzyme LPL (Lipoprotéineslipase).

Dans la première réaction, ce glycérol entre en réaction avec glycérol kinase (GK) et donne glycérol-3-phosphate.



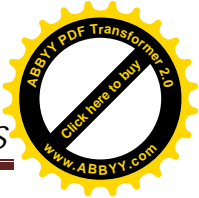
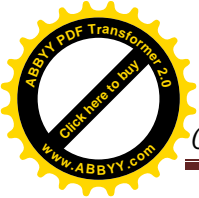
Dans la deuxième réaction, ce composé résultant est ensuite oxydé en Dihydroxyacétone –phosphate avec formation de l’eau oxygénée ; en présence de glycérol peroxydase (GPO).

L’eau oxygénée (H₂O₂) formée réagit avec l’ amino -4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d’un dérivé coloré rouge (méthode en point final). L’intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides de l’échantillon et est mesurée par photométrie.



Réactifs: R

Composants	Concentrations		
	R	Test	
PIPES	50	40	mmol/L
LPL (microbienne)	≥ 83	≥ 66	≥ 4kU/L
GK 5microbienne)	≥ 3	≥ 2,4	≥ 0,14kU/L
GPO 5microbienne)	≥41	≥ 33	≥ 2kU/L
POD (de raifort)	≥1,6	≥ 1,3	≥ 0,08kU/L
ATP	1,4	1,1	mmol/L
Mg ²⁺	40	32	mmol/L
Amino-4-phénazone	0,13	0,1	mmol/L
Chloro-4-phénol	4,7	3,8	mmol/L
Cholate de sodium	0,2	0,16	mmol/L
pH	6,8	6,8	



2µL du sérum dilué dans 28µL d' H2O sont rajoutés à 120µL de R

- Valeurs de référence: 0,5 – 1,7 g/l

IV. 5. 2. 2. HDL Cholestérol

Les HDL sont des lipoprotéines de haute densité. Elles ramènent le cholestérol excédentaire des tissus périphériques vers le foie où il est transformé en acides biliaires qui seront excrétés par voie biliaire dans l'intestin (Linsel-Nitschke P. et al., 2005).

- **Principe du dosage**

Cette analyse permet le dosage de la fraction du cholestérol lié aux HDL(High density lipoprotéin). La valeur du cholestérol HDL peut être exprimée par rapport au cholestérol total (Janssens G., 2006).

Le Principe du dosage repose sur Le test colorimétrique enzymatique en phase homogène, en présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran (Matsuzaki Y. et al., 1996).

Il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylmicrons; ces complexes sont résistants vis à vis d'enzymes modifiées par du polyéthylèneglycol PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol – estérase et de cholestérol-oxydase modifiée par du PEG (environ 40 des groupes aminés de ces enzymes sont couplées à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras.

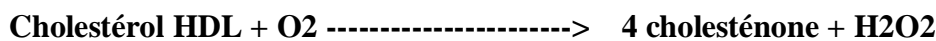
Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG le cholestérol est transformé en présence d'oxygène en 4-cholesténone avec formation d'H2O2.

Cholestérol-estérase

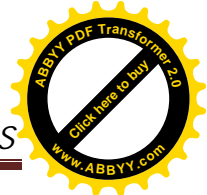
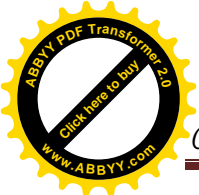


Modifiée par PEG

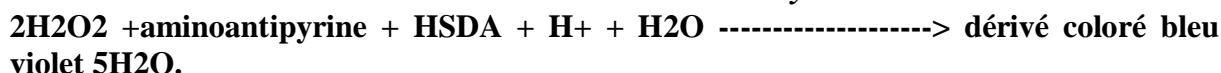
Cholestérol-oxydase



Modifiée par PEG



Peroxydase



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en HDL cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.(**Matsuzaki Y. et al., 1996**)

• **Réactifs: R**

Composants	Concentrations			
	R1	R2	Test	
HEPES	10,07	10,07	9,61	mmol/L
CHES	96,95	-	69,40	mmol/L
Sulfate de dextran	1,5	-	1,07	g/L
Nitrate de Magnésium . 6H ₂ O	11,7	-	8,4	mmol/L
HSDA	0,96	-	0,69	mmol/L
AOD(recombinante)	50	-	36	µkat/L
POD (de Raifort)	16,7	333	91	µkat/L
CE (microbienne)	-	3,33	0,8	µkat/L
CHOD (microbienne)	-	127	30	µkat/L
Amino-4 phénazone	-	2,46	0,59	µkat/L
pH	7,4	7		

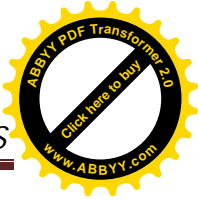
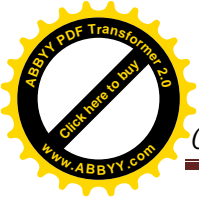
HEPES: acide ((hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino-1) -2 éthanesulfonique

HSDA: Sodium N(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline

CHES: acide 2-(N-cyclohexylamino)-éthanesulfonique

2,5µL de sérum dilué dans 7 µL d'H₂O sont rajoutés à 150 µ L R1 et 50 µ L R2.

• **Valeurs de référence: 0,35 – 1,0 g/l.**



IV. 5. 2.3. LDL-Cholestérol

Le rôle des particules de LDL est de transporter le cholestérol du foie vers tous les tissus périphériques. Les cellules captent le cholestérol des LDL par des récepteurs membranaires au LDL.

Grâce à ces récepteurs LDL, le cholestérol entre dans les cellules où, de libre, il sera stabilisé par une estérification. S'ajoutant au cholestérol alimentaire, du cholestérol endogène est synthétisé par le foie grâce à une enzyme clé, l'HMG-CoA réductase. Le foie distribue alors l'ensemble de ces cholestérols d'origine variée au reste de l'organisme (**Fabrizio Andreelli, Delphine Jacquier, 2006**).

Cette analyse mesure la concentration en cholestérol lié aux LDL (Low density lipoprotéin).

Cette mesure peut être quantitative ou estimée par la formule de Friedewald (**Friedewald W.T et al., 1972**).

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

Cette formule n'est pas applicable que si la valeur des triglycérides dépasse 400 mg/dl (**Friedewald W.T. et al. in Fredenrich A., 2000**).

- **Valeurs de référence: < 115 mg/dl (Recommandations du Belgian Lipid Club, 1998)**

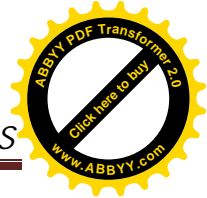
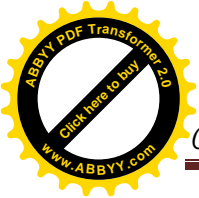
IV. 5. 2. 4. Cholestérol total

Le cholestérol est un élément indispensable au maintien de la structure et de la fonction de la membrane cellulaire. Il est également l'élément de base de la synthèse des hormones stéroïdiennes.

Les sièges principaux de la biosynthèse du cholestérol sont le foie, l'intestin, les surrénales et les gonades. Le cholestérol circulant est catabolisé au niveau hépatique par conversion en sels biliaires et stéroïdes neutres éliminés avec la bile (**Janssens G., 2006**).

- **Principe du dosage**

C'est un test enzymatique-colorimétrique (CHOD- POD). Ce test est réalisé sur l'automate de biochimie (**COBAS: INTEGRA 400/800 ROCHE**).

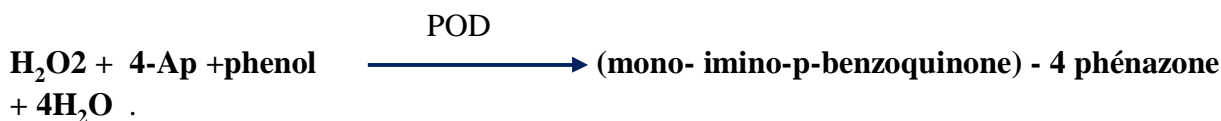


Le principe du test repose sur la libération du cholestérol et ses esters des lipoprotéines par des détergents. La concentration en cholestérol est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol estérase et de cholestérol-oxydase.

- L'estérase de cholestérol (CHE) hydrolyse les esters du cholestérol et donne le cholestérol et acides gras selon l'équation suivante :

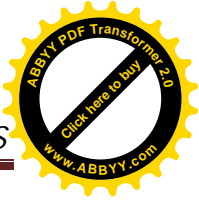


- Le cholestérol se transforme en cholesténone par l'oxydation enzymatique à l'aide du cholestérol oxydase (CHOD) avec formation d'eau oxygénée
- Dans la dernière réaction, en présence de la peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée réagit avec 4- aminophénozone (AP) et le phénol, un composé coloré rouge se formera.
- L'intensité du dérivé coloré rouge, proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon est mesurée par photométrie :



• Réactif: R

Composants	Concentration	
Tampon PIPES	225	mmol/L
Mg ²⁺	10	mmol/L
Cholate de sodium	0,6	mmol/L
Amino-4 phénazone	>0,45	mmol/L
Phénol	125	mmol/L
Ether d'alcool gras de polyéthylène	3 %	
CE (de pseudomonas)	1,5	kU/L
CHOD (<i>d'E. coli</i>)	0,45	kU/L
POD (de Raifort)	0,75	kU/L
pH	6,8	



A 2 μ L de sérum dilué dans 23 μ L d' H₂O, on rajoute 47 μ L du R, dilué dans 70 μ L d' H₂O.

IV.5.3. La protéine C réactive: CRP

Aucun paramètre biologique n'est spécifique de l'inflammation. Ce ne sont que des témoins du processus. Il faudrait un marqueur qui puisse évaluer la présence d'un processus inflammatoire et son évolution (**Baudy Charlotte, 2008**).

Le marqueur idéal devrait avoir une cinétique rapide d'évolution, une dépendance exclusive de la réaction inflammatoire, être indépendant de l'étiologie clinique de l'inflammation, avoir un dosage précis, rapide, facile, standardisable et peu cher, et avoir une augmentation significative au cours d'une réaction modérée proportionnelle au degré d'inflammation. Mais ce marqueur idéal n'existe pas. Celui qui s'en rapproche le plus est la CRP, la protéine C-réactive (**BEAU V. in Baudy Charlotte, 2008**).

La protéine C- réactive (ou CRP) est la protéine classique des la phase aigue de l'inflammation. Elle est synthétisée au niveau de l'hépatocyte, existe à l'état de traces chez l'individu sain. Elle possède un temps de demi-vie court (8 - 12 heures) (**G. Janssens, 2006**).

Chez les sujets sains, la concentration de la CRP est inférieure à 5mg/l (**Bowman BH., 1993**). La persistance de concentrations élevées de CRP dans le sérum est habituellement un signe de mauvais pronostic. La CRP est un outil idéal pour le suivi clinique (**Pepy MB., 1983**).

- **Principe du dosage**

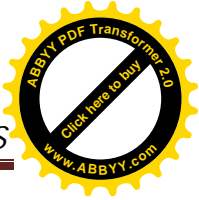
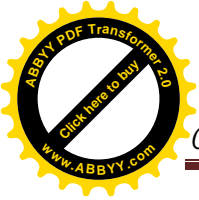
C'est un test immunoturbidimétrique sur particules de latex. Ce test est réalisé sur l'automate de biochimie (**COBAS: INTEGRA 400/800 Roche**).

Le principe du test repose sur l'agglutination de CRP humaine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP.

Les amas de particules sont déterminés par turbidimétrie à 552 nm (**Price CP., 1987**).

- **Réactifs: R**

R1: Tampon TRIS contenant de la séralbumine bovine et des immunoglobulines de souris, conservateur (liquide).



R2: Particules de latex recouvertes d'anticorps de souris anti-CRP, dans un tampon glycine, conservateur (liquide).

2,5 μ L sérum dilué dans 30 μ L d'H₂O sont ajoutés à 82 μ L R1 dilué dans 48 μ L d'H₂O et 28 μ L R2 dilué dans 14 μ L d'H₂O.

- **Valeurs de référence: 0 - 5 mg/l**

L'analyseur COBAS INTEGRA 400/800 calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

IV. 6. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm sem. Pour comparer les moyennes des échantillons, nous avons utilisé le test "t" de student.

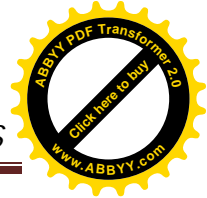
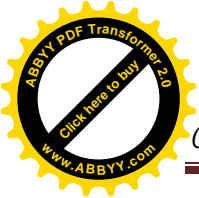
L'effectif "N" (nombre des sujets) est $<$ à 30, les calculs ont été effectués à l'aide d'un logiciel Graph Pad Prism 5,00.

L'étude des corrélations entre les différents paramètres biologiques dosés (calcul des coefficients de corrélations) a été effectuée à l'aide du même logiciel Graph Pad Prism 5,00.



CHAPITRE V

RESULTATS ET DISCUSSIONS



V. 1. Répartition des patients diabétiques et des témoins selon le sexe et l'âge

V. 1.1. Répartition selon le sexe

Tableau 02. Répartition selon le sexe des patients diabétiques et des témoins

Diabétiques			Témoins		
Sexe	Nombre	Fréquence%	Sexe	Nombre	Fréquence%
Hommes	7	28	Hommes	11	44
Femmes	18	72	Femmes	14	56
Total	25	100	Total	25	100

L'âge moyen des diabétiques est de $54,88 \pm 1,86$ alors que celui des témoins est de $52,84 \pm 1,61$, sans différence significative ($p=0,1184$).

L'age moyen des deux groupes de notre étude est comparable.

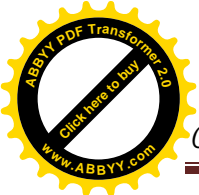
V.1. 2. Répartition par tranches d'âge des patients diabétiques

Tableau 03. Répartition par tranche d'âge des patients diabétiques de type2.

Age			Sexe			
Tranche d'âge	Nombre (H et F)	Fréquence %	Homme (H)		Femme (F)	
			Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence
40 - 50	4	16	3	12	1	4
50 - 60	11	44	1	4	10	40
60 - 70	10	40	4	16	6	24
Total	25	100	8	32	17	68

D'après nos résultats, la fréquence des diabétiques est plus élevée entre 50 et 70 ans, (84 %), avec un taux de 64 % de femmes et 20 % d'hommes. Dans cette tranche d'âge, 75 % des patientes sont en ménopause.

Parmi les raisons évoquées pour expliquer ces discordances entre les hommes et les femmes, l'influence des hormones stéroïdes sexuelles sur la répartition des masses adipeuses, et plus généralement sur la sensibilité à l'insuline, pourrait jouer un rôle déterminant (Gale *et al.*, 2001).



Dans ce contexte, il a été montré que les femmes en période d'activité génitale présentaient une meilleure sensibilité à l'insuline que les hommes d'âge comparable et en bonne santé (**Mittendorfer., 2005**).

De plus, au moment de la ménopause, les femmes connaissent fréquemment une prise de poids et une modification de la répartition de la masse adipeuse, conduisant à l'accumulation de tissu adipeux au niveau abdominal et péri-viscéral (**Eschwege.E., 2005**).

Les conséquences fonctionnelles de cette répartition « androïde » de la masse grasse s'avèrent délétères en termes de sensibilité à l'insuline et de tolérance au glucose (**Branzell J. D. 1999**).

Selon des études exclusivement basées sur des modèles animaux *in vivo*, des approches expérimentales ont permis de démontrer que l'activation de la voie du ER α *in vivo* exerce un effet protecteur dans un modèle de souris soumises à un régime hyperlipidique, et plus précisément : limite le développement du tissu adipeux, préserve la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques et prévient la survenue d'une hyperglycémie à jeun et d'une intolérance au glucose (**Bryzgalova, G. et al., 2006 et Bryzgalova, G. et al., 2008**).

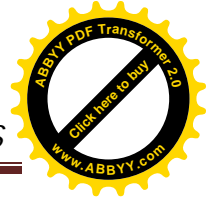
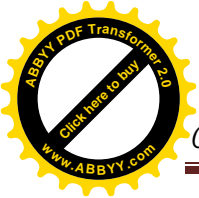
Selon **Gonzalez et al., 2002**, l'amélioration par les œstrogènes de la voie de signalisation de l'insuline au niveau hépatique, semble passer par une régulation positive de l'expression du récepteur de l'insuline.

Muraki et al., 2006, ont rapporté que l'œstradiol, via ER α , améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant la phosphorylation des tyrosines, de IRS-1, sans affecter pour autant ni la phosphorylation du récepteur de l'insuline, ni l'expression de la protéine GLUT4.

D'après **Ordonez et al., 2008**, l'administration d'œstradiol augmente le taux de GLUT4 à la membrane plasmique, ainsi que l'association de la sous-unité p85 α avec IRS-1 et le taux de protéines IRS-1.

Une partie des effets bénéfiques des œstrogènes pourrait s'expliquer par une action protectrice sur les cellules β sécrétrices d'insuline (**Contreras, J. L., 2002**).

D'après **Nadal et al., 2004 et Alonso-Magdalena et al., 2008**, des concentrations physiologiques d'œstradiol sont capables d'augmenter *in vitro* l'expression du gène de l'insuline et donc la sécrétion d'insuline par des cellules β pancréatiques isolées.



L'administration de cette hormone augmente la prolifération des cellules β tout en diminuant leur apoptose, via la régulation positive de l'expression de IRS2, médiateur important dans la croissance et la survie des cellules β (Contreras, J. L., 2002).

Au vue de ces données, il a été attribué aux œstrogènes un effet bénéfique sur la sensibilité et la sécrétion de l'insuline chez les femmes en activité genitale, avant la ménopause.

V. 1. 4. Ancienneté du diabète chez le groupe des diabétiques

Tableau 04.Taux des patients diabétiques selon l'ancienneté du DT2

	1 - 3ans	4 - 6ans	7 - 9ans	10 - 12ans	14ans et+
Nombre	11	6	2	2	4
Pourcentage	44	24	8	8	16

Plus de 60 % de nos patients présentaient un DT2 découvert depuis moins de 6 ans, ceci pour limiter les complications dégénératives, notamment cardiovasculaires.

V. 2. Exploration des paramètres morphométriques

V. 2. 1. Variation du taux de l'IMC chez les diabétiques et les non diabétiques

Tableau 05. Comparaison des moyennes de l'IMC chez les diabétiques et les non diabétiques (p< 0,001 **)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. IMC (Kg/m2)	26,84± 0,7514	24,09 ± 0,2555

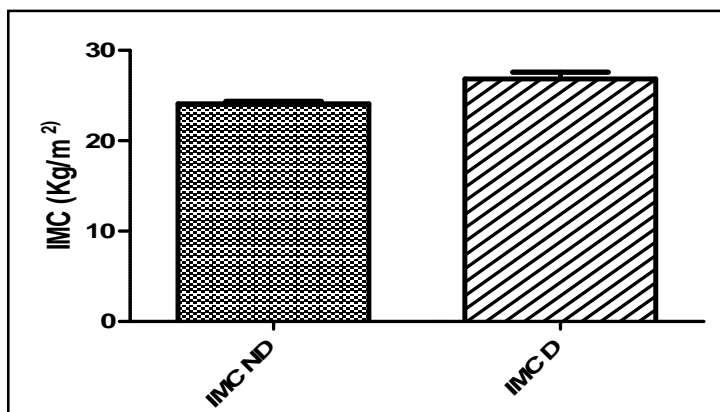


Figure 18. Comparaison des moyennes de l'IMC chez les diabétiques et les non diabétiques.

L'IMC moyen chez les témoins est de $24,09 \pm 0,95$, alors que chez les diabétiques, il est de $26,84 \pm 0,75$, avec une différence très significative entre les deux groupes ($P < 0,0112$).

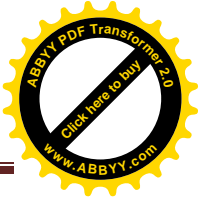
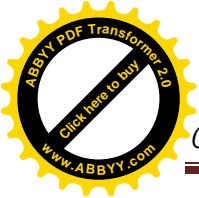
L'IMC se situe dans la zone du surpoids (25 – 30), chez les diabétiques avec un taux de 80%.

L'indice de masse corporelle (IMC ; en anglais, BMI : Body Mass Index) est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. Cet indice se calcule en fonction de la taille et de la masse (**Frédéric Fumeron, 2005**).

Tableau 06. Interprétation des valeurs de l' IMC. Selon la classification de l'OMS

IMC (kg·m-2)	Interprétation
moins de 16,5	dénutrition
16,5 à 18,5	maigreur
18,5 à 25	corpulence normale
25 à 30	surpoids
30 à 35	obésité modérée
35 à 40	obésité sévère
plus de 40	obésité morbide ou massive

= /taille²
2)



L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini cet indice de masse corporelle comme le standard pour évaluer les risques liés au surpoids chez l'adulte. L'IMC permet de déterminer et de classer les différents niveaux d'obésité. Il ne tient pas compte du sexe, de l'âge et de la constitution morphologique (OMS. Diabète, 2002).

Nos résultats rejoignent ceux de **Grundy SM., 2004**, qui a rapporté que 80- 90 % des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids et ceux de **Wang Y. et al., 2005**, qui a rapporté aussi que, 82.5 % des diabètes de type 2 se situent au-dessus de la médiane de l'IMC (24,8).

Harris MI et al., 1998, estiment que l'augmentation de 25 % de la prévalence du diabète ces 20 dernières années aux États-Unis est due à cette explosion du nombre d'obèses.

Selon **Hedley AA et al., 2004**, aux États-Unis, la prévalence de l'obésité a doublé en 20 ans (enquêtes NHANES National Health and Nutrition Examination Survey : enquêtes nationales sur la santé et l'alimentation). En 2000, 33 % des adultes US étaient en surpoids (IMC entre 25 et 30) et 31 % obèses (IMC > 30). Actuellement 59 millions d'adultes américains environ sont obèses.

Selon **National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, 2000**, l'indice de masse corporelle (IMC), le gain de poids et la localisation abdominal de la graisse sont en effet des facteurs de risque majeurs du diabète de type 2. Les deux tiers des adultes diabétiques de type 2 ont un IMC au moins égal à 27.

De plus, le risque du diabète augmente de manière linéaire avec l'IMC : 2 % chez les sujets en surpoids (IMC > 25), 8 % chez les obèses modérés (30-34,9 kg/m²) et 13 % chez les obèses massifs (IMC ≥ 35 kg/m²) (**Harris MI, et al., 1998**).

Selon **Grundy SM, 2004**, une perte ou un gain de poids sont étroitement corrélés à des variations de sensibilité à l'insuline, ce qui constitue un argument fort en faveur d'une relation de cause à effet entre obésité et insulino-résistance.

V. 2. 2. Variations du taux du rapport RTH chez les patients et les témoins

Tableau 07. Comparaison des moyennes du rapport RTH chez les patients et les témoins (P < 0,011 *).

	Diabétiques	Non diabétiques
TT / TH	0,90 ± 0,011	0,77 ± 0,0446

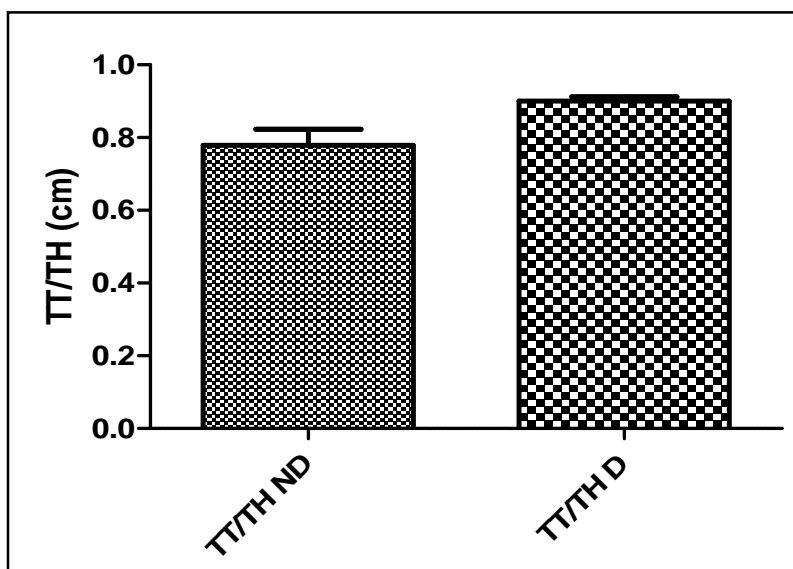


Figure 19. Comparaison des moyennes du rapport RTH chez les diabétiques et les témoins.

Le rapport RTH moyen chez les diabétiques est au delà de 0,85 ($0,90 \pm 0,011$), signant un risque métabolique élevé et une obésité abdominale, alors que chez les témoins, il est à la limite du risque ($0,77 \pm 0,04$), avec une différence statistiquement significative ($P < 0,011$) entre les deux populations.

Le rapport taille hanches (RTH) permet de prendre en compte la répartition de la masse adipeuse en fonction du sexe. Les hommes ont tendance à forcer au niveau de la taille alors que les femmes c'est plutôt sur les hanches. Lorsque cette accumulation du tissu adipeux est trop importante, on parle d'obésité de type androïde pour l'homme et gynoïde pour la femme.

L'obésité androïde est effective pour un rapport supérieur à 1 pour les hommes et 0.85 pour la femme.

Selon **Wang Y. et al., 2005**, Le tour de taille est très fortement corrélé à la corpulence totale, 83.6 % des diabétiques de type2 se situent au-dessus de la médiane du tour de taille (94 cm) et 74.1 % au-dessus de la médiane du rapport (0,94). La corpulence totale et l'obésité abdominale sont donc des facteurs indépendants très importants dans la prédiction du risque du diabète de type 2.

Frédéric Fumeron, 2005, a rapporté que, l'accumulation intra-abdominale de graisse, principalement de graisse viscérale, constitue un facteur prédictif important des détériorations métaboliques diabétogène et athérogène.

En effet, une accumulation excessive de tissu adipeux peut conduire à une résistance à l'insuline, puis à un diabète et favoriser l'apparition de complications cardiovasculaires.

L'insulino résistance est particulièrement corrélée à l'obésité abdominale (localisation « androïde », liée à l'augmentation du tissu gras viscéral (**Carey DG., 1996**).

D'après, **Zierath JR. et al., 1998**, la graisse viscérale est elle-même plus résistante à l'action de l'insuline que la graisse sous-cutanée. Elle est ainsi moins sensible à l'action anti-lipolytique de l'insuline et la production d'acides gras à partir du tissu viscéral est plus prononcée qu'à partir des autres dépôts.

Le tissu adipeux viscéral a un accès direct à la circulation portale ; l'augmentation des acides gras dans la circulation portale est responsable de leurs effets (**Ferré P, 2005**).

V. 2. 3. Variations du taux de la tension artérielle (TA) chez les diabétiques et les témoins

Tableau 08. Comparaison des moyennes de la TAS et de la TAD chez les diabétiques et les témoins (P= 0,689 ns; P=0,074 ns)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. TAS (mm Hg)	12,12± 0,3711	12,32 ± 0,3303
Moy. TAD (mm Hg)	6,9 ± 0,2075	7,56 ± 0,2886

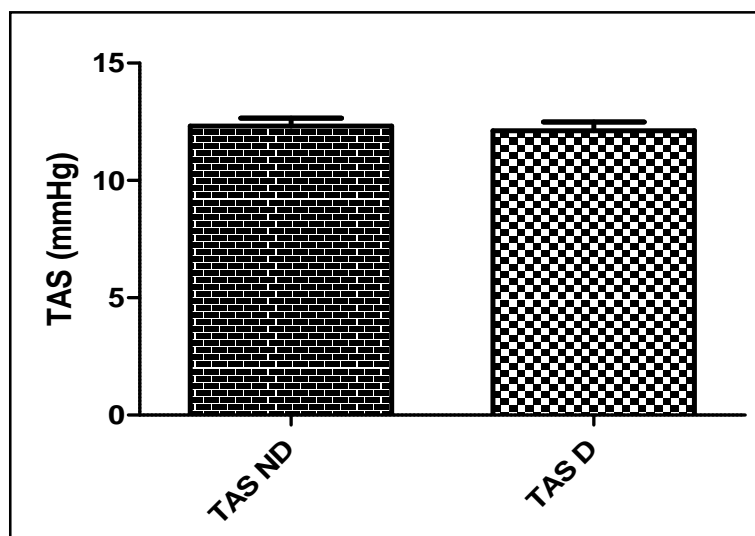


Figure 20. Comparaison des moyennes de la TAS chez les diabétiques et les témoins.

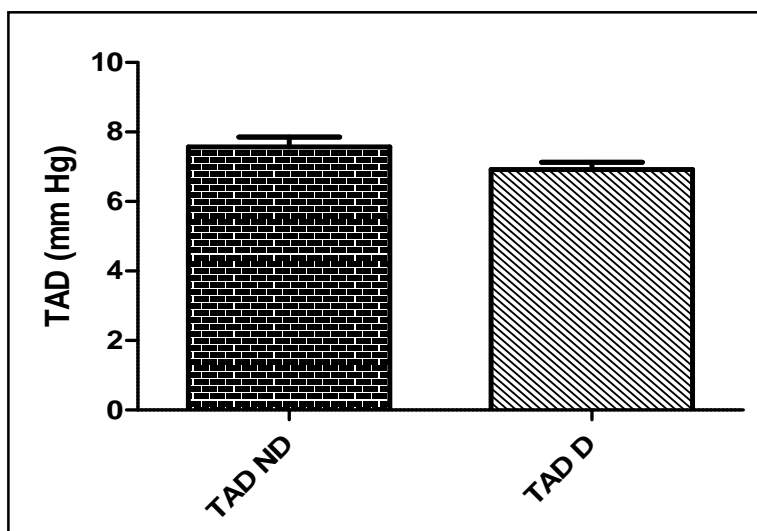


Figure 21. Comparaison des moyennes de la TAD chez les diabétiques et les témoins.

La TAS moyenne est de $12,12 \pm 0,37$ chez les patients, elle est de $12,32 \pm 0,33$ chez les sujets sains, alors que la TAD moyenne est de $6,92 \pm 0,20$ chez les diabétiques, elle est de $7,56 \pm 0,28$ chez les témoins. Il n y a pas de différence significative ($P = 0,074$) entre les deux groupes.

Mais, d'après notre étude, 75% des patients diabétiques étaient hypertendus.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, qui selon **Bilous R. 1999**, l'association diabétique de type 2/HTA est maintenant bien établie et plus de la moitié des diabétiques de type 2 étant hypertendus.

La discordance concernant les chiffres de la TA, peut être expliquée par le traitement antihypertenseur qui a normalisé le profil tensionnel chez ces patients diabétiques.

V. 3. Exploration des paramètres biochimiques

V.3. 1. Variation du taux de la glycémie chez les diabétiques et le groupe contrôle

Tableau 09. Comparaison des moyennes de la glycémie chez les diabétiques et le groupe contrôle ($P < 0,0001$ ***)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. Glycémie (g/l)	1,97 ± 0,1170	0,96 ± 0,0268

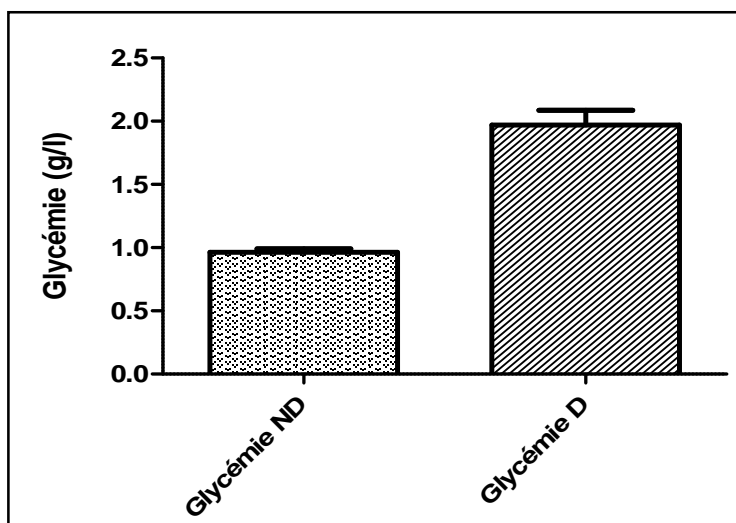


Figure 22. Comparaison des moyennes de la glycémie chez les diabétiques et le groupe contrôle

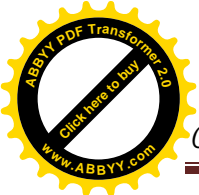
La glycémie moyenne des diabétiques est plus élevée ($1,97 \pm 0,11$) que chez les témoins ($0,96 \pm 0,02$) et la différence est très hautement significative ($p < 0,0001$).

Cette hyperglycémie des patients diabétiques de type 2, est due à l'insulinorésistance des cellules cibles de l'insuline et à une diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans, chez ces patients.

Selon **Bastard J. P. et al., 2002**, l'insulino-résistance pourrait faire intervenir une dysrégulation d'une ou plusieurs protéines impliquées dans les voies de signalisation de l'insuline ou bien dans les voies métaboliques activées par l'hormone. Parmi celles-ci, de nombreux arguments sont en faveur de défauts siégeant au niveau du transport du glucose qui fait intervenir des protéines de transport, les GLUT (glucose transporters) assurant la diffusion facilitée du glucose.

L'élévation de la glycémie induit la production des ERO, ceux-ci jouent un rôle clé dans l'insulinorésistance et le dysfonctionnement des cellules β -pancréatiques (**Bloch-Damti A, Bashan N., 2005**).

l'efficacité de certains antioxydants comme l'acide lipoïque, la vitamine E, la vitamine C et le glutathion à améliorer la sensibilité à l'insuline, a été évaluée **par Evans et Goldfine, 2000**, sur des modèles expérimentaux et dans des essais cliniques chez des individus insulino-résistants et/ou chez des patients de type 2.



D'après **Koyama M et al., 1998**, le concept de glucotoxicité peut s'étendre à la modulation de la masse des cellules β du pancréas, chez l'adulte et que l'hyperglycémie chronique représente un des éléments déterminants de la réduction de la masse des cellules β fonctionnelles chez le diabétique de type 2.

Les arguments possédés actuellement proviennent tous de l'expérimentation animale.

Bernard C., Alain Ktorza, 2000, ont constatés que chez des rat GK nourris avec une alimentation hyperglucidique pendant 6 semaines, l'hyperglycémie et l'intolérance au glucose se sont aggravées. Cette détérioration supplémentaire de l'équilibre glycémique s'accompagne d'une réduction de 50 % de masse des cellules β par rapport aux rats GK recevant un régime normal. Cette diminution est liée essentiellement à une stimulation de l'apoptose des cellules β , alors que leur capacité proliférative reste intacte.

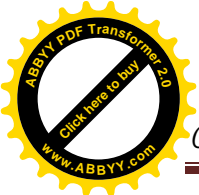
Le glucose exerce un effet protecteur contre l'apoptose même à forte concentration chez le rat Wistar non diabétique, l'excès de glucose ne suffit pas à perturber de manière significative l'équilibre qui régit la masse des cellules B, s'il n'existe pas une prédisposition génétique au diabète (**Bernard C., Alain Ktorza, 2000**).

Selon **Dubois et al., 2007 et Kim et al., 2005**, l'incubation chronique des cellules β en présence de concentrations élevées de glucose mène à la diminution de l'expression de plusieurs gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de sécrétion d'insuline tels que, la glucokinase ou encore les CCVD.

L'expression du gène de l'insuline elle-même est également diminuée par l'hyperglycémie chronique.

IL a été démontré par **Federici et al., 2001**, que l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines pro-apoptotiques telles que Bad, Bid et Bik était augmentée dans les îlots pancréatiques cultivés en condition de glucotoxicité.

De nombreuses études destinées à mieux comprendre les effets de la glucotoxicité sur les cellules β des îlots pancréatiques ont été menées par **Poitout and Robertson 2008**. Ces études démontrent notamment que l'exposition prolongée de lignées de cellules β , telles que les INS-1, les HIT-T15 ou les β TC6 à des concentrations élevées de glucose diminue très fortement leur capacité à sécréter l'insuline en réponse au glucose.



Ainsi, il a été proposé par **Poitout and Robertson, 2008**, que l'effet toxique du glucose soit le résultat de changements des taux d'expression de protéines clés nécessaires au bon fonctionnement et à la survie des cellules β -pancréatiques.

Des études menées par **Costes et al., 2009**, ont mis en évidence l'induction de l'apoptose par le glucose dans les cellules β -pancréatiques. Pour expliquer cette observation, des mécanismes ont été proposés par ces auteurs:

CREB, un facteur de transcription impliqué dans l'expression des gènes, semble jouer un rôle important dans l'induction de l'apoptose par le glucose dans les cellules β -pancréatiques. En effet, la protéine CREB est un régulateur de l'expression de plusieurs facteurs protéiques impliqués dans les mécanismes de survie des cellules β , telles que bcl-2 et IRS-2. Dans des cellules INS-1E cultivées en condition de glucotoxicité, l'expression et le niveau de phosphorylation de CREB sont fortement diminués, notamment suite à l'augmentation de la dégradation de cette protéine par le système ubiquitine/protéasome. Ceci est associé à la diminution de l'activité de transcription génique, ainsi qu'à des dysfonctionnements des cellules β et surtout à une augmentation de l'apoptose dans ces cellules.

Une étude menée par **Dubois et al., 2007**, s'est intéressée aux alterations induites par la glucotoxicité sur la prise en charge du calcium et sur les étapes finales de la voie de sécrétion de l'insuline, telle que l'exocytose dans la lignée cellule β INS-1E.

Les cellules cultivées à 20 mM glucose durant 72h, condition de glucotoxicité, présentent des taux intracellulaires de calcium élevés par rapport aux cellules cultivées en condition contrôle (5.5 mM glucose pendant 72h). Cette augmentation de la $[Ca^{2+}]_i$ est dépendante des canaux KATP et implique l'activation à long terme de PKA. En condition de glucotoxicité, une diminution de la sécrétion d'insuline a été mise en évidence, non seulement pour des stimulations courtes au glucose et au KCl mais également pour des stimulations directes au calcium dans des cellules perméabilisées.

Ces données indiquent qu'il existe un défaut dans les étapes finales de l'exocytose.

Pour confirmer cela, l'expression de 30 protéines impliquées dans le trafic vésiculaire et l'exocytose au niveau post-golgien a été mesurée par **Dubois et al., 2007**. Cette expérience a permis de mettre en évidence une diminution de l'expression de nombreuses protéines nécessaires dans l'exocytose Ca^{2+} dépendante en condition de glucotoxicité, telles que

VAMP-2 et la syntaxine-1, ou encore la complexine. La même observation pour VAMP-2 a été faite sur des îlots humains.

Ainsi, cette étude a révélé qu'en plus des altérations métaboliques, la glucotoxicité induit également de profonds changements des voies de signalisation Ca^{2+} -dépendantes et des étapes finales de l'exocytose.

D'après nos resultants, la glycémie est corrélée positivement à l'IMC ($r = 0,8197$), cette relation est statistiquement très hautement significative ($p < 0,0001$ ***).

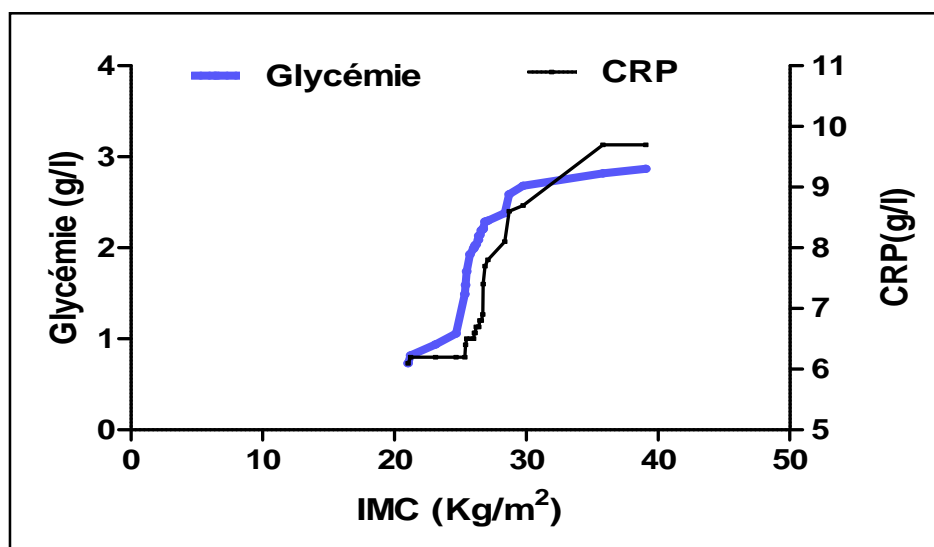


Figure 23. Corrélations entre l' IMC et la glycémie; l' IMC et la CRP

Girard Jean, 2003 a expliqué cette corrélation entre IMC et glycémie par une responsabilité de l'obésité d'un état d'insulino-resistance lié à la surproduction et à la libération d'acides gras non estérifiés (AGNE) par les adipocytes.

Ces AGNE sont responsables de la phosphorylation des IRS en serine – thréonine, empêchant ainsi la mise en place de la cascade transductionnelle du signal insulinique (**Girard Jean, 2003**).

Selon **Magnan C., 2006**, cette insulino-resistance entraîne d'une part, un dysfonctionnement du métabolisme glucidique secondaire à une diminution de la capture du glucose par les cellules normalement insulino-sensibles, à une augmentation de la glycolyse et de la néoglucogenèse hépatique, et d'autre part, un dysfonctionnement du métabolisme lipidique secondaire à l'inhibition de la lipogenèse et à l'augmentation de la lipolyse intracellulaire et de la lipomobilisation.

Ces perturbations métaboliques conduisent à une baisse de l'utilisation intracellulaire du glucose, compensée par une augmentation de l'utilisation des acides gras. S'installent donc une hyperglycémie et une hyperlipidémie chronique qui constituent des facteurs d'aggravation de l'insulino-résistance, l'hyperlipidémie chronique provoquant de plus une hypertrophie et une hyperplasie du tissu adipeux qui entretiennent et aggravent ce phénomène. (Guillausseau P J., Laloi-Michelin M., 2003).

D'après nos resultants, chez les diabétiques, la glycémie est corrélée positivement à la TAS ($r = 0,1638$) et à la TAD ($r = 0,243$) mais statistiquement ces corrélations ne sont pas significatives, ceci trouve son explication dans la stabilisation du statut tensionnel de la plupart des patients diabétiques hypertendus (75%), par le traitement anti hypertenseur.

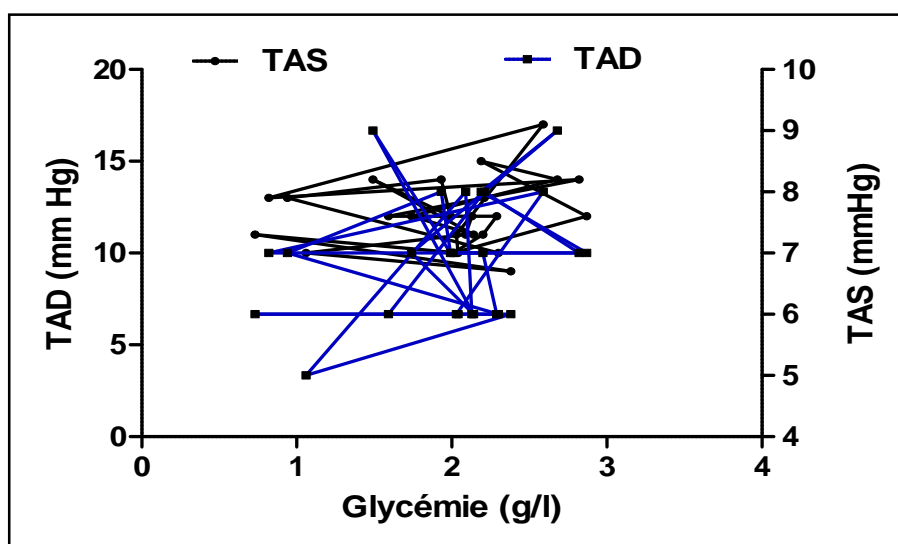
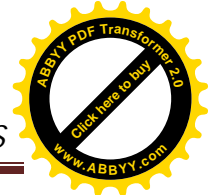
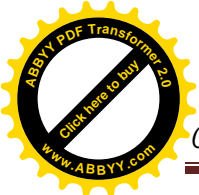


Figure 24. Corrélations entre la glycémie et la TAS; la glycémie et la TAD.

Cette hypertension artérielle de nos patients diabétiques, est due à une altération de la vasomotricité et un remodelage artérielle induits par l'hyperglycémie chronique (Tropeano Anne-Isabelle, Stéphane Laurent, 2005).

L'expérience conduite par Tesfamarian et al., 1990, a mis en évidence le lien entre concentrations élevées de glucose et altérations de la vasodilatation endothélium-dépendante d'anneaux aortiques d'animaux.

Selon Laakso M, et al., 1992, Chez les diabétiques de type 2, l'effet vasodilatateur de l'insuline est significativement réduit, ce qui permet de parler d'une insulino-résistance vasculaire vraisemblablement en relation avec l'endothéliopathie.



D'un point de vue biochimique, **Brownlee MA, et al., 1998**, ont rapporté que l'hyperglycémie chronique peut intervenir dans la dysfonction endothéliale, en provoquant la formation d'AGE (produits de glycation avancée).

Selon **Giardino I, et al., 1998**, les LDL glyquées comme les LDL oxydées interrompent la synthèse du NO et en neutralisent les effets physiologiques vasodilatateurs.

Selon **Wolffenbittel BHR. et al., 1998**, L'altération du collagènes et de l'élastine par glycosylation non enzymatique augmente la rigidité artérielle, celle-ci elle-même facteur de pathologies cardiovasculaires.

Le caractère prédictif de la glycémie sur la mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques pourrait s'expliquer par cet impact vasculaire direct de la glycémie (**Stratton IM. et al., 2000**).

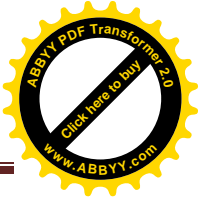
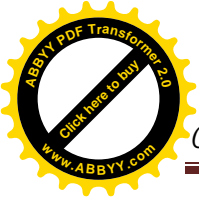
D'après **Cosentino et al., 2002**, il est clairement reconnu que l'hyperglycémie est l'agression déclenchant la pathogenèse des complications du diabète telle que l'hypertension artérielle et représente bien l'agression initiale qui contribue au développement de la dysfonction endothéliale.

Bucala R, et al., 1992, a rapporté que l'hyperglycémie induit la synthèse de radicaux libres et l'activation de la protéine kinase C qui à son tour inactive la voie des G-protéines et la NO synthase.

Les inhibiteurs de la PKC s'opposent à l'effet vasculaire délétère de l'hyperglycémie. Or la diminution de concentration en NO est associée à l'élévation de l'activité de la PKC qui aboutit à une production accrue de substances prostanoides vasoconstrictrices, cela indique que l'anomalie vasomotrice est probablement consécutive à la libération de ces substances (**Cohen RA., 1993**).

Le traitement des préparations par des antagonistes de la PGH_2/TXA_2 ou par la SOD restaure une réponse vasomotrice normale, ce qui suggère une intervention vraisemblable des radicaux libres dans la réponse vasoconstrictrice secondaire aux prostanoides (**Tesfamariam B, Cohen RA. 1992**).

Katusic ZS., 1993, a mené une étude expérimentale sur les anneaux aortiques de lapins non diabétiques prétraités par la PGH_2 pour confirmer l'implication des radicaux libres dans la réponse vasoconstrictrice secondaire aux prostanoides. En effet, ces anneaux aortiques ont présenté une réponse altérée à l'acétylcholine semblable aux animaux diabétiques.



Il a été décrit par **Cosentino F, et al., 1997**, que la perte d'activité du NO peut cependant résulter de l'action des radicaux libres. Ceux-ci participent aux effets délétères des concentrations élevées du glucose sur l'endothélium.

L'inactivation de NO par des anions superoxydes (O_2^-) comme mécanisme principal de l'altération des relaxations dépendantes dans les artères exposées à un glucose élevé a été étudiée par (**Cosentino F, et al., 1997**).

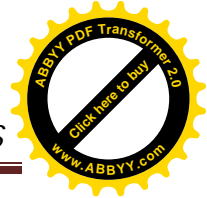
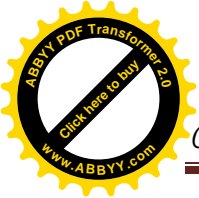
Les mêmes auteurs ont démontré pour la première fois que dans les cellules endothéliales humaines de l'aorte, une exposition prolongée à une forte concentration de glucose augmente paradoxalement les gènes eNOS et l'expression protéique. Cependant, la régulation à la hausse des eNOS était associée à une augmentation marquée concomitante de la production des anions superoxydes (O_2^-).

Wewer RMF, et al., 1998, ont expliqué les mécanismes moléculaires de cette dysfonction endothéliale. Pendant le diabète, la régulation à la hausse de la voie du NO peut ne pas être suffisante pour neutraliser l'augmentation concomitante de la production de O_2^- , qui peut rapidement réagir avec le NO pour produire du peroxyde-nitrite ($ONOO^-$). De fortes concentrations de $ONOO^-$ sont très toxiques, le $ONOO^-$ peut former de l'acide peroxynitré dont les produits de clivage sont parmi les espèces les plus réactives et les plus préjudiciables au système biologique. Le $ONOO^-$ peut contribuer à l'altération de la fonction endothéliale en stimulant le métabolisme de l'acide arachidonique, la peroxydation lipidique et l'augmentation de la production de prostanoïdes.

D'après **Régis Nessim, 2000**, l'altération de la fonction endothéliale observée chez les diabétiques pourrait résulter de différents mécanismes:

- Diminution de la synthèse ou de la libération de NO par les cellules endothéliales.
- Diminution de la réponse des cellules musculaires lisses aux agents vasodilatateurs.
- Production accrue d'agents vasoconstricteurs par l'endothélium.
- Et/ou inactivation du NO par un excès de radicaux libres.

En effet, aux côtés de son action hypoglycémiante, l'insuline est un facteur d'angiogenèse et de trophicité pour la paroi vasculaire, notamment en induisant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et en augmentant l'expression de signaux pro-athérogènes par la voie de la MAP-kinase (**Bornfeldt KE. et al., 1992**).



La mise en évidence de l'insuline en tant que facteur de risque cardiovasculaire ainsi que l'association entre l'insulinémie et l'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne sont en faveur de cet effet vasculaire de l'insuline (**Pannacciulli N. et al., 2003**).

Dans ce schéma classique, l'hyperglycémie n'intervient que tardivement en aggravant les lésions vasculaires par les phénomènes de glycosylation non enzymatique des acides aminés à l'origine des produits de glycation avancée (AGE) (**Virally M. L., 2000**).

La présence d'AGE est susceptible d'augmenter l'EIM carotidienne par divers mécanismes. En premier lieu, les AGE altèrent les différentes composantes des fonctions endothéliales avec l'augmentation de la perméabilité, l'accroissement du chimiotactisme et l'accumulation locale des leucocytes (**Makita Z. et al., 1991**).

D'après Tropeano A-I et Laurent S., 2005, l'hyperglycémie conduit aussi, à un remodelage artériel, processus impliqué dans la physiopathologie de l'HTA et la pathogenèse des lésions vasculaires au cours du diabète de type 2 et peut être articulée autour du concept d'insulinorésistance, dont l'hyperglycémie ne serait qu'un signe biologique tardif.

L'insulinorésistance s'accompagne d'une élévation disproportionnée des concentrations d'insuline pour maintenir l'homéostasie glycémique. L'élévation chronique de l'insulinémie favorise la formation des lésions dégénératives vasculaires du diabète (**Pannacciulli N. et al., 2003**).

V. 3. 2. Variation du taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2 et les témoins

Tableau 10. Comparaison des moyennes de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type2 et les témoins (P < 0,0001 ***)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. HbA1c (%)	8,36 ± 0,4735	5,83 ± 0,1136

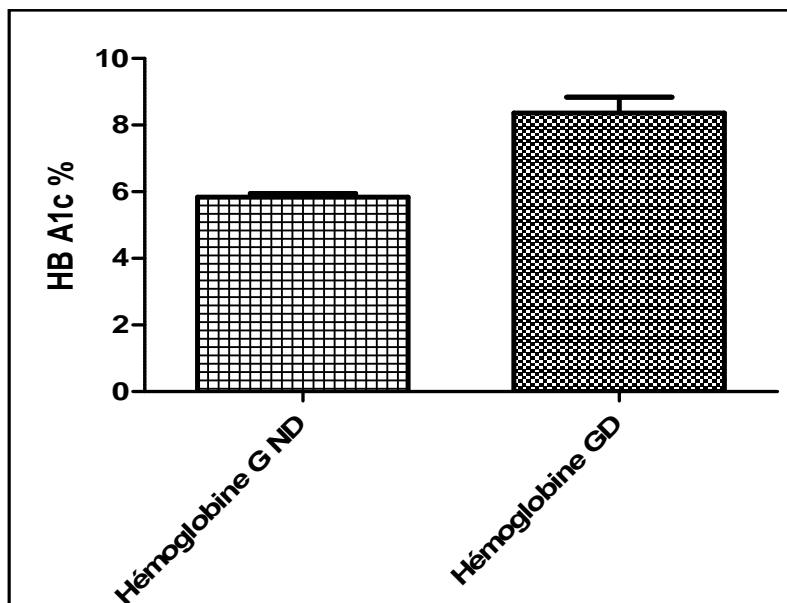


Figure 25. Comparaison des moyennes de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type2 et les témoins.

Le taux moyen de l'HbA1c des patients diabétiques ($8,36 \pm 0,47$), est nettement supérieur à celui du groupe contrôle ($5,83 \pm 0,11$) et montre une différence très hautement significative ($P < 0,0001$).

Le terme d'HbA1c est réservé à l'HbA ayant fixé une molécule de glucose à l'extrémité N-terminal d'une ou deux chaînes β . La forme la plus répandue est celle où l'extrémité a fixé un glucose (Gillery P., 2006).

L'HbA1c constitue un reflet de la glycémie moyenne des 4 à 8 semaines qui précède le dosage et constitue le marqueur de l'équilibre diabétique le plus employé à l'heure actuelle.

Selon les critères du DCCT, la valeur supérieure de l'intervalle de référence chez les sujets sains est de 6%. Il a été considéré que l'équilibre glycémique est correct si la valeur d'HbA1c est inférieure à 6,5%.

Dans le diabète de type 2, les données des études UKPDS permettent de fixer une valeur optimale de l'HbA1c sous la valeur seuil habituelle 6,5% et qu'une hausse de 1 % d'HbA1C s'accompagne d'une hausse de 10 % de la mortalité cardiovasculaire (UKDP38, 1998).

L'équilibre glycémique des témoins est normal, comme en atteste le taux de l'HbA1c, alors que celui des diabétiques est anormal, car le taux moyen de l'HbA1c dans ce groupe est supérieure à 6,5%.

Nos résultats concernant ce paramètre, rejoignent ceux des différents travaux évaluant l'équilibre glycémique chez les diabétiques.

D'après **Gillery P. 2006**, le taux élevé de l'HbA1c chez les diabétiques est dû à l'hyperglycémie, signe majeur qui génère une augmentation de l'intensité des réactions de glycation non enzymatique caractérisée par la fixation d'oses simples (glucose) ou de leurs dérivés sur les groupements aminés des protéines.

V. 3. 3. Variation du taux des triglycérides chez les diabétiques de type2 et les témoins

Tableau 11. Comparaison des moyennes des triglycérides chez les diabétiques de type2 et les témoins (p <0,0001 ***)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. Triglycérides (g/l)	2,07 ± 0,0861	0,77 ± 0,0557

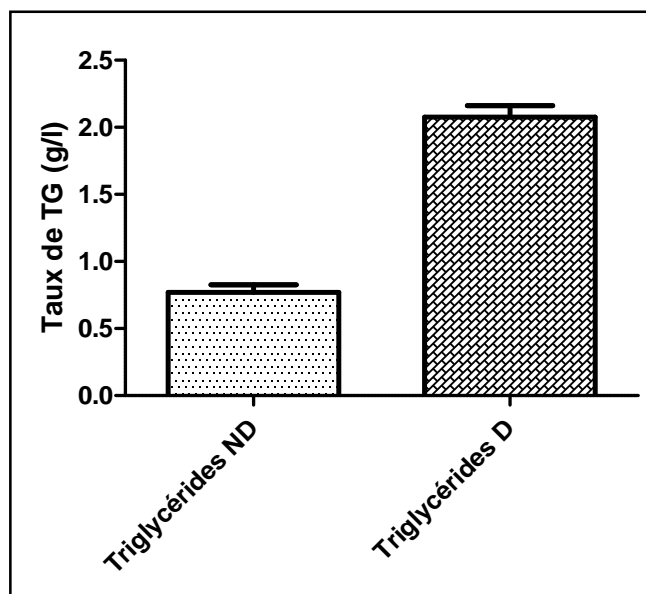
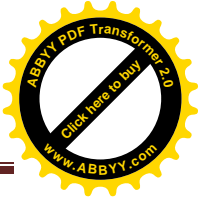
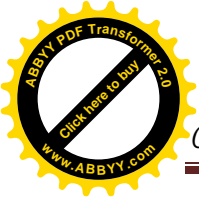


Figure 26. Comparaison des moyennes des triglycérides chez les diabétiques de type2 et les témoins



Le taux moyen des triglycérides se situe au dessus de la limite supérieure chez les diabétiques ($2,07 \pm 0,086$) et s'avère plus augmenté que celui des sujets témoins ($0,77 \pm 0,055$), avec une différence statistique très hautement significative ($p < 0,0001$ ***).

D'après nos résultats, 55% des diabétiques ont présenté une hypertriglycéridémie, ces données concordent bien avec ceux de la littérature qui, selon, **Fabrizio A. et Delphine J., 2006**, ont rapporté que ce type de dyslipidémie s'observe fréquemment en situation d'insulinorésistance associée ou non à un diabète de type 2.

Plus de 90 % des hypertriglycéridémies, sont liées à un excès de production hépatique de VLDL (**Fabrizio A. et Delphine J., 2006**).

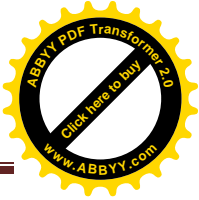
En présence d'une insulinorésistance, non seulement la mise en circulation des particules VLDL est exagérée, mais en plus un stockage augmenté de particules VLDL dans le foie conduit à la stéatose hépatique (**Fabrizio A. et Delphine J., 2006**).

Des expériences menées par **Steind D. et al., 1996**, ont montré une dualité d'action des acides gras sur les cellules β pancréatiques : l'exposition pendant un bref délai (quelques heures) aux acides gras libres potentialisent la sécrétion d'insuline gluco-induite alors qu'une exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras l'inhibe, en particulier dans sa sécrétion tardive (phase B de la sécrétion).

Chez le rat, il a été montré par **Pick A, Clark J, Kubstrup C, et al., 1998**, qu'une accumulation d'acyles-coA dans les cellules β pancréatiques se traduisait par la disparition de 50% de ces cellules par apoptose.

Girard J., 2003, a rapporté qu'une lipidémie augmentée de façon chronique peut être aussi responsable d'un phénomène de toxicité pancréatique, c'est la lipotoxicité.

Ce même auteur a expliqué les mécanismes physiopathologiques de l'accumulation des triglycérides responsables de la formation de monoxyde d'azote (NO), par la condensation de la serine sur le palmitoyl-coA en excès conduisant à la formation de sphingosine puis de ceramide qui stimule l'iNOS (inductible nitrate oxyd synthase). Le NO, en se fixant sur la cytochrome c oxydase, inhibe la chaîne respiratoire.



Il s'ensuit l'ouverture des pores de perméabilité de transition (MTP), entraînant une fuite de protons et l'hydrolyse de l'ATP. La mitochondrie gonfle et libère le cytochrome c qui active des protéases cytoplasmiques (caspases) responsables d'une stimulation de la protéolyse et de la destruction par apoptose des cellules β .

La surproduction de NO serait alors responsable d'une diminution globale de la synthèse pancréatique d'insuline (**Girard J., 2003**).

D'autre part, les acides gras en excès dans la cellule β pancréatique, induiraient une modification de l'expression génétique de GLUT-2 et, et de l'insuline en inhibant le facteur de transcription PDX-1. L'accumulation des acides gras serait alors responsable à la fois d'une moins bonne réponse à des concentrations élevées en glucose résultant de l'inhibition de l'expression de GLUT-2, et d'une diminution de la synthèse de l'insuline par inhibition de PDX-1 qui intervient directement dans le complexe de transcription du gène de l'insuline (**Yoshikawa H. et al., 2001**).

Les acides gras inhibent l'expression de la glucokinase, de l'acetyl-coA carboxylase et stimulent l'expression de la carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT-1), enzyme contrôlant l'entrée des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie (**Girard J., 2003**). Cela aboutit à une diminution du métabolisme du glucose dans les îlots β pancréatiques et à une augmentation de la β oxydation des acyles-CoA, dont en résulte une augmentation massive des acetyls coA intra-mitochondriaux et du NADPH, tout deux responsables d'une inhibition du métabolisme glucidique (**Girard J., 2003**).

De plus, il semblerait que l'exposition chronique aux acides gras serait responsable d'une diminution de la traduction des ARNm du gène de l'insuline (**Goodge KA., 2000**).

Selon **Girard J., 2003**, la modulation de la réponse insulínique par les acides gras résulterait de leurs effets découplants sur la mitochondrie et l'exposition prolongée de la mitochondrie aux acides gras libres était responsable de l'apparition des signes classiques du découplage entre la respiration oxydative et la phosphorylation : augmentation de la respiration, diminution du potentiel membranaire et de la synthèse d'ATP, gonflement de la mitochondrie. L'ATP alors produit en quantité insuffisante ne permet plus la fermeture des pompes K^+ ATP-dépendante nécessaire à la dépolarisation membranaire et aux flux du Ca^{+} .

V. 3. 4. Variation du taux des LDL-cholestérol chez les diabétiques de type2 et les témoins

Tableau 12. Comparaison des moyennes des LDL-cholestérol chez les diabétiques de type2 et les témoins (P < 0,0001 **)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. LDL- cholestérol (g/l)	1,60 ± 0,0558	1,06 ± 0,0877

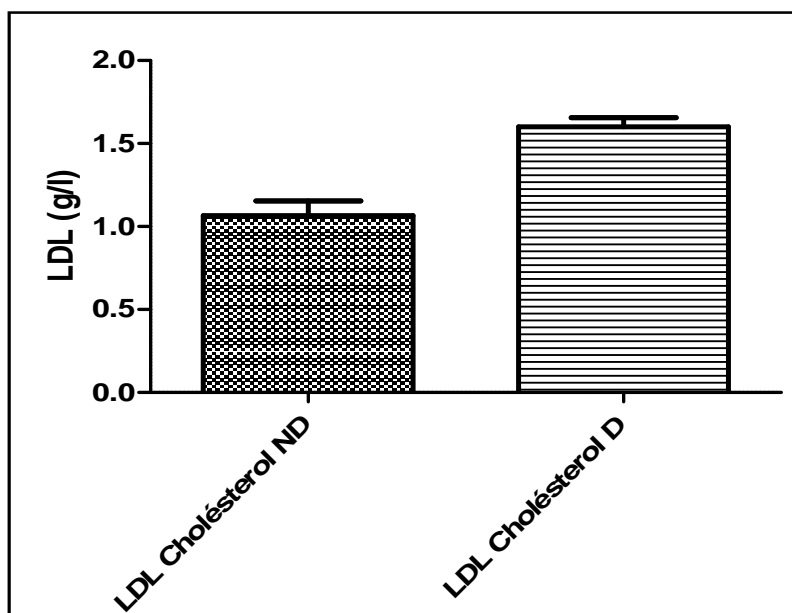
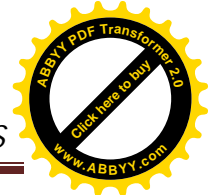
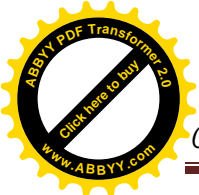


Figure 27. Comparaison des moyennes des LDL-cholestérol chez les diabétiques de type2 et les témoins.

Le LDL-cholestérol moyen des patients non insulinodépendants est légèrement supérieure à la limite du risque (1,60 ± 0,64), alors que celui des témoins, est normal (1,06 ± 0,09). Il y a une différence statistiquement très significative entre les deux groupes .

Les LDL représentent en fait une classe de lipoprotéines hétérogène, dont on décrit deux sous-classes selon la densité et la taille : un phénotype dit A, regroupant les LDL de densité comprise entre 1,025 et 1,044, de diamètre supérieur à 25,5 nm, et un phénotype B, où les LDL sont plus denses (densité 1,044-1,060) et plus petites (diamètre inférieur à 25,5 nm) (Austin M.A., et al., 1990). Il est habituel de constater que la présence du phénotype B est associée à un risque plus élevé de développer une coronaropathie, et ce, pour deux raisons essentielles : d'une part les LDL petites et denses sont moins bien reconnues par le récepteur B/E et s'accumulent donc plus facilement dans les macrophages constitutifs de la plaque



d'athérosclérose, et d'autre part, elles sont plus sensibles au phénomène athérogène d'oxydation (**De Graaf J., et al., 1991**).

L'incidence du phénotype B est augmentée chez le diabétique (**Haffner S.M., et al., 1994**).

Cette constatation s'explique par certaines particularités du métabolisme des triglycérides ; en effet, l'hypertriglycéridémie, commune chez le diabétique, stimule l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) aboutissant à l'enrichissement en triglycérides des particules LDL (**Lahdenpera S., et al., 1995**). D'ailleurs, lorsque la triglycéridémie plasmatique dépasse 1,80 g/l voire déjà 1,50 g/l, les LDL de petite taille deviennent prédominantes (**Lahdenperä S., et al., 1996**).

Le diabète, par le biais d'une hyperglycémie chronique, induit une glycation ubiquitaire des protéines, et notamment des apoprotéines, qui représentent les constituants protéiques des lipoprotéines (**Virally M. L., 2000**).

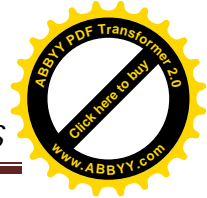
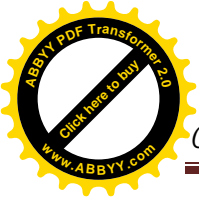
Cette modification, affectant notamment les ApoB et E, entraîne une altération de la liaison de la particule LDL à son récepteur ; son épuration plasmatique se trouve donc altérée, favorisant ainsi son accumulation dans la plaque athéroscléreuse via des récepteurs non spécifiques, et également une éventuelle élévation de son taux plasmatique. Ce ralentissement du catabolisme est proportionnel au degré de glycation (**Virally M. L., 2000**).

De nombreuses études expérimentales se sont intéressées aux effets des différentes classes de lipoprotéines sur la fonction et la survie des cellules β (**Langhi C. et Cariou B., 2010**).

Un certain nombre de travaux montrent que les récepteurs aux lipoprotéines sont présents et fonctionnels à la surface des cellules β (**Langhi C. et Cariou B., 2010**).

Les VLDL, les LDL et les HDL ont la capacité de modifier la fonction et la survie des cellules β . L'exposition aux LDL *in vitro* est toxique pour ces cellules (**Girard Jean. (2003)**) : elle induit la mort par nécrose de ces cellules isolées de rat et par apoptose des îlots isolés de souris, et une diminution de l'ARNm de l'insuline.

De même, l'exposition aux VLDL apparaît délétère pour les cellules β (**Roehrich ME, 2003**). L'effet pro-apoptotique des LDL et VLDL fait intervenir l'activation de la voie JNK



(*c-jun amino(N)-terminal kinase*) et l'induction du clivage de la caspase 3 (Roehrich ME, 2003) .

Récemment, une étude a démontré que l'incubation d'îlots isolés avec de fortes concentrations de LDL altère la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose chez l'homme et la souris (Rutti S, 2009).

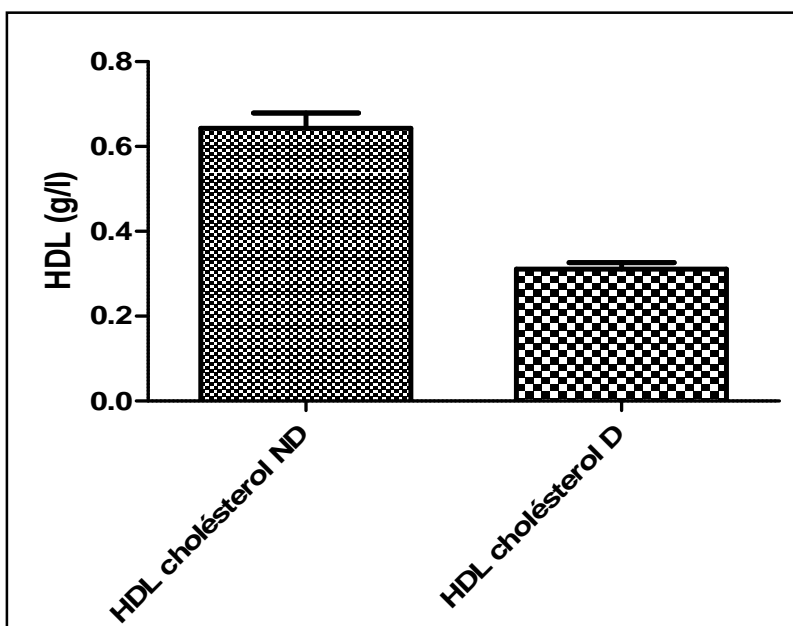
les îlots isolés des souris invalidées pour le LDLR (Recepteurs aux LDL) sont protégés de cet effet délétère des LDL sur la sécrétion d'insuline, mais pas de l'action antiproliférative de ces lipoproteins (Langhi C.et Cariou b., 2010)..

Les LDL oxydées se montrent également capables de réprimer l'expression du gène de l'insuline et de diminuer la sécrétion d'insuline par l'activation de JNK (Okajima F.et al., 2005).

V. 3. 5. Variation du taux des HDL-cholestérol chez les diabétiques non insulino dépendants et les non diabétiques

Tableau 13. Comparaison des moyennes des HDL-cholestérol chez les diabétiques non insulino dépendants et les non diabétiques (p < 0,0001 ***)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. HDL- cholestérol (g/l)	0,31 ± 0,0153	0,64 ± 0,0355



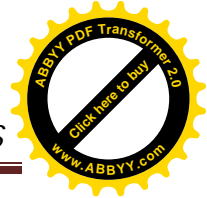
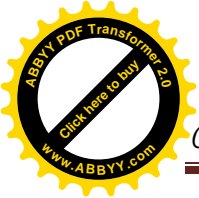


Figure 28. Comparaison des moyennes des HDL-cholestérol chez les diabétiques non insulinodépendants et les témoins.

Le taux moyen de HDL-cholestérol montre une baisse très hautement significative chez les diabétiques ($0,31 \pm 0,01$), par rapport aux témoins ($0,64 \pm 0,03$).

Le rôle des particules HDL est de ramener le cholestérol des cellules périphériques vers le foie. Les particules HDL sont donc des particules enrichies du cholestérol périphérique (Fabrizio A., Delphine J., 2006).

D'après Halimi S., 2000, cette diminution du taux de HDL-cholestérol chez les diabétiques insulinorésistants peut être expliquée par la présence d'une enzyme particulière, la CETP (cholesterol ester transfer protein), dans le sang circulant, en condition d'insulinorésistance et d'hypertriglycémie, qui va entraîner un transfert des triglycérides des VLDL vers les HDL en échange de cholestérol transféré des HDL vers les VLDL. Les particules HDL enrichies en triglycérides sont vite hydrolysées et, du fait de leur catabolisme accru, le taux sanguin de HDL-cholestérol diminue.

Les HDL protègent la cellule β contre l'effet apoptotique des LDL et des VLDL en inhibant le clivage de la caspase 3 et contrebalance les effets délétères des LDL oxydées sur la cellule β (Abderrahmani A., 2007).

V. 3. 6. Variation du taux du cholestérol total chez les diabétiques de type2 et les témoins

Tableau 14. Comparaison des moyennes du cholestérol total chez les diabétiques de type2 et les témoins ($P < 0,05$ **)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. Cholestérol T (g/l)	2,33 ± 0,0998	1,86 ± 0,0910

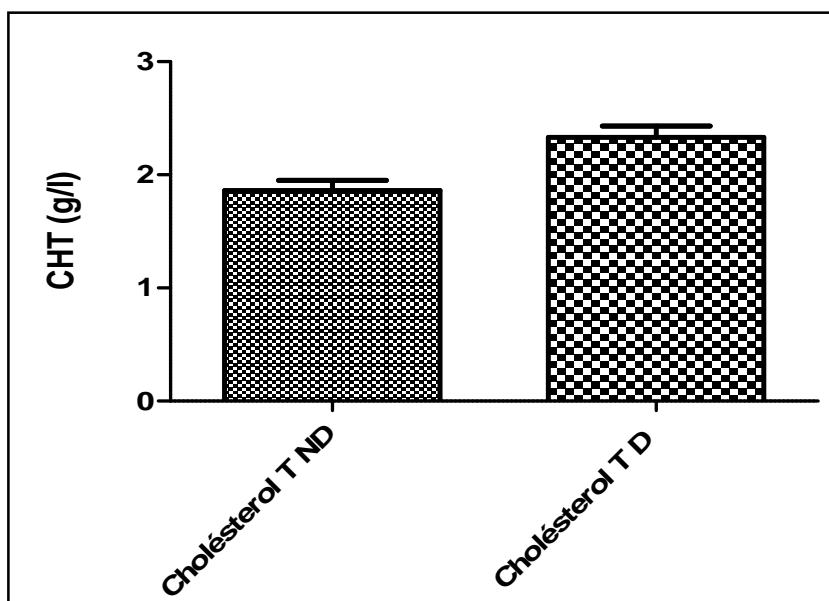


Figure 29. Comparaison des moyennes du cholestérol total chez les diabétiques de type2 et les témoins.

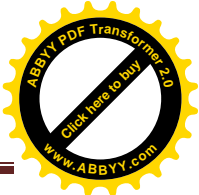
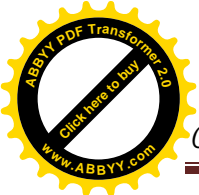
Le taux moyen du cholestérol total a dépassé la limite supérieure chez les patients ($2,33 \pm 0,09$) alors que les sujets sains se rapprochent de la limite du risque ($1,86 \pm 0,09$), avec une différence très hautement significative entre les deux populations ($P < 0,0011$).

56% des patients diabétiques ont présenté une hypercholestérolémie.

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, qui selon **Halimi S.2000**, Les hypercholestérolémies modérées sont fréquentes chez les diabétiques de type 2, avec une fréquence de 54%.

D'après **Langhi C. et Cariou B., 2010**, de nouvelles données suggèrent l'existence d'un lien entre le métabolisme du cholestérol et la fonction des cellules β .

SREBP2 (sterol response element binding protein-2) est un facteur de transcription qui régule les concentrations du cholestérol intracellulaire. En réponse à une baisse du cholestérol intracellulaire, SREBP2 stimule la synthèse endogène de cholestérol ainsi que la capture des LDL (low density lipoproteins) en augmentant l'expression du récepteur aux LDL (LDLR) (**Langhi C. et Cariou B., 2010**).



D'après **Ishikawa M. et al. 2008**, la surexpression de SREBP2 spécifiquement ciblée dans la cellule β chez la souris (Tg-b-SREBP2), provoque une augmentation des concentrations en cholestérol dans les îlots de Langerhans. Les souris Tg-b-SREBP2 deviennent diabétiques et leur sécrétion d'insuline diminue (**Ishikawa M. et al. 2008**).

Le nombre et la taille des îlots sont diminués chez les souris Tg-b-SREBP2 par comparaison à ceux des souris sauvages, ainsi que le contenu en insuline des cellules β . Ces changements phénotypiques attestent de troubles de la différenciation des cellules β provoqués par la surexpression de SREBP2 (**Ishikawa M. et al. 2008**).

Ces auteurs ont constaté en effet une diminution de l'expression des facteurs de transcription PDX-1 (pancreas-duodenum homeobox-1) et BETA2 (beta-cell E-box transactivator 2), tous deux importants pour le développement et la survie de la cellule β .

Les concentrations intracellulaires en cholestérol ne sont pas seulement régulées par la synthèse du cholestérol mais également par son efflux (**Langhi C. et Cariou B., 2010**)

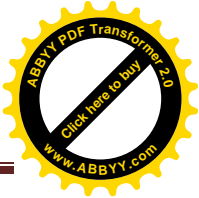
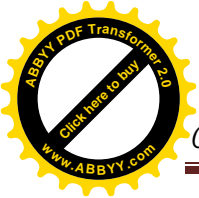
Le transporteur membranaire ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1) entraîne le cholestérol de la cellule vers l'apolipoprotéine A1 extracellulaire appauvrie en lipides, qui est le constituant des HDL (high density lipoproteins) et le principal accepteur de cholestérol (**Brunham LR. et al. 2007**).

Il a été démontré par **Gerin I. et al. 2005**, que le récepteur nucléaire LXR (Liver X receptor), qui est activé par les oxystérols, stimule la transcription de ABCA1. Ainsi, chez les souris invalidées pour LXRB, la quantité de transcrits ABCA1 dans les îlots est moindre. Il s'y associe une accumulation de cholestérol dans l'îlot, une intolérance au glucose et une diminution de la sécrétion d'insuline.

Des études menées par **McNeish J. et al. 2000** chez la souris montrent que l'inactivation de ABCA1 dans l'ensemble des tissus entraîne une intolérance au glucose mais est sans effet sur la sensibilité à l'insuline.

Le mécanisme récemment proposé par **Hao M. et al. 2007**, pour expliquer l'influence du cholestérol sur la sécrétion d'insuline est celui- concernant la phase précoce des événements déclencheurs de la sécrétion d'insuline, puisqu'il implique le métabolisme du glucose dans la cellule.

Plus particulièrement, c'est l'activité de la glucokinase (GK) qui est mise en jeu. Cette enzyme représente l'étape limitante de l'entrée du glucose dans le cycle de la glycolyse, elle



est donc cruciale pour la sensibilité de la réponse de la cellule β au glucose (**Langhi C. et Cariou B., 2010**).

La déplétion en cholestérol dans les cellules INS-1 augmente l'activité de la GK, alors qu'à l'inverse, son activité est diminuée quand ces mêmes cellules sont cultivées en présence de cholestérol (**Hao M. et al. 2007**).

Sous sa forme dimérisée, la nNOS (neuronal nitric oxyde synthase) qui est située sur les granules d'insuline fixe et inhibe la GK. L'augmentation du cholestérol intracellulaire stabilise les dimères de nNOS et accroît leur interaction avec la GK (**Hao M. et al. 2007**). Ceci réduit la sécrétion d'insuline en limitant la quantité de GK libre disponible pour participer au métabolisme du glucose. Ces effets s'avèrent réversibles puisque la déplétion en cholestérol réduit la dimérisation de la nNOS. En conséquence, cela libère plus de GK dans le cytosol permettant la phosphorylation du glucose et donc la sécrétion d'insuline (**Hao M. et al., 2007**).

L'idée générale qui semble se dégager de l'ensemble de ces travaux est qu'une augmentation du cholestérol dans la cellule β altère la sécrétion d'insuline alors qu'à l'inverse la déplétion en cholestérol potentialise la sécrétion d'insuline (**Langhi C. et Cariou B., 2010**).

V. 3. 7. Variation du taux de la CRP chez les patients diabétiques non insulino dépendants et les témoins

Tableau 15. Comparaison des moyennes de la CRP chez les patients diabétiques non insulino dépendants et les témoins ($p < 0,0001$ ***)

	Diabétiques	Non diabétiques
Moy. CRP (mg/l)	7,13 ± 0,2131	2,72 ± 0,1333

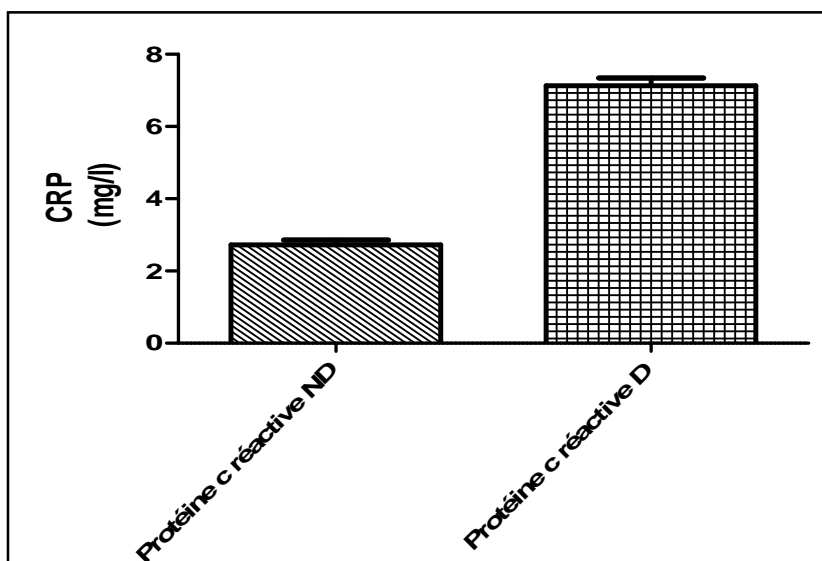


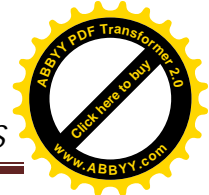
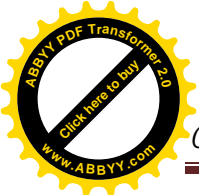
Figure 30. Comparaison des moyennes de la CRP chez les patients diabétiques non insulino dépendants et les témoins.

L'analyse de nos résultats montre que les valeurs de la CRP moyenne sont significativement plus augmentées chez les diabétiques ($7,13 \pm 0,2131$) comparés à la population témoin ($2,72 \pm 0,1333$; $P < 0,0001^{***}$).

Nos résultats concordent avec ceux de **Festa A., et al., 2000**, qui a rapporté que le taux moyen de la CRP est plus élevé chez les diabétiques que chez les témoins ($3,52 \pm 1,49$ mg/l contre $1,25 \pm 0,78$ mg/l, $p < 0,001$).

Les derniers soutiens pour le lien CRP-diabète provenait d'une étude présentée par **Barzilay, JI, et al., 2001**. Ces chercheurs ont suivi 5888 résidents des États-Unis sans le diabète, 65 ans ou plus, qui ont obtenu leurs soins de santé de l'organisation Kaiser Permanente maintien de la santé. Parmi les quart des personnes ayant les plus fortes concentrations de sang CRP au début de l'étude, deux fois plus nombreuses avaient été diagnostiqués avec le diabète après 3 à 4 ans, par rapport aux personnes ayant les plus faibles concentrations de CRP.

Selon, **Schulze, Rimm, Li, et al., 2004** ; **Soinio, Marniemi, Laakso, Lehto, Rönnemaa, 2006**, Les sujets diabétiques de type 2 tendent à démontrer des concentrations plus élevées de CRP que les sujets non diabétiques et une augmentation de CRP chez ces



patients est associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

À ce jour, les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont pu démontrer le rôle de divers médiateurs inflammatoires et des voies de signalisation dans la pathogenèse de l'insulinorésistance (**Bastard J.P., 2002**).

Une étude épidémiologique menée par **Pradhan, A.D., et al., 2001**, comprenant 27 628 femmes non-diabétiques au début de l'étude a démontré que des niveaux élevés de CRP et d'IL-6 predisent le développement du diabète de type 2.

D'après **Spranger, J., et al., 2003**, de nombreuses recherches suggèrent qu'une combinaison de marqueurs inflammatoires, principalement IL-6 et la CRP, prédit le développement du diabète de type 2.

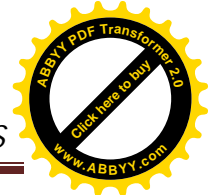
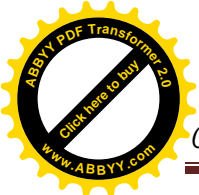
Les cytokines pro-inflammatoires augmentent la synthèse des protéines de la phase aiguë telle que la CRP, en augmentant la concentration des ARNm correspondants par des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels. L'IL-6 est le principal médiateur. L'IL-1 et le TNF α n'entraînant qu'une réponse réduite et agissant essentiellement *in vivo* en stimulant la production d'IL-6 (**Hillaire S., Valla D., 1996**).

Il est possible que l'alteration dans l'expression génétique des macrorégulateurs de l'immunité innée, telles les voies de signalisation impliquant NF-kB et l'activateur de protéine 1 (AP-1), soit impliquées dans l'association inflammation-diabète (**Fève B, Bastard J. P., 2007**).

Selon **Nagata Y., 1996**, La JNK1 (c-Jun NH₂-terminal Kinase 1), aussi appelée SAPK1 (Stress-Activated Protein Kinase1), est souvent impliquée dans la transduction des signaux inflammatoires (TNF α , IL-1) ou d'un stress environnemental (choc osmotique, hyperthermie) de la cellule.

L'activité de JNK1 est particulièrement élevée dans le foie, les muscles et le tissu adipeux des animaux obèses. La synthèse de JNK1 est stimulée par les acides gras libres et le TNF α (**Lacquemant C., 2003**).

En phosphorylant la sérine 307 de l'IRS-1, le JNK1 inhibe la transduction du signal insulinique. (**CHEN H., 2006**).



Il a également été démontré par **Natali, A., et al., 2006**, que la cytokine pro-inflammatoire TNF- α est associée à la résistance à l'insuline chez les individus diabétiques, de même que les individus intolérants au glucose qui avaient des concentrations plasmatiques significativement plus élevées de TNF- α ($p < 0.001$) comparativement aux individus du groupe contrôle (normo-glucotolérants, NGT).

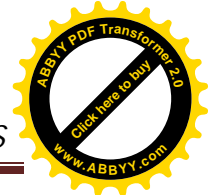
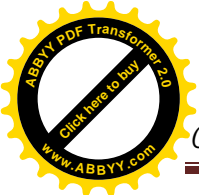
D'après **CHEN H., 2006**, de nombreuses voies de l'inflammation, activées par les cytokines et les acides gras libres, affectent l'action de l'insuline en interférant avec la transduction du signal insulinique notamment au niveau des phosphorylations du RI et des IRS.

Ce même auteur a expliqué cette relation inflammation – insulino-résistance par l'intervention de la kinase IKK β qui catalyse la phosphorylation d'une protéine inhibitrice notée I, qui sous forme non phosphorylée, s'associe de façon stable au dimère NF- κ B (facteur nucléaire enhancer du gène codant pour la chaîne κ des lymphocytes B (LB)) et piège le facteur transcriptionnel dans le cytoplasme. Lorsque IKK β est phosphorylée, elle s'en dissocie, ce qui permet la translocation nucléaire de NF- κ B qui stimule la production de nombreuses cytokines inflammatoires, dont le TNF- α et l'IL-6.

En outre, la reconnaissance du TNF- α par des récepteurs membranaires spécifiques de types I et II largement exprimés par les adipocytes conduit au recrutement de la kinase IKK β , ce qui a pour conséquence de générer une boucle d'amplification de la sécrétion paracrine du TNF- α aggravant l'état inflammatoire déjà présent, et de conduire à la phosphorylation des résidus sérine des IRS stoppant ainsi le signal insulinique (**Fève B, Bastard J. P., 2007**).

D'après **Tanaka T. et al., 2004**, Les protéins SOCS (Suppressors Of Cytokine Signaling) dont l'expression est stimulée par le TNF- α et la resistine, bloquent le signal insulinique en interférant avec la phosphorylation de la tyrosine des IRS-1 et 2, ou en les dégradant par ubiquitinylation, phénomène protéolytique faisant intervenir l'ubiquitine.

Chen H., 2006, a rapporté que SOCS-3 est sur-exprimée en particulier dans le tissu adipeux des animaux obèses. Dans le foie, les SOCS-1 et 3 entraînent l'activation de la transcription du facteur nucléaire SCREBP-1, dont l'effet principal est la stimulation de la synthèse hépatique des lipides, ce qui constitue une boucle d'entretien de l'état d'hyperlipidémie.



Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent que des quantités excessives de CRP pourraient contribuer à la pathogenèse de l'insulinorésistance et du diabète chez des patients souffrant d'obésité abdominale.

Le calcul du coefficient de corrélation nous a révélé une corrélation positive entre la CRP et l'IMC ($r = 0,8992$), qui est très hautement significative ($p < 0,0001$ ***) (voir figure 21).

Selon **Hotamisligil GS., 1995** les souris génétiquement obèses (ob/ob) et les rats (fa/fa Zucker) expriment abondamment TNF α dans leur tissu adipeux et le taux des ARNm du TNF- α diminue après une baisse de poids chez les sujets obèses.

Sartipy P, Loskutoff DJ., 2003, a confirmé que TNF- α est le médiateur de l'insulinorésistance chez ces animaux. Le tissu adipeux de sujets obèses contient beaucoup plus de TNF- α que les sujets mince.

Il a été démontré par **Naim Akhtar Khan, 2006**, que le tissu adipeux, mis à part la sécrétion des adipokines (adiponectine et leptine), sécrète également des cytokines pro-inflammatoires, principalement le TNF- α et l'IL-6 qui stimulent la sécrétion de la CRP par les adipocytes.

Il a été signalé par **Weisberg SP. Et al., 2003**, que le tissu adipeux contient non seulement les adipocytes mais aussi les cellules endothéliales et les macrophages. Ceux-ci infiltrent le tissu adipeux chez les sujets obèses.

Il a été démontré que l'indice de masse corporelle est directement lié au degré de l'infiltration des macrophages, exprimant le CD68, d'origine de moelle osseuse (**Poitou C., K. Clément, 2005**).

De plus, les adipocytes secrètent le MCP-1 (en anglais, monocyte chemotactic protein-1), un agent chimiotactique monocyttaire, et le CSF-1 (en anglais, colony stimulating factor), un facteur responsable de la différenciation monocyte- macrophage. Ainsi, on peut dire que les adipocytes libèrent les facteurs qui favorisent l'infiltration et la différenciation des macrophages dans le tissu adipeux (**Cancello R, 2005**).

D'après Sartipy P, Loskutoff DJ., 2003, Le tissu adipeux de sujets obèses contient beaucoup plus de iNOS (en anglais, inducible NO synthase), de TGF- β 1, de C-réactive protéine et de l'ICAM que les sujets minces.

Clement *et al.*, 2004, ont constaté, chez les sujets obèses, qu'un régime peu calorique diminue non seulement la masse grasseuse mais également l'expression des gènes de cytokines pro-inflammatoires dans des adipocytes. Ce régime augmente aussi l'expression des gènes, codant pour les agents anti-inflammatoires.

D'autres études démontrent aussi qu'une baisse de l'indice de masse corporelle est associée à la diminution de facteurs inflammatoires chez les sujets obèses (Kopp HP., 2003).

Ces observations suggèrent qu'il existe une corrélation directe entre l'obésité et l'état inflammatoire de ces sujets (Dandona P., 2005).

Il y a une corrélation positive entre la CRP et le taux de la glycémie ($r = 0,8043$), ceci est dû au rôle substantiel de la crp, dans la survenue de l'IR en altérant les voies de signalisation de l'insuline (Xu, Morita, Ikeda, *et al.*, 2007 et D'Alessandris, Lauro, Presta, *et al.*, 2007).

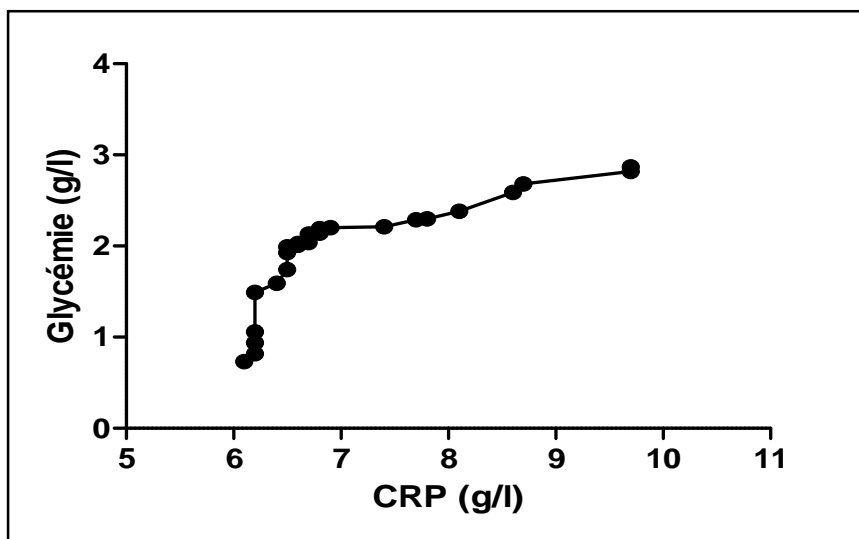
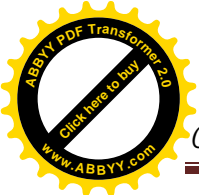


Figure 31. Corrélations entre la glycémie et la CRP.

Des travaux de Xu *et al.* 2007, sur les cellules endothéliales vasculaires ont démontré que la CRP altère la signalisation de l'insuline en régulant la JNK/MAPK, l'IRS-1, le eNOS et la "spleen tyrosine kinase" (Syk) et ce faisant, atténue plusieurs effets métaboliques de l'insuline.

La CRP supprime la production du NO en inhibant la phosphorylation de l'Akt et du eNOS et stimule la phosphorylation de l'IRS-1 sur le résidu Ser307 (Xu *et al.*, 2007).

L'inhibition du CD32, le récepteur FcγII de la CRP, bloquent les phosphorylations de



la JNK et IRS-1(Ser307) induites par la CRP et restaure, dans une certaine mesure, la phosphorylation de l'Akt stimulée par l'insuline (**Xu et al., 2007**).

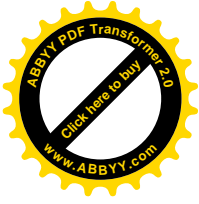
Il a été récemment proposé par **D'Alessandris, Lauro, Presta, et al., 2007**, que la CRP puisse aussi altérer la cascade de signalisation de l'insuline impliquée dans le transport du glucose par les cellules musculaire L6.

Les auteurs de ces travaux suggèrent que la CRP, en augmentant la phosphorylation de l'IRS-1 sur la Ser307 et la Ser612, puisse altérer la captation du glucose, la translocation des GLUT 4 et la synthèse du glycogène.

Des études transversales de **Festa, A., et al., 2000**, ont démontré que l'IL-6 et la CRP sont associées à l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

Il a été suggéré par **Spiegelman, B.M. and J.S. Flier, 2001**, que l'augmentation du TNF- α et de l'IL-6 chez les sujets diabétiques est une conséquence du stress oxydatif, induite par l'hyperglycémie.

Comme c'est le cas du TNF- α , l'IL-6 diminue également la signalisation de l'insuline (**Lyon CJ., 2003**) et, par conséquent, contribue à l'insulino-résistance et que celle-ci favorise l'inflammation (**Lyon CJ., 2003**).



CONCLUSION



Conclusion et perspectives

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

Plus de 60 % de nos patients présentaient un DT2 découvert depuis moins de 6 ans, ceci pour limiter les complications dégénératives, notamment cardiovasculaires.

L'IMC se situe dans la zone du surpoids chez les diabétiques, dont 80% des cas présentent une obésité abdominale, comme en atteste le calcul du rapport RTH, qui est élevé par rapport à celui des témoins, chez lesquels ce rapport est à la limite inférieure du taux admis pour la répartition androïde de la masse adipeuse.

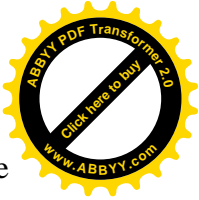
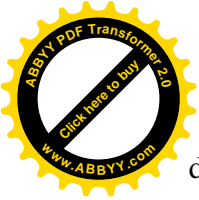
La tension artérielle moyenne est normale, tant pour la systolique que pour la diastolique, chez les diabétiques et les non diabétiques, ceci est due au fait que dans le groupe des diabétiques, le profil tensionnel des 2/3 des patients hypertendus était normalisé par le traitement anti hypertensif.

La glycémie moyenne à jeun des patients est augmentée ($1,97 \text{ g/l} \pm 0,11$), par rapport à celle des témoins ($0,96 \text{ g/l} \pm 0,02$) et la différence est très hautement significative.

Le taux moyen de l'HbA1c est de ($8,36 \% \pm 0,47$) chez les diabétiques de type2, signe d'un déséquilibre du diabète chez la plupart de ces patients, tandis que les sujets témoins présentaient une HbA1c normale ($5,83\% \pm 0,11$), donc une glycémie bien équilibrée.

92% des patients présentaient des dyslipidémies caractérisées par une hypertriglicéridémie, une hypoHDLémie, une hyperLDLémie et / ou une hypercholestérolémie.

Le taux moyen de la CRP ($7,13 \text{ mg/l} \pm 0,21$) est élevé chez les diabétiques par rapport au groupe contrôle ($2,72 \text{ mg/l} \pm 0,13$) avec une différence très hautement significative et une corrélation positive entre la CRP et la glycémie, ainsi qu'entre la CRP et l'IMC, ceci peut être expliqué par un 'état inflammatoire chronique qui s'installe lors de la sur-abondance du tissu adipeux, ainsi que l'hyperlipidémie qui lui est associée. Celles-ci sont responsables du développement à la fois d'une insulino-résistance périphérique à l'insuline, et d'une diminution



de la synthèse et de la sécrétion d'insuline par le pancréas, altérations responsables à terme de la mise en place du diabète sucré.

Au vue de ces résultats, et une exclusion de tout patient présentant une pathologie inflammatoire aigue et/ou infectieuses, notre étude supporte le concept de la contribution de l'inflammation à bas bruit et chronique, dans la physiopathologie du diabète de type 2 et suggèrent en outre, un rôle de la CRP, via les cytokines pro inflammatoires, telles que l'IL6, l'IL1 β et le TNF α , dans l'activation des voies de signalisation de l'inflammation, surtout en cas de surpoids ou d'obésité.

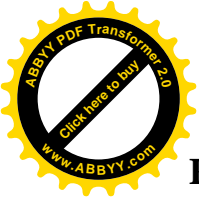
Nos résultats préliminaires ne permettent pas de conclure à un rôle clef de la CRP dans les mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2. Il est indéniable que l'élucidation de ces phénomènes doit déboucher sur une meilleure compréhension de l'implication des voies de signalisation de l'inflammation dans le diabète de type 2.

L'étude des mécanismes par lesquels la CRP et les cytokines pro inflammatoires, exercent leurs effets délétères sur le contrôle et le maintien de l'homéostasie glucidique, s'inscrit dans le but de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique, avec l'accent sur la modulation de la voie de l'inflammation, comme une cible potentielle pour la thérapie du diabète et dès lors de contrer les effets diabétoogènes et athérogènes de ces médiateurs inflammatoires et les conséquence néfastes du mode alimentaire occidental.

La prévention primaire du diabète de type 2, passe par: La correction des « erreurs » portant sur les habitudes de vie : meilleur choix qualitatif et quantitatif des aliments et retour à la pratique d'une activité physique régulière. La prévention des complications macro angiopathiques et micro angiopathiques, par le dépistage précoce de la maladie, et par une correction immédiate et méticuleuse de l'hyperglycémie et des facteurs de risque vasculaire associés. Cette démarche rationnelle est nécessaire si l'on veut inverser l'évolution vers la flambée de complications coronaires et vasculaires que sous-tend l'épidémie annoncée du diabète de type 2.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Références bibliographiques

Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, et al., (2007). Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1304-14.

Alonso-Magdalena, P., A. B. Ropero, M. P. Carrera, C. R. Cederroth, M. Baquie, B. R. Gauthier, S. Nef, E. Stefani and A. Nadal (2008). "Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha." *PLoS One* 3(4): e2069.

Araki, E., S. Oyadomari, et al. (2003). "Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus." *Exp Biol Med (Maywood)*; 228: 1213-7.

Ashcroft, F. M., Proks, P., Smith, P. A., Ammala, C., Bokvist, K. and Rorsman, P. (1994). Stimulus-secretion coupling in pancreatic beta cells. *J Cell Biochem* 55 Suppl, 54-65.

Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M., Krauss R.M. 1990. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 82: 495-506.

Babior BM. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* ; 109(1) : 33-44.

Bandyopadhyay, G. K., J. G. Yu, J. Ofrecio and J. M. Olefsky (2005). "Increased p85/55/50 expression and decreased phosphatidylinositol 3-kinase activity in insulin-resistant human skeletal muscle." *Diabetes* 54(8): 2351-2359.

Barbour, L. A., J. Shao, L. Qiao, W. Leitner, M. Anderson, J. E. Friedman and B. Draznin, (2004). "Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle." *Endocrinology* 145(3): 1144-1150.

Barzilay, JI, et al. 2001. La relation de marqueurs de l'inflammation à l'apparition de troubles du glucose chez les personnes âgées. *Diabète* 50; 2384-2389.

Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, et al. (2002) Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*; 87 : 2084-9.

Bastard J. P., Bernard Hainque, (1995). Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 7(6); 365-74.

Bastard J-P.(2004). Résistance à l'insuline et expression des gènes du tissu adipeux chez l'homme *Annales de Biologie Clinique*. Volume 62, Number 1, 25-31.

Baudy Charlotte, (2008). Intérêt du dosage de la protéine C-réactive par microméthode dans la prise en charge de l'enfant fébrile sans point d'appel infectieux : étude prospective de 95 patients. Thèse de doctorat. UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS 5) Faculté de Médecine; 13, 14p.

Beau V., Partouh H., membres de SFTG Paris-Nord. (2000). Exploration de la réaction inflammatoire en médecine générale. *SFTG Paris-Nord*.

Bernard C., Ktorza A., (2007): La plasticité du pancréas endocrine : une piste nouvelle pour le diabète de type II ?. *Médecine/Sciences*; 23(10).

Bilous R. (1999). Blood pressure control in type 2 diabetes – what does United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) tell us? *Nephrol Dial Transplant*; 14 : 2562-4.



Bélangier M-C., (2007). Les marqueurs d'inflammation et de dysfonction endothéliales.
[G:/ch 0 inflam prot c reac9.htm.](#)

Bergman, R. N., S. P. Kim, I. R. Hsu, K. J. Catalano, J. D. Chiu, M. Kabir, J. M. Richey and M. Ader (2007). "Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk." *Am J Med* 120 (2 Suppl 1): S3-8; discussion S29-32.

Bernard C., Alain Ktorza, (2000). La plasticité du pancréas endocrine : une piste nouvelle pour le diabète de type II ? *Med ther et endocr*; 2(1): 18-30.

Bloch-Damti A, Bashan N. (2005.) Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal*; 7:1553-1567.

Boden, G. (2004). "Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes." *J Investig Med* 52(6): 375-378.

Borge, P. D., Moibi, J., Greene, S. R., Trucco, M., Young, R. A., Gao, Z. and Wolf, B. A. (2002). Insulin receptor signaling and sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase in beta-cells. *Diabetes* 51 Suppl 3, S427-33.

Bornfeldt KE, Arnqvist HJ, Capron L. (1992). In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor I and insulin. *Diabetologia*; 35: 104-8.

Bowman BH. (1993). Dans: Hepatic Plasma Proteins. San Diego: Academic Press 1993: 47-95.

Branzell J. D., Hkanson J.E., (1999). Dislipidemia of central obesity and insulinresistance. *Diabetes Care*; 22(3).

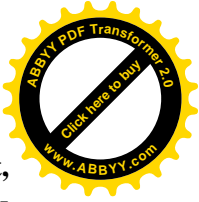
Brownlee MA, Cerami A, Vlassara H. (1998). Advanced glycosylation endproducts in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*; 318 : 1315-21.

Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, et al. (2007). Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* ; 13 : 340-7

Bryzgalova, G., H. Gao, B. Ahren, J. R. Zierath, D. Galuska, T. L. Steiler, K. Dahlman-Wright, S. Nilsson, J. A. Gustafsson, S. Efendic and A. Khan (2006). "Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver." *Diabetologia* 49(3): 588-597.

Bryzgalova, G., H. Gao, B. Ahren, J. R. Zierath, D. Galuska, T. L. Steiler, K. Dahlman-Wright, S. Nilsson, J. A. Gustafsson, S. Efendic and A. Khan (2006). "Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver." *Diabetologia* 49(3): 588-597.

Bryzgalova, G., L. Lundholm, N. Portwood, J. A. Gustafsson, A. Khan, S. Efendic and K. Dahlman-Wright (2008). "Mechanisms of antidiabetogenic and body weight-lowering effects of estrogen in high-fat diet-fed mice." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295(4): E904-912.



Bryzgalova, G., H. Gao, B. Ahren, J. R. Zierath, D. Galuska, T. L. Steiler, K. Dahlman-Wright, S. Nilsson, J. A. Gustafsson, S. Efendic and A. Khan (2006). "Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver." *Diabetologia* **49**(3): 588-597.

Bryzgalova, G., L. Lundholm, N. Portwood, J. A. Gustafsson, A. Khan, S. Efendic and K. Dahlman-Wright (2008). "Mechanisms of antidiabetogenic and body weight-lowering effects of estrogen in high-fat diet-fed mice." *Am J Physiol Endocrinol Metab* **295**(4): E904-912.

Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. (1991). Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest*; **87**: 432-8.

Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, et al.,(2007). Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* 2007 ; **13** : 340-7.

Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*; **11** : 183-90.

Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumie A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clement K.(2005) Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* ;**54** (8):2277-86.

Capeau J., (2003). Voies de signalisation de l'insuline: mecanismes affectes dans l'insulino-resistance, *Med. Sci.*, 2003, **19**: 834-839.

Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. (1996). Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and highrisk of NIDDM. *Diabetes*; **45**:633-638.

Cathy C. Lee, MD, MS; and Simin Liu, MD, ScD.,(2008). Role of Inflammatory Cytokines in Type 2 diabetes. *Rev. D'endocrin.* 310-268-4110.

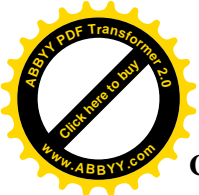
Cefalu William T. (2009). L'inflammation, résistance à l'insuline et diabète de type 2: Retour vers le futur? *Diabetes.* 337-385.

Cerasi E., N. Kaiser, G. Leibowitz, (2000). Diabète de type 2 et apoptose des cellules b. *Diabetes & Metabolism*; **26**, (3): p. 13.

Charriere G, Cousin B, Arnaud E, et al. (2003).Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*; **278** : 9850-5.

Cherrington A.D., Sindelard D., Edgerton D., Steiner K., Mcguinness O.P. (2002). Physiological consequences of phasic insulin release in thenormal animal, *Diabetes*, S103-108.

Chen H. (2006). Cellular inflammatory responses : Novel insights for obesity and insulin resistance, *Pharmacol. Res*; **53**: 469-477.



Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. (2001). Endothelial cell apoptosis : biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*; 33 : 1673-90.

Clement K, Viguerie N, Poitou C, et al., (2004). Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J*; 18 : 1657-69.

Cohen RA, Tesfamariam B. (1993). Diabetes mellitus and the vascular endothelium. In : Ruderman N, ed. *Hyperglycemia, diabetes and vascular disease*. New York : Oxford University Press, 1992 : 44-9.

Contreras, J. L., C. A. Smyth, G. Bilbao, C. J. Young, J. A. Thompson and D. E. Eckhoff (2002). "17beta-Estradiol protects isolated human pancreatic islets against proinflammatory cytokine-induced cell death: molecular mechanisms and islet functionality." *Transplantation* 74(9): 1252-1259.

Cosentino F, Luscher T. F. (2002). Les mécanismes moléculaires de la dysfunction endothéliale dans le diabète. *FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — JOURNÉES DE DIABÉTOLOGI*; 34-40.

Costes, S., B. Vandewalle, et al. (2009). "Degradation of cAMP-responsive element-binding protein by the ubiquitin-proteasome pathway contributes to glucotoxicity in beta-cells and human pancreatic islets." *Diabetes* 58 : 1105-15.

Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. (2004). The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity : implications and effects of weight loss. *Obes Surg*; 14 : 589-600.

Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.(1991) Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251 : 788-791.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. (2005). Metabolic syndrome : a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*; 111: 1448-54.

D'Alessandris, C., Lauro, R., Presta, I., Sesti, G. (2007). C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser 612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia*, 50, 840-849.

De Graaf J., Hak-Memmers H.L.M., Hectors M.P.C., Demacker P.N.M., Hendricks J.C.M., Stalenhoef A.F.H. 1991. Enhanced susceptibility to *in vitro* oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 11: 298-306.

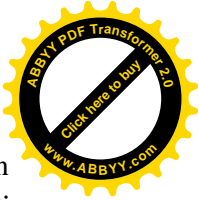
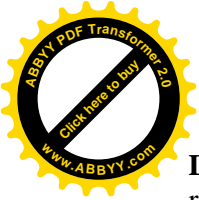
Del Guerra, S., R. Lupi, et al. (2005). "Functional and Molecular Defects of Pancreatic Islets in Human Type 2 Diabetes." *Diabetes* 54 : 727-735.

De Luca, C. and J. M. Olefsky (2008). "Inflammation and insulin resistance." *FEBS Lett* 582 (1): 97-105.

De Meyts, P. (2005). "[The insuline receptor: structure and function]." *Rev Med Liege* 60(5- 6): 286-290.

Dinneen S, Gerich JE, Rizza RA. (1992). Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Med*; 327: 707-13.

Docherty, K. and A. R. Clark (1994). "Nutrient regulation of insulin gene expression." *Faseb J* 8(1): 20-27.



Draznin, B. (2006). "Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin." *Diabetes* **55**(8): 2392-2397.

Dubois, M., P. Vacher, et al. (2007). "Glucotoxicity inhibits late steps of insulin exocytosis" *Endocrinology* **148** : 1605-1614.

Ebstein W. Zur. (1976). therapie des diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des salicylsäuren natron bei demselben. *Berlin Klin Wochenschrift* 1976 ; **13** : 337-40.

Elouil, H., M. Bensellam, et al. (2007). "Acute nutrient regulation of the unfolded protein response and integrated stress response in cultured rat pancreatic islets." *Diabetologia* **50** :1442-52.

Eschwege.E. (2005). Syndrome métabolique. *Annale d'endocrinologie*; **66**(2): 31-44.

Evans, J.L. and Goldfine, I.D. (2000). Alpha-lipoic acid : a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* **2**:401-13.

Fabrizio Andreelli, Delphine Jacquier, (2006). Place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines Hépatogastro; **13**(3): 185-90.

Fagot Jean-Paul, (2001); Traitement du diabète de type 2 : Place des nouveaux antidiabétiques oraux. *Dossier du CNHIIM*; Tome XXII,(3) : 11- 13.

Federici et al.(2001). Causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program." *Diabetes* **50** : 1290-301.

Ferré P, (2005). Tissu adipeux et insulino-résistance. *In* Traité de Diabétologie, coordonnateur Grimaldi A. *Médecine-Sciences Flammarion*; 271-276.

Festa, A., et al. (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*; **102**(1): p. 42-7.

Fève B., Bsatard J.P., Vidal H. (2006): Les relations entre obésité, inflammation et insulinoresistance : acquisitions récentes, *Comp. Rend. Biol.*, 2006, **329**: 587-597.

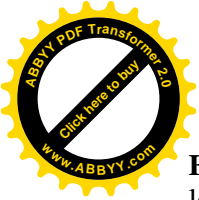
Fève Bruno, Jean-Philippe Bastard, (2007). Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino-résistance. *MT Cardio.* **3**(1): 24-38.

Ford ES. (2003). The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count : findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*; **168** : 351-8.

Frédéric Fumeron, (2005), de l'obésité au diabète de type 2: Epidémiologie et physiopathologie. *Cholé-Doc*; **88**: 1- 6.

Fredenrich A., (2000). LDL-cholestérol chez le diabétique. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*; **2** (3): 235-40.

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS, Fried SK, Bunkin DA, Grennberg AS. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; **83** : 847-50.



Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 : 499-502.

Gale, E. A. and K. M. Gillespie (2001). "Diabetes and gender." *Diabetologia* 44(1): 3-15.

Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. (1998). Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes*; 47 : 1114-20.

Gillery P., (2006). Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Annales de Biologie Clinique*; 64(4): 309-14.

Gillery P. (2000). Forces et limites du dosage de l'HbA1c: Le point de vue du biologiste. Journée annuelle de l'Hotel-Dieu. 195-202

Girard J. (1999). Fondements physiopathologiques du diabète de type 2. *Rev Prat* 1999; 49: 22-7.

Girard Jean. (2003). Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences*; 19 : 827-33.

Gerin I, Dolinsky VW, Shackman JG, et al. (2005). LXRBeta is required for adipocyte growth, glucose homeostasis, and beta cell function. *J Biol Chem* ; 280 : 23024-31.

Gonzalez, C., A. Alonso, N. A. Grueso, M. M. Esteban, S. Fernandez and A. M. Patterson 2002). "Effect of treatment with different doses of 17-beta-estradiol on the insulin receptor." *Life Sci* 70(14): 1621-1630.

Goodge K. A. , Hutton J C. (2000) Translational regulation of proinsulin biosynthesis and proinsulin conversion in the pancreatic β -cell. In: Seminars in Cell and Developmental Biology. *Academic Press*; 11(4) : 235-242.

Goodpaster BH, Kelley DE. (1998). Role of muscle in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipid*; 9: 231-6.

Gremlich S., Bonny C., Waeber G., Thorens B. (1997): Fatty acids decrease PDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, Glucokinase, Insulin, and Somatostatin levels, *J. Biol. Chem.*; 272: 30261-30269.

Groop L, Orho M. (1998). Metabolic aspects of glycogen synthase activation. Its role in the pathogenesis of insulin resistance and hypoglycaemia. *front Diabetes* ; 14 : 47-55.

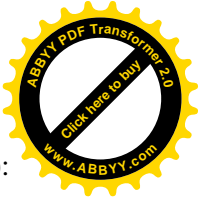
Grundey SM., (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:2595-2600.

Guezennec Catherine, Burguin Laura, (2009). Les protéines de l'inflammation (2). *Biochimie, Appareil locomoteur, protéines de l'inflammation*; 1-9P.

Guillausseau P J., Laloi-Michelin M., (2003) : Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Int*; 24 (11) : 730 – 737.

Guillausseau Pierre-Jean, Marie Virally, Franck Mauvais-Jarvis, Monique Martinez, Jean-Philippe Kévorkian, André Warnet, (2000). Diabète de type 2 : le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose Vaisseaux*; 12(10): 658-63.

Haffner S.M., Mykkanen L., Stern M.P., Paldi M., Howard B.V. 1994. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diabetes Care* 17: 1164-1171.



Halimi S. (2000). Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance *Néphrologie* 21 (7): 345-346.

Hammar EB, JC Irminger, K Rickenbach, Parnaud G, P Ribaux, Bosco D, Halban, PA DG Rouiller. (2005) Activation of NF-kappaB by extracellular matrix is involved in spreading and glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 280 : 30630–3063.

Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. (2007). Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes* ; 56 : 2328-38.

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*; 21:518-524.

Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. (2004). Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*; 291:2847-2850.

Hillaire S., Dominique VALLA, (1996). Effets des cytokines sur le foie au cours de la réaction inflammatoire. *Hépatogastro*. 3, 5, 377-83.

Hodge JE., (1955). The Amadori rearrangement. *Adv Carbohydr Chem*; 10 : 169-205.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* ; 259 : 87-91.

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM., (1996). Increased adipose expression of tumor necrosis factor- in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*; 95 : 2409-15.

Idelman S., Verdetti J., (2000). Chapitre 7: Le pancreas endocrine, In: IDELMAN S., VERDETTI J., Endocrinologie et communications cellulaires, Les Ulis: EDP science, 2000, 277-327.

Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. (1997) Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol*; 13 : 369-98.

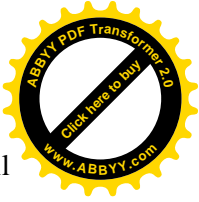
Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, et al. (2008). Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J Lipid Res* ; 49 : 2524-34.

Jager, J., T. Gremeaux, M. Cormont, Y. Le Marchand-Brustel and J. F. Tanti (2007). "Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression." *Endocrinology* 148(1): 241-251.

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

Joost, H. G., Bell, G. I., Best, J. D., Birnbaum, M. J., Charron, M. J., Chen, Y. T., Doege, H., James, D. E., Lodish, H. F., Moley, K. H. et al. (2002). Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282, E974-6.

Juge-Aubry et al. 2004) Juge-Aubry, C. E., E. Somm, R. Chicheportiche, D. Burger, A. Pernin, B. Cuenod-Pittet, P. Quinodoz, V. Giusti, J. M. Dayer and C. A. Meier (2004). "Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon-beta, and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue." *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2652-2658.



Kaneto, H., T. Miyatsuka, et al. (2008). "PDX-1 and MafA play a crucial role in pancreatic beta-cell differentiation and maintenance of mature betacell function." *Endocr J* 55 : 235-52.

Katusic ZS, Schugel J, Cosentino F, Vanhoutte PM. (1993). Endothelium-dependent contractions to oxygen-derived free radicals in canine basilar artery. *Am J Physiol*; 264: H859-64.

Keller, U. (2006). "From obesity to diabetes." *Int J Vitam Nutr Res* 76(4): 172-177.

Kim, F., Tysseling, K. A., Rice, J., Pham, M., Haji, L., Gallis, B. M., Baas, A. S., Paramsothy, P., Giachelli, C. M., Corson, M. A., Raines, E. W. (2005). Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 25, 989-994.

Kim, J. A., Yeh, D. C., Ver, M., Li, Y., Carranza, A., Conrads, T. P., Veenstra, T. D., Harrington, M. A., Quon, M. J. (2005). Phosphorylation of Ser24 in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by Mouse Pelle-like kinase/interleukin-1 receptor-associated kinase: cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin resistance. *J.Biol.Chem.*, 280, 23173-23183.

Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al., (2003). Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 23: 1042-7.

Koyama M., Wada R., Sakuraba H., Mizukami H., Yagihashi S. (1998). Accelerated loss of islet beta-cells in sucrose-fed Goto-Kakizaki rats, a genetic model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Pathol*; 153 : 537-545.

Ktorza A., (2007). Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. *Medecine Sciences*; 23(10)

Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. (1992) Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes*; 41 : 1076-83.

Lacquemant Corinne, Francis Vasseur, Frederic Lepretre, Philippe Froguel, (2003). Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Med Scien*; 19: 809-17

Lahdenpera S., Sane T., Vuorinen-Markkola H., Knudsen P., Taskinen M.R. 1995. LDL particle sizes in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin-resistance or diabetes. *Atherosclerosis* 113: 227-236.

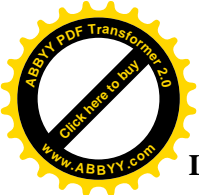
Lahdenperä S., Syväne M., Kahri J., Taskinen M.R. 1996. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in non-insulin dependent diabetes and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia* 39: 453-461.

Langhi C., Bertrand Cariou, (2010). Métabolisme du cholestérol et fonction bêta-cellulaire. *Médecine/Sciences*; 26(4)

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

Leahy J.L., Bonner-Weir S., Weir G.C. 1992. Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care* 15 : 442-455.

Le Roith, D. and Y. Zick (2001). "Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance." *Diabetes Care*; 24(3): 588-597.



Libby, P. and P.M. Ridker, (2004). Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*, **116 Suppl 6A**: p. 9S- 16S.

Linsel-Nitschke P et al. (2005). HDL is a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews*; **4**: 193-205.

Lumeng, C. N., S. M. Deyoung, J. L. Bodzin and A. R. Saltiel (2007). "Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity." *Diabetes* **56**(1): 16-23.

Lumeng, C. N., I. Maillard and A. R. Saltiel (2009). "Turning up inflammation in fat." *Nat Med* **15**(8): 846-847.

Lyon, C.J., R.E. Law, and W.A. Hsueh, (2003). Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, 2003. **144**(6): p. 2195-200.

Magnan C., Ktorza A., (2005). Production et secretion de l'insuline par la cellule β pancréatique, *EMC-Endocrinol.* **2**: 241-264.

Magnan C., (2006). Lipotoxicité et insulino-résistance. *Nutrition clinique et métabolisme* ; **20**(**2**): **108-113**

Man ZW, Zhu M, Noma Y, et al. (1998). Impaired β -cell function and deposition of fat droplets in the pancreas as a consequence of hypertriglyceridemia in OLETF rat, a model of spontaneous NIDDM. *Diabetes*; **46**: 1718-24.

Marc Y. donath et al. (2009). Inflammation des îlots porte atteinte à la cellule β pancréatique dans le diabète de type 2. *l'American Physiological Society*; **32** (24): **6 325-331**

Martin P.A., Crump M.H. 2003,: The Endocrine Pancreas. In: PINEDA M., DOOLEY M.P., McDonald's Veterinary endocrinology and reproduction , 5eme edition, Iowa : Iowa State University Press, 2003, 141-163.

Maedler K , Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY. K. (2006). Low concentration of interleukin-1 β induces FLICE-inhibitory protein-mediated β -cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes* **55** : 2713 –2722.

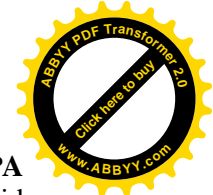
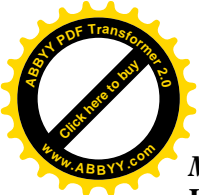
McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, et al. (2000). High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000** ; **97** : 4245-50.

Miossec Pierre, (2003). Physiopathologie de l'inflammation. *Revue du praticien*; **53** : 1-6.

Mittendorfer B. (2005). "Insulin resistance: sex matters." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* ; **8**(4): 367-372.

Matsuzaki Y, Kawaguchi E, Morita Y et al. (1996). Evaluation of two kinds of réagents for direct determination of HDL-Cholestérol. *J Anal Bio-Sc*; **19**: 419-427. *Care.*; **8**(4): 367-372.

Mohamed-Ali V, Goodrick SA, Rawesh D, et al. (1997). Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* ; **82** : 4196-200.



M-Schnetzler Boni, Thorne J, G Parnaud, L Marselli, Eheses juge Kerr-Conte J, F Pattou, PA Halban, GC Weir, Donath MY. (2008) Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with Type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 4065 –4074.

Muraki, K., S. Okuya and Y. Tanizawa (2006). "Estrogen receptor alpha regulates insulin sensitivity through IRS-1 tyrosine phosphorylation in mature 3T3-L1 adipocytes." *Endocr J* 53(6): 841-851.

Nadal, A., A. B. Ropero, E. Fuentes, B. Soria and C. Ripoll (2004). "Estrogen and xenoestrogen actions on endocrine pancreas: from ion channel modulation to activation of nuclear function." *Steroids* 69(8-9): 531-536.

Nagata Y., Todokoro K. (1999). Requirement of activation of JNK and p38 for environmental stress-induced erythroid differentiation and apoptosis and of inhibition of ERK for apoptosis, *Blood*; 94: 853-863.

Naim Akhtar Khan, (2006). Inflammation et immunité : implications dans l'obésité et le diabète de type 2. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*; 13(5): 343-51.

Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, et al. (2004) Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *J Biol Chem*; 279 : 45803-9.

Natali, A., et al. (2006). Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*; 55(4): p. 1133-40.

National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. (2000) Overweight, obesity, and health risk *Arch Intern Med*; 160:898-904.

Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, et al.(1995). Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 2143-9.

Norlin S , Ahlgren U, Edlund H. (2005).Nuclear factor-kappaB activity in beta-cells is required for glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 54 : 125 –132 .

Ohneda K., EE H., German M. (2000): Regulation of insulin gene transcription., *Semin Cell Develop Biol*, 11: 227-233

Okada, T., Y. Kawano, T. Sakakibara, O. Hazeki and M. Ui (1994). "Essential role of phosphatidylinositol 3-kinase in insulin-induced glucose transport and antilipolysis in rat adipocytes. Studies with a selective inhibitor wortmannin." *J Biol Chem*; 269(5):3568-3573.

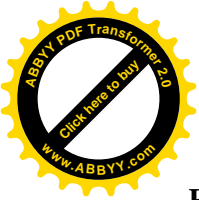
Okajima F, Kurihara M, Ono C, et al. (2005). Oxidized but not acetylated low-density lipoprotein reduces preproinsulin mRNA expression and secretion of insulin from HIT-T15 cells. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1687 : 173-80.

OMS. Diabète, (2002). Le coût du diabète. Aide mémoire n° 236.

Ordonez, P., M. Moreno, A. Alonso, P. Llana, F. Diaz and C. Gonzalez (2008). "17beta-Estradiol and/or progesterone protect from insulin resistance in STZ-induced diabetic rats." *J Steroid Biochem Mol Biol* 111(3-5): 287-294.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.(1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules : adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*; 100 : 2473-6.

Oyadomari, S., E. Araki, et al. (2002). "Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells." *Apoptosis* 7 : 335-45.



Pannacciulli N, De Pergola G, Ciccone M, Rizzon P, Giorgino F, Giorgino R. (2003). Effect of family history of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults. *Diabetes Care*; 26: 1230-4.

Patil, C. and P. Walter (2001). "Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals." *Curr Opin Cell Biol* 13 : 349-55.

Pepy MB., Baltz MC., (1983). Acute phase protein with special reference to C réactive and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*; 34: 141-212.

Petersen, K. F. and G. I. Shulman (2002). "Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance, in type 2 diabetes mellitus." *Am J Cardiol* 90(5A): 11G-18G.

Pick A, Clark J, Kubstrup C, et al. (1998). Role of apoptosis in failure of β -cell mass compensation for insulin resistance and β -cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* ; 47: 358-64.

Pickup, J. C. (2004). "Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes." *Diabetes Care* 27(3): 813-823.

Poitou C., K. Clément, (2005). Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité ? inflammation et obésité; 1-6.

Poitout, V. and R. P. Robertson (2008) "Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction." *Endocr Rev*; 29 : 351-66.

Poitout, V., Hagman, D., Stein, R., Artner, I., Robertson, R. P. and Harmon, J. S. (2006). Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. *J Nutr* 136, 873-6.

Pop-Busui, R., A. Sima, et al. (2006). "Diabetic neuropathy and oxidative stress." *Diabetes Metab Res Rev* 22: 257-73.

Pradhan, A.D., et al., (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*; 286(3): p. 327-34.

Prentki, M., E. Joly, et al. (2002). "Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipototoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes." *Diabetes* 51 Suppl 3 : S405-13.

Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG. (1987). Development and validation of a particle-enhanced turbimetric immunoassay for C reactive protein. *J Immunol Methods*; 99: 205-211.

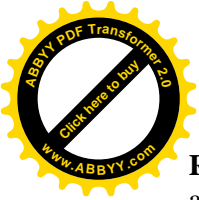
Régis Nessim Sachs, Paul Valensi, (2000) Dysfonction endothéliale et diabète. *Sang Thrombose Vaisseaux*; 12(8) : 500-9.

Regnault J. P. (1992). Immunologie générale. 5^{ème} Edition Décarie. 278-296.

Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, et al. (2003). Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem* ; 278 : 18368-75.

Rigalleau V., J. Lang, H. Gin, (2007). Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*; 65-79.

Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet, (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). <G:/chapitre3inflamma..htm>.



Rutti S, Ehses JA, Sibling RA, et al. (2009). Low and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis and proliferation of primary human and murine pancreatic beta cells. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 4521-30

Sartipy P, Loskutoff DJ. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100: 7265-70.

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

Senn, J. J., P. J. Klover, I. A. Nowak and R. A. Mooney (2002). "Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes." *Diabetes* 51(12): 3391-3399.

Senn, J. J., P. J. Klover, I. A. Nowak, T. A. Zimmers, L. G. Koniaris, R. W. Furlanetto and R. A. Mooney (2003). "Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes." *J Biol Chem* 278(16): 13740-13746.

Shepherd et al. Shepherd, P. R., B. T. Nave and K. Siddle (1995). "Insulin activates glycogen synthase by a novel PI 3-kinase/p70s6k dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes." *Biochem Soc Trans*; 23(2): 202S.

Shepherd, P. R. and B. B. Kahn (1999). "Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus." *N Engl J Med* 341(4): 248-257.

Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. (1998) Fatty acid-induced cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95, 2498-2502.

Shrive, A. K., Cheetham, G. M., Holden, D., Myles, D. A., Turnell, W. G., Volanakis, J. E., Pepys, M. B., Bloomer, A. C., Greenhough, T. J. (1996). Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat. Struct. Biol.*, 3, 346-354.

Shulman, G. I. (2000). "Cellular mechanisms of insulin resistance." *J Clin Invest* 106(2): 171- 176.

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

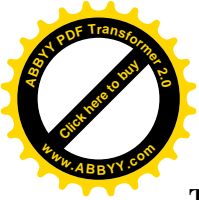
Spiegelman, B.M. and J.S. Flier, (2001) Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*; 104(4): 531-43.

Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., Pfeiffer, A. F. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 52, 812-817.

Stein D., Esser V., Stevenson B.E., Lan E K.E., Whiteside J.H., Daniels M.B., Chen S., McGarry J.D. (1996). Essentiality of circulating fatty acids for glucose-stimulated insulin secretion in the fasted rat. *J. clin. Invest*; 97: 2728- 2735.

Stephens et al. (1997). Stephens, J. M., J. Lee and P. F. Pilch (1997). "Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction." *J Biol Chem* 272(2): 971-976.

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*; 321: 405-12.



Tanaka T, Suzuki T, Hattori N, Mizuno Y., (1995). Ubiquitin, proteasome and parkin, *Biochim. Biophys. Acta*; 1695: 235-247

Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. (1990). Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest*; 83: 929-32.

Tesfamariam B, Cohen RA. (1992). Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*; 263: H321-6.

Tietz NW., (2006). Clinical Guide to Laboratory Tests, 4^e edition. Philadelphia: WB Saunders; 444-451.

Tilg, H., Moschen A. R., (2008). "Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance." *Mol Med* **14**(3-4): 222-231.

Thompson, D., Pepys, M.B., Wood, S.P. (1999). The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, **7**,169-177.

Thorens, B., Sarkar, H. K., Kaback, H. R. and Lodish, H. F. (1988). Cloning and functional expression in bacteria of a novel glucose transporter present in liver, intestine, kidney, and beta-pancreatic islet cells. *Cell* **55**, 281-90.

Tropeano Anne-Isabelle, Stéphane Laurent, (2005) Conséquences de l'atteinte vasculaire silencieuse au cours de l'hypertension artérielle et de l'hyperglycémie. *Rev MT Cardio; 1 (3) : 243-52.*

UKDP38, (1998). Tight blood pressure and risk factor and macrovascular complications in diabetes type 2. *BMJ*? 317 7036713.

Ulrich, P. and A. Cerami (2001). "Protein glycation, diabetes, and aging." *Recent Prog Horm Res* **56** : 1-21.

Unger RH. (2002) Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*; 53: 319-36.

Urano, F., A. Bertolotti, et al. (2000). "IRE1 and efferent signaling from the endoplasmic reticulum." *J Cell Sci* **113** : 3697-702.

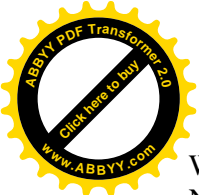
Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. (1997) Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*; 389 : 610-4.

Vernon R.G., Barber M.C., Travers M.T.,(1999) : Developpements recents dans les etudes de la lipogenese chez l'Homme et chez les animaux, *INRA Prod.Anim.*, **12**: 319-327.

Vincent, A. M., J. W. Russell, et al. (2004). "Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy." *Endocr Rev*; 25: 612-28.

Virally M. L., Jean-Philippe Kévorkian, Monique Martinez, Franck Mauvais-Jarvis, Pierre-Jean Guillausseau, André Wa(2000). Hyperglycémie post-prandiale : un paramètre essentiel dans la genèse des complications vasculaires du diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux.* **12 (10); 667-72.**

Voet D., Voet J.G. (2005) Partie IV : Le métabolisme. In: *Biochimie*, De Boeck Universite, p. 547-1104.



Wahlefeld AW, Bergmeyer HU, (1974) eds. *Methods of Enzymatic Analysis*. 2 édition. New York, NY: Academic Press Inc, 1974: 1831.

Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*; 81:555–563.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr. AW., (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*; 112: 1796-808.

Weksler-Zangen S, Raz I, S Lenzen, Jorns A, S Ehrenfeld, Amir G, Oprescu A, Y Yagil, Yagil C, Zangen DH, Kaiser N. (2008). douteux stimulé la sécrétion d'insuline-glucose est couplé avec lésions pancréatiques exocrines dans le Cohen rat diabétique. *Diabète* 57: 279 -287.

Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. (1998). Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 97: 108-112.

Witers LA, Kemp BE. (1992). Insulin activation of acetyl-CoA carboxylase accompanied by inhibition of the 5'-AMP-activated protein kinase, *J. Biol. Chem.*, 267: 2864-2867.

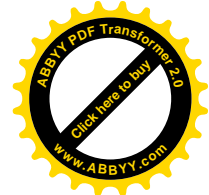
Wolffenbuttel BHR, Boulanger CM, Crijns FRL, et al. (1998). Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95: 4630-4.

Xu, J. W., Morita, I., Ikeda, K., Miki, T., Yamori, Y. (2007). C-reactive protein suppresses insulin signaling in endothelial cells: role of spleen tyrosine kinase. *Mol.Endocrinol.*, 21:564-573.

Yoshikawa H, Tajiri Y, Sa Y, Hashimoto T., Umeda F., Nawata H. (2001). Effects of free fatty acids on β -cell functions: a possible involvement of peroxisome proliferator-activated receptors α or pancreatic/duodenal homeobox, *Metabolism*; 50: 613-618.

Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. (2001) Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk-beta. *Science*; 293: 1673-7.

Zierath JR, Livingston JN, Thörne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Arner P. (1998). Regional difference in insulin inhibition of nonesterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*; 41:1343-1354.



ANNEXES

N° **Fiche de renseignements**

Nom: Prénom:

Age : Sexe:

Poids: Taille: IMC:

T T: TH: TT/TH:

	Antécédents personnels	Antécédents familiaux
Ancienneté du diabète type2		
Tension artérielle		
Obésité		
Maladies cardiovasculaires		
Autres pathologies		
Age de la ménopause chez les femmes		
Traitements		

Examens demandés :

Glycémie	Hémoglobine glyquée	HDL cholestérol	LDL cholestérol	Cholestérol total	Triglycérides	Protéine c réactive

Résumé

La flambée épidémique du diabète de type 2 est liée à la modification actuelle des conditions de vie et en particulier à la sédentarité et les excès caloriques.

Le diabète de type 2, caractérisé par une hyperglycémie chronique, est une pathologie multifactorielle impliquant une prédisposition génétique et des désordres métaboliques acquis, qui conduisent à la détérioration progressive de l'action et de la sécrétion de l'insuline. Il représente environ 90% des diabètes connus. Les conséquences à long terme, liées aux complications microangiopathiques et macroangiopathiques, constituent des pathologies invalidantes et impliquent une prise en charge très lourde des patients.

Un état pro-inflammatoire associé aux maladies métaboliques et cardiovasculaires représente une troisième catégorie des mécanismes communs entre l'insulinorésistance et la dysfonction endothéliale.

Notre approche expérimentale, cas témoin, par le biais d'une évaluation des paramètres glucidiques, lipidiques, inflammatoire (protéine C réactive), nous a révélé, une éventuelle relation entre l'inflammation et le diabète de type 2, tout en suggérant en outre, un rôle de la CRP, via les cytokines pro inflammatoires, telles que l'IL6, l'IL1 β et le TNF α , dans l'activation des voies de signalisation de l'inflammation, pour contribuer de manière significative aux effets pro inflammatoires et diabéto-gènes.

Nos résultats préliminaires ne permettent pas de conclure à un rôle clef de la CRP dans les mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2, mais cette étude permettra d'envisager de nouvelles perspectives de recherches et donc une nouvelle stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Mots clés

Diabète de type 2, cellules β pancréatiques, inflammation, protéine C réactive ou CRP, insulinorésistance.

المـلـخـص

الإلتهاب الوبائي لمرض السكري نوع II متعلق بالتغيرات الحالية لشروط المعيشة خاصة منها انعدام الأنشطة الرياضية و كثرة السعرات الحرارية في الوجبات الغذائية.

مرض السكري نوع II الذي يتميز بزيادة نسبة السكر المزمدة في الدم هو من الأمراض التي تسببها عوامل كثيرة التي منها الوراثية أو المتعلقة باختلال في الإستقلاب المكتسب الذي يؤدي إلى إختلال في عمل و إفراز الأنسولين، فهو يمثل 90% من أمراض السكري المعروفة.

نتائج هذا المرض على المدى الطويل تتمثل في تعقيدات ميكروانجيوباثية و ماكروانجيوباثية و التي تؤدي إلى أمراض مستعصية تحتاج إلى رعاية و تتبع طبي.

حالة الإلتهاب المبكر المرافقة لأمراض الإستقلاب و أمراض القلب و الشرايين تمثل الصنف الثالث من الآليات المشتركة بين مقاومة الأنسولين والإختلال الوظيفي لغشاء الأوعية الدموية.

- هذا البحث التطبيقي، حالة - شاهد، الذي أجري بمساعدة تحاليل سكرية، دسمية، وإلتهابية (بروتين C المتفاعل) أظهر وجود علاقة محتملة بين الإلتهاب ومرض السكري نوع II والتي تتمثل في دور CRP بواسطة السيتوكين مثل (IL6، TNF α ، IL1 β) في تنشيط الطرق النبائية للإلتهاب، ليشرك بطريقة فعالة في تأثيرات الإلتهاب المبكر و التأثيرات المسببة لمرض السكري نوع II.

- إن هذه النتائج في مجملها جزئية لا تسمح باستخلاص دور CRP في الوظائف الفيزيولوجية لمرض السكري نوع II و لكنها تسمح بفتح مجالات جديدة و طرق جديدة لعلاج مرض السكري نوع II.

الكلمات المفتاحية

مرض السكري نوع II، خلايا β البنكرياسية، الإلتهاب، بروتين C المتفاعل أو CRP، مقاومة الأنسولين.