

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master
En Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES
Option : BIOCHIMIE

THÈME

**Evaluation de quelques paramètres
métaboliques dans le cas du Charcot chez le
diabétique(In silico)**

Présenté par :

Soutenu le : 21/09 /2020

M^{elle} SKAK Zhour

M^{elle} FEDAD Dahbia

M^{elle} GUEDJAL Nadia

Devant le jury composé de :

Mme GUESSAIBIA N.	MCA	USDB 1	Présidente
Mme BENCHABANE S.	MCA	USDB 1	Examinatrice.
Mme AZZOUZ M.	Professeur	CHU-Mustapha	Co-promotrice
Mme EDDAIKRA A.	MCB	USDB 1	Promotrice

Promotion : 2019 – 2020

Remerciements

Avant tout, nous remercions le bon dieu qui nous a donné le courage, la force et la volonté pour terminer notre étude et accomplir ce travail.

A notre promotrice Mme EDDAIKRA A, Maître de conférences au département de BPC . Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction. Votre compétence, votre sérieux, et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

A notre présidente de jury Mme Guessaïbia , Maître de conférences au département de BPC. Nous sommes très honorés par votre présence dans notre jury

A notre examinatrice Mme Benchabane , Maître de conférences au département de BPC. Nous sommes très honorés par votre présence dans notre jury

Nous présentons tout notre respect au PROFESSEUR AZZOUZ M devant vos compétences professionnelles et vos qualités humaines professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.

Dédicace

Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail.

*J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à mes chers parents, qui m'avez dirigé et suivi pendant toute mes années d'étude et surtout MA Mère **SARJA** la plus belle mère dans la vie, pour toutes les efforts fournis, toutes tes sacrifices pour toute la confiance que vous m'avez donnée afin de me motiver dans mes études et me voir satisfaite et heureuse.*

*A mon père **ABDELKADER***

Pour sa patience, sa confiance et son respect de mes choix rien au monde ne vont les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

*A ma chère sœur **MARWA** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*A mon chère frère **MOHAMED ABDELLAH** pour appui et encouragement,*

*Et Je dédie ce modeste travail à mes deux collègues **Dahbia** et **Nadia** heureuse de travailler avec vous,*

*A toute ma famille, et mes amis surtout **Yasmine, Hadjer, Sara, Asma, Ahlem** et sans oublier ma très chère **Nadia**, pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Skak Zhour

Dédicace

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce travail

A MES TRÈS CHÈRES PARENTS ABD ELAZIZ et LOUIZA

Puisse ce mémoire symbolisé le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation. Que ce travail soit un hommage aux sacrifices que vous vous avez imposés afin d'assurer mon bien-être. Puisse Dieu le tout puissant, vous protéger et vous accorder meilleure santé et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A MES SŒURS AMINA, SABRINA et mon frère ANIS

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et la Tendresse que j'ai à votre égard. Puisse nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons Reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux

A MES ONCLES, A MES TANTES, A MES COUSINS ET COUSINES

Vous m'avez soutenue et comblée tout au long de mon parcours. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité. Que dieu nous unissent pour toujours.

Fedad Dahbia

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail avant tout A mes chers parents, **mon père et ma mère** (Dieu ait pitié de son âme), pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A ma chère cousine **Zoubida** et ma chère amie **Hayet** pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral.*

A toute ma famille pour leurs encouragements tout au long de mon parcours universitaire Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible Merci d'être toujours là pour moi.

Guedjal Nadia

Résumé

Le pied Charcot est une complication du diabète caractérisée par une inflammation locale dont plusieurs protéines sont impliquées. Notre travail porte sur l'étude in silico d'un panel de protéines impliquées dans l'inflammation du pied Charcot diabétique :TNFSF11(facteur de nécrose tumorale superfamille member11),TNFRSF11B (facteur de nécrose tumorale Receptor superfamily member 11 B), TNFRSF11A (facteur de nécrose tumorale Receptor superfamily member 11A) , CRP (protéine C-reactive) , Insuline, VDR (récepteur de la vitamine D), GADP1 (ganglioside induced differentiation associated protein 1) , MPZ (myelin protein zero), Il-6 (interleukine 6), Il-1 β (interleukine 1 β), CD14 (cluster de différenciation 14). En se basant sur l'utilisation des bases de données protéomiques grâce aux outils bioinformatiques open source.

Les formes Fasta des protéines ont été récupérés par la base de données NCBI,l'obtention des séquences protéiques et l'alignement par Uniprot,ensuite les domaines importants des protéines et l'analyse fonctionnelle sont effectués par Interpro,l'obtention de la structure 3D des protéines par Expasy et finalement le réseau d'interaction des protéines est réalisé par Gene Mania.

Nos résultats confirment l'association des protéines étudiées dans la physiopathologie du pied Charcot grâce aux interactions moléculaires des gènes de protéines.

Ces résultats peuvent nous aider aussi à comprendre les voies et la prédiction des fonctions des protéines et leur rôle dans le pied Charcot.

Mots Clés :

Pied Charcot, Diabète, Panel, protéines, interaction, outil, bio-informatiques.

Abstract

Charcot foot is a complication of diabetes characterized by local inflammation which several proteins are involved. Our work relates to the study in silico of a panel of proteins involved in inflammation of the diabetic Charcot foot: TNFSF11 (tumor necrosis factor superfamily member 11), TNFRSF11B (tumor necrosis factor Receptor superfamily member 11 B), TNFRSF11A (tumor necrosis factor tumor necrosis Receptor superfamily member 11A), CRP (C-reactive protein), Insulin, VDR (vitamin D receptor), GADP1 (ganglioside induced differentiation associated protein 1), MPZ (myelin protein zero), Il-6 (interleukin 6), Il-1 β (interleukin 1 β), CD14 (differentiation cluster 14). Based on the use of proteomic databases thanks to open source bioinformatics tools.

The Fasta forms of the proteins were retrieved by the NCBI database, obtaining the protein sequences and alignment by Uniprot, then important protein domains and functional analysis are performed by Interpro, obtaining the 3D structure of proteins by ExPasy and finally the protein interaction network is carried out by Gene Mania.

Our results confirm the association of proteins studied in the pathophysiology of Charcot foot through molecular interactions of protein genes.

These results can also help us to understand the pathways and the prediction of the proteins functions and their role in the Charcot foot.

Keywords:

Charcot foot, Diabetes, Panel, proteins, interaction, tool, bioinformatics.

الملخص

قدم شاركو هو أحد مضاعفات مرض السكري يتميز بالتهاب موضعي حيث تشارك فيه العديد من البروتينات. يتعلق عملنا بالدراسة في السيليكو لمجموعة من البروتينات (TNFSF11): عامل نخر الورم من العائلة 11 ، TNFRSF11A: مستقبل عامل نخر الورم من العائلة 11A ، TNFRSF11B: مستقبل عامل نخر الورم من العائلة 11B ، CRP: بروتين C-رد الفعل ، الأنتولين ، VDR: مستقبل فيتامين د ، GADP1: التمايز الناجم عن الغانغليوزيد البروتين المرتبط 1 ، MPZ: بروتين المايلين صفر ، 6-II: إنترلوكين 6، β -IL: إنترلوكين 1 بيتا ، CD14: مجموعة التمايز 14) التي تشارك في الالتهاب لدى مرضى السكري مع قدم شاركو بناءً على استخدام قواعد البيانات البروتينية بفضل الأدوات المعلوماتية الحيوية مفتوحة المصدر.

تم استرداد أشكال Fasta للبروتينات بواسطة قاعدة بيانات NCBI، والحصول على تسلسل البروتين والمحاذاة بواسطة Uniprot، ثم المجالات المهمة للبروتينات والتحليل الوظيفي بواسطة Interpro للحصول على البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات بواسطة Expasy وأخيراً يتم تنفيذ شبكة تفاعل البروتين بواسطة Gene Mania تؤكد نتائجنا ارتباط البروتينات التي تمت دراستها في الفيزيولوجيا المرضية لقدم شاركو من خلال التفاعلات الجزيئية لجينات البروتين.

يمكن أن تساعدنا هذه النتائج أيضاً في فهم المسارات والتنبؤات ووظائف البروتينات ودورها في قدم شاركو.

الكلمات الرئيسية

قدم شاركو، داء السكري، لوحة، بروتينات، تفاعل، أداة، معلوماتية حيوية .

Sommaire

Introduction.....	1
Partie I : Rappels bibliographiques	
1. Diabète et classifications.....	2
1.1 Diabète	2
1.1.1. Diabète de type 1.....	2
1.1.2. Diabète de type 2	2
2. Données épidémiologiques	3
3. Complication du diabète.....	4
3.1. Complications chroniques	4
3.2. Pied de Charcot.....	7
3.2.1. Ostéoarthropathie diabétique.....	8
3.2.2. Pied Charcot dans le diabète.....	8
4. Physiopathologie du pied de Charcot.....	9
4.1. L'expression des protéines dans pied de charcot.....	11
4.2. Rôle du système RANKL dans la pathogenèse aiguë du CN	11
4.3. Rôle de gène TNFRSF11B codant pour l'OPG.....	12
4.4. Ostéolyse.....	12
4.5. Rôle de CRP dans le pied de charcot.....	12
4.6. Inflammation	12
5. Troubles des articulations de Charcot.....	13
5.1. Charcot-Marie-Tooth (CMT)	14
5.1.1. Charcot Marie Tooth type 1B (CMT1B)	15

5.1.2. Neuroinflammation dans la pathogenèse de Charcot-Marie Tooth.....	15
5.2. Arthropathie de Charcot du pied diabétique.....	15

Partie II : Matériel et Méthodes

2.1. Matériel

2.1.1 Matériel biologique.....	17
2.1.2 Matériel non biologique	18

2. Méthodes

1.2.1. Interrogation des bases de données.....	19
1.2.1.1. Outil NCBI.....	19
1.2.1.2. Outil Uniprot	20
1.2.1.3. Outil IntePro.....	20
1.2.1.4. Outil ExPaSy	21
1.2.1.4. Outil Gene MaNia.....	22

Partie III : Résultats et Discussions

3. Résultats

3.1. Études des protéines qui ont une relation avec le pied de Charcot chez des patients diabétiques.....	25
3.2. Étude de la classification des protéines	28
3.3. Structure des protéines	29
3.4. Relation entre protéines.....	31
4. Discussion.....	34
Conclusion.....	39

Biblio Web

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

- AVC** : accident vasculaire cérébral
- CD14** : cluster de différenciation14
- CFH** : Complement Factor H
- CGRP**: calcitonin gene-related peptide
- CMT**: Charcot marie tooth
- CMT1B** : Charcot marie tooth type 1 B
- CN** : Charcot neuropathie
- CRP** : protéine C-réactive
- DID** : Diabète insulino-dépendant
- DNID** : Diabète non insulino-dépendant
- DT1** : Diabète de type 1
- GDAP1** : Ganglioside induced differentiation associated protein 1
- HOXC8** : Homeobox C8
- IL-1 β** : Interleukine 1 β
- IL6** : Interleukine6
- IL6R** : Interleukin-6 receptor
- INS**: Insuline
- LBP**: Lipopolysaccharide Binding Protein
- MPZ**: Myelin protein zero
- NF κ B**: Nuclear factor-kappaB
- OD** : Ostéoarthropathie diabétique
- OPG** : ostéoprotégérine
- PDB** : Pied diabétique
- PDR** : Pied diabétique à risque
- RANKL** : Récepteur activateur of nuclear facteur Kappa-B ligand
- SNP**: Single Nucléotide Polymorphisme
- TLR2**: Toll-like receptor 2

TNSF10 : Facteur de nécrose tumorale Superfamille Member10

TNF α : Facteur de nécrose tumorale α

TNFSF13 : Facteur de nécrose tumorale Superfamille Member13

TNFSF11 : Facteur de nécrose tumorale Superfamille Member 11

TNFRSF11 A : Facteur de nécrose tumorale Récepteur Superfamille Member 11 A

TNFRSF11 B : Facteur de nécrose tumorale Récepteur Superfamille Member 11 B

VDR : Récepteur de la vitamine D

Glossaires

Accident vasculaire cérébral (AVC) : accident neurologique localisé de durée supérieure à 24 heures, causé par une lésion vasculaire cérébrale.

Algodystrophie : Syndrome douloureux d'une main, d'un pied ou de tout un membre, avec troubles vasomoteurs et trophiques, et déminéralisation osseuse prononcée.

Amyotrophie : Diminution du volume d'un muscle strié par réduction du nombre des fibres contractiles qui le constituent.

Atrophie : Diminution acquise de poids et de volume d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe.

Ataxie : Absence ou difficulté de coordination des mouvements volontaires, due par exemple à une atteinte de la moelle épinière ou du cervelet.

Glande sudoripare : glande exocrine annexe de l'épiderme et sécrétant la sueur.

Hyperhémie : Accumulation anormale de sang dans un organe ou un tissu.

Lèpre : Maladie infectieuse chronique plus ou moins contagieuse, due au bacille de Hansen, qui prédomine au niveau de la peau (forme lépromateuse) ou des nerfs (forme tuberculoïde).

Mal perforant plantaire : Ulcération chronique de la peau, localisée à la plante des pieds.

Neuropathie : Affection du système nerveux.

Néphropathie : Affection diffuse touchant les deux reins. Toute maladie rénale.

Ostéoporose : Fragilité diffuse des os due à une déminéralisation par raréfaction de la matrice protéique. (Très fréquente chez les femmes après la ménopause, elle expose à des fractures des vertèbres et du col du fémur.)

Ostéomyélite : Maladie infectieuse grave, chronique ou aiguë, du tissu osseux.

Ostéopénie : Diminution de la densité osseuse. (Elle annonce souvent l'ostéoporose.)

Scoliose : Incurvation latérale pathologique de la colonne vertébrale (rachis).

Sympathectomie : Ablation chirurgicale d'un nerf ou de ganglions appartenant au système nerveux sympathique (contrôlant le tonus des vaisseaux et agissant sur le fonctionnement des viscères), de façon à dilater les artères dans leur territoire d'innervation.

Syphilis : Maladie infectieuse due au tréponème pâle, sexuellement transmissible, et se manifestant initialement par un chancre et plus tardivement par des atteintes viscérales et nerveuses.

Syringomyélie : Maladie rare caractérisée par la présence dans la moelle épinière d'une cavité liquidienne pathologique indépendante du canal de l'épendyme. (La cavité est localisée dans la substance grise, au centre de la partie haute de la moelle ; elle détruit les fibres nerveuses qui véhiculent la sensibilité de la peau à la température et à la douleur.)

Tampon-buvard : Support courbe recouvert d'une feuille de buvard.

Voûte plantaire : ensemble des courbes à concavité inférieure que présente la face plantaire du pied. (Son affaissement constitue le pied plat.)

Listes des figures

	Titre	Page
Figure1	Facteurs favorisant l'apparition de mal perforant	7
Figure2	Pied cubique de Charcot avec inversion de la voûte plantaire compliqué d'un mal perforant plantaire	8
Figure3	Mécanismes lésionnels impliqués dans le pied de Charcot	10
Figure4	Pathogénie de la neuroarthropathie diabétique	11
Figure5	Pathophysiologie de l'ostéoarthropathie diabétique	13
Figure6	Méthode d'analyse des séquences protéiques	18
Figure7	Les différentes étapes de NCBI	19
Figure8	Les différentes étapes d'UniProt	20
Figure9	Les différentes étapes InterPro	21
Figure10	Les différentes étapes ExPaSy	22
Figure11	Les différentes étapes GenMaNia	23
Figure12	Alignement de deux protéines GDAP1 et MPZ	25
Figure13	Alignement de TNFSF11 et TNFRSF11A	26
Figure14	Alignement de TNFRSF11B et CD14	26
Figure15	Alignement de CRP et IL -1 β	27
Figure16	Alignement d'INS et IL-6 et VDR	27
Figure17	Résultats de la recherche sur Interpro	28
Figure18	Réseau de protéines	32

Liste des tableaux

	Titre	Page
Tableau I	Les types de diabètes	3
Tableau II	Stades de l'ostéoarthropathie diabétique (OD) mis en parallèle avec la classification radiologique d'Eichenholtz	6
Tableau III	Caractéristique du panel de protéine	17
Tableau IV	Bases de données utilisées	18
Tableau V	La forme fasta des protéines	Annexe 1
Tableau VI	La forme 3D des protéines	29

Introduction

Selon plusieurs organismes internationaux, avec en tête l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération Internationale du Diabète (FID), une épidémie mondiale de diabète se constitue au point de représenter un problème majeur de santé publique pour les sociétés dans un proche avenir. Le diabète affecte plus de 425 millions de personnes dans le monde dont une prévalence en Algérie de 14,4% (**Sanofi, 2019**)

L'ostéoarthropathie diabétique (OD), classiquement dénommée « pied de Charcot », est une complication dont la prévalence varie de manière encore plus considérable, avec des valeurs allant de 0,1 à 13%.

Le « pied diabétique » est une complication avec de sévères répercussions. La mortalité est doublée chez les diabétiques atteints d'un ulcère du pied et leur risque d'amputation multiplié de 10 à 30 fois par rapport à la population non diabétique.

L'objectif principal de ce présent travail vise à étudier *in silico* des protéines impliquées dans l'inflammation chez le sujet diabétique avec le pied Charcot.

Pour cela nous avons articulé notre mémoire autour de trois parties, une partie bibliographique reprenant l'essentiel des données relatifs au diabète et pied Charcot, une partie expérimentale reprenant l'essentiel des matériels et méthodes utilisées et enfin la partie Résultats et discussion englobant l'essentiel de nos résultats et leur discussion.

Rappels bibliographiques

1. Diabète et classifications

1.1. Diabète

Selon les critères de diagnostic de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2006, le diabète sucré se définit notamment par deux, glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l (7 mmol/l) ou bien une glycémie supérieure à 2 g/l (11 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée associée à des signes cliniques d'hyperglycémie. Cette deuxième situation est la plus fréquente dans le cas de découverte de DT1 dans le contexte de carence insulinaire (**tableau I**)

1.1.1. Diabète de type 1

Précédemment appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile se caractérise par une production insuffisante d'insuline dans l'organisme.

Une administration quotidienne d'insuline est nécessaire aux personnes qui présentent un Diabète de type 1 pour réguler leur glycémie. Faute de pouvoir accéder à de l'insuline, leur survie est compromise. La cause du diabète de type 1 n'est pas connue et il n'est actuellement pas possible de le prévenir. Les symptômes sont notamment les suivants : émission d'urine et soif excessives, faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue (**OMS, 2020**)

1.1.2. Diabète de type 2

Précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte résulte de l'utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme. Le diabète de type 2 touche l'immense majorité des personnes vivant avec le diabète dans le monde. Les symptômes peuvent être similaires à ceux du diabète de type 1, mais ils sont souvent moins marqués ou absents. Aussi la maladie peut-elle rester non diagnostiquée pendant plusieurs années, jusqu'à ce que des complications existantes soient constatées. Pendant de nombreuses années, le diabète de type 2 n'était observé que chez l'adulte mais il a commencé à toucher les enfants (**Corcillo Vionnet et Jornayvaz, 2015**)

Tableau I : les types de diabètes

Diabète de type 1 (destruction des cellules β du pancréas, conduit à un déficit absolu en insuline)	
a. Auto-immun b. Idiopathique (diabète de type 1b)	
Diabète de type 2 (résistance à l'insuline, déficit relatif en insuline) Formes intermédiaires de diabète	
a. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) b. Ketosis prone diabetes (KPD)	
Défauts génétiques de la fonction de la cellule β du pancréas	
a. Maturity-onset diabetes in the young (MODY) 1 (chromosome 20, HNF-4 α), MODY 2 (chromosome 7, glucokinase), MODY 3 (chromosome 12, HNF-1 α), autres types de MODY plus rares b. Mutation de l'ADN mitochondrial c. Diabète néonatal transitoire ou permanent d. Autres	
Défauts génétiques de l'action de l'insuline	
a. Lepréchaunisme b. Syndrome de Rabson-Mendenhall	c. Diabète lipoatrophique d. Autres
Atteintes du pancréas exocrine	
a. Pancréatectomie/traumatisme pancréatique b. Hémochromatose	c. Mucoviscidose d. Autres
Endocrinopathies	
a. Acromégalie b. Syndrome de Cushing	c. Hyperthyroïdie d. Autres
Médicamenteux	
a. Diabète cortico-induit b. New-onset diabetes after transplantation (NODAT)	c. Thiazides d. Autres
Infectieux	
a. Rubéole congénitale b. Cytomégalovirus	c. Autres
Rares formes auto-immunes	
a. Syndrome de stiff-man b. Anticorps antirécepteur à l'insuline	c. Autres
Syndromes génétiques pouvant être associés au diabète	
a. Syndrome de Down b. Syndrome de Klinefelter	c. Syndrome de Turner d. Autres
Diabète gestationnel	

(Corcillo Vionnet et Jornayvaz, 2015)

2. Données épidémiologiques

A l'échelle mondiale, on estime à 422 millions le nombre des adultes qui vivaient avec le diabète en 2014, contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'Age) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % de la population adulte. (OMS) Cette épidémie qui concerne surtout le diabète type 2 est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, les régimes hypercaloriques, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité. Il existe une extrême hétérogénéité de la prévalence du diabète d'un pays à l'autre.

En Algérie, le diabète pose un vrai problème de santé publique par sa prévalence et le poids de ses complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie. Selon une enquête de l'institut national de santé publique, le diabète occupe la quatrième place dans les maladies chroniques

Rappels bibliographiques

non transmissibles selon ENS 1990. Avant les années 2000, les enquêtes réalisées à l'est et à l'ouest du pays montraient une prévalence du diabète type 2 située entre 6,4 et 8,2% chez les sujets âgés de 30 à 64 ans. Chez les Touaregs du sud algérien dans la même tranche d'âge, elle n'est que de 1,3% ce qui conforte l'influence du mode de vie et de l'activité physique sur le développement de la maladie. L'étude STEPS OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 8.9%. En 2006, une étude réalisée à Sidi Be labbes note une prévalence de 10,5%. L'enquête nationale TAHINA signale une prévalence de 12,2%. Selon les registres du diabète de type 1, chez les jeunes de moins de 15 ans, l'incidence à Constantine en 2010 était de 17,44 /100 000 et à Oran en 2011 de 26/100 000 et à Alger de 22.8/100 000 enfants (**Pr. Abtroun Fadila et al., 2015**)

3. Complication du diabète

Les complications du diabète sont courantes chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 mais ils sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Les complications chroniques du diabète sont largement divisées microvasculaire et macro vasculaire, avec l'ancien ayant une prévalence beaucoup plus élevée que celle-ci. Les complications microvasculaires comprennent la neuropathie, la néphropathie et rétinopathie, alors que les complications macro vasculaires consistent en maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral(AVC) et maladie artérielle périphérique (**Papatheodorou et al., 2018**).

3.1. Complications chroniques

Les complications chroniques du diabète sont liées à l'hyperglycémie au long court, mais sont aussi en fonction de l'âge, de l'hérédité, de la durée du diabète et des habitudes de vie (**Darnac, 2008**).

- ❖ **Macroangiopathies** : Il s'agit d'atteintes coronariennes (infarctus du myocarde, angor), d'atteintes vasculaires (hypertension artérielle, des vaisseaux des membres inférieurs).

Le risque d'AVC est également augmenté. Il dépend des autres facteurs de risque : hypercholestérolémie, hypertension artérielle

- ❖ **Microangiopathies** : Ce sont les atteintes rénales, oculaires, neurologiques (**Darnac, 2008**).
- ❖ **Neuropathie diabétique** : constitue la cause la plus fréquente de la neuroarthropathie de Charcot, le pied et la cheville étant les sites les plus communément affectés. On distingue deux phases ; la phase aiguë et la phase chronique (**tableauII**)

Rappels bibliographiques

Phase aiguë de la neuroarthropathie de Charcot se caractérise par une tuméfaction et une augmentation de la chaleur locale du pied ou de la cheville, avec des pouls distaux bondissants.

La progression de cette maladie suit le plus souvent un schéma clinique et radiographique prévisible, et la classification largement reconnue d'Eichenholtz continue d'aider à guider le praticien à travers les procédés de traitement (**El Mezouar *et al.*, 2013**)

Il existe trois types d'atteinte neuropathique : L'atteinte sensitive, motrice et neurovégétative.

- **L'atteinte sensitive**

La perte des fibres sensibles va diminuer la sensibilité nociceptive, vibratoire, proprioceptive, thermique et tactile du pied. Cette perte de sensibilité nociceptive

Surtout engendre le risque majeur de complications puisque, une fois la perte de sensibilité protectrice établie, le patient ne ressent pas de douleur suite à une lésion ou un trauma.

- **L'atteinte motrice**

L'atteinte des fibres motrices va créer un déséquilibre entre les échisseurs et extenseurs du pied ce qui va engendrer progressivement des déformations des orteils (orteils en griffe), et la rétraction des tendons extenseurs crée une proéminence des têtes des métatarsiens, l'émergence de points d'hyperappui, en particulier sous l'avant-pied.

- **L'atteinte neurovégétative**

L'atteinte des glandes sudoripares et les troubles vasomoteurs secondaires à la polyneuropathie diabétique engendrent une sécheresse de peau (xérose) et un excès de formation d'hyperkératose aux zones à charges exposées (en général sous les têtes métatarsiennes).(**Maria, Sommer et Peter-riesch, 2017**)

Rappels bibliographiques

Tableau II : Stades de l'ostéoarthropathie diabétique (OD) mis en parallèle avec la classification radiologique d'Eichenholtz

Stades de l'OD	Examens cliniques	Physiopathologie	Radiologie
0: «Charcot in situ»	Chaleur, œdème, érythème du pied (hyperhémie)	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs inflammatoires ↑↑ • Activité des ostéoclastes ↑ 	Absence de modification radiologique
1: Phase aiguë ou de développement	Chaleur ↑, œdème ↑, érythème du pied ↑ (hyperhémie), début de déformation	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs inflammatoires ↑↑↑ • Activité des ostéoclastes ↑↑↑ • Ostéopénie, ostéolyse • Déformation osseuse subtile, fragmentation osseuse avec formation de débris aux marges articulaires et fragmentation sous-chondrale, fracture périarticulaire, subluxation et dislocation possible selon la sévérité de l'atteinte 	Stade hypervasculaire: laxité articulaire, subluxation, fragmentation ostéochondrale, formation de débris
2. Coalescence ou phase subaiguë	<ul style="list-style-type: none"> • Résolution des signes inflammatoires progressive • Déformation du pied 	<ul style="list-style-type: none"> • Consolidation osseuse • Facteurs inflammatoires ↓↓ • Activité des ostéoclastes ↓, ostéoblastes ↑↑↑ • Résorption possible des débris osseux, néoformation osseuse, sclérose osseuse avec fusion ou coalescence de fragments osseux entre os adjacents 	Stade coalescent: absorption des débris, fusion des fragments osseux, formation d'une sclérose sur les marges osseuses
3. Reconstruction-consolidation ou phase chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'inflammation • Selon le type de déformation, apparition d'ulcère cutané 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostéogénèse, l'os s'est solidifié avec une reconstruction osseuse, un remodelage et diminution puis disparition de la sclérose • Activité des ostéoclastes ↑, ostéoblastes ↑, «arrondissement» des fragments osseux→, tentative de reformation articulaire, ankylose selon le type de déformation, persistance de fractures et de dislocation possible 	Stade de réparation: disparition de la sclérose, poursuite, accentuation de la fusion des segments osseux

(Gastaldi, Ruiz et Borens, 2013)

➤ La neuroarthropathie de Charcot

La neuroarthropathie de Charcot est une cause fréquente de morbidité chez les personnes atteintes de diabète sucré et de neuropathie sensitive (**figure 1**).

Bien que la neuroarthropathie de Charcot soit rare, elle va probablement devenir plus prévalente conjointement avec l'augmentation de l'incidence du diabète sucré. La prévention de la progression de la maladie demeure le pilier du traitement, en réservant habituellement l'intervention chirurgicale aux cas réfractaires. Les déformations tardives sont souvent compliquées par une ulcération chronique, une infection et une ostéomyélite.

La neuroarthropathie de Charcot est une maladie progressive, non infectieuse et destructrice des os et des articulations touchant les sujets affectés d'une neuropathie sensitive (**El Mezouar et al., 2013**)

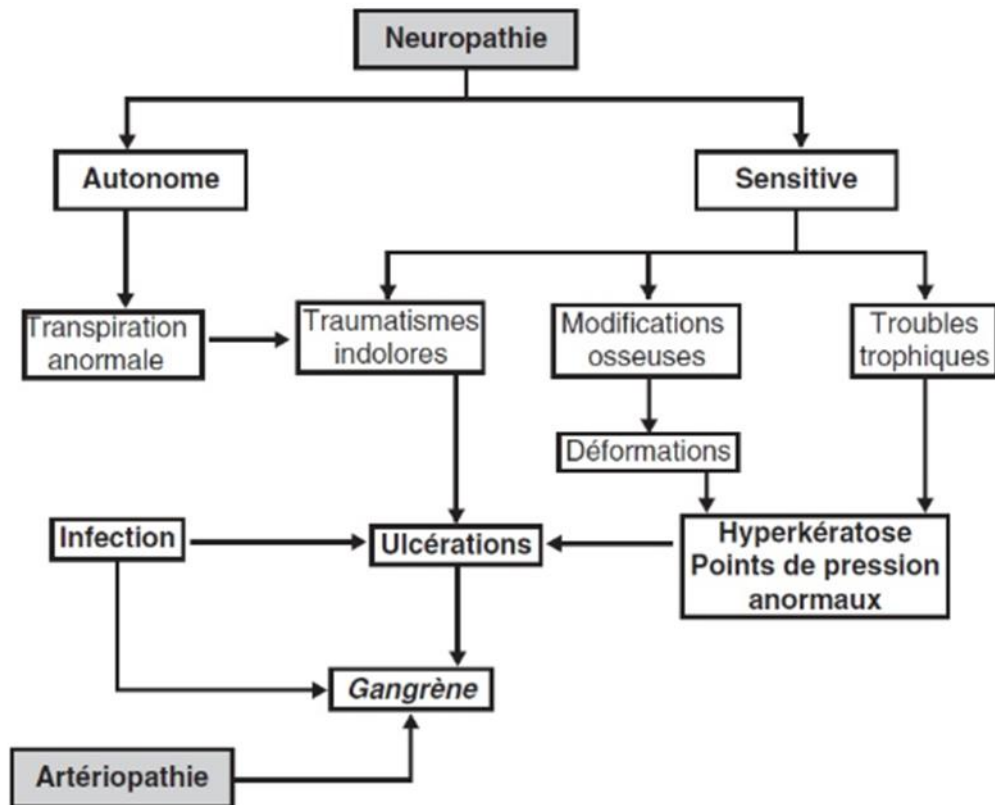


Figure 1 : Facteurs favorisant l'apparition de mal perforant (Zingg *et al.*, 2014)

3.2. Pied de Charcot

Le pied de Charcot est un processus complexe multifactoriel qui ne survient qu'en présence d'une neuropathie. Il peut aussi atteindre la cheville, et même parfois le genou. Il fait référence à une maladie inflammatoire de la pédale basée sur une polyneuropathie. En effet, le processus implique les os, les articulations et les tissus mous.

La cause la plus courante de polyneuropathie est le diabète. Le pied Charcot est généralement présent chez les patients dans la cinquantaine ou la soixantaine et dont la plupart d'entre eux souffrent de diabète depuis au moins 10 ans. Si elle n'est pas traitée, la maladie entraîne une déformation massive du pied (Rosskopf *et al.*, 2019)

L'appellation de « pied de Charcot » est donc quelque peu erronée puisque c'est Jordan qui a mis en évidence en 1936 la première association avec le diabète, chez une femme âgée de 56 ans présentant une ostéoarthropathie de la cheville. Actuellement, on parle d'ostéoarthropathie neuropathique de Charcot (ERRE-LANG, 2003)

3.2.1. Ostéoarthropathie diabétique

L'ostéoarthropathie diabétique est une complication qui se manifeste, au stade précoce, par une inflammation localisée au niveau du pied ou de la cheville secondaire à une ostéolyse d'origine inflammatoire et neuropathique. (Khammassi et Kort, 2015)

La première description d'ostéoarthropathie remonte à 1868, par J. M Charcot. Il s'agit de la première description claire des traits cliniques et modifications articulaires, établie chez 3 sujets présentant une syphilis tertiaire (Chakraborty et al., 2016)

Les pieds de Charcot sont à haut risque de plaie chronique récidivante et d'amputation secondaire (figure 2) en raison de la difficulté de cicatrisation notamment au niveau du medio pied (Gastaldi, Ruiz et Borens, 2013)

Le pied diabétique (PDB) est un problème majeur de santé publique avec un taux d'amputations de membres inférieurs toujours très élevé même dans les pays de haut niveau socioéconomique. Les complications podologiques du diabète sont dominées par la neuropathie diabétique, l'artériopathie diabétique et l'infection des ulcérations du pied.(Ha Van, 2014)



Figure 2 : Pied cubique de Charcot avec inversion de la voûte plantaire compliqué d'un mal perforant plantaire (Schlienger, 2013)

3.2.2. Pied Charcot dans le diabète

Le pied de Charcot est maintenant surtout observé chez les patients atteints de diabète sucré. Dans une étude récente, 9% des patients atteints de neuropathie diabétique avaient le pied Charcot. C'est une condition d'apparition aiguë ou progressive et, dans sa forme la plus sévère, provoque une perturbation importante de l'architecture osseuse du pied. Elle entraîne souvent des déformations du pied et provoque une répartition anormale de la pression sur la surface plantaire, des ulcères du pied et, dans certains cas, nécessite une amputation. La pathogenèse

Rappels bibliographiques

exacte est inconnue, mais la neuropathie sensorielle sous-jacente est presque universelle. On pense également que le shunt artérioveineux dû à la neuropathie autonome joue un rôle. Des microtraumatismes non reconnus répétés ou une blessure identifiable peuvent être les facteurs incitatifs du pied de Charcot (**Caputo *et al.*, 1998**)

Le pied diabétique nécessite une équipe multidisciplinaire, Son rôle est de répondre aux problèmes suivants : diagnostic précoce et bilan étiologique des ulcérations, indications thérapeutiques médicales ou chirurgicales, traitement de l'infection, optimisation de l'équilibre du diabète, soins locaux, éducation à la décharge des plaies, prévention des récurrences. La mise en décharge stricte est le traitement de référence indispensable de toutes les plaies du pied diabétique à risques (PDR). Les progrès récents permettent de diminuer le taux d'amputations grâce à la recherche systématique de la composante ischémique des ulcérations chroniques, permettant d'élargir les indications de revascularisation par angioplasties distales ou pontages et grâce à l'amélioration du traitement des infections osseuses ou des parties molles du pied. L'imagerie reste problématique car source d'erreur diagnostique, ce qui met en évidence la nécessité de l'expérience clinique. Le pied de Charcot diagnostiqué à la phase précoce dans sa forme aiguë, peut ne pas aboutir à la destruction ostéoarticulaire majeure classique s'il est bien pris en charge par une décharge précoce. La prévention des plaies du PDR qui vise à éviter les récurrences, est dominée par l'éducation thérapeutique des patients, les soins de pédicurie, l'appareillage par des orthèses plantaires dans un chaussage adapté ou des chaussures orthopédiques. (**Ha Van, 2014**)

4. Physiopathologie du pied de Charcot

Deux grands mécanismes lésionnels sont évoqués à l'origine du pied de Charcot (**figure 3**)

- ❖ Des microtraumatismes à répétition, favorisés par les troubles proprioceptifs et l'atteinte des fibres nociceptives, liés à la neuropathie.

L'existence éventuelle d'un surpoids apparaît comme un facteur d'aggravation du fait de l'excès de contraintes mécaniques.

À cela pourrait s'ajouter un rôle de la glyco-oxydation non enzymatique du collagène, qui réduit la capacité du pied à s'adapter aux irrégularités de terrain

- ❖ Une fragilisation de l'os par un hyper-remodelage osseux engendré par une atteinte vasculaire liée à la dysautonomie. Celle-ci est responsable d'une augmentation importante (dérégulation) du débit sanguin, phénomène proche de ce qui est observé après sympathectomie ou dans l'algodystrophie.

Rappels bibliographiques

L'hyper débit sanguin est à l'origine d'une activation des ostéoclastes. Ce point est d'autant plus intéressant que les diabétiques ayant une atteinte artérielle sont protégés face au risque de pied de Charcot (**Khammassi et Kort, 2015**)

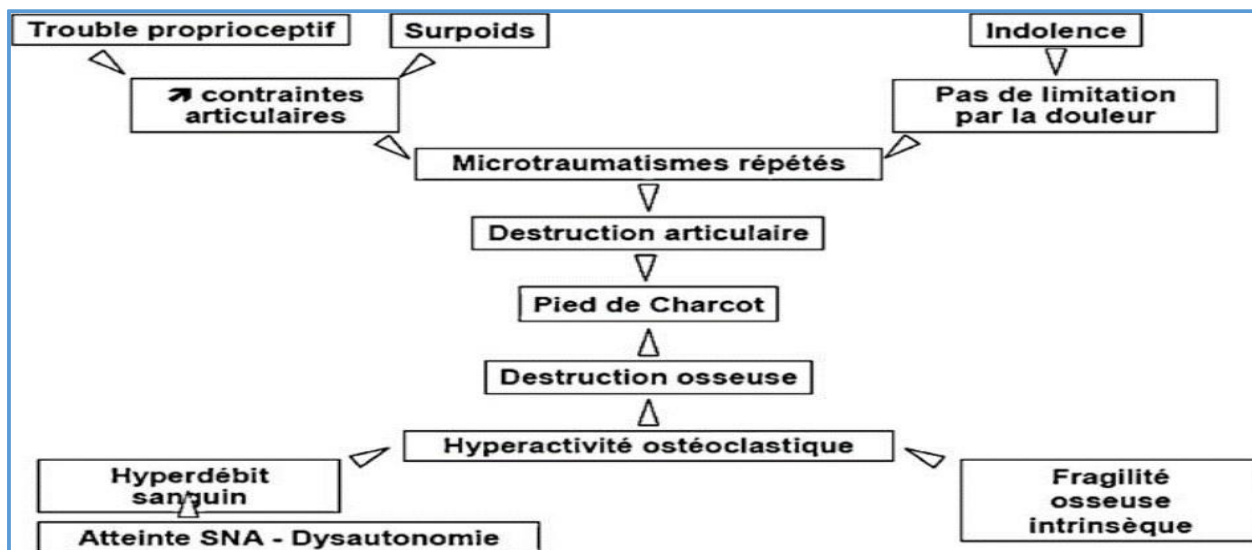


Figure 3 : Mécanismes lésionnels impliqués dans le pied de Charcot (**Martaille et Fautrel, 2014**)

La pathogénie de cette affection est incertaine, mais elle est probablement due à une combinaison de facteurs mécaniques et vasculaires résultant de la neuropathie diabétique périphérique (**figure 4**). À titre d'exemple, le manque de proprioception secondaire à une neuropathie périphérique peut entraîner une laxité ligamentaire, augmenter la portée du mouvement des articulations, l'instabilité et les dommages causés par un traumatisme mineur. Une autre théorie suggère que les changements vasomoteurs et la formation de shunts artérioveineux entraînent des réductions de la peau et de la circulation sanguine des os. Une autre hypothèse est qu'une réponse inflammatoire locale exagérée à un traumatisme est médiée par des cytokines pro-inflammatoires. Un effet de cytokines associé est suggéré par la découverte de l'activité ostéoclastique accrue dans les prélèvements chirurgicaux de patients atteints de Charcot (**El Mezouar et al., 2013**)

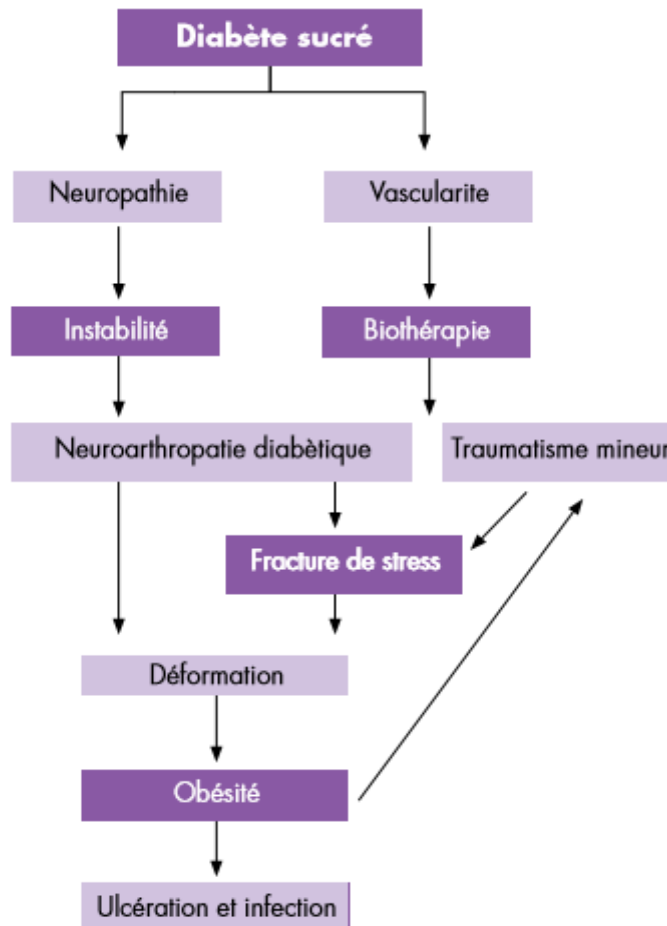


Figure 4 : Pathogénie de la neuroarthropathie diabétique (El Mezouar *et al.*, 2013)

4.1. L'expression des protéines dans pied de charcot

Il a été démontré que les protéines pro-inflammatoires sont exprimées différemment par une stimulation modulée dans le pied Charcot. Par exemple, l'expression des protéines : facteur de nécrose tumorale (TNF) α , interleukine (IL) IL1 β , IL-6 et nomenclature des groupes de différenciation (CD) 14 est augmenté, tandis que l'expression des peptides anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 est diminués (Trieb, 2016)

4.2. Rôle du système RANKL dans la pathogenèse aiguë du CN

Est prouvé par le fait que le même système RANK / RANKL / OPG est également impliqué dans le développement de l'artère médiale calcification, ce qui pourrait être la raison de la combinaison des hypothèses de base pour la pathogenèse rudimentaire soutenant l'ostéolyse incohérente et la calcification artérielle médiale observées dans le CN et les maladies Similaires.

Il est montré que RANKL intervient dans l'ostéolyse du CN en activant les monocytes pour se différencier en ostéoclastes

Rappels bibliographiques

Ce gène RANKL a été lié à la prédisposition du pied de Charcot chez études d'association de gènes candidats. Le polymorphisme mononucléotidique (SNP) identifié dans le promoteur et 5 régions non traduites du gène RANKL a montré une corrélation avec densité minérale osseuse (SaiPrathiba *et al.*, 2019)

4.3. Rôle de gène TNFRSF11B codant pour l'OPG

Comme plusieurs études ont montré l'importance du TNFRSF11B gène dans la régulation génétique des phénotypes osseux, le TNFRSF11B on peut s'attendre à ce que les polymorphismes génétiques, seuls ou en tant qu'haplotypes être associée au développement et considéré comme un gène candidat pour l'ostéoporose (Mencej-Bedrac, Prezelj et Marc, 2011)

4.4. Ostéolyse

L'ostéolyse, causée par la résorption active de la matrice osseuse par les ostéoclastes, peut être primaire ou peut se développer en secondaire à une variété de processus pathologiques. Un niveau élevé de cytokines inflammatoires dans le milieu local et une augmentation du flux sanguin secondaire à une infection ou une neuropathie autonome stimulent les ostéoclastes et provoquent une perte osseuse dans le pied diabétique.

La neuroarthropathie et l'ostéomyélite de Charcot sont des complications du diabète bien connues du pied, et l'ostéolyse secondaire a été largement sous-estimée et, par conséquent, sous-déclarée. Les radiographies en clair, une première composante de l'évaluation du pied

diabétique, peut ne pas différencier avec succès l'ostéolyse secondaire de l'ostéomyélite (Chakraborty *et al.*, 2017)

4.5. Rôle de CRP dans le pied de charcot

Des études récentes ont montré qu'il existe une dissociation entre les réponses inflammatoires locales et systémiques dans le pied de Charcot aigu et protéine C-réactive (CRP), et récente l'hyperglycémie reflète une réponse systémique à l'infection (Trieb, 2016).

4.6. Inflammation

Diverses causes sont responsables du déclenchement, de l'amplification et de la conversion des processus inflammatoires mais le principal suspect sont les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'activateur du récepteur du système du ligand du facteur nucléaire κ B (RANK) (RANKL), sont responsables d'une ostéoclastogenèse anormalement intense (Kaynak *et al.*, 2013)

Rappels bibliographiques

Le pied Charcot est un traumatisme qui entraîne une réaction locale inflammatoire avec relargage local de tumor necrosis factor (TNF) α et d'interleukine (IL)-1 β , conduisant à l'augmentation de l'expression de RANK ligand (RANKL, pour receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). RANKL favorise la synthèse du facteur nucléaire nuclear factor-kappa B (NF κ B), qui stimule la maturation des ostéoclastes et l'ostéolyse.

Il a été rapporté par une étude que la capacité du sérum de patients présentant une neuroarthropathie à la phase active, peut activer des ostéoclastes in vitro.

Le TNF α semble capable d'être à l'origine de l'activation des ostéoclastes par RANKL. Le NF κ B stimule la production d'ostéoprotégérine qui est un antagoniste de RANKL.

Certains peptides normalement Synthétisés par les extrémités nerveuses, comme le « calcitonin gene-related peptide » (CGRP), sont aussi des antagonistes de RANKL. Ils pourraient faire défaut en présence d'une neuropathie, laissant le système s'activer de manière prolongée sans s'autoréguler lors d'une inflammation (**Hartemann, 2016**)

La relation réciproque entre l'inflammation et les traumatismes répétés dus à la neuropathie sensorielle a été substantiellement révélée. Pourtant, la rareté de la maladie, son implication asymétrique et ses progrès auto-limitants restent encore énigmatique (**Kaynak et al., 2013**)

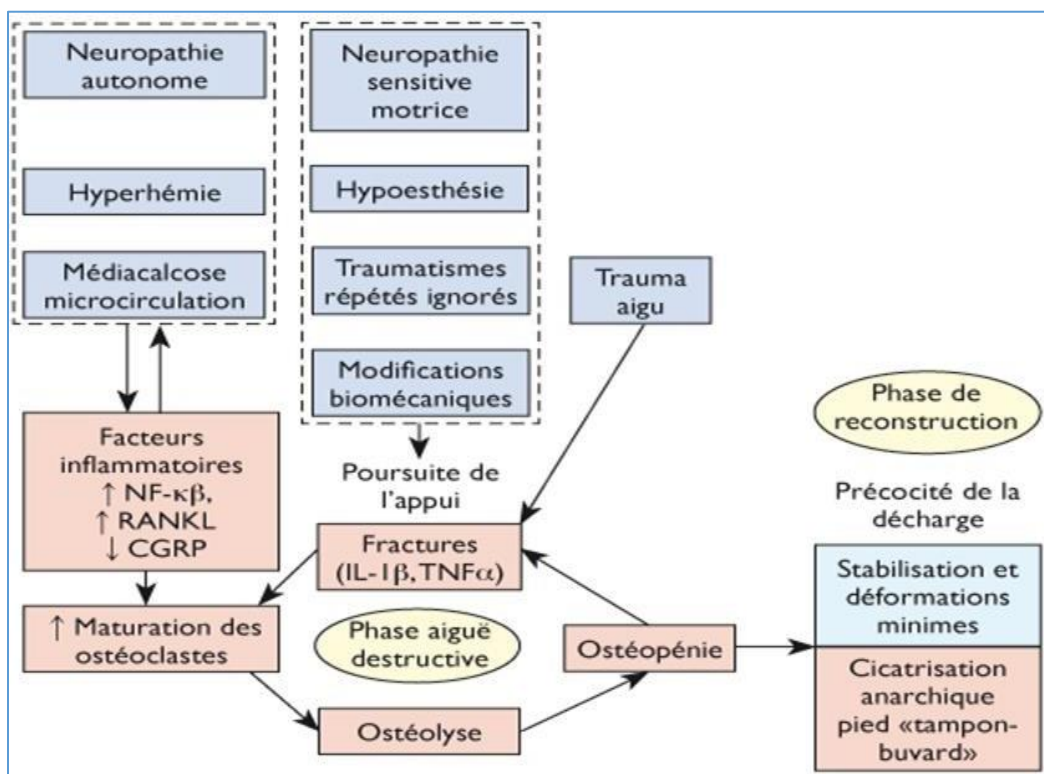


Figure 5 : Pathophysiologie de l'ostéoarthropathie diabétique (**Gastaldi, Ruiz et Borens, 2013**)

l'inflammation est donc auto-entre tenue par le cercle vicieux constitué par la persistance de l'appui sur un os rendu friable par des facteurs neuropathiques, inflammatoires et

Rappels bibliographiques

microtraumatiques. La fragmentation osseuse qui résulte d'une suractivation des ostéoclastes favorise la surexpression de cytokines inflammatoires qui vont accroître à leur tour les mécanismes de résorption et fragiliser l'os ultérieurement (**Gastaldi, Ruiz and Borens, 2013**)

5. Troubles des articulations de Charcot

Le diabète sucré et tabes dorsalis, il existe une variété de autres troubles avec manifestations neuropathiques dans lesquels les articulations de Charcot peuvent se développer. Une exposition à des agents toxiques, une infection (c'est-à-dire la syphilis, la lèpre) et une lésion des nerfs rachidiens et / ou périphériques sont connues pour provoquer cette pathologie destructrice.

Une exposition chronique à des agents toxiques comme l'alcool et les corticostéroïdes est signalée comme un facteur de risque potentiel d'arthropathie de Charcot. On pense que l'effet analgésique des stéroïdes entraîne une surutilisation d'une articulation précédemment endommagée, ce qui entraîne une détérioration accélérée du cartilage

La neuroarthropathie associée à une infection comme les tabes dorsalis ou la lèpre est plus courante dans les pays en développement.

Tabes dorsalis est un type de neurosyphilis dans lequel les racines postérieures de la moelle épinière sont impliquées et est observé chez 10% à 20% des patients La lèpre, également connue sous le nom de maladie de Hansen, est une infection granulomateuse chronique causée par *Mycobacterium leprae*.

Elle affecte le plus souvent le nerf tibial. Entre 3% et 5% des patients hospitalisés pour lèpre présentent des modifications osseuses des petits os du visage, des mains et des pieds. La syringomyélie est causée par la présence de cavités longitudinales bordées de tissus gliogènes denses dans la moelle épinière ; Une arthropathie à Charcot peut être observée chez 15% à 20% des patients. La caractéristique commune de ces troubles est la perte ou la diminution de la sensation de douleur suite à une lésion nerveuse, une maladie ou un dysfonctionnement métabolique. Avec la poursuite de la mise en charge, la lésion initiale due au stress osseux ou l'entorse articulaire s'aggrave et finit par se transformer en une déformation aiguë de Charcot (**Frykberg et Belczyk, 2008**)

5.1. Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Est la plus fréquente des neuropathies périphériques héréditaires avec une prévalence d'environ 1/2 500

Cette neuropathie se caractérise par un début précoce avec un retard à la marche, une amyotrophie des membres inférieurs puis supérieurs au cours de l'adolescence associée à des pieds creux, une scoliose et une ataxie sensitive (**Guilbot et Delague, 2001**)

5.1.1. Charcot Marie Tooth type 1B (CMT1B)

Charcot Marie Tooth de type 1B (CMT1B) est la deuxième forme la plus fréquente de CMT1 et est causée par des mutations de la protéine zéro de la myéline (MPZ). Mais On ne sait pas comment des mutations MPZ particulières provoquent la neuropathie

Plus de 200 mutations différentes qui causent CMT1B ont été identifiées et celles-ci présentent l'un des trois phénotypes caractéristiques en fonction de la mutation. (**Bai et al., 2018**)

5.1.2. Neuroinflammation dans la pathogenèse de Charcot-Marie-Tooth

CMT est une maladie génétique hétérogène, qui touche à la fois les nerfs moteurs et sensoriels et se caractérise par une faiblesse et une atrophie des muscles distaux, conduisant à un handicap moteur, une perte sensorielle distale et un poids des cavités avec une grande sévérité d'expression clinique.

Les mutations dans les gènes associés à la CMT peuvent être exprimées comme une lésion primaire de la myéline ou du nerf périphérique axonal, et les mécanismes pathogènes impliquent un large éventail de processus et de voies biologiques

Les mutations du gène de la membrane externe mitochondriale GDAP1 provoquent une neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (**Fernandez-Lizarbe et al., 2019**)

5.2. Arthropathie de Charcot du pied diabétique

L'arthropathie de Charcot a été décrite à l'origine dans nombreuses articulations en relation avec les tabes dorsalis et la syringomyélie. Dans le monde occidental, l'arthropathie de Charcot est aujourd'hui principalement associée aux diabétiques pieds. La physiopathologie de cette articulation dévastatrice le processus de destruction est mal compris, mais est considéré comme multifactoriel et la neuropathie est considérée comme obligatoire (**Pakarinen et al., 2002**)

Matériel et Méthodes

Ce présent travail est une thématique proposée par Mme Eddaikra qui s'est déroulé pendant la période de confinement liée à la pandémie covid19 du mois d'Avril jusqu'au mois de juillet 2020.

Rappelons que notre objectif principal était de faire des corrélations entre le statut inflammatoire et quelques paramètres métaboliques chez le diabétique associés au Charcot.

Sachant que nous ne pouvons pas faire notre stage pratique suite aux conditions de pandémie COVID19. Nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* des protéines impliquées dans l'inflammation chez le sujet diabétique avec le pied Charcot.

Cette étude est une étude *in silico* basée sur l'utilisation des bases de données protéomique grâce aux outils bioinformatique open source.

Nous tenons à préciser que le suivi de notre formation par notre promotrice s'est réalisé par visioconférence pendant la durée de confinement.

2.1 Matériel

2.1.2 Matériel biologique

Nous avons utilisé un Panel de protéines impliquées dans l'inflammation en cas de neuropathie associée au pied du diabétique « Charcot »

Les identifiants (numéros d'accès) et les sources des séquences nucléotidiques transcrites et protéiques de ces protéines sont représentés dans le tableau ci-dessous (**tableau III**). Ces données sont stockées dans des bases de données à accès libre (Open Source).

Tableau III : Caractéristique du panel de protéine

Panel de Protéines	Format	N° d'accèsion	Base de données
TNFSF11	fasta	O14788	NCBI
TNFRSF11B	fasta	O00300	NCBI
IL6	fasta	P40189	NCBI
TNFRSF11A	fasta	Q9Y6Q6	NCBI
IL1 β	fasta	P01584	NCBI
CRP	fasta	Q9H8E8	NCBI
INS	fasta	P01308	NCBI
VDR	fasta	P11473	NCBI
CD14	fasta	P08571	NCBI
MPZ	fasta	P25189	NCBI
GDAP1	fasta	Q8TB36	NCBI

2.1.1 Matériel non biologique

Pour l'analyse de nos échantillons moléculaires des séquences protéiques nous avons utilisé des interfaces web, des logiciels, des softwares qui se base sur des algorithmes. Ces outils bioinformatiques sont répertoriés dans le tableau IV.

Tableau IV : Bases de données utilisées

Bases de données	But d'utilisation	Url
interpro	Recherche de domaines protéiques	(https://www.ebi.ac.uk/interpro)
Uniprot	Recherche de séquences protéique et alignement	(https://www.uniprot.org/)
NCBI	Recherche de séquences	(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/)
Expasy	Modélisation 3D	https://web.expasy.org/cgi-bin/protparam/protparam
Gene Mania	Recherche d'un réseau d'interaction entre le panel de protéine	https://genemania.org/

1.2. Méthodes

Le protocole de notre étude est schématisé par l'organigramme par la figure 6 ci-dessous.

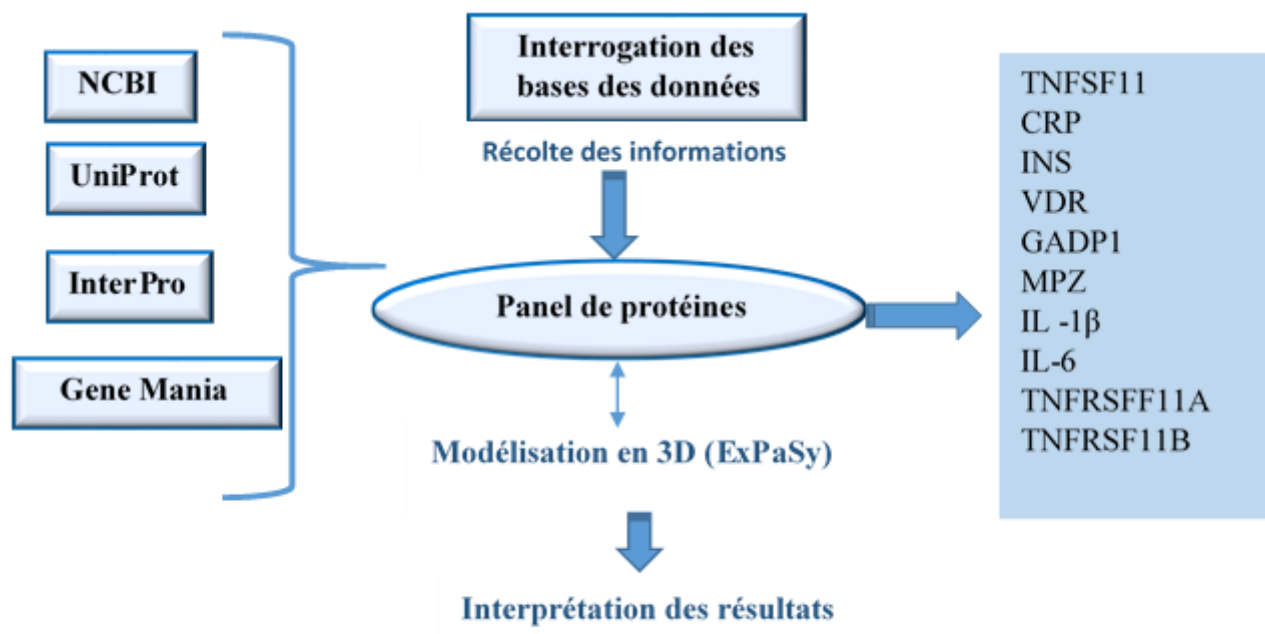


Figure 6 : Méthode d'analyse des séquences

1.2.1. Interrogation des bases de données

1.2.1.1. Outil NCBI

Principe

L'initiation de notre travail a sollicité l'Interrogation de la base de données NCBI (National Center for Biotechnology Information). C'est une base de données d'Information de littérature biomédicale et de la biomolécule. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Méthode

Le lien (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), nous permet d'accéder sur la page d'accueil du site NCBI. Par la suite, nous introduisons notre mot clé caractérisé par le symbole du panel des protéines dans l'onglet "recherche".

- Nous allons choisir l'onglet « protéine, Homo sapiens ». Une autre page va s'ouvrir indiquant toutes les informations sur la protéine d'intérêt (**figure 7**).
- Dans cette interface nous avons cherché les protéines impliquées dans l'inflammation chez les sujets diabétiques avec pied de Charcot.

The figure consists of three screenshots from the NCBI website. The first screenshot shows the NCBI homepage with the search bar set to 'Protein' and 'charcot foot'. The second screenshot shows the search results page with a list of items, including 'Full-length myelin protein zero precursor' and 'Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1'. The third screenshot shows the detailed view of the selected item, 'SF11 TNF superfamily member 11 [Homo sapiens (human)]', including its official symbol, full name, primary source, gene type, and a summary of its function.

Figure 7 : les différentes étapes de NCBI

1.2.1.2. Outil Uniprot

Principe

On a interrogé la base de données UniProt (Universal Protéine Resource). Est une base de données de séquences des protéines. (<https://www.uniprot.org/>)

Méthode

On ouvre une autre page UniProt avec le lien (<https://www.uniprot.org/>). Nous introduisons notre mot clé caractérisé par le symbole du panel des protéines dans l'onglet "recherche". Ensuite on clique sur les propositions a et b nous allons les mettre dans un panier. On va faire la même chose pour les autres protéines.

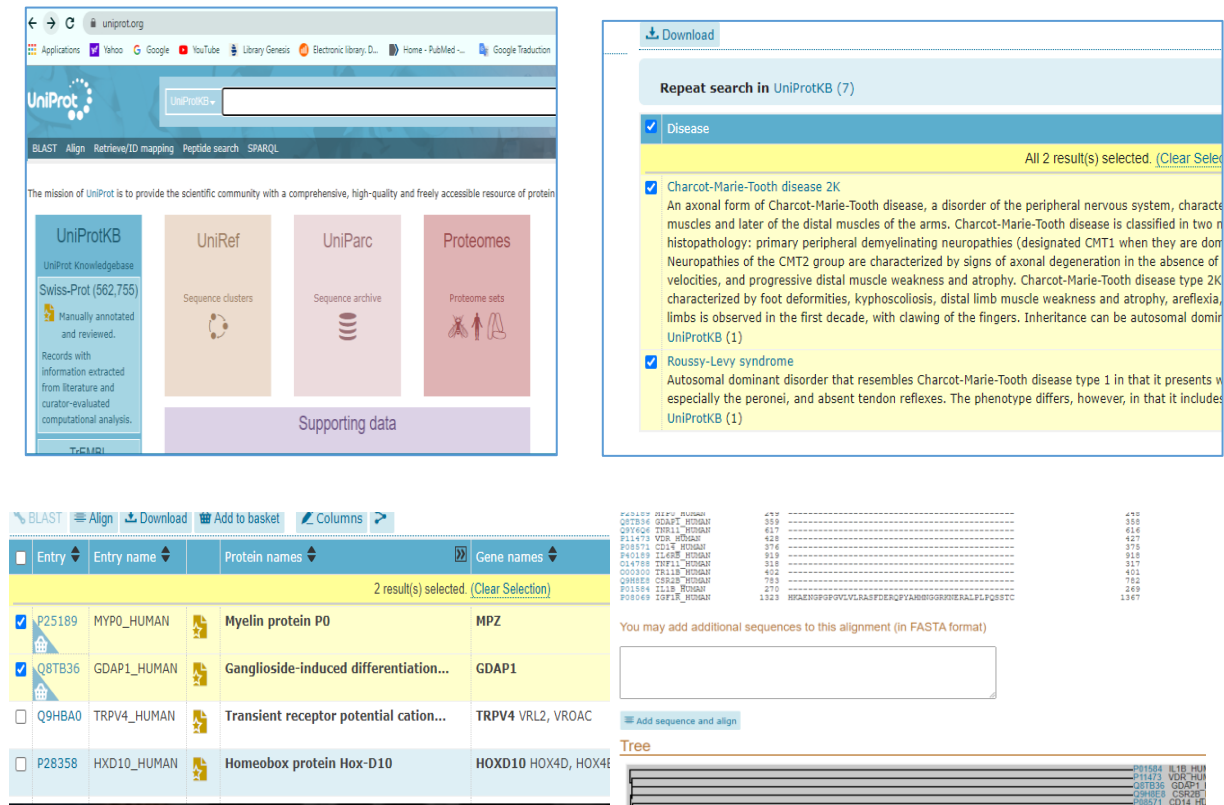


Figure 8 : les différentes étapes de UniProt

1.2.1.3. Outil InterPro

Principe

On a utilisé aussi la base de données InterPro. Ce dernier fournit une analyse fonctionnelle des protéines en les classant en familles et en prédisant des domaines et des sites importants. (<https://www.ebi.ac.uk/interpro>)

Méthode

Après avoir accédé à la page d'accueil du site interpro avec le lien (<https://www.ebi.ac.uk/interpro>), ensuite on copie la séquence protéique au format FASTA correspondante. On insère cette dernière dans la boîte de recherche.

–Nous allons cliquer sur recherche. La base de données va nous donner les résultats sous forme un fichier.

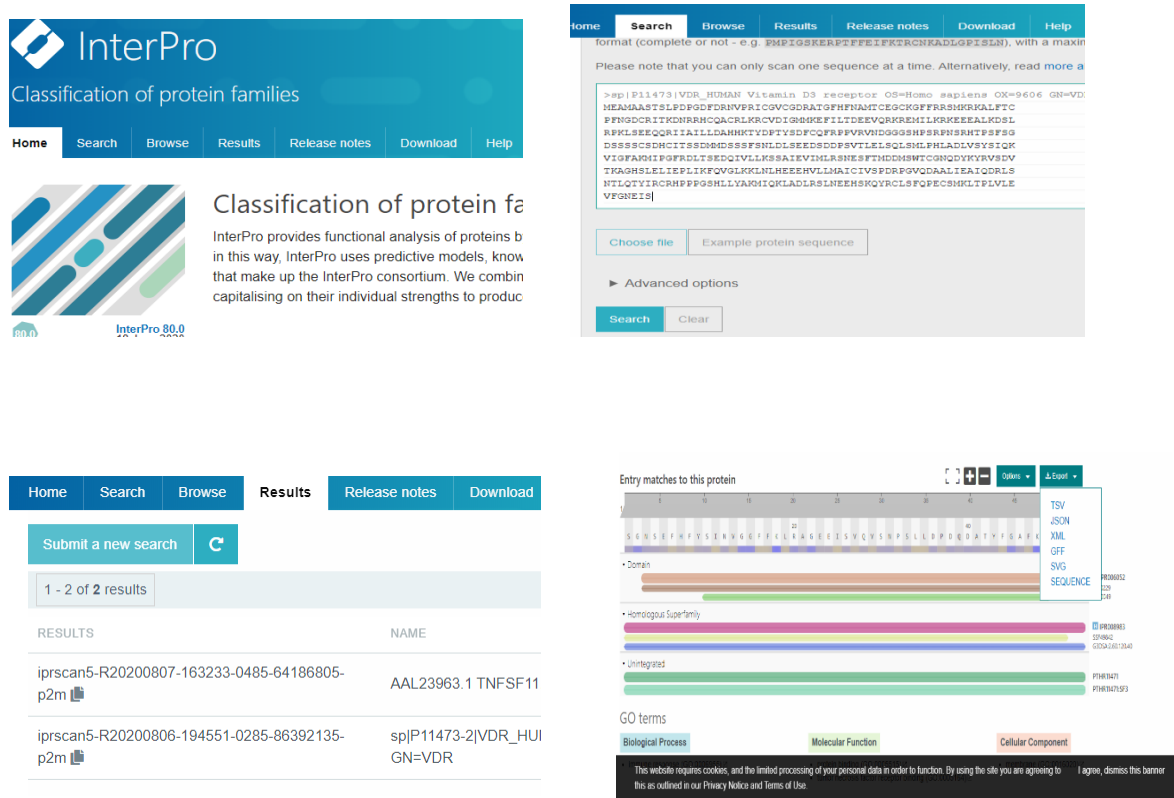


Figure 9 : les différentes étapes d'InterPro

1.2.1.4. Outil ExPasy

Principe

Pour obtenir la forme 3D d'une protéine on utilise la base de données ExPasy, qui est le portail de ressources bio-informatiques qui donne accès à des bases de données scientifiques et à des outils logiciels dans différents domaines des sciences de la vie, notamment la protéomique, la génomique. (<https://www.expasy.org/>)

Méthode

On ouvre le lien (<https://www.expasy.org/>), par la suite on clique sur l'option SWISS-MODEL qui nous permet d'accéder sur la page d'accueil, ensuite on a inséré les informations

Matériel et Méthodes

représentées par la forme fasta de la protéine correspondante et notre email pour obtenir à la fin des résultats.

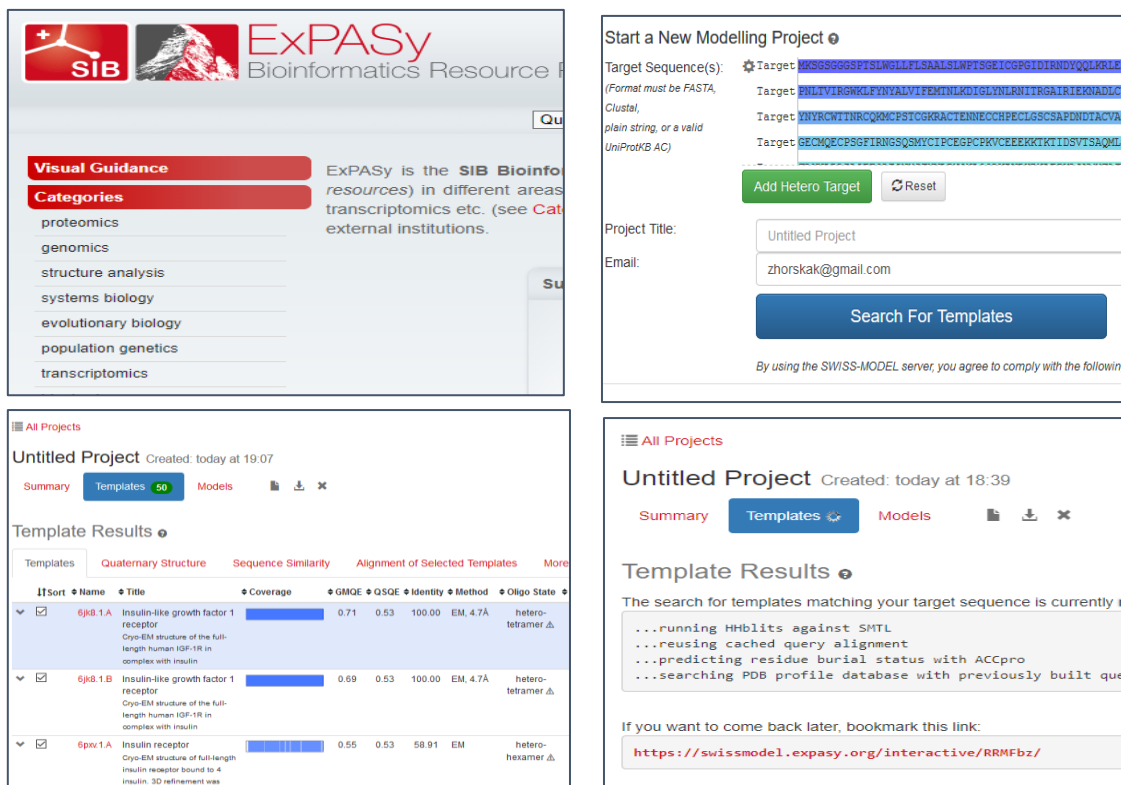


Figure 10 : les différentes étapes d'Expasy

1.2.1.5. Outil Gene MaNia

Principe

Pour voir la relation entre les protéines on a besoin d'utiliser la base de données Gene mania (<https://genemania.org/>). Ce dernier est un site Web flexible et convivial permettant de générer des hypothèses sur la fonction des gènes, d'analyser les listes de gènes et de hiérarchiser les gènes pour les tests fonctionnels. Étant donné une liste de gènes de requête, Gene MANIA trouve des gènes fonctionnellement similaires en utilisant une multitude de données génomiques et protéomiques.

Méthode

Le lien (<https://genemania.org/>), nous permet d'accéder sur la plateforme du site Gene mania.

– Par la suite, nous allons insérer les protéines correspondantes pour obtenir à la fin des résultats sous forme un réseau.

Matériel et Méthodes

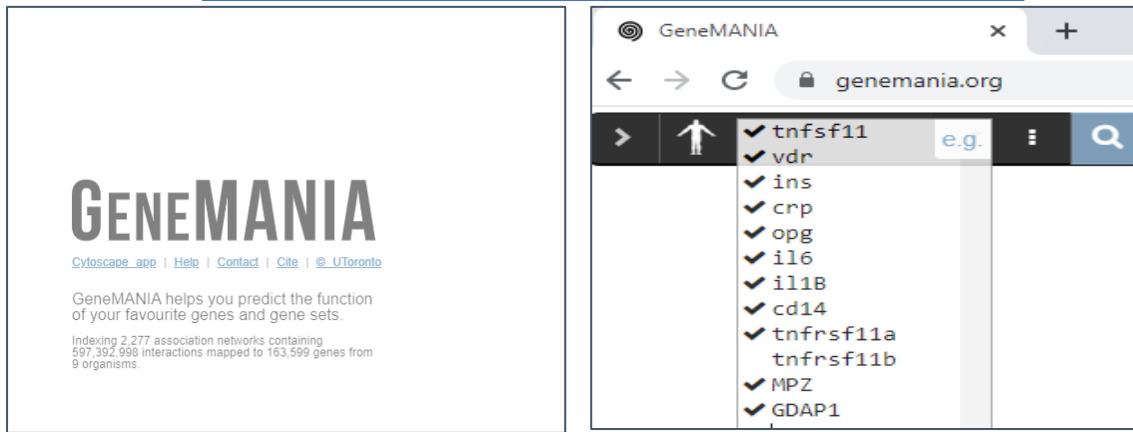


Figure 11 : les différentes étapes de Gene MaNia

Résultats et Discussion

Résultats et Discussion

Notre étude est portée sur une analyse bio-informatique de 11 protéines ayant une relation avec le pied de Charcot chez les patients diabétiques.

Rappelons que dans ce travail, nous sommes intéressés à la recherche des interactions entre les protéines impliquées dans le pied de Charcot et la modélisation de la structure 3D de ce panel de protéines obtenus à partir des bases de données par différentes étapes.

Pour ce faire, nous allons présenter nos résultats comme suit :

- Extraction des protéines qui ont une relation avec pied de Charcot chez des patients diabétiques par logiciel NCBI
- Extraction de la forme fasta des protéines par NCBI
- Alignements des protéines par base de données UniProt
- Les différents domaines de protéines par InterPro
- Structure 3D des protéines par ExPaSy
- Réseau de protéines par Gene MaNia

3.1. Études des protéines qui ont une relation avec le pied de Charcot chez des patients diabétiques

Grace à la base de données NCBI, nous avons exploré des protéines et on a étudié leurs formes FASTA (voir annexe1). Le logiciel UniProt permet d'aligner les protéines. Nos résultats sont représentés par les figures 12, 13, 14, 15,16.

Annotation	Accession	Organism	Start	End	Sequence	Start	End
	P25189	MYPO_HUMAN	1	60	MAPGAPSSSPFLAVLLFSSLVLSFAQA	1	60
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	1	38	MAERQEQRGSPP-----LRAGKADAEVKLILYVNTHSFSSQ	1	38
	P25189	MYPO_HUMAN	61	83	DISF-----TWRVPEGGRRD-----TSTFHYA-	61	83
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	39	98	KVRLVIAERKAKCEEHDVSLPLSEHNPEWFMRLNSTGEVFPVLIHGENICEATQIIDYLE	39	98
<input checked="" type="checkbox"/> Region	P25189	MYPO_HUMAN	84	96	YQQVNIIEVGTFF	84	96
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	99	158	QTFLEDERTPRLMPDKESMYVPRVQHYRELLDSIFMDAVTHGCILHPELIVDSMIPAYATT	99	158
<input checked="" type="checkbox"/> Domain	P25189	MYPO_HUMAN	97	96		97	96
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	159	218	RIRSQIGNTIESELKLABENFDLQEAIVAKQKRLKSKLLDHDNVKYLKKILDELEKVLDC	159	218
<input checked="" type="checkbox"/> Transmembrane	P25189	MYPO_HUMAN	97	117	-----ESTQWVG--DPMKQSSIVIHNI	97	117
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	219	278	VETELQRRNEETPEEGQQPWLDGSEFTLADVSLAVILHRLEKLGPARRNWGGKRPNLET	219	278
<input checked="" type="checkbox"/> Chain	P25189	MYPO_HUMAN	118	168	DYSENSTFICQVKNPEPDI VGHTSOVILYVFEKVETRYG-----VVLGR--VIGSVLIG	118	168
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	279	332	MYER--VLI--KSKTENKYLGHVNI--LAVLPEAEVAKKRAPKV-----GVAVVSLIAG	279	332
<input checked="" type="checkbox"/> Glycosylation	P25189	MYPO_HUMAN	169	228	VYFILLIPVIVRYCWLRRQAALQRRLSAMEKGLHYFGKIDASKRGRQTFVLYAMLDHSRS	169	228
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	333	358	SPAPRPP-----KRLGSMILAFRPP-----ENY	333	358
<input checked="" type="checkbox"/> Amino acid properties	P25189	MYPO_HUMAN	229	248	TKAVSEKKAKGLGHSRDKK	229	248
	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	359	358	-----	359	358

Figure 12 : Alignement de deux protéines GDAP1 et MPZ

Résultats et Discussion

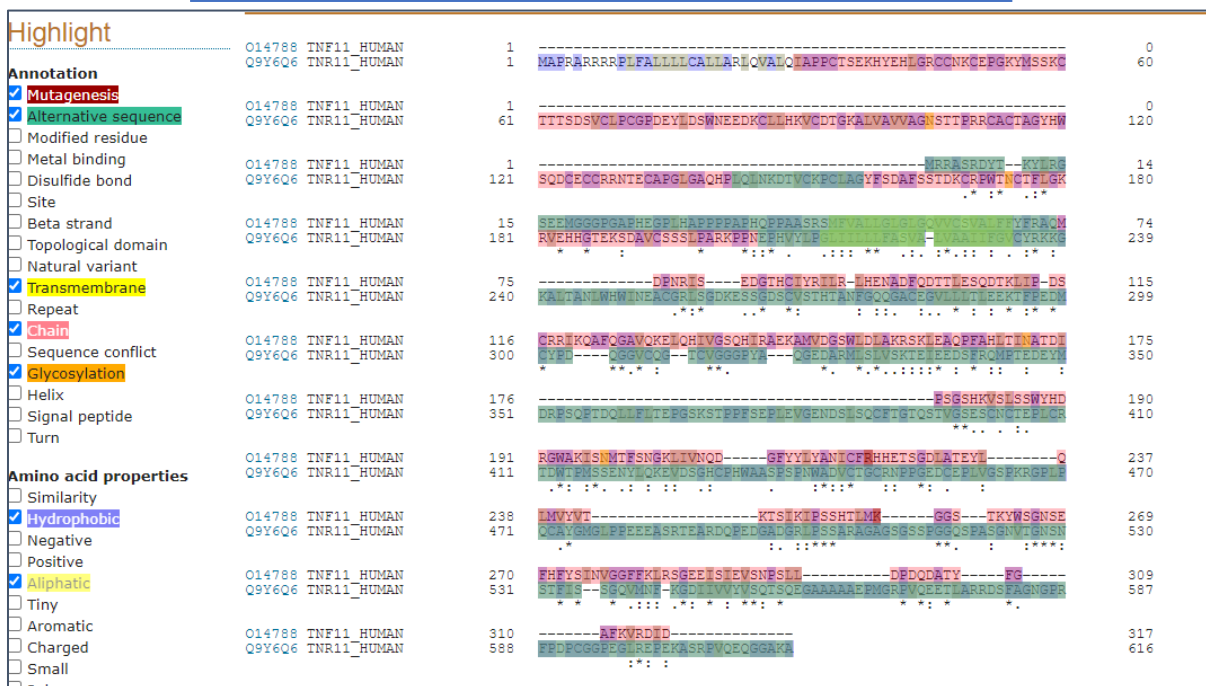


Figure 13 : Alignement de TNFSF11 et TNFRSF11A

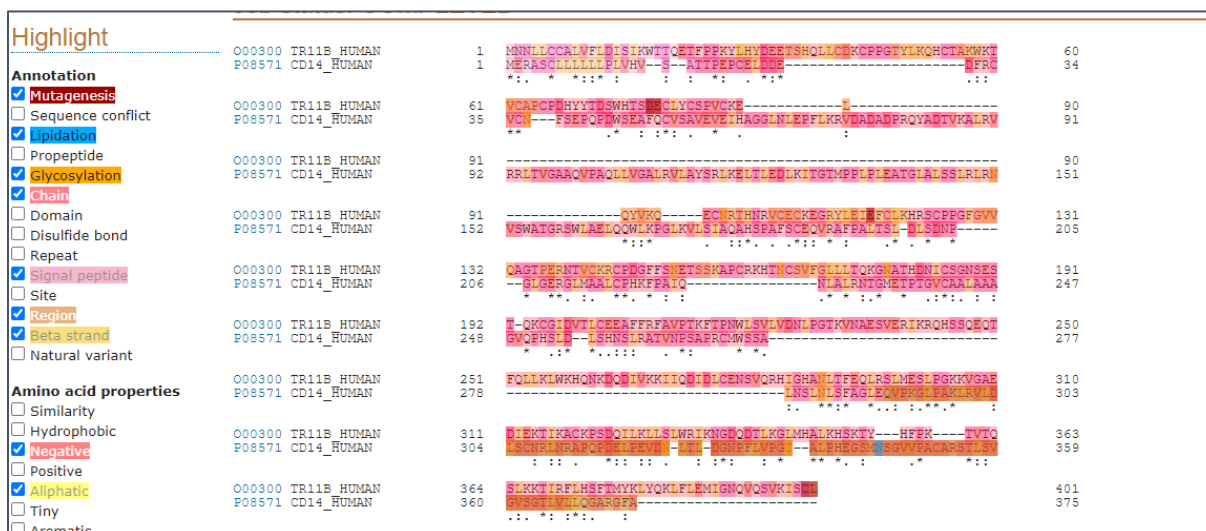


Figure 14 : Alignement de TNFRSF11B et CD14

Résultats et Discussion

Accession	Species	Residue	Sequence	Position
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	1	MDSSTHLSLSSLSRHHDEATRSTSPGLEPGEVEGETLLLIVSESDQASVDLSHDSGDSL	60
P01584	IL1B_HUMAN	1	-----MREVE-----	5
Annotation				
<input checked="" type="checkbox"/> Natural variant				
<input type="checkbox"/> Chain				
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	61	SDFGDVSWMEEQLSYFCDKCKQWIFASQLREQLSYLKGDNFFRFTCS-----DCSADGKE	115
P01584	IL1B_HUMAN	6	-----ELASEMMAYYSGNEDD-----LFFEADGKQMKCSFQDLDCPLDGGI	48
<input checked="" type="checkbox"/> Domain				
<input checked="" type="checkbox"/> Beta strand				
<input type="checkbox"/> Helix				
<input type="checkbox"/> Modified residue				
<input type="checkbox"/> Site				
<input type="checkbox"/> Alternative sequence				
<input type="checkbox"/> Mutagenesis				
<input type="checkbox"/> Turn				
<input type="checkbox"/> Propeptide				
<input type="checkbox"/> Sequence conflict				
Amino acid properties				
<input type="checkbox"/> Similarity				
<input type="checkbox"/> Hydrophobic				
<input type="checkbox"/> Negative				
<input checked="" type="checkbox"/> Positive				
<input checked="" type="checkbox"/> Aliphatic				
<input type="checkbox"/> Tiny				
<input type="checkbox"/> Aromatic				
<input type="checkbox"/> Charged				
<input checked="" type="checkbox"/> Small				
<input type="checkbox"/> Polar				
<input type="checkbox"/> Big				
<input type="checkbox"/> Serine Threonine				
Demo				
Help video				
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	221	ASTLKIKAKASKPTLDPIITVEGLRKRASRNPFESAMELKEKRSRTQAKDIRRAQKEAAG	280
P01584	IL1B_HUMAN	128	DSQ-----	130
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	281	FLDRSISSTFVFKFISRGRRPDVILKGEVIDFSSLSSSDRTPITSPSPSPSLDFSAPTG	340
P01584	IL1B_HUMAN	131	-----	130
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	341	ASHSATPSLLSADLIIDVMEFOALFHDDDEMEGDGVIDPMEYVFPFAGSVAASGEVVG	400
P01584	IL1B_HUMAN	131	-----QKSLVMSGGEYELK-----	143
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	401	RKKVRGPEQIKQEVSEEEKEDRMDDISEDDTDSNTSLQTRAEKRRKQLEKDTKPKFRY	460
P01584	IL1B_HUMAN	144	ALHLQGDMEQQ-----	155
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	461	TFVSYVEEKILLKRLACFGAVAMTFARRLKRLLIVQAKRDRGLPLFDLDQVVAALL	520
P01584	IL1B_HUMAN	156	-----VVFMS-----	161
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	521	LVDGIYGAKEGGISRLPAGQATRYTTCQDFRILDRYQTSLSRKGFRHQTKFLYRLVGS	580
P01584	IL1B_HUMAN	162	FVQG-----EESNDKIPVALGLKER-----	181
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	581	EDMAVDQSIVSEPTSRILKVIYRRDYETKPPALQLLSQIRSHLHRSDPHWTFEPDAPLDY	640
P01584	IL1B_HUMAN	182	-----NDFLSCVLMDDKPHQL-----	198
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	641	CYVRPNHPIPTINSMCOEFFWEGIDLSECLQYDFSVVLYKKVILAFGFVVEDVKNYEA	700
P01584	IL1B_HUMAN	199	ESVDPKKNYK-KKMKRFFVFNKIEINNKLEFESA-----	231
Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	701	ESFLFVHPPEWRAGIATFMIYHLIQTCMGKQDVLHVSINPAMLLYCKFGFKTEEYVLD	760
P01584	IL1B_HUMAN	232	-----QFPNWIYSTSQ-----EN-----MPVFLGGTKGGQDITDPTMQE	266

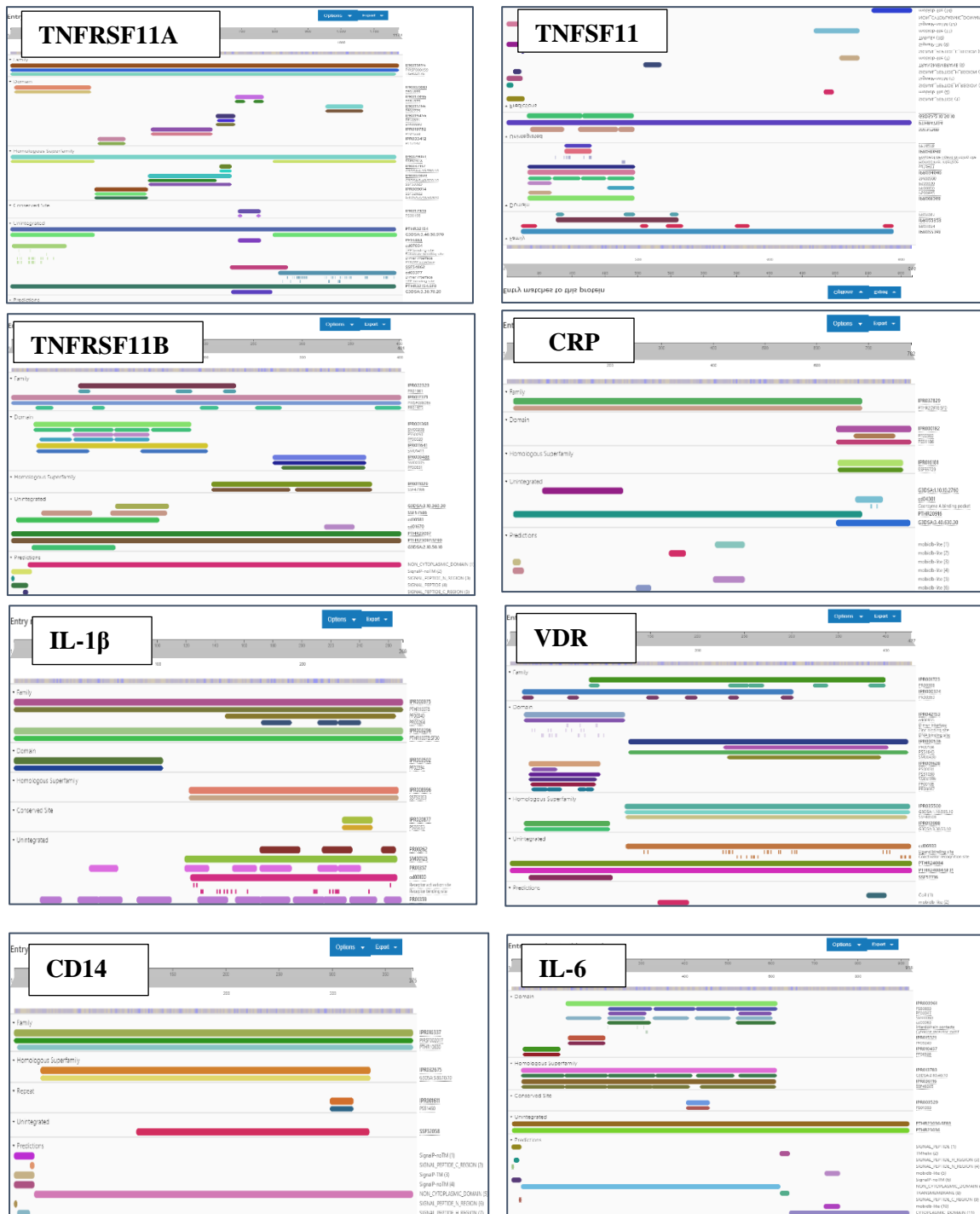
Figure 15 : Aligement de CRP et IL -1β

P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	1	MLTIQIWLVAQALFIFLITTESTGELLDLDFSYISPESPVWQLHSNETAVVLKEKMDYFHV	60
P11473	VDR_HUMAN	1	-----	0
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	61	NANYIVWKNHETIPREQYTIINRTASSVITFDIASLNIQLTNYLITFGQLEQNVYGITI	120
P11473	VDR_HUMAN	1	-----EAMAAST-----SLFPDGGDFDRNVPRICG	25
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	121	ISGLPPEKFNLSLVNEGKKMRLEWDGGRETHLETNETLKSEWATHKFAKAKRDIPT	180
P11473	VDR_HUMAN	26	VCG--DRATGFH-----FNAMTCEGCKG--RRSMKRKALETCP--NGDCRIITKDNRR	74
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	181	STVESSIFVNIIEV---NVEAENALGKVTSDHINFVYKVKPNPPHNLVINSIEELS	237
P11473	VDR_HUMAN	75	ECQACRLK--RCVDIGMMKEFILTDEEVQRKR-----SMILKRR-----EEBALK	117
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	238	SILKLIWTN--PSIKSILIKYNIQVRTKDASTWSQIPPE--STA-----STRS	282
P11473	VDR_HUMAN	118	DSLRLPKLSEEQQRITAILLDAHKTYDE--TYSDFCQFRPPVRVNDGGGSHPSRPNRSRHTP	176
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	283	SFTVQDLKPEFIEYVERIRCMKEDGKGYWSDMSEASGITYEDRPSKAPSPWKKIDESH--	340
P11473	VDR_HUMAN	177	SFSGDSSSS-----CSDHCITSSDMMDSSE-----SNLDLSEEBSDDPVITLQLSLMI	227
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	341	-----TQSSV--FVQLWRIITPPPEAN--SGL-----SDVEVITTPAW	374
P11473	VDR_HUMAN	228	PHLADLVSYSTQKVIQAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSATEVIMLRNSNESFTMDDMSWT	287
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	375	SHQNYVVAATGIVNINDEYALITVSNLVKSDAAVITIPACDFQATHFVMDKKAFA	434
P11473	VDR_HUMAN	288	CGNQDYKYEVSDVTH-----AGHSLELIEPLIKFQVGLKILN	324
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	435	SDNMLVSEHTTPESEVNVNLELVLSMALETFMDCQSDTMRKTPDGNLABSKCYL	494
P11473	VDR_HUMAN	325	-----LHEEHLVLMATCIVSPDRPGVQDAALTEATQD	357
P01308	INS_HUMAN	1	-----	0
P40189	IL6RB_HUMAN	495	SVTFVVAASPSSESTAVYQAPPSKGTVNTKPK--SGLP-----EWDQLEVI	545
P11473	VDR_HUMAN	358	-----RLSNTLQTIWIRCRHPPPGSHLLYAKMICKLADLRSLNEEHSKQYRCLSF	406

Figure 16 : Aligement de INS et IL-6 et VDR

3.2. Étude de la classification des protéines

InterPro permet la classification des protéines en fonction de la présence de domaines fonctionnels, répétitions, et signaux grâce à une recherche automatisée dans plusieurs bases de données. Les différentes barres qui sont présentés dans **la figure17** représentent les domaines d'une protéine. Nos résultats obtenus sont représentés par **la figure17**.



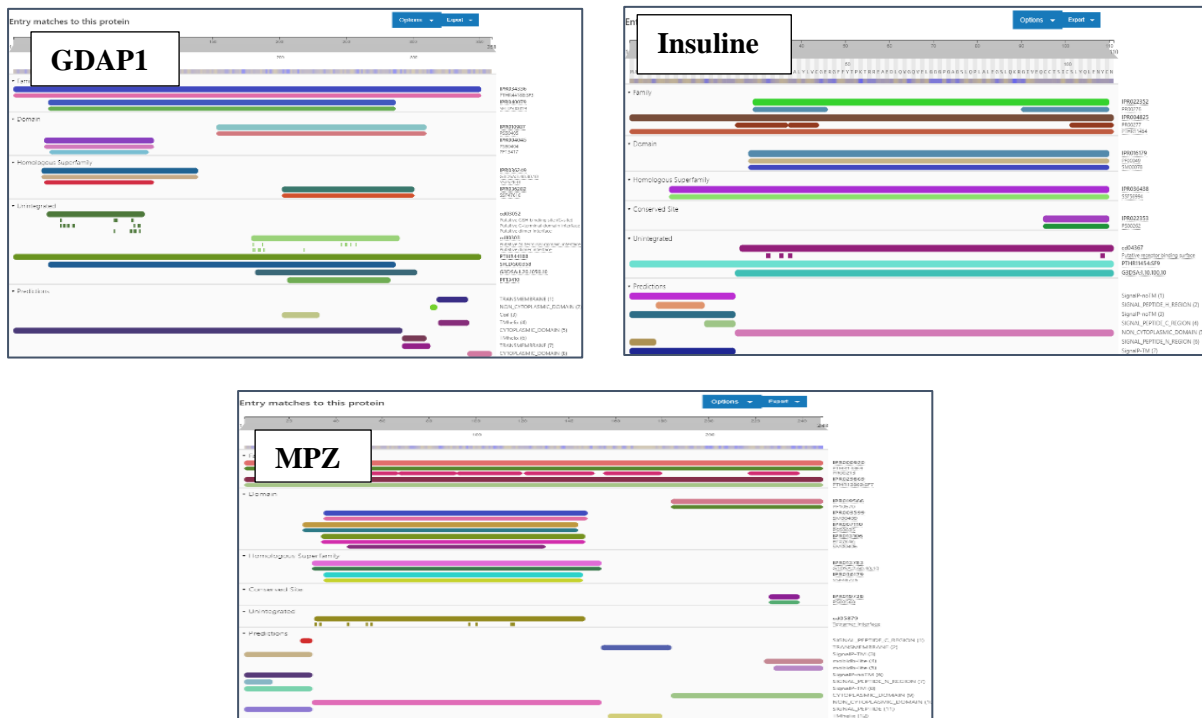


Figure17 : Résultats de la recherche sur Interpro


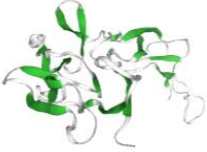
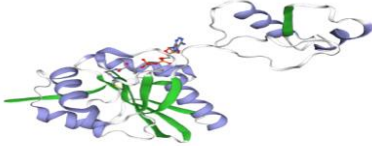
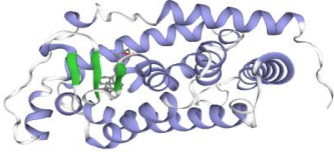
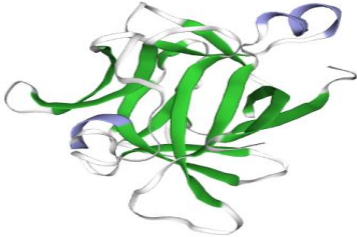
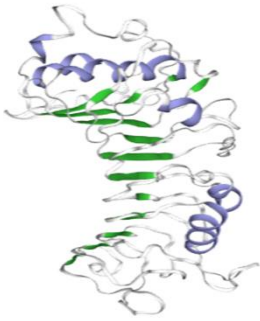
3.3. Structure des protéines

ExPaSyé est une base de données pour la modélisation automatisée de la structure des protéines. C'est la méthode la plus précise pour générer des modèles de structure de protéines tridimensionnels fiables. Les résultats que nous avons obtenus sont représentés par le **tableau VI**

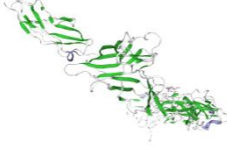
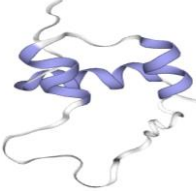
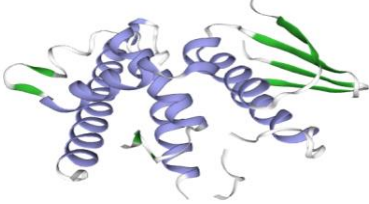
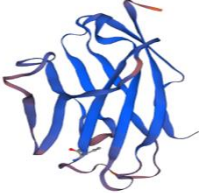
Tableau VI : la forme 3D des protéines

Protéines	Forme 3D
TNFSF11	

Résultats et Discussion

TNFRSF11A	
TNFRSF11B	
CRP	
VDR	
Interleukine-1 β	
CD14	

Résultats et Discussion

Interleukine-6	
Insuline	
GDAP1	
MPZ	

3.4. Relation entre protéines

Gene MaNia logiciel permet de visualiser les interactions entre protéines sous forme un réseau. Nos résultats obtenus sont représentés par **la figure18**.

Résultats et Discussion

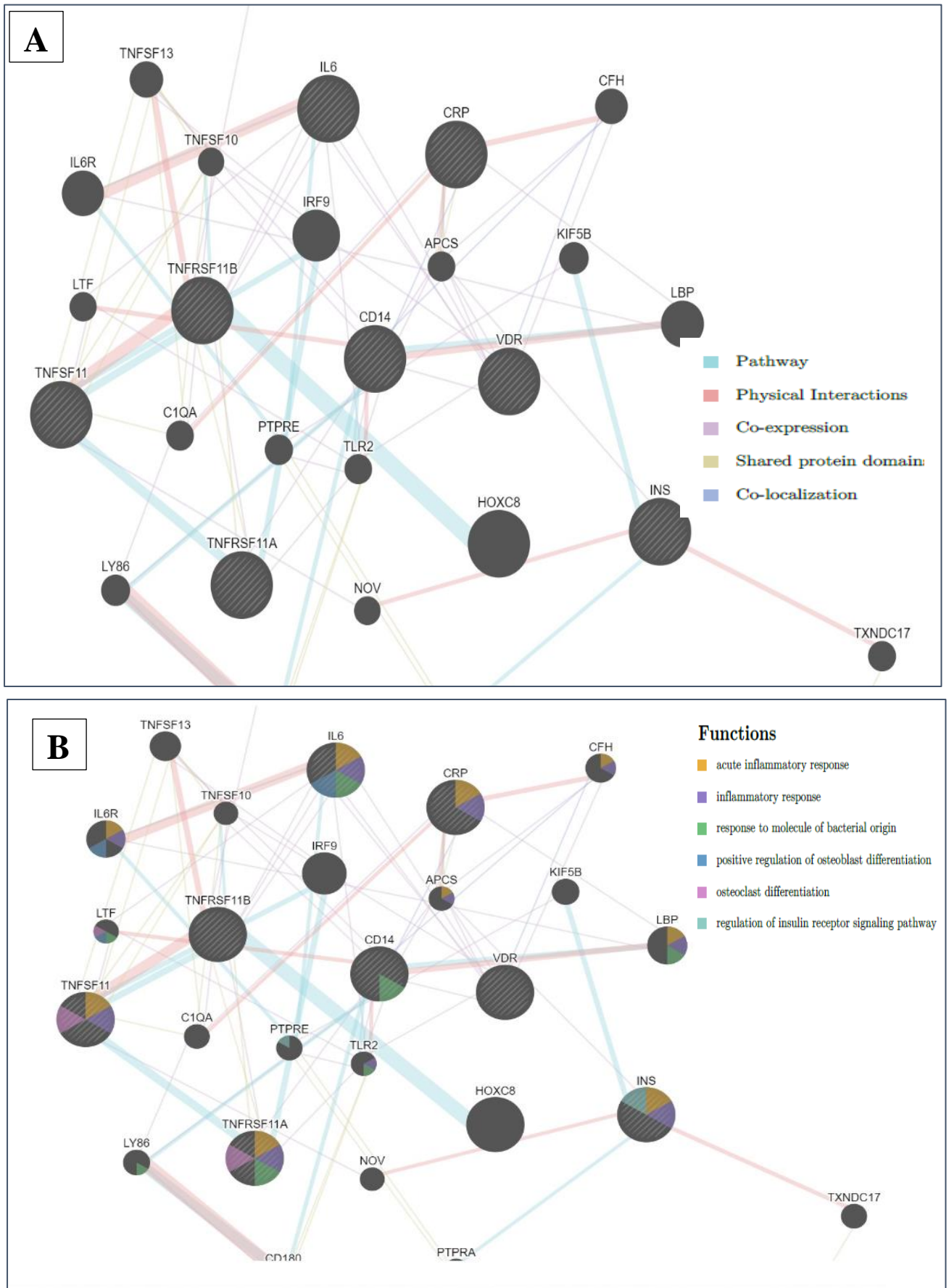


Figure 18 : Réseau de protéines
<https://genemania.org/search/homo-sapiens/>

Résultats et Discussion

La figure 18A, Montre les résultats des voies d'interactions entre les différentes protéines que nous avons sélectionnées et dont l'implication a été confirmée dans le pied Charcot du diabétique.

Les voies d'interactions les plus importantes sont présentées par la couleur bleue entre le TNFRSF11B (tumor necrosis factor receptor super family member 11B) et le HOXC8 (Homeobox C8).

Nous constatons aussi que les interactions physiques les plus fortes sont présentées par la couleur rose entre IL6 et IL6R, TNFSF13 et TNFSF10, CRP et CFH, CD14 et LBP et C1QA CD14 et TLR2.

La figure 18B, représente les fonctions d'interactions entre ces protéines. Nous pouvons constater que chaque couleur représente une fonction bien déterminée. Si on prend l'exemple de l'interleukine 6 (IL6) d'après les répartitions en portions des couleurs des diagrammes circulaires, nous pouvons constater que cette interleukine présente plusieurs fonctions physiologiques. Elle intervient dans l'inflammation aiguë, les processus de la réponse inflammatoire, la différenciation des ostéoclastes, la réponse des molécules d'origine bactérienne, dans la régulation positive de la différenciation des ostéoblastes.

TNFRSF11A intervient dans les processus de la réponse inflammatoire, l'inflammation aiguë, la différenciation des ostéoclastes, et dans la réponse des molécules d'origine bactérienne

TNFSF11 intervient dans la différenciation des ostéoclastes, l'inflammation aiguë, la réponse inflammatoire

4. Discussion

Le pied de Charcot est une complication rare mais grave du diabète et de la neuropathie périphérique. On ne sait toujours pas si un pied de Charcot aigu a des effets à long terme sur le métabolisme osseux.

Généralement le diagnostic clinique du pied de Charcot repose sur des examens cliniques

Bien que le mécanisme pathogénique précis provoquant l'inflammation caractéristique de Charcot soit inconnu, certaines études ont montré une augmentation de la résorption osseuse dans le pied atteint (**Jansen et al, 2017**).

Nos résultats montrent bien la relation qui existe entre le pied de Charcot du diabétique et les cytokines pro inflammatoires comme le cas de l'interleukine6.

De plus, plusieurs études récentes ont rapporté une variabilité des biomarqueurs de la résorption osseuse et de l'inflammation chez les personnes atteintes du pied de Charcot,

Dans ce présent travail, nous sommes focalisés sur les protéines qui pourraient être des acteurs dans les mécanismes physiopathologiques ou les perturbations métaboliques chez les diabétiques.

Le choix de ces protéines repose sur des données bibliographiques mettant en relief leurs implications dans les pieds Charcot du diabétique.

L'étude de Chahbouni et coll en 2017, a rapporté que la neuropathie du pied Charcot est une neuropathie motrice et sensorielle comprenant un groupe hétérogène de maladies héréditaires avec une réduction de la vitesse de conduction nerveuse et une démyélinisation hypertrophique. Ces patients diabétiques avec le pied charcot ont un stress oxydatif élevé et une inflammation chronique. Actuellement, il n'existe aucun remède efficace contre le pied charcot. En revanche, ces mêmes auteurs ont rapporté qu'un traitement à la mélatonine pouvait réduire les dommages inflammatoires et oxydatifs chez ces patients. Cependant, le statut hyperoxydant et l'inflammation suggèrent qu'une thérapie antioxydante et / ou anti-inflammatoire peut avoir des effets bénéfiques. (**Chahbouni et al.,2017**).

Rappelons que l'interleukine 6 (IL-6), produite rapidement et de façon transitoire en réponse à des infections et des lésions tissulaires, contribue à la défense de l'hôte par la stimulation des réponses de phase aiguë, de l'hématopoïèse et des réactions immunitaires (**Tanaka et al., 2018**).

L'hyperglycémie exerce de nombreux effets délétères sur l'immunité innée et adaptative en perturbant, entre autres, la fonction cellulaire des leucocytes, la production des cytokines et les lignes de défense locales et générales. Les troubles trophiques du pied sont la conséquence de la combinaison de trois des principales complications du diabète. De plus, l'augmentation du risque infectieux liée aux perturbations métaboliques aggrave le tableau en favorisant la

Résultats et Discussion

dissémination profonde osseuse (Schlienger., 2013). Ce qui corrobore avec nos résultats qui prouvent la relation des cytokines pro inflammatoires et le pied Charcot chez les diabétiques avec une évolution d'une neuropathie diabétique.

Les travaux de Jansen et coll en 2017 ont rapporté aussi que le membre de la famille des cytokines TNF, RANK-L (récepteur activateur du ligand du facteur nucléaire κ -B) est un activateur clé de la maturation et de la différenciation des ostéoclastes. Ce panel de cytokines joue également un rôle dans l'activation du système immunitaire. De plus, l'expression de RANK-L sur les cellules T peut moduler d'autres cellules T et cellules dendritiques pour augmenter l'environnement inflammatoire, et il pourrait très bien être une pièce centrale du puzzle de l'ostéolyse dans la neuropathie diabétique.

Ainsi que dans la régulation des voies de signalisation du récepteur à l'insuline. Nous pouvons suggérer que l'IL6 est une molécule clé et un marqueur potentiel dans le diagnostic et la thérapeutique du pied Charcot des diabétiques.

Nous pouvons suggérer que l'ensemble des interactions est complexe et témoigne d'une association qui implique les voies de signalisation du système immunitaire et des processus de l'inflammation aigue.

Le gène TNFRSF11B codant pour l'ostéoprotégérine (OPG) a un rôle dans la régulation du développement des ostéoclastes.

Les mesures in vitro de la résorption osseuse ont montré que l'OPG de type sauvage supprimait la résorption osseuse, contrairement à la forme mutante, confirmant qu'il s'agissait d'une mutation inactivante. Cette description de la fonction OPG anormale chez l'homme élargit le spectre des maladies osseuses génétiques résultant de perturbations du système OPG / RANK-L / RANK qui régule l'ostéoclastogenèse.(Cundy *et al.*, 2002)

La protéine RANKL (activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire NF- κ B) est produite par la cellule ostéoblastique (ostéoblastes matures et leurs précurseurs), chondrocytes, fibroblastes et lymphocytes T activés. L'étape la plus importante de l'ostéoclastogenèse est la liaison de RANKL à son récepteur RANK, ancré dans la membrane cellulaire des préostéoclastes. D'autre part, l'ostéoprotégérine (OPG) est une cytokine synthétisée et sécrétée par des ostéoblastes activés. Cette protéine agit comme un récepteur leurre pour RANKL et empêche la liaison de RANKL à RANK. La liaison de RANKL à l'OPG entraîne l'inhibition de la résorption osseuse et stimule la construction de la masse osseuse. L'équilibre dynamique entre les concentrations de RANKL et d'OPG est crucial pour le métabolisme osseux normal. Alternativement, le déséquilibre du rapport RANKL / OPG pourrait conduire à une perte incontrôlée de masse osseuse.

Résultats et Discussion

La distorsion du rapport RANKL / OPG induite par le diabète peut affecter directement la formation et la régénération osseuse, c'est-à-dire les processus susceptibles d'être altérés dans la CN. De plus, des niveaux modifiés de RANKL et d'OPG ont été liés au développement de la calcification vasculaire, qui a été proposée comme l'une des causes de cette maladie. Une étude récente a indiqué que la destruction osseuse observée dans le CN pourrait être partiellement causée par une augmentation de l'expression du gène RANKL et une inflammation locale subséquente dans le membre affecté. Il a également été proposé qu'une augmentation de la résorption osseuse et de la calcification des vaisseaux sanguins pourrait conduire au développement d'une arthropathie de Charcot ou intensifier le développement de cette maladie. Par conséquent, l'augmentation du rapport RANKL / OPG peut être à la fois un symptôme et une cause dans le développement de l'arthropathie de Charcot. **(Bruhn-Olszewska et al., 2017)**

Le TNF- α induit l'expression de RANKL dans les cellules ostéoblastiques, mais il peut également agir directement sur les précurseurs ostéoclastiques (monocytes) pour potentialiser l'ostéoclastogenèse induite par RANKL et ainsi son activité. Cette cytokine est connue pour améliorer l'ostéoclastogenèse dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ainsi que dans d'autres formes d'ostéolyse inflammatoire. le TNF- α pourrait également moduler l'activité ostéoclastique dans l'arthrose de Charcot aiguë. **(Petrova et al., 2015)**

Les protéines morphogénétiques osseuses sont de puissants agents ostéotropes qui induisent la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse. On a récemment découvert que la transduction du signal des protéines morphogénétiques osseuses impliquait les protéines Smad.

L'interaction de Smad1 amino-terminal avec Hoxc-8 imite la signalisation des protéines morphogénétiques osseuses et est suffisante pour induire la différenciation des ostéoblastes et la formation de cellules osseuses. **(Yang et al., 2000)**

La vitamine D est importante dans divers processus biologiques tels que l'homéostasie du calcium, la prolifération cellulaire et la différenciation cellulaire **(Gonzalez-Parra et al., 2012 ; Goltzman et al., 2014)**. Par conséquent, la carence en vitamine D provoque le rachitisme et est associée à une mortalité cardiovasculaire, une hypertension et des troubles immunitaires. La vitamine D peut être ingérée dans l'alimentation sous forme de vitamine D3 animale ou de vitamine D2 végétale. Il peut également être produit à partir du cholestérol par la lumière UV sur la peau **(MacLaughlin et al., 1982)**. La vitamine D est ensuite convertie en sa forme active 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25 (OH) 2D] par une série de transformations métaboliques.

Résultats et Discussion

Les actions biologiques de la vitamine D sont exercées par le biais du récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR), un facteur de transcription régulé par un ligand. VDR forme des hétérodimères avec RXR qui se lient aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). Les récepteurs nucléaires de la même classe ont un mode d'action similaire et les RAR et les VDR appartiennent à la classe des hétérodimères RXR. Par conséquent, le mécanisme génomique classique décrit pour les RAR peut également être appliqué aux VDR. **(Donnio, 2016)**

La vitamine D, en plus de son action sur le métabolisme phospho-calcique, a de nombreuses autres actions notamment un effet anti-inflammatoire et une diminution de l'expression de la rénine dans le rein. **(Forum Med Suisse, 2011)**

Le pied charcot est reconnu comme une maladie "inflammatoire". On observe une augmentation des facteurs inflammatoires dans la circulation sanguine (CRP, IL-6, IL-1 β), mais également dans les tissus, avec un accroissement du nombre et de l'activité des macrophages et des cellules T. L'inflammasome est un complexe multiprotéique intracellulaire qui favorise l'activation de la caspase-1. Il est capable de produire IL-1b et IL-8 sous forme active. **(L'Heveder et Nolan, 2013)**

Le pied de Charcot est difficile à détecter. En effet le pied présente une zone rougie et gonflée souvent traitée comme une infection. Les pieds d'une personne ayant subi déjà une amputation mineure sont plus exposés au risque de développer un pied de Charcot. La diffusion de la gradation du risque podologique diabétique auprès du corps médical et paramédical et des patients doit progresser pour gagner de l'efficacité dans la diminution du nombre d'amputations et de lésions chaque année. **(Obbiba et al., 2010)**

Conclusion

Conclusion

Une ostéo-arthropathie neurogène, le pied de Charcot est une complication rare mais gravissime de la neuropathie diabétique, conduisant à des déformations architecturales catastrophiques du pied responsables d'une instabilité ostéo-articulaire majeure pouvant conduire parfois à l'amputation.

Notre étude *in silico* a concernait un Panel de protéines impliquées dans l'inflammation en cas de neuropathie associé au pied du diabétique « Charcot ». L'objectif de ce travail est basé sur l'analyse de nos échantillons moléculaires des séquences protéiques par l'outil bio-informatique, pour cela nous avons interrogé des interfaces web, des logiciels, des softwares qui se base sur des algorithmes.

Ainsi nos résultats ont permis de mieux comprendre le rôle et la fonction de certaines protéines dans la physiopathologie du pied de charcot chez le diabétique.

Nos résultats ont montré qu'ils exister une relation étroite entre l'interleukine 6, TNFSF11, TNFRSF11a, TNFRSF11b et le pied de Charcot chez le diabétique.

Il semble que l'IL6 soit le chef d'orchestre ou le pivot de statut inflammatoire lié à cette complication neuropathique chez le diabétique. Cette observation a été déduite grâce à l'analyse Bio-informatique des interactions protéine-protéine du panel sélectionné pour notre étude.

Nous pouvons aussi suggérer que l'IL6 et TNFSF11 sont des molécules clés et des marqueurs potentiels dans le diagnostic et la thérapeutique du pied Charcot des diabétique.

En perspective, il serait utile d'approfondir cette présente étude par d'autres analyses bio-informatiques *in silico* et expérimentales *in vivo* pour confirmer nos observations.

Biblio Web

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://www.uniprot.org/>
- <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>
- <https://www.expasy.org/>
- <https://genemania.org/>

Références bibliographiques

Bai, Y. *et al.* (2018) 'Myelin protein zero mutations and the unfolded protein response in Charcot Marie Tooth disease type 1B', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(4), pp. 445–455. doi: 10.1002/acn3.543.

Bruhn-Olszewska, B. *et al.* (2017) 'Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development', *Scientific Reports*, 7(1), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-017-00563-4.

Caputo, G. M. *et al.* (1998) 'The Charcot foot in diabetes: six key points.', *American family physician*. United States, 57(11), pp. 2705–2710.

Chakraborty, P. P. *et al.* (2017) 'Reversible secondary osteolysis in diabetic foot infection', *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 107(6), pp. 538–540. doi: 10.7547/16-004.

Corcillo Vionnet, A. and Jornayvaz, F. R. (2015) 'Classification du diabète: Vers une hétérogénéité croissante', *Revue Médicale Suisse*, 11(477), pp. 1234–1237.

Cundy, T. *et al.* (2002) 'A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype', *Human Molecular Genetics*, 11(18), pp. 2119–2127. doi: 10.1093/hmg/11.18.2119.

Donnio, L. (2016) *Transcriptional study of mutations in Mediator complex subunits or his partner NIPBL causing genetic diseases To cite this version :*

ERRE-LANG, N. L. (2003) *No Title L'OS TEOARTHROPATHIE DIABETIQUE : FORMES CLINIQUES, E VOLUTION ET PRONOSTIC A propos de 45 cas.* UNIVE RSITE HENRI POINCAR E NANCY 1.

'Et ailleurs ...? Vitamine D et néphro - pathie diabétique' (2011), 11(10), p. 2011.

Fernandez-Lizarbe, S. *et al.* (2019) 'Neuroinflammation in the pathogenesis of axonal Charcot-Marie-Tooth disease caused by lack of GDAP1', *Experimental Neurology*. Elsevier, 320(September 2018), p. 113004. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113004.

Frykberg, R. G. and Belczyk, R. (2008) 'Epidemiology of the Charcot Foot', *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 25(1), pp. 17–28. doi: 10.1016/j.cpm.2007.10.001.

Gastaldi, G., Ruiz, J. and Borens, O. (2013) '«Pied de Charcot»: Un diagnostic à ne pas manquer!', *Revue Médicale Suisse*, 9(389), pp. 1212–1220.

Guilbot, A. and Delague, V. (2001) 'De la souris à l'homme : la périaxine responsable d'une forme autosomique récessive de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.', *Médecine/Sciences*, 17(5), p. 663. doi: 10.4267/10608/1986.

Ha Van, G. (2014) 'Le pied diabétique', *Revue du Rhumatisme Monographies*. Elsevier Masson SAS, 81(3), pp. 192–197. doi: 10.1016/j.monrhu.2014.04.007.

Hartemann, A. (2016) 'L ' approche moderne du pied de Charcot The modern approach of Charcot foot', pp. 1–14.

Jalmaalv (2001) 'Communiqué de presse', *Etudes sur la Mort*, 120(2), pp. 15–16. doi: 10.3917/eslm.120.0015.

Kaynak, G. et al. (2013) 'An overview of the Charcot foot pathophysiology', *Diabetic Foot and Ankle*, 4(January 2015), pp. 0–9. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21117.

Khammassi, N. and Kort, Y. (2015) '[Charcot foot: a diagnosis not to ignore].', *The Pan African medical journal*, 22, p. 83. doi: 10.11604/pamj.2015.22.83.7652.

L'Heveder, R. and Nolan, T. (2013) 'International Diabetes Federation', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 101(3), pp. 349–351. doi: 10.1016/j.diabres.2013.08.003.

Maria, J., Sommer, J. and Peter-riesch, B. (2017) 'Le pied diabétique au cabinet du médecin interniste généraliste', *Primary and hospital care: médecine interne générale*, 17(01), pp. 14–18. doi: 10.4414/phc-f.2017.01361.

Martaille, V. and Fautrel, B. (2014) 'Diabète et complications rhumatologiques spécifiques', *Correspondances en MHND*, 18(3), pp. 72–78.

Mencej-Bedrač, S., Preželj, J. and Marc, J. (2011) 'TNFRSF11B gene polymorphisms 1181G > C and 245T > G as well as haplotype CT influence bone mineral density in postmenopausal women', *Maturitas*, 69(3), pp. 263–267. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.02.010.

El Mezouar, I. et al. (2013) 'La neuropathie de Charcot: mise au point', *Fmc*, pp. 37–42.

Obbiba, A. et al. (2010) 'P146 Pied de Charcot : Retard diagnostic et difficulté de prise en charge : À propos d'un cas', *Diabetes & Metabolism*. Elsevier, 36, p. A73. doi: 10.1016/s1262-3636(10)70294-9.

Pakarinen, T. et al. (2002) 'CHARCOT ARTHROPATHY OF THE DIABETIC FOOT . CURRENT CONCEPTS AND REVIEW OF 36 CASES Background and Aims : The incidence of diabetic Charcot neuroarthropathy has increased . The purpose here was to study the current diagnostics and treatment of the Charcot ', pp. 195–201.

Papatheodorou, K. et al. (2018) 'Complications of Diabetes 2017', *Journal of*

Diabetes Research, 2018. doi: 10.1155/2018/3086167.

Petrova, N. L. et al. (2015) 'Inhibition of tnf- α reverses the pathological resorption pit profile of osteoclasts from patients with acute charcot osteoarthropathy', *Journal of Diabetes Research*, 2015. doi: 10.1155/2015/917945.

Pr. Abtroun Fadila, C. B.-M. et al. (2015) *guide diabétique*.

Roskopf, A. B. et al. (2019) 'The Charcot foot: a pictorial review', *Insights into Imaging*. *Insights into Imaging*, 10(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s13244-019-0768-9.

SaiPrathiba, A. et al. (2019) 'RANKL Gene Polymorphism as a Potential Biomarker to Identify Acute Charcot Foot Among Indian Population With Type 2 Diabetes: A Preliminary Report', *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 18(3), pp. 287–293. doi: 10.1177/1534734619859730.

Trieb, K. (2016) 'The Charcot foot: Pathophysiology, diagnosis and classification', *Bone and Joint Journal*, 98-B(9), pp. 1155–1159. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.37038.

Yang, X. et al. (2000) 'Smad1 domains interacting with Hoxc-8 induce osteoblast differentiation', *Journal of Biological Chemistry*, 275(2), pp. 1065–1072. doi: 10.1074/jbc.275.2.1065.

Zingg, M. et al. (2014) 'Amputations du membre inférieur indications, bilan et complications', *Revue Medicale Suisse*, 10(455), pp. 2409–2413.

Tanaka T, Narazaki Masash, and Kishimoto T - IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease- *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6: a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295

Chahbouni M, Del Señor López M, Molina-Carballo A, de Haro T, Muñoz-Hoyos A, Fernández-Ortiz M, Guerra-Librero A, Acuña-Castroviejo D- Melatonin Treatment Reduces Oxidative Damage and Normalizes Plasma Pro-Inflammatory Cytokines in Patients Suffering from Charcot-Marie-Tooth Neuropathy: A Pilot Study in Three Children. 2017 Oct 14;22(10):1728. doi: 10,3390 / molécules22101728.

Annexes

Annexe1

Tableau V : la forme fasta des protéines.

<i>Protéines</i>	<i>Format fasta</i>
TNFSF11	MRRASRDYTKYLRGSEEMGGGPGAPHEGLHAPPPAPHQPPAASRSMFVALLGLGLGQV VCSVALFFYFRAQMDPNRISEDGTHCIYRILRLHENADFQD TTLESQDTKLIPDSCRRIK QAFQGAVQKELQHIVGSQHIRAEKAMVDGSWLDLAKRSKLEAQPFAHLTINATDIPSGSH KVSLSWYHDRGWAKISNMTFSNGKLIVNQDGFYLYANICFRHHETSGLATEYLQLMV YVTKTSIKIPSSHTLMKGGSTKYWSGNSEHFYISINVGGFFKLRSGEEISIEVSNPSSLD PDQDATYFGAFKVRDID
TNFRSF11A	MAPRARRRRPLFALLLLCALLARLQVALQIAPPCTSEKHYEHLGRCCNKCEPGKYMSSKC TTTSDSVCLPCGPDEYLDWNEEDKCLLHKVCDTGKALVAVVAGNSTTPRRCACTAGYHW SQDCECCRRNTECAPGLGAQHPLQLNKD TVCKPCLAGYFSDAFSSTDKCRPWTNCTFLGK RVEHHGTEKSDAVCSSSLPARKPPNEPHVYLPGLIILLFASVALVAIIIFGVCYRKKGK ALTANLWHWINEACGRLSGDKESSGSDSCVSTHTANFGQQGACEGVLTLLEKTFPEDMC YPDQGGVCQGT CVGGPYAQGEDARMLSLVSKTEIEEDSFRQMPTEDEYMDRPSQPTDQL LFLTEPGSKSTPPFSEPLEVGENDSLSQCFGTQSTVGSSENCNTEPLCRTDWTPMSEN YLQKEVDSGHCPHWAASPSPNWADVCTGCRNPPGEDCEPLVGS PKRGLPQCAYGMGLPP EEEASRTEARDQPEDGADGRLPSSARAGAGSGSSPGGQSPASGNVTGNSNSTFISSGQVM NFKGDIIVVYSQTSQEGAAAAAEPMGRPVEETLARRDSFAGNGRFPDPCCGGPEGLRE PEKASRPVQEQGGAKA
TNFRSF11B	MNLLCCALVFLDISIKWTTQETFPKYLHYDEETSHQLLCKDCCPGTYLKQHCTAKWKT VCAPCPDHYTDSWHTSDECLYCSVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFLK HRSCPPGFGVVQAGTPERN TVCKRCPDGFNETSSKAPCRKHTNCSVFLG LLLTQKGNAT HDNICSGNSESTQKCGIDVTLCEEAFFRAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERI KRQHSSQEQTFLKLWQHQNKDQDIVKKIQDIDL CENSVQRHIGHANLTFEQLRSLME SLPGKKVGAEDIEKTIKACKPSDQILKLSLWRIKNGDQDTL KGLMHALKHKSCTYHFPKT VTQSLKKTIRFLHSFTMYKLYQKLFLEMIGNQVQSVKISCL
CRP	MDSSIHSSLRHDDEATRSTSEGLEEVEGETLLIVESEDQASVDLSHDQSGDSL N SDEGDVSWMEEQLSYFCDKCKQWIPASQLREQLSYLKGDNFFRFTCSDCSADGKEQYERL KLTWQQVVMLAMYNLSLEGSGRQGYFRWKEDICAFIEKHWTFLGNRKKSTSTWWSTVAGC LSVGSPMYFRSQAQEFGEPEGWVWKL VHNKPPTMKPEGEKLSASTLKIKAAASKPTLDPIITV EGLRKRASRN PVESAMELKEKRSRTQEAKDIRRAQKEAAGFLDRSTSSTPVKFISRGRRP DVILEKGEVIDFSSLSDDRTPLTSPSPSLDF SAPGTPASHSATPSLLSEADLIPDVM PPQALFHDDDEMEGDGVIDPGMEYVPPPAGSVASGPVGVGRKKVRGPEQIKQEVSEEEK PDRMDIDSEDTDSNTSLQTRAREKRKPQLEKDTKPKPRYTPVSIYEEKLLLKRLEACPG AVAMTPEARLKRKLIVRQAKRDRGLPLFDLDQV VNAALLVDGIYGAKEGGISRLPAGQ ATYRTTCQDFRILDYQTSLSRKGFRHQTTFLYRLVGS EDMAVDQSVSPYTSRILKP YIRRDYETKPKLQLLSQIRSHLHRSDPHWTP EPDAPLDYCYVRPNHIPTINSMCQEFFW PGIDLSECLQYPDFSVVLYKKVIAFGFMVDPVKYNEAYISFLFVHPEWRRAGIATFMI YHLIQTCMGKDVTLHVSASN PAMLLYQKFGFKTEEVLDYFDKYPLESTECKHAFFLRL RR
VDR	MEAMAASTSLPDPGDFDRNVPRICGVCGRATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRKALFTC PFGDCRITKDNRRHCQACRLKRCVDIGMMKEFILTDEEVQRKREMLKRKEEALKDSL RPKLSEEQQRIIAILLDAHHKTYDPTYSDFCQFRPPVRVNDGGGSHPSRPNRHTPSFSG DSSSSCDHCITSSDMMSSSFSNLDLSEEDSDDPSVTLELSQLSMLPHLADLVSYSIQK VIGFAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEVIMLRSNESFTMDDMSWTCGNQDYKYRVSDV TKAGHSLELIEPLIKFQVGLKLNLHEEEHVLLMAICIVSPDRPGVQDAALIEAIQDRLS NTLQTYIRCRHPPPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSFQPECSMKLTPLVLE VFGNEIS
Interleukine-1β	MAEVP ELASEMMAYYSGNEDDLFFEADGPKQMKCSFQDLDL CPLDGGIQLRISDHHSYSGK FRQAASVVVAMDKLRKMLVPCPQTFQENDLSTFFPFI FEEEPDIFFDWDNEAYVHDAPVR SLNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGDMEQQVWFSMSFVQGEESNDKIPVALGLKE KNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKL EFESAQFPNWWYIST SQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSS

CD14	MERASCLLLLLLPLVHVSATTPEPCELDDDFRCVCFNFSEPQPDWSEAFQCVSAVEVEIH AGGLNLEPFLKRVDADADPRQYADTVKALRVRRRLTVGAAQVPAQLLVGALRVLAYSRLE LTLEDLKITGTMPPLPLEATGLALSSRLRNVSATGRSWLAELQQWLKPKLVLSIAQA HSPAFSCEQVRAFPALTSLDLSDNPGLGERGLMAALCPHKFPAIQNLALRNTGMETPTGV CAALAAAGVQPHSLDLSHNSLRATVNPSAPRCMWSSALNSLNSFAGLEQVPKGLPAKLR VLDLSCNRLNRAPQPDDELPEVDNLTLDGNPFLVPGTALPHEGSMNSGVVPACARSTLSVG VSGTLVLLQGARGFA
Interleukine-6	MLTLQTWLVQALFIFLTTTESTGELLDPGYSPEPSPVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHV NANYIWWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITI ISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGREHLETNFTLKEWATHKFADCKAKRDTPT SCTVDYSTVYFVNIIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNSVINSEELSSIL KLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIR CMKEDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEAN GKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACD FQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWQEDGTVHRT YLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWD QLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAENVVDSSTHEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGG KDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVPVCLAFLLTLLGVLFCFNKRDLIKHHIWPVDPDSK SHIAQWSPHTPPRHFNFSKDQMYSDGNFTDVSVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKIN TEGHSSGIGSSCMSSSRPSISSDENESSQNTSSTVQYSTVHSGYRHQVPSVQVFSRS ESTQPLLDSEERPELQLVDHVDGGDILPRQQYFKQNCQHESSPDISHFERSKQVSSV NEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMKMFQEVSAADAFPGTGGQVERFETVGMEAATDEG MPKSYLPQTVRQGGYMPQ

<i>GDAP1</i>	<i>MAERQEEQRGSPPLRAEGKADAEVKILLYHWTHSFSSQKVRLVIAEKALKCEEHDVSLPL SEHNPEWFMRLNSTGEVPLIHGENIICEATQIIDYLEQTFLDERTPRLMPDKESMYYP VQHYRELLDSLPMDAYTHGCILHPELTVDSMIPAYATTRIRSQIGNTESELKLAENPD LQEAYIAKQKRLKSKLLDHDNVKYLKILDELEKVLQVETELQRRNEETPEEGQQPWLC GESFTLADVSLAVTLHRLKFLGFARRNWGNGKRPNLETYYERVLRKRTFNKVLGHVNNIL ISAVLPTAFRVAKKRAPKVLGTTLVVGLLAGVGYFAFMLFRKRLGSMILAFRPRPNYF</i>
MPZ	MAPGAPSSSPILAVLLFSSLVSPAQAIWVYTDREVHGAVGSRVTLHCSFWSSEWVSD DISFTWRYQPEGGRDAISIFHYAKGQPYIDEVGTFKERIQQWGDPRWKDGSIVIHNLDSY DNGTFTCDVKNPPDIVGKTSQVTLYVFEKVPTRYGVVLGAVIGGVLGVLLLLLLFYVVR YCWLRRAALQRRLSAMEKGLHKPGKDASKRGRQTPVLYAMLHRSRSTKAVSEKKAKGL GESRKDKK
Insuline	MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLGCSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRAEAD LQVGQVELGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN

Genes

Gene	Description
GDAP1	ganglioside induced differentiation associated protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15968]
MPZ	myelin protein zero [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7225]
TNFSF11	tumor necrosis factor superfamily member 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11926]
CRP	C-reactive protein, pentraxin-related [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2367]
TNFRSF11A	tumor necrosis factor receptor superfamily member 11a [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11908]
TNFRSF11B	tumor necrosis factor receptor superfamily member 11b [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11909]
IL6	interleukin 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6018]
CD14	CD14 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1628]
VDR	vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12679]
INS	insulin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6081]
HOXC8	homeobox C8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:5129]
PMP22	peripheral myelin protein 22 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9118]
IRF9	interferon regulatory factor 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6131]
LBP	lipopolysaccharide binding protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6517]

IL6R	interleukin 6 receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6019]
FIS1	fission, mitochondrial 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21689]
TNFSF13	tumor necrosis factor superfamily member 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11928]
CFH	complement factor H [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4883]
KIF5B	kinesin family member 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6324]
CD180	CD180 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6726]
LY86	lymphocyte antigen 86 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16837]
PTPRE	protein tyrosine phosphatase, receptor type E [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9669]
TXNDC17	thioredoxin domain containing 17 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28218]

Gene	Description
C1QA	complement component 1, q subcomponent, A chain [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1241]
APCS	amyloid P component, serum [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:584]
TLR2	toll like receptor 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11848]
LTF	lactotransferrin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6720]
NOV	nephroblastoma overexpressed [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7885]
TNFSF10	tumor necrosis factor superfamily member 10 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11925]
PTPRA	protein tyrosine phosphatase, receptor type A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9664]

Annexe II : résultats d'alignements d'ensembles de protéines par UniProt

<input type="checkbox"/>	Entry	Entry name	Protein names	Organism	Gene name
<input type="checkbox"/>	P25189	MYPO_HUMAN	Myelin protein P0	Homo sapiens (Human)	MPZ
<input type="checkbox"/>	Q8TB36	GDAP1_HUMAN	Ganglioside-induced differentiation...	Homo sapiens (Human)	GDAP1
<input type="checkbox"/>	P01308	INS_HUMAN	Insulin	Homo sapiens (Human)	INS
<input type="checkbox"/>	Q9H8E8	CSR2B_HUMAN	Cysteine-rich protein 2-binding pro...	Homo sapiens (Human)	KAT14 CSR2BP
<input type="checkbox"/>	P08887	IL6RA_HUMAN	Interleukin-6 receptor subunit alph...	Homo sapiens (Human)	IL6R
<input type="checkbox"/>	P11473	VDR_HUMAN	Vitamin D3 receptor	Homo sapiens (Human)	VDR NR1I1
<input type="checkbox"/>	P08571	CD14_HUMAN	Monocyte differentiation antigen CD...	Homo sapiens (Human)	CD14
<input type="checkbox"/>	O14788	TNF11_HUMAN	Tumor necrosis factor ligand superf...	Homo sapiens (Human)	TNFSF11 OPGL, RANKL, TRANCE
<input type="checkbox"/>	Q9Y6Q6	TNR11_HUMAN	Tumor necrosis factor receptor supe...	Homo sapiens (Human)	TNFRSF11A RANK
<input type="checkbox"/>	O00300	TR11B_HUMAN	Tumor necrosis factor receptor supe...	Homo sapiens (Human)	TNFRSF11B OCIF, OPG
<input type="checkbox"/>	P01584	IL1B_HUMAN	Interleukin-1 beta	Homo sapiens (Human)	IL1B IL1F2