

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

**Mémoire de fin d'étude**

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Sciences Biologiques

Option :

Biochimie

Thème :

*Évaluation de la CRP ultra sensible chez des patients hospitalisés  
Au niveau de CHU Beni Mesous*

Présenté par : Menari Nour El Assil

Mechmache Ahmed Chaouki

Soutenu le: 12/09/2022

Devant le jury composé de:

Dr.Ouriache H	MAB/USDB1	Présidente
Dr.Benchabane S	MCA/USDB1	Examinatrice
Dr.Ouabou Z	MAA/CHU Beni Messous	Promotrice
Dr.Hamzi W	MCA/UDB1	Co-promotrice

Promotion: 2021-2022



*Remerciement :*

*On remercie Dieu le plus puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire*

*Ce travail a également été encadré par madame docteur Ouabou Zakia, maître assistante en Biochimie. CHU Beni messous, on tient à la remercier infiniment pour ces conseils précieux et sa rigueur scientifique, pour tous ce qu'elle nous a appris, pour sa patience et sa disponibilité*

*Nos remerciement les plus sincères vont a madame Hamzi Wahiba pour avoir contribué a l'élaboration de ce travail et pour son amabilité et son aide précieux*

*Nos remerciements et nos profonds respects s'adressent également au chef de service de Laboratoire central de CHU Beni messous hopital Issad Hassani Professeur D-Yala pour avoir si aimablement nous accepter au niveau de laboratoire*

*Nos vifs remerciements vont aux membres de jury qui ont fait l'honneur de bien vouloir étudier et évaluer notre présent travail*

*Nous exprimions de même notre gratitude envers tous ce qui ont accordés leur soutien, tant par leur gentillesse que par leur dévouement*

*A tous les enseignants qui ont participés a notre formation pendant les cinq ans passés à la faculté de Science de la Nature et de la Vie. USDB1*

*A toute personne ayant contribué de près ou de loin a l'avancement de notre projet*

*A nos familles et amies pour leur aides*





*Dédicace*

*C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie  
ce modeste travail de fin d'étude :*

*A mes très chers parents, source de vie d'amour et  
d'affection qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite, que  
dieu leur prête santé et longue vie.*

*A mes chères sœurs mon frère et mes chères neveu et nièce  
source de joie et du bonheur*

*A toute ma famille source d'espoir et motivation*

*A tous mes amis, tous particulièrement Imane, Maria et  
Wissem*

*A Louisa ma supportrice*

*A tous ce qui me sont chers.*

*Nour EL Assil*





*Dédicaces*

*Grace à Dieu le tout puissant, j'ai achevé la  
Réalisation de ce modeste travail que je tiens très*

*Chaleureusement à le dédier à :*

*Mes chers parents qui m'ont toujours encouragée et soutenu  
tout au long de mes études et pour leurs patience que Dieu  
les protègent et les gardes à moi.*

*A mes grands-parents qui me manquent énormément que  
dieu les accueillent dans son vaste paradis*

*A mon cher frère et à mes adorables sœurs que j'aime  
tellement*

*Et à mes très chers amis et camarades dont figure Ahmed,  
sarra, et chaouki... la liste est tellement longue sans bien sur  
oublier les autres personnes tellement chères à mon cœur  
pour tous les moments passés ensemble ainsi que nos  
moments d'échanges et de débats un grand merci pour toutes  
ces personnes qui m'ont toujours soutenu.*

*Ahmed*

## Résumé

Il est bien établi que l'inflammation chronique est impliquée dans la survenue des maladies cardio métaboliques. L'objectif du présent travail est l'évaluation de l'inflammation sub clinique par le dosage de la CRP ultra sensible et étudier les corrélations entre cette dernière et d'autres paramètres comme :

la glycémie, paramètres du bilan lipidique et l'acide urique. Une étude épidémiologique rétrospective a été menée au niveau du CHE Beni Messous d'Alger, Laboratoire Centrale unité de Biochimie durant la période entre 17 janvier 2021 et le 27 février 2021. Nous avons utilisé le coefficient de Spearman afin d'étudier les différentes corrélations.

Notre échantillon comportait 41 femmes et 23 hommes. Le sexe ratio (femmes / hommes) était de 1,78. Une prédominance féminine a été constatée avec une p value de 0,024. La valeur moyenne en CRP Hs est de  $3,39 \pm 2,70$  mg/l, 37,5% des patients avaient un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Une corrélation positive non significative a été observée entre les concentrations de la CRPHs et la glycémie ( $R= 0,21$  ;  $P>0,05$ ). Une corrélation négative non significative a été notée entre les niveaux plasmatiques de la CRP Hset le HDL ( $R= - 0,14$  ;  $P >0,05$ ). Une corrélation positive non significative a été retrouvée entre les concentrations plasmatiques de la CRPHs et le LDL. Une corrélation positive non significative a été retrouvée entre les concentrations de la CRPHs et les triglycérides ( $R= 0,21$  ;  $P >0,05$ ). Aucune corrélation significative n'a été notée entre le cholestérol total et la CRP Hs ( $R=0,057$  ;  $P>0,05$ ). Cependant, une corrélation positive significative a été observée entre les taux d'acide urique et la CRP Hs avec un Rho de Spearman = 0,53 et une P value < 0,05.

Vu l'implication importante de l'inflammation chronique dans la survenu des événements cardiovasculaires qui constituent la première cause de mortalité en Algérie, il est devenu impératif de mettre en place un programme de dépistage de masse pour les maladies cardio-métaboliques et le control des niveaux d'inflammation pour une meilleure prise en charge de ces pathologies.

## Mots clés :

Inflammation, CRP ultrasensible, Diabète, Maladies cardiovasculaires, corrélations

## Abstarct

It is well established that chronic inflammation is involved in the occurrence of cardiometabolic diseases. The objective of the present work is the evaluation of subclinical inflammation by the determination of the high sensitive CRP and to study the correlations between the latter and other parameters such as: glycemia, parameters of the lipidic balance and the uric acid. A descriptive, cross-sectional and retrospective epidemiological study was carried out at the level of the CHE Beni Messous of Algiers, Central Laboratory Biochemistry unit during the period between January 17, 2021 and February 27, 2021. We used the Spearman coefficient in order to study the various correlations.

Our sample consisted of 41 women and 23 men. The sex ratio (women/men) was 1.78. A female predominance was found with a p value of 0.024. The mean CRP Hs value was  $3.39 \pm 2.70$  mg/l. 37.5% of the patients had a high risk of cardiovascular disease. A non-significant positive correlation was observed between CRPHs concentrations and blood glucose ( $R= 0.21$ ;  $P>0.05$ ). A negative, nonsignificant correlation was found between plasma CRP levels and HDL ( $R= -0.14$ ;  $P>0.05$ ). A positive, nonsignificant correlation was found between plasma CRPHs levels and LDL. A non-significant positive correlation was found between CRPHs concentrations and triglycerides ( $R= 0.21$ ;  $P >0.05$ ). No significant correlation was noted between total cholesterol and CRP Hs ( $R=0.057$ ;  $P>0.05$ ). However, a significant positive correlation was observed between uric acid levels and CRP Hs with Spearman's  $Rho = 0.53$  and P value  $<0.05$ .

Considering the important implication of chronic inflammation in the occurrence of cardiovascular events which constitute the first cause of mortality in Algeria, it has become imperative to set up a mass screening program for cardio-metabolic diseases and the control of inflammation levels for a better management of these pathologies.

من المعروف أن اللتهاب المزمن يُطوي على حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية. والهدف من هذا العمل هو تقييم اللتهاب تحت الإكلينيك من خلال تحديد بروتين سي التفاعلي شديد الحساسية ودراسة الارتباطات بين هذا الأخير والمعايير الأخرى مثل: السكر في الدم، ومعايير التوازن الدهني وحمض اليوريك. تم إجراء دراسة وبائية وصفية ومقطعية بأثر رجعي على مستوى المستشفى الجامعي لبيني مرسوس، وحدة الكيمياء الحيوية للمخبر المركزي، خلال الفترة بين 17 يناير 2021 و 27 فبراير 2021. استخدما معامل سبيرمان من أجل دراسة الارتباطات المتبادلة.

تألفت عيّنتنا من 41 امرأة و 23 رجلاً. كانت نسبة الجنس (النساء/الرجال) 1.78. تم العثور على هيمنة الذات بزيادة  $P=0.024$  متوسط قيمة بروتين سي التفاعلي كانت  $3.39 \pm 2.70$  ملغم ، 37.5% من المرضى لديهم مخاطر عالية للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. لوحظ ارتباط إيجابي ضعيف بين تركيز بروتين سي التفاعلي وجلوكوز الدم ( $R=0,21 ; P>0.05$ ) تم العثور على علاقة سلبية ضعيفة بين تركيز بروتين سي التفاعلي شديد الحساسية والبروتين الدهني العالي الكثافة ( $R=0,14 ; P>0.05$ ) تم العثور على ارتباط إيجابي ضعيف بين تركيز بروتين سي التفاعلي والبروتين الدهني منخفض الكثافة تم العثور على ارتباط إيجابي ضعيف بين تركيز بروتين سي التفاعلي والدهون الثلاثية ( $R=0,21 ; P>0.05$ ) لوحظ ارتباط كبير بين إجمالي الكوليسترول و تركيز بروتين سي التفاعلي ( $R=0,21 ; P>0.05$ ) ، كما لوحظ ارتباط إيجابي كبير بين حمض اليوريك و بين تركيز بروتين سي التفاعلي ( $R=0,53 ; P>0.05$ )

وبالنظر إلى الآثار الهامة للتهاب المزمن في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية التي تشكل السبب الأول للوفيات في الجزائر، نؤيد أصبح من الضروري وضع برنامج نحص جماعي لأمراض القلب والأبيض ومكافحة مسببات الالتهاب من أجل إدارة أفضل لهذه الأمراض.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs de références de la CRP hs et risue relatif	- 15 -
Tableau 2 : Résultats de l'analyse descriptive des différents paramètres dosés	- 23 -
Tableau 3 : Résultats de l'analyse descriptive des différents paramètres dosés chez les sujets diabétiques.	- 23 -
Tableau 4 : Comparaison des concentrations moyennes des paramètres dosés entre les sujets dibétiques et non diabétiques.	- 24 -

## Listes des figures

Figure 1: Voies de signalisations impliquées dans la sécrétions d'insuline dans les $\beta$ -cellules dans des conditions physiologiques (A) et mécanismes conduisant à un dysfonctionnement (B) physiologiques (A) et mécanismes conduisant a un dysfonctionnement (B)	- 7 -
Figure 2 : Facteurs impliqués dans les risques cardiovasculaires liés au DT2 et les interactions entre eux-	8 -
Figure 3 La stimulation et la synthèse des protéines anti-inflammatoires	- 11 -
Figure 4 : Structure de la CRP	- 11 -
Figure 5 : Répartition de l'effectif selon le sexe.	- 20 -
Figure 6 : Répartition des sujets selon le statut pathologique.	- 21 -
Figure 7 : Répartition des sujets selon le risque relatif des MCV évalué par CRP Hs	- 22 -
Figure 8 : Répartition des sujets selon le taux du CT	- 23 -
Figure 9 : Répartition de l'effectif selon le taux du TG	- 24 -
Figure 10 : Répartition de l'effectif selon le taux du TG	- 25 -
Figure 11 : Relation entre le HDL et la CRP Hs.	- 25 -
Figure 12 : Relation entre la CRP Hs et le LDL	- 26 -
Figure 13 : Corrélacion entre CRP et TG	- 27 -
Figure 14 : Relation entre la CRP Hs et le CT	- 27 -
Figure 15 : Corrélacion entre la CRP Hs et l'acide urique.	- 28 -



## Liste des abréviations

MCV : Maladies Cardio-Vasculaires

DS : Diabète Sucré

CRP Hs : Protéine C Réactive a haute sensibilité

ADA : American Diabetes Association

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

DT2 : Diabète de Type 2

IR : Insulino Résistance

TG : triglycéride

TRL : Lipoprotéine Riche en Triglycéride

HDL : Lipoprotéine de Haute Densité

LDL : Lipoprotéine de basse densité

RE : Réticulum Endoplasmique

AG : Appareil de Golgi

GLUT2 : transporteur de glucose 2

P2X : récepteur purinergique X

P2Y : récepteur purinergique Y

IP2: inositol 1, 3-bisphosphate /IP3: inositol 1, 4, 5-trisphosphate

RYR : canal du récepteur de la ryanodine

SERCA : Ca<sup>2+</sup>-ATP ase du réticulum sarco-endoplasmique

FFA : acide gras libre

ROS : espèces réactives de l'oxygène

UPR : réponse aux protéines non pliées

IAAP : polypeptides amyloïdes des îlots amyloïdes

IL-1 $\beta$  : interleukine 1 bêta

IL-17 : Interleukine 17

(TNF- $\alpha$ ) : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

## SOMMAIRE

<i>INTRODUCTION GENERALE</i>	-1-
<i>I- PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	-2-
<i>CHAPITRE I : DIABÈTE SUCRÉ</i>	-3-
1. <i>Définition</i>	-3-
2. <i>Classification et types de diabète sucré</i>	-3-
3. <i>Mécanismes physiologiques et dysfonctionnels conduisant au DT2</i>	-5-
<i>CHAPITRE 2 : CRP Hs et risque cardiovasculaire</i>	-9-
1. <i>CRP</i>	-10-
3. <i>CRP Hs</i>	-11-
<i>II - SUJETS, MATERIEL ET METHODES</i>	-14-
1. <i>Type, région et période de l'étude</i>	-14-
2. <i>Échantillonnage</i>	-14-
3. <i>Critères d'inclusion</i>	-14-
4. <i>Critères d'exclusion</i>	-14-
5. <i>Prélèvements sanguins et traitement des échantillons</i>	-14-
6. <i>Dosages biologiques</i>	-15-
7. <i>Analyses statistiques</i>	-18-
<i>III- RESULTATS ET INTERPRETATIONS</i>	-19-
1. <i>Résultats de l'analyse des distributions</i>	-20-
2. <i>Caractéristiques de la population étudiée</i>	-20-
3. <i>Résultats des dosages biologiques</i>	-21-
4. <i>Relations entre les différents paramètres dosés</i>	-25-
<i>IV- DISCUSSION GENERALE</i>	-29-
<i>V- CONCLUSIONS, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES</i>	-32-

## **Introduction**

Les diabètes et les maladies cardiovasculaires (MCV) sont des problèmes de santé publique à l'échelle mondiale à caractère pandémique qui enregistrent des prévalences très élevées (**Saklayen,2018**).

Le diabète sucré (DS) coexiste souvent avec les maladies cardiovasculaires dans la pratique clinique, mais la physiopathologie de cette comorbidité peut être assez déroutante, car le nombre de preuves scientifiques est dispersé et a augmenté, surtout au cours de la dernière décennie.

Un objectif important des sciences comportementales est de comprendre les mécanismes physiologiques par lesquels les facteurs environnementaux influencent le comportement et la santé. De plus en plus, les chercheurs se sont concentrés sur le système immunitaire et en particulier sur l'inflammation, une réponse non spécifique contre les infections réelles ou potentielles (**Kuhlman et al., 2017**).

L'inflammation a été reconnue comme un mécanisme commun dans la physiopathologie des pathologies cardio-métaboliques. L'inflammation augmente la résistance à l'insuline et l'inflammation des cellules des îlots pancréatiques, ce qui entraîne des anomalies dans la sécrétion des cellules bêta qui mènent toutes deux au diabète. L'inflammation peut également être le mécanisme sous-jacent du risque accru de maladie cardiovasculaire chez les sujets atteints de diabète et/ou d'obésité (**NeerajKumar Agrawal and Saket Kant 2014**).

Ces dernières décennies, des progrès majeurs ont été accomplis dans la compréhension du rôle du système immunitaire dans la régulation du métabolisme. Il est maintenant évident que l'inflammation contribue à la régulation de l'adaptation tissulaire aux changements métaboliques, dans toutes les situations, physiologiques ou pathologiques. Sur la base de ces observations, de nouvelles ouvertures thérapeutiques ont vu le jour, avec la possibilité de contrôler non seulement la glycémie, mais aussi de prévenir la progression de la maladie, ainsi que les complications micro- et macro vasculaires du diabète (**Donath,2021**).

Dans la plupart des littératures récentes, il s'avère que la protéine C-réactive n'est pas uniquement un indicateur sensible pour les états inflammatoires, mais peut également pronostiquer le risque de certaines maladies cardio métaboliques (**Zhuang et al.,2021**).

C'est dans cette optique que cette étude a été initiée qui porte comme objectifs :

- L'évaluation de l'inflammation sub clinique par le dosage de la CRP ultra sensible (CRP Hs).
- Etude des corrélations entre la CRP ultrasensible et d'autres paramètres comme : la glycémie, paramètres du bilan lipidique et l'acide urique.

## **I - Données bibliographiques**



# CHAPITRE I: DIABÈTE SUCRÉ

## I-1. Définition

Le diabète sucré désigne un groupe de maladies métaboliques hétérogènes caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline ou des deux conjuguées. **(Simon ,2016)**

Selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeun > 1,26 g/L ou > 2g/L quelque soit l'heure du prélèvement.

Une glycémie à jeun modérément augmentée ( 1,1 g/L mais < 1,26 g/L) correspond à une "glycémie à jeun anormale" état qui indique un trouble de l'homéostasie glucidique. **(OMS 2006)**

Cette hyperglycémie, si elle demeure non contrôlée de façon prolongée, génère à long terme des complications vasculaires chroniques susceptibles de provoquer des infections et des lésions au niveau de divers organes tels que les yeux, les reins, les nerfs, les pieds, le cœur et les artères. **(Roden, M et al 2019)**

## I-2. Classification et types de diabète sucré

La nouvelle classification proposée par l'ADA et l'OMS répartit le diabète selon l'étiologie. Pour cette raison, Les termes de diabète de type 1 et de type 2 (chiffres arabes) remplacent les termes «insulino-dépendant» et «non insulino-dépendant» **(American Diabetes Association Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2018)**

### I-2.1. Diabète type 1

Il correspond à la destruction des cellules  $\beta$ , conduisant habituellement à une carence absolue en insuline. Diabète à médiation immunitaire. Cette forme de diabète, qui ne représente que 5 à 10 % des diabétiques, auparavant englobée dans les termes diabète insulino-dépendant, diabète de type 1 ou diabète juvénile, résulte d'une destruction auto-immune cellulaire des cellules  $\beta$  du pancréas. **(Alam U et al .,2014)**

Dans cette forme de diabète, le taux de destruction des cellules  $\beta$  est très variable, étant rapide chez certaines personnes (principalement les nourrissons et les enfants) et lent chez d'autres (principalement les adultes). Certains patients, en particulier les enfants et les adolescents, peuvent présenter une acidocétose comme la première manifestation de la maladie. D'autres ont une hyperglycémie à jeun modeste qui peut rapidement se transformer en hyperglycémie grave et/ou en acidocétose en présence d'une infection ou d'un autre stress **(Atkinson MA et al.,2014)**

## **I-2.2. Diabète de type 2**

Cette forme de diabète, qui compte pour 90 à 95 % des personnes atteintes de diabète, auparavant appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte, englobe les personnes qui ont une résistance à l'insuline et qui ont habituellement un diabète relatif.

Carence en insuline au moins au début, et souvent tout au long de leur vie, ces personnes n'ont pas besoin d'un traitement à l'insuline pour survivre. Il existe probablement de nombreuses causes différentes de cette forme de diabète. Bien que les étiologies spécifiques ne soient pas connues, la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  ne se produit pas, et les patients n'ont aucune des autres causes de diabète **(Tuomi,2014)**

Il est souvent non diagnostiqué pendant de nombreuses années parce que l'hyperglycémie se développe progressivement et à un stade précoce et souvent pas assez grave pour que le patient remarque les symptômes classiques du diabète

La plupart des patients atteints de cette forme de diabète sont obèses, et l'obésité elle-même provoque un certain degré de résistance à l'insuline. Les patients qui ne sont pas obèses selon les critères de poids traditionnels peuvent avoir un pourcentage accru de graisse corporelle distribuée principalement dans la région abdominale, elle survient habituellement en association avec le stress d'une autre maladie comme l'infection, il survient plus fréquemment chez les personnes atteintes d'hypertension ou de dyslipidémie, et sa fréquence varie selon les sous-groupes raciaux/ethniques. Elle est souvent associée à une forte prédisposition génétique, plus que la forme auto-immune du diabète de type 1. Cependant, la génétique de cette forme de diabète est complexe et n'est pas clairement définie **(Chatterjee, S et al .,2017)**

Ainsi, la sécrétion d'insuline est défectueuse chez ces patients et insuffisante pour compenser la résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline peut s'améliorer avec une réduction de poids et/ou un traitement pharmacologique de l'hyperglycémie, mais elle est rarement rétablie à la normale. Le risque de développer cette forme de diabète augmente avec l'âge, l'obésité et le manque d'activité physique **(Henri.M,2011)**

## **I-2.3. Diabète sucré gestationnel**

Il a été défini comme tout degré d'intolérance au glucose avec début ou première reconnaissance pendant la grossesse. Bien que la plupart des cas se résolvent au moment de l'accouchement, la définition s'appliquait que l'affection ait persisté ou non après la grossesse et n'excluait pas la possibilité que l'intolérance au glucose non reconnue ait eu lieu ou ait commencé en même temps que la grossesse. **(American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes.,2015)**

## **I-2.4. Formes particulières de diabète**

### **I-2.4.1. LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)**

Le diabète LADA se définit généralement par l'apparition d'un diabète à l'âge adulte, la présence d'anticorps dirigés contre le pancréas et un diabète non insulino-dépendant durant les six premiers mois suivant le diagnostic. Dans l'évolution de la maladie, on constate une diminution progressive de la sécrétion d'insuline (environ 50% des patients deviennent insulino-dépendants à six ans et la quasi-totalité à douze ans)(Magliano D,2016)

### **I-2.4.2.MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young):**

Le diabète MODY regroupe des diabètes hétérogènes caractérisés par une dysfonction de la sécrétion d'insuline par la cellule  $\beta$  et transmis génétiquement (Dirlewanger M et al., 2008)

### **I-2.4.3. Diabète de type 2 chez le sujet jeune**

La prévalence du diabète de type 2 chez l'adulte jeune est en constante augmentation ces dernières années en conséquence directe de l'épidémie mondiale d'obésité. Les prévisions de l'OMS sont très pessimistes avec une estimation d'ici 2015 à plus de 2,3 milliards d'adultes en surpoids (IMCM25) et 700 millions d'obèses (IMCM30). Une lutte doit donc être menée contre ce fléau en privilégiant une prévention ciblée sur les habitudes alimentaires et l'exercice physique et ce dès le plus jeune âge. Plusieurs facteurs participent à l'apparition d'un diabète de type 2 chez le sujet jeune. Il s'agit d'un faible poids de naissance, de certains facteurs génétiques et d'une sédentarité durant l'enfance et l'adolescence. Tout comme chez le patient diabétique de type 2 plus âgé, le développement de l'hyperglycémie résulterait de la combinaison d'une insulino-résistance et d'un défaut de sécrétion d'insuline(Gariani.K , 2009)

## **I-3.Mécanismes physiologiques et dysfonctionnels conduisant au DT2:**

### **I-3.1 Insulinorésistance :**

La résistance à l'insuline est identifiée comme une réponse biologique altérée à la stimulation par insuline des tissus cibles, principalement le foie, les muscles et les tissus adipeux. La résistance à l'insuline nuit à l'élimination du glucose, ce qui entraîne une augmentation compensatoire de la production d'insuline par les cellules bêta et de l'hyperinsulinémie (Deacon CF,2019)

Elle est impliquée dans les cofacteurs de risque cardiovasculaire fréquemment associés au diabète de type 2, et que l'on tend à regrouper sous l'appellation de « syndrome métabolique » il est hautement probable qu'elle joue un rôle déterminant dans les complications cardiovasculaires. Détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic (Henstridge DC et al. ,2019), même en l'absence d'obésité, sa présence prédit la survenue ultérieure de la maladie chez les sujets apparentés: insuffisance rénale, cirrhose hépatique, insuffisance

coronarienne et cardiaque, maladies de système... **(Seong J et al.,2019)** celle-ci est même impliquée dans des changements physiologiques comme la puberté et la grossesse normales, voire le vieillissement. **(Hossan T, 2019)**

Des études récentes ont montré que l'insulinorésistance et le diabète de type 2 étaient associés à une perturbation de la fonction endothéliale et à une élévation des marqueurs inflammatoires. Toutes ces modifications en relation avec l'insulinorésistance font que cette dernière est un facteur de risque cardiovasculaire majeur **(Dearborn JL et al.,2019)**

La dyslipidémie est une caractéristique commune du DT2, et augmente l'incidence de l'athérosclérose et la mortalité des patients diabétiques.Elle est caractérisée par un profil dyslipidémique composé d'un taux élevé de TG, de lipoprotéines riches en TG (TRL), de LDL petites et denses (sdLDL), et une réduction des taux de HDL. **(Verges, B,2015)**

Bien que la physiopathologie de la dyslipidémie dans le DT2 ne soit pas entièrement complètement caractérisée, plusieurs facteurs tels que l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie, les anomalies des adipokines et des adipocytokines ont été mis en cause. Les études épidémiologiques indiquent que les lipoprotéines riches en TG et leurs résidus contribuent à l'athérogenèse et au risque de MCV.**(Nordestgaard, B et al., 2014)** et des études expérimentales ont indiqué un lien entre le dépôt de cholestérol et l'inflammation à la suite de l'entrée des LRT dans la paroi artérielle**(Varbo, A et al.,2018)**

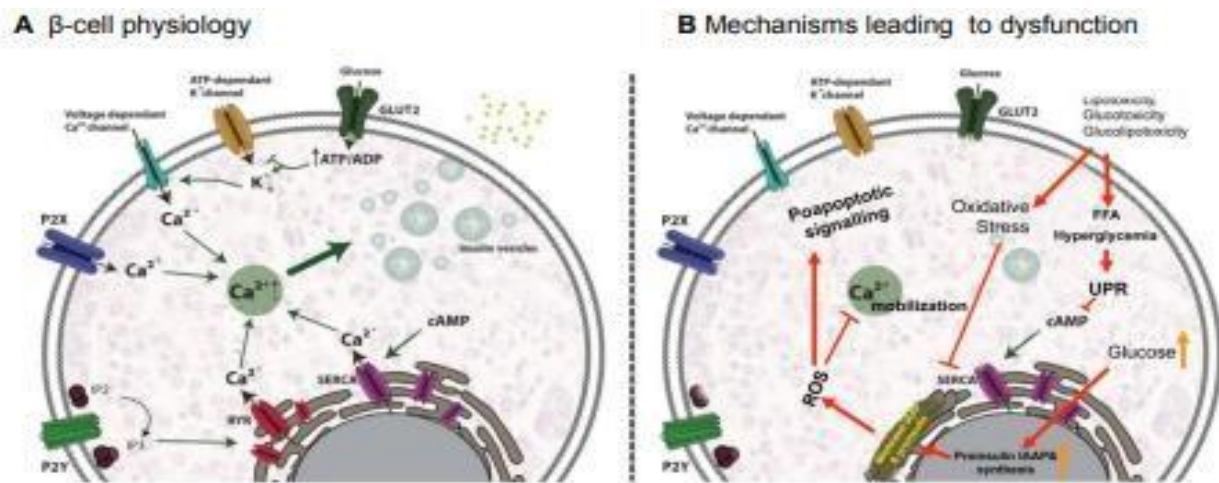
### **I-3.2 Les mécanismes de sécrétion d'insuline dans les $\beta$ -cellules dans des conditions physiologiques**

Pour préserver la fonction correcte de la cellule  $\beta$ , l'intégrité cellulaire doit être assurée et les mécanismes et voies impliquées dans la physiologie de la cellule  $\beta$  doivent être étroitement régulés (Cerf, M.E et al.,2013). Les cellules  $\beta$  sont responsables de la production d'insuline, qui est synthétisée sous forme de pré-proinsuline. Au cours du processus de maturation, la pré-proinsuline subit une modification conformationnelle effectuée avec l'aide de plusieurs protéines dans le réticulum endoplasmique (RE) pour donner de la proinsuline **(Bunney,P ET al.,2017)**.Ensuite, la proinsuline est transloquée du RE vers l'appareil de Golgi (AG), entre dans les vésicules sécrétoires immatures et est clivée en peptide C et en insuline. **(Fu, Z et al.,2013)**

Une fois arrivée à maturité, l'insuline est stockée dans des granules jusqu'à ce que la libération d'insuline soit déclenchée, elle est principalement déclenchée par une réponse à des concentrations élevées de glucose. Il convient de noter que certains autres facteurs peuvent également induire la libération d'insuline, comme les acides aminés, les acides gras et les hormones **(Boland, Bet al.,2017)** Lorsque les niveaux de glucose circulant augmentent, les cellules  $\beta$  absorbent le glucose principalement par le biais du transporteur de glucose 2 (GLUT2), une fois le glucose entré, le catabolisme du glucose est activé, augmentant le rapport ATP/ADP intracellulaire, ce qui induit la fermeture des canaux potassiques dépendants de l'ATP dans la



membrane plasmique. Cela conduit à une dépolarisation de la membrane et l'ouverture des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  dépendant du voltage, permettant au  $\text{Ca}^{2+}$  de pénétrer dans la cellule. L'augmentation de la concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  déclenche l'amorçage et la fusion des cellules sécrétrices contenant de l'insuline à la membrane plasmique, ce qui entraîne l'exocytose de l'insuline. (Rorsman, P. et al 2018) (figure A)



**Figure 1: Voies de signalisations impliquées dans la sécrétions d'insuline dans les  $\beta$ -cellules dans des conditions physiologiques (A) et mécanismes conduisant à un dysfonctionnement (B) physiologiques (A) et mécanismes conduisant a un dysfonctionnement (B) (Rorsman, P. et al 2018)**

### I-3.1.1. Mécanismes conduisant au dysfonctionnement des cellules $\beta$ :

Le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  est traditionnellement associé à la mort des cellules  $\beta$  (Christensen, A.A et al. ,2019).

Cependant, de récentes études suggèrent que le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  dans le DT2 pourrait être dû à un réseau plus complexe d'interactions entre l'environnement et différentes voies moléculaires impliquées dans la biologie cellulaire (Halban P.A et al .,2014). Dans un état nutritionnel excessif, similaire à celui que l'on trouve dans l'obésité, une hyperglycémie et une hyperlipidémie sont souvent présentes, favorisant l'inflammation chronique. Dans ces circonstances, les cellules  $\beta$ , en raison des différences dans leur susceptibilité génétique, sont soumises à des pressions toxiques dont l'inflammation, le stress inflammatoire, le stress métabolique/oxydatif, le stress amyloïde, conduit à une perte d'intégrité des îlots de Langerhans (Hummasti, Set al.,2010)

L'hyperglycémie et l'hyperlipidémie (un excès d'AGI) favorisent le stress oxydatif, Le stress dérivé de niveaux élevés de FFA saturés peut activer la voie UPR par plusieurs mécanismes, dont l'inhibition de la  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase du sarco/réticulum endoplasmique (SERCA), responsable de la mobilisation du  $\text{Ca}^{2+}$  du RE, l'activation des récepteurs IP3 ou l'altération directe de l'homéostasie du RE. ( Halban, P.A et al.,2014)

En outre, des niveaux élevés de glucose augmentent la biosynthèse de la proinsuline et les polypeptides amyloïdes des îlots amyloïdes (IAAP) dans les cellules  $\beta$ , ce qui entraîne l'accumulation d'insuline mal

repliée et d'IAAP et augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) médiées par le repliement des protéines oxydatives (Yamamoto, W.R et al.,2019)

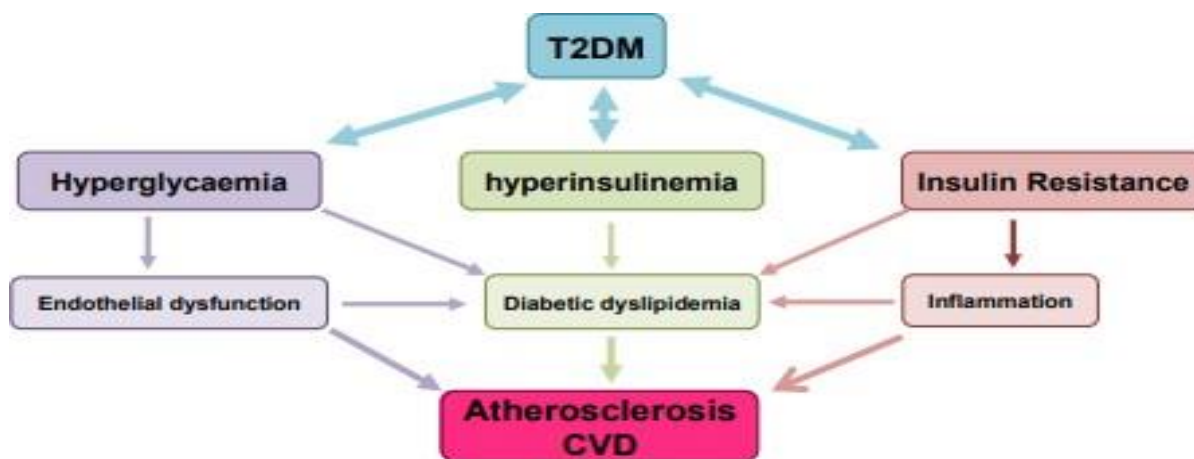
Ces effets modifient la mobilisation physiologique du Ca<sup>2+</sup> du RE et favorisent les signaux proapoptotiques, la dégradation de l'ARNm de l'insuline et l'induction de l'insuline induisent la libération d'interleukine (IL)-1  $\beta$  qui recrute les macrophages et renforce l'inflammation locale des îlots de Langerhans.(Yamamoto, W.R et al.,2019) (figure B)

#### I-4 Complications du DT2

##### I-4.1 Risque cardiovasculaire

le DT2 est une maladie multi systémique avec une forte corrélation avec le développement des MCV (Gast, K.B et al.,2012)

Le DT2 multiplie par deux à quatre le taux de mortalité des adultes par cardiopathie et accident vasculaire cérébral et est associé à des complications micro et macro vasculaires, ces dernières consistant en une athérosclérose accélérée entraînant une maladie vasculaire périphérique grave, une coronaropathie prématurée et un risque accru de maladies cérébrovasculaires, ces facteurs font que le DT2 est considéré comme un facteur de risque important de MCV (Reaven, G,2012), probablement en raison de l'implication de plusieurs mécanismes moléculaires et voies pathologiques. Il s'agit notamment du rôle de l'IR dans l'athérosclérose, la fonction vasculaire, le stress oxydatif, l'hypertension, l'accumulation de macrophages et l'inflammation (Laakso, Met al.,2014).



**Figure 2 :** Facteurs impliqués dans les risques cardiovasculaires liés au DT2 et les interactions entre eux (Laakso, Met al.,2014).

## **Chapitre II : CRP Hs et risque cardiovasculaire**

### **II-1- Généralités sur l'inflammation**

#### **II-1.1 Définition**

En général, l'inflammation est une réaction utile à l'organisme puisqu'elle lui permet de se défendre de façon ponctuelle contre une agression. On parle alors de réaction inflammatoire «aiguë». Mais, dans certains cas, il arrive que l'inflammation perdure jusqu'à devenir chronique. Le plus souvent, elle n'est pas déclenchée par une blessure ou une infection mais par des signaux de «danger» dont l'origine n'est pas toujours connue. Cette réaction inflammatoire chronique échappe alors à la régulation du système immunitaire. Elle devient néfaste et doit être contrôlée par des médicaments. C'est le cas des maladies inflammatoires chroniques (**Michels da Silva D et al.,2019**)

#### **II -1.2 Inflammation aiguë**

Dans une réaction inflammatoire aiguë, les modèles moléculaires qui indiquent une invasion microbienne, des dommages aux tissus ou une exposition à des particules étrangères sont détectés et déclenchent une réponse inflammatoire. La réponse est coordonnée par un certain nombre de cytokines, les protéines de signalisation du système immunitaire. Parmi les cytokines les plus importantes impliquées dans l'inflammation sont l'interleukine 17 (IL-17), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a) et l'IL-6. À un niveau systémique, l'inflammation aiguë déclenche la fièvre et les comportements de maladie, ainsi que la sécrétion de protéines de phase aiguë par le foie (y compris CRP) (**Straub et al., 2010**)

#### **II -1.2 Inflammation chronique**

En plus de ces réponses inflammatoires aiguës, les individus peuvent éprouver des états inflammatoires chroniques. Dans une telle condition, les voies pro-inflammatoires alimentent des niveaux faibles de réponse inflammatoire, souvent en l'absence d'un tissu enflammé spécifique (donc, de manière systémique). De multiples sources potentielles maintiennent l'inflammation chronique, y compris les infections persistantes de bas niveau, les maladies auto-immunes, les composants alimentaires qui régulent les voies pro-inflammatoires et l'obésité. Les maladies inflammatoires chroniques ont récemment reçu beaucoup d'attention (**Kuhlman et al., 2017**)

l'inflammation chronique implique des processus similaires à l'inflammation aiguë, mais à des taux réduits (et à des niveaux systémiques plutôt que locaux). Plus précisément, l'inflammation chronique cause des dommages aux tissus, même si elle implique également des processus qui réparent ces dommages. En effet, une raison clé pour laquelle l'inflammation chronique est d'un intérêt clé pour les scientifiques est parce que les dommages qu'elle inflige finalement menace la santé à long terme de la personne (**Minihane et al., 2015**)

Les maladies inflammatoires chroniques sont la première cause de décès dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les maladies chroniques comme la plus grande menace pour la santé humaine, dans le monde, 3 personnes sur 5 meurent des suites de maladies inflammatoires chroniques comme les accidents vasculaires cérébraux, l'obésité et le diabète (**Deepak P et al.,2019**)

## **II-1.3 Médiateurs de l'inflammation**

Lorsque l'inflammation est déclenchée, l'IL-6 est libéré dans la circulation (par les neutrophiles et les macrophages, ainsi que les cellules résidentes au site de l'infection ou des dommages), en partie induite par l'IL-1b et le TNF- $\alpha$ . L'un des principaux effets de l'IL-6 est de stimuler la production de CRP et d'autres protéines de phase aiguë (fibrinogène, ferritine...) dans le foie et leur libération dans la circulation sanguine. L'IL-6 stimule de la même façon la production de neutrophiles dans la moelle osseuse, qui sont ensuite attirés par le site de l'infection. Il régule le métabolisme, en partie en favorisant la lipolyse dans le foie. Il induit en outre la protéolyse dans le muscle, rendant ainsi disponibles des blocs de construction d'acides aminés pour la synthèse des protéines

L'élévation de l'IL-6 pendant l'inflammation peut contribuer à une boucle de rétroaction négative qui, en fin de compte, contribue à atténuer ou à mettre fin à la réponse. Ces effets soulignent la nécessité de distinguer le statut d'une cytokine (**Mauer et al., 2015**)

en tant que biomarqueur de l'inflammation, étant donné sa participation (et son élévation pendant) les réponses inflammatoires, et les rôles spécifiques dans l'inflammation que joue la cytokine, qu'ils soient pro-inflammatoires, anti-inflammatoires ou réparateurs. L'IL-6 joue trois types de rôles, en provoquant au départ certaines réactions inflammatoires qui endommagent les tissus, mais en contribuant ultimement à leur résolution et au début de la réparation des tissus (**Fuster et Walsh, 2014**).

## **II-2 La CRP**

### **II-2.1 Définition**

La CRP est une protéine de phase aiguë produite dans le foie et sécrétée dans le sang au cours d'un épisode inflammatoire, en grande partie en réponse à la signalisation par IL-6 (et, dans une moindre mesure, IL-1 $\beta$  et d'autres cytokines pro-inflammatoires).

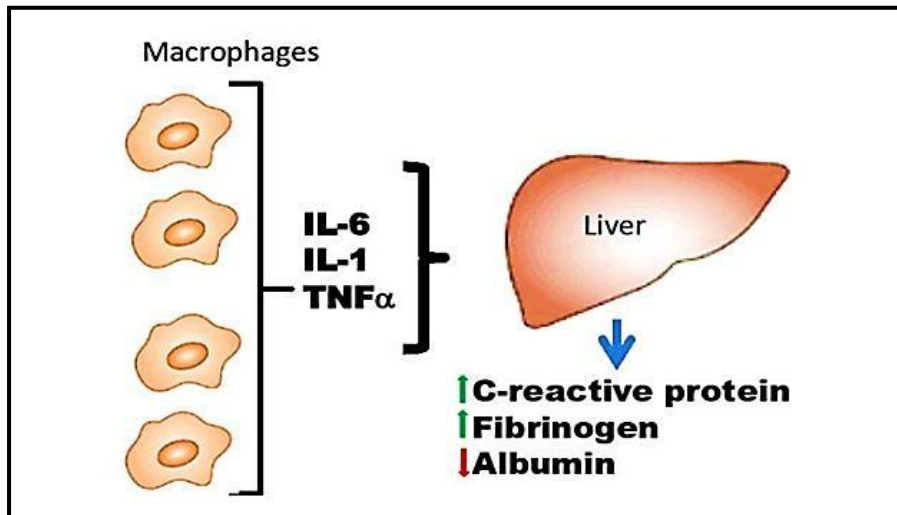
À mesure que l'IL-6 augmente pendant l'inflammation aiguë, la concentration de CRP dans le plasma augmente aussi de façon spectaculaire, passant de moins de 1 mg/mL à jusqu'à 1000 mg/mL dans les infections systémiques graves ou les brûlures étendues. Les niveaux de CRP commencent à augmenter de 4 à 6 h après le début de l'infection et atteignent un sommet environ 1 à 2 jours plus tard (Schmit et Vincent, 2008).

### **II-2.2. Rôle**

La synthèse de CRP et d'autres protéines de phase aiguë contribue de manière significative au coût énergétique de l'inflammation. Comme IL-6, CRP joue une variété de rôles clés lors d'un combat inflammatoire. Il se lie aux cellules endommagées, nécrotiques et microbiennes; favorise la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages, et active le système de complément, qui lui-même aide à maintenir l'inflammation. (**Pagano et al., 2012**)

Les concentrations croissantes de CRP activent en outre les neutrophiles et les monocytes, et favorisent la sécrétion d'IL-6 et TNF- $\alpha$ . En raison de ces effets, le CRP a été classiquement considéré comme une molécule pro-inflammatoire. Dans le même temps, le CRP a certains effets anti-inflammatoires : il stimule la libération d'agents anti-inflammatoires tels que IL-10 et IL-1 (**Trial et al., 2016**)

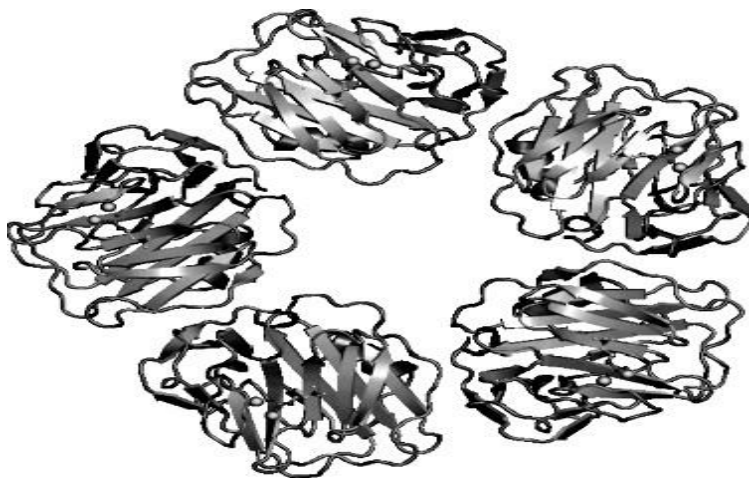




**Figure 3** La stimulation et la synthèse des protéines anti-inflammatoires (Trial et al., 2016)

### II-2.3 Structure

Le CRP appartient à la famille des protéines plasmatiques liant les ligands dépendants du calcium. La molécule humaine de CRP est composée de cinq sous-unités identiques de polypeptide non glycosylé contenant chacune 206 résidus d'acides aminés. Les protomères ne sont pas associés de façon ovale dans une configuration annulaire avec une symétrie pentamérique cyclique (Fig. 1). (Casas JP et al., 2008)



**Figure 4 :** Structure de la CRP (Casas JP et al., 2008)

### **II-3 La CRP Hs**

L'accent mis récemment en médecine cardiovasculaire sur la CRP "haute sensibilité" ou "hautement sensible", abrégée en "hs-CRP", semble avoir créé une fausse impression dans certains milieux, selon laquelle il s'agirait d'un analyte différent de la CRP "conventionnelle". C'est faux. **(Pepys MB et al.,2008)**

Il est très important de reconnaître que l'analyte désigné comme hs-CRP est simplement la CRP elle-même, c'est le même marqueur systémique extrêmement sensible et entièrement non spécifique de l'infection, de l'inflammation, des lésions tissulaires et/ou de presque toute forme de stress non physiologique défavorable que la CRP, qui a été largement étudiée et utilisée en clinique pendant plus de 75 ans. **(Casas JP et al.,2008)** Auparavant, les tests de la CRP, utilisant un anticorps polyclonal, avaient une sensibilité d'environ 5 mg/l. Avec ces tests, le niveau de CRP n'était détectable que lors d'une inflammation importante chez la plupart des individus. Au milieu des années 1990, une nouvelle méthode, le dosage immuno-enzymatique (ELISA), a été mise au point pour évaluer le taux de hs-CRP, qui présente une sensibilité beaucoup plus élevée (pour quantifier la CRP dans toute sa plage normale) que les méthodes classiques utilisées auparavant. Ces taux plus faibles, vers la limite supérieure de la normale, reflètent une inflammation de faible intensité et ont une valeur prédictive du risque futur de coronaropathie. **(Camhi SM et al., 2009)**

Une CRP Hs élevée a été associée à de nombreuses maladies non transmissibles telles que les maladies coronariennes, les accidents ischémiques cérébraux, la résistance à l'insuline, l'hypertension, le syndrome métabolique et les maladies artérielles périphériques. Le domaine le plus étudié est celui de son rôle de marqueur et facteur de coronaropathie

Plusieurs grandes études cliniques ont conclu que la CRP Hs est un prédicteur indépendant d'événements cardiaques indésirables **(Arroyo Espliguero et al.,2009)**

La CRP Hs est non seulement un excellent biomarqueur de l'inflammation, mais elle participe aussi directement à l'athérogénèse. De nombreuses études ont démontré que des concentrations accrues de CRP Hs sont associées à un risque accru d'infarctus, de diabète, d'accident vasculaire cérébral, de maladie artérielle périphérique et de mort subite d'origine cardiaque. Contrairement à d'autres marqueurs de l'inflammation, les taux de CRP Hs sont stables sur de longues périodes, ne présentent pas de variation diurne et peuvent être mesurés

à peu de frais grâce à des tests de haute sensibilité, et ont montré leur spécificité en termes de prédiction du risque de maladie cardiovasculaire. **(AmitKumar et al.,2014)**

## **II - SUJETS, MATERIEL ET METHODES**

## **II - SUJETS, MATERIEL ET METHODES**

### **1. Type, région et période de l'étude**

Notre étude rétrospective menée au niveau du CHE Beni Messous d'Alger, Laboratoire Centrale unité de Biochimie durant la période entre 17 janvier 2021 et le 27 février 2021.

### **2. Échantillonnage**

La population cible concernait les patients qui se sont présentés au niveau du laboratoire dans lequel notre étude a eu lieu dans le cadre d'un bilan sanguin de routine ou selon leur pathologies sous la demande de leur médecin consultant.

### **3. Critères d'inclusion**

Ils sont inclus dans notre étude , tous les sujets (hommes et femmes) toute catégorie d'âge confondue qu'ils soient malades (diabétiques) ou indemnes ayant un bilan sanguin comportant les paramètres suivants :

- La glycémie.
- La CRP Hs.
- Paramètres lipidiques (cholestérol total, HDL, LDL, Triglycérides).
- L'acide urique.

### **4. Critères d'exclusion :**

- Les patients ayant des bilans incomplets, à l'exception de l'acide urique.
- Les patients avec des valeurs en CRP Hs > 10 mg/l.

Durant notre période de stage, nous avons pu y accéder à 120 dossiers médicales parmi les quels 25 sujets avaient des bilans incomplets (acide urique manquant) et 39 sujets avec des bilans complets.

### **5. Prélèvements sanguins et traitement des échantillons :**

Même si notre étude est de type rétrospectif nous aimerons rappeler les conditions du prélèvement, traitement des échantillons et les dosages biologiques réalisés.

Les prélèvements sanguins ont été effectués sur des patients à jeun par une simple ponction veineuse, après centrifugation, les plasmas sont récupérés sur tube héparinéde lithium pour subir les dosages biologiques.

## 6. Dosages biologiques :

Il est important de noter que tous les dosages biologiques ont été réalisés sur l'automate COBAS 6000.

### 6.1. La CRP Hs: (High-sensitivity C-Reactive Protein)

#### 6.1.1. Principe:

Test immunoturbidimétrique sur particule de latex.

La CRP humaine s'agglutine sur les particules de latex recouverte d'anticorps monoclonaux anti-CRP. Le précipité est mesuré par turbidimétrie

#### 6.1.2. Valeurs de référence :

La CDC/AHA recommande d'utiliser les points seuil de Hs CRP suivant pour l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire

**Tableau 1 : Valeurs de références de la CRP hs et risue relatif**

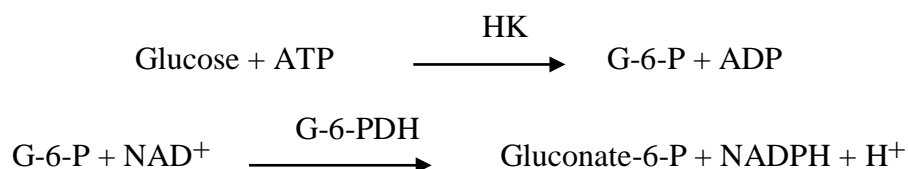
Hs CRP	Risque relatif
<1mg /l	Bas
(1-3)mg /l	Moyen
> 3mg/l	Élevé

## 6.2. Glycémie :

### 6.2.1. Principe :

Méthode de référence enzymatique à l'héxokinase (Test UV)

L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose par ATP en glucose-6-phosphate (G6P). Le glucose-6-phosphate créé est réduit en 6-phosphogluconate en présence de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) avec réduction parallèle de NAD en NADH

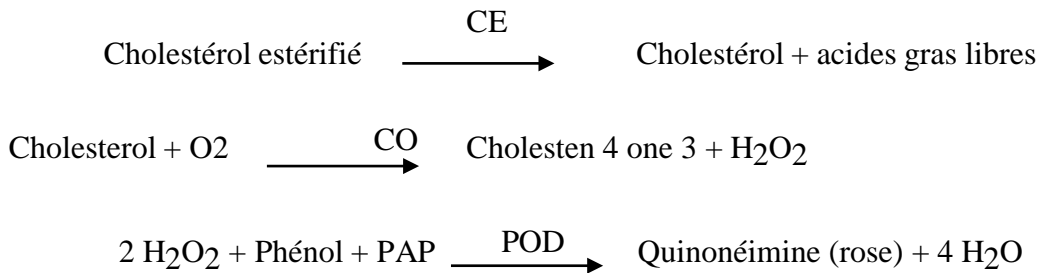


La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration de glucose et mesurée par photométrie

## 6.3. Cholesterol

### 6.3.1. Principe

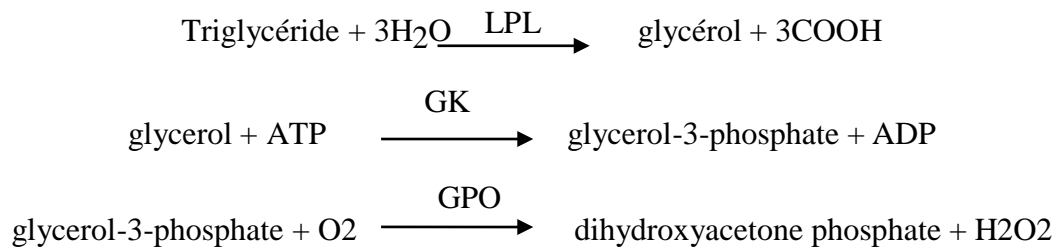
Méthode enzymatique décrite par Allain et al., selon le schéma réactionnel suivant :



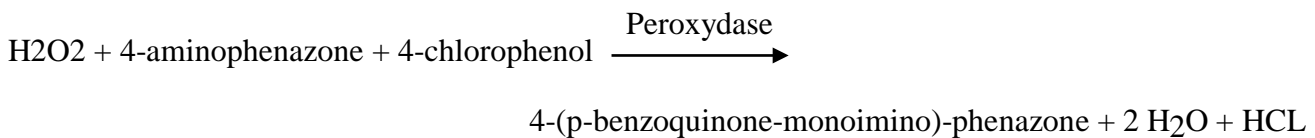
L'intensité du dérivé coloré formé est directement proportionnelle au taux de cholestérol .elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance

### 6.4. Triglycéride

Cette méthode est basée sur les travaux de Wahlefeld utilisant une lipase lipoprotéique de micro-organismes pour l'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol suivie d'une oxydation en phosphate de dihydroxyacétone et peroxyde d'hydrogène.



Le peroxyde d'hydrogène produit réagit ensuite avec la 4-aminophénazone et le 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase pour former un colorant rouge (réaction de Trinder).



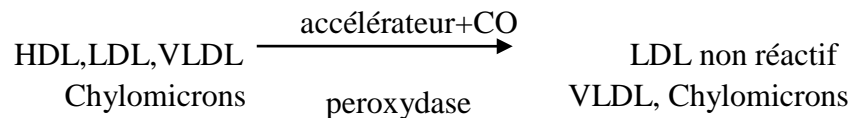
L'intensité de couleur du colorant rouge formé est directement proportionnelle a la concentration de triglycéride et peut être mesuré par photométrie.

## 6.5. HDL –Cholestérol

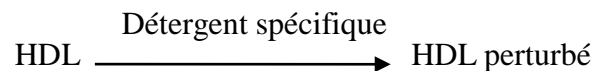
### 6.5.1.Principe

Le dosage HDL-C Direct est une méthode homogène pour mesurer directement les concentrations de HDL-C dans le sérum ou le plasma sans avoir besoin d'un prétraitement hors ligne ou d'étapes de centrifugation

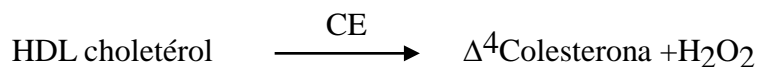
Cette méthode est basée sur l'accélération de la réaction du cholestérol oxydase (CO) avec un cholestérol non HDL non estérifié



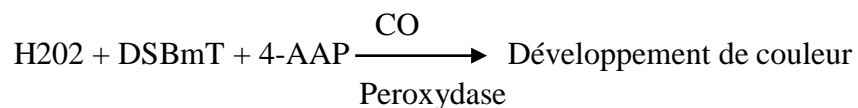
Et sur la dissolution du HDL sélectivement en utilisant un détergent spécifique



Le second réactif consiste en un détergent capable de solubiliser le HDL spécifiquement, un cholestérol estérase (CE)



Et un coupleur chromogène pour développer une couleur pour la détermination quantitative du HDL-C



On peut référer à ce processus comme étant la Méthodologie détergent sélectif et accélérateur.

## 6.6. LDL-Cholestérol

le calcul du cholestérol LDL (C-LDL) par la formule de Friedewald :

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - [\text{C-HDL} + \text{Tg}/5] \text{ (en g/L).}$$

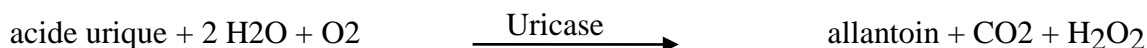


## 6.7. Acide Urique

### 6.7.1. Principe

Test colorimétrique enzymatique

L'uricase clive l'acide urique pour former de l'allantoïne et du peroxyde d'hydrogène



En présence de peroxydase, la 4-aminophénazone est oxydée par le peroxyde d'hydrogène en colorant quinone-diimine.

Peroxydase  $2 \text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^+ + \text{TOOSa} + 4\text{-aminophenazone} \xrightarrow{\text{peroxydase}} \text{quinone-diimine} + 4 \text{H}_2\text{O}$  L'intensité de la couleur de la quinone-diimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique et est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

## 7. Analyses statistiques

L'analyse des données a été réalisée par le logiciel SPSS version 21 et le logiciel STATISTICA version 10. Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

### 7.1. Analyse descriptive

Les données quantitatives ont été exprimés en moyenne et écart type. Cependant, les variables qualitatives ont été représentés en effectif et en pourcentage

### 7.2. Analyse différentielle

La condition de normalité a été vérifiée par les tests de Shapiro-Wilk et le test de Kolmogorov-Smirnov.

Les proportions ont été comparées à l'aide du test de Khi-Deux. Pour la comparaison des moyennes nous avons appliqué le test de Mann-Whitney car la distribution était significativement différente de la distribution normale ( $P \leq 0,05$ ).

Pour étudier les corrélations entre les différents paramètres biologiques étudiés nous avons utilisé le coefficient de Spearman au lieu de Pearson car la distribution était également significativement différente de la distribution normale ( $P \leq 0,05$ ).

### **III – RESULTATS ET INTERPRETATIONS**

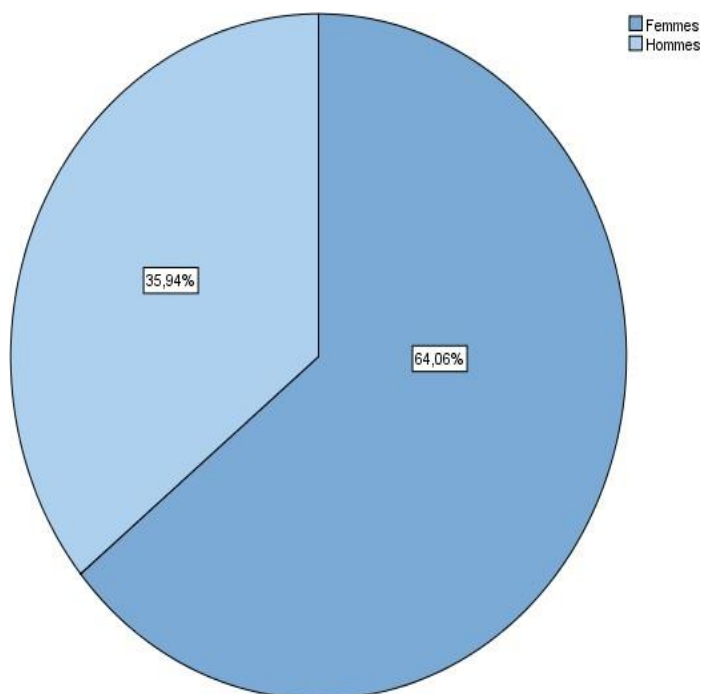
### III – RESULTATS ET INTERPRETATIONS

#### 1. Résultats de l'analyse des distributions

L'analyse des distributions en utilisant les tests de Kolmogorov-Smirnov et de Shapiro-Wilk a révélé que toutes les variables quantitatives étudiées avaient une distribution différente de la distribution normale ( $P$  value  $< 0,05$ ). Les détails de l'examen des distributions des différentes données quantitatives sont illustrés dans l'annexe ...

#### 2. Caractéristiques de la population étudiée

Notre échantillon comporte 41 femmes et 23 hommes. Le sexe ratio (femmes / hommes) est de 1,78. Une prédominance féminine a été constatée dans notre population avec une  $p$  value 0,024 en appliquant le test de Khi-deux.



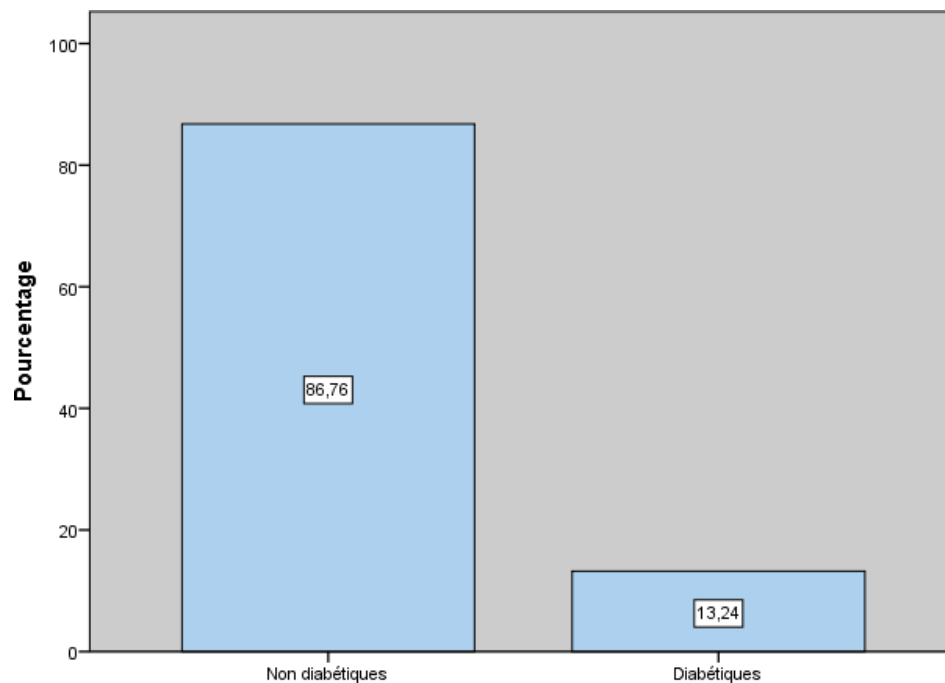
**Figure 5 :** Répartition de l'effectif selon le sexe.

### 3. Résultats des dosages biologiques

#### 3.1. Glycémie

La concentration moyenne de la glycémie de notre population est de  $1,15 \pm 0,53$  g/L, avec une valeur minimale de 0,42 g/L et une valeur maximale de 2,41g/L.

Parmi les 128 patients ayant fait l'objet de cette étude, 9 sujets étaient diabétiques et 59 sujet étaient indemnes.

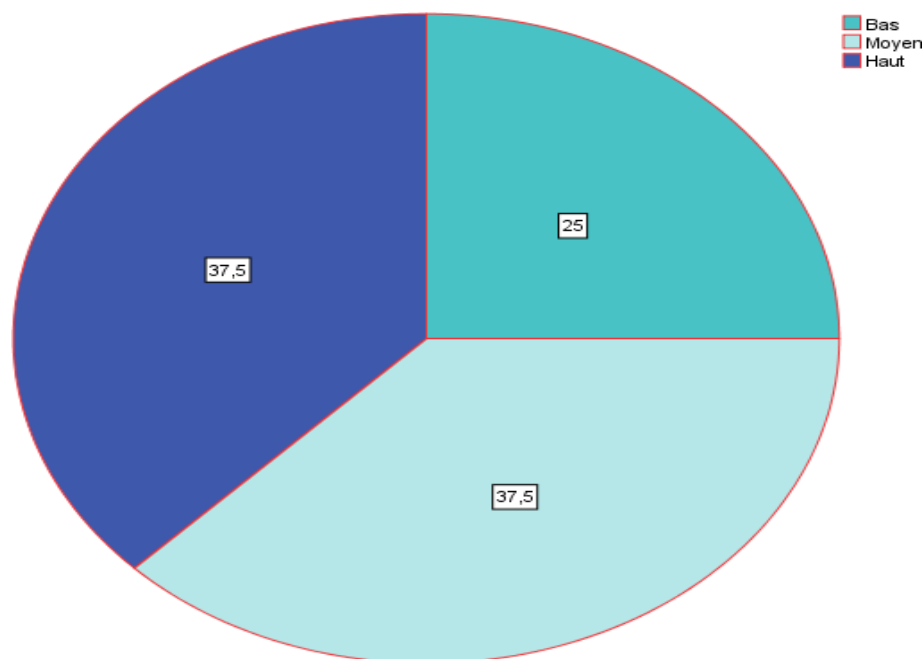


**Figure 6 :** Répartition des sujets selon le statut pathologique.

### 3.2. La CRP Hs

La valeur moyenne en CRP Hs oscillent autour d'une valeur moyenne de  $3,39 \pm 2,70$  mg/l.

Parmi l'ensemble de la population ,16 sujets présentent un risque bas de maladies cardiovasculaires avec une CRP Hs < 1mg /l. Cependant, le nombre de sujets présentant un risque moyen et élevé est le même qui est de 24 patients.



**Figure 7 : Répartition des sujets selon le risque relatif des MCV évalué par CRP Hs**

### 3.3. Acide urique

Nous rappelons que parmi l'ensemble de la population incluse ,39 sujets avaient des bilans complets comportant l'acide urique.

La concentration moyenne de l'acide urique de cet échantillon est de  $53,97 \pm 24,4$  mg/l avec une valeur minimale de 17 mg/l et une valeur maximale de 136 mg/l.

### 3.4. Bilan lipidique

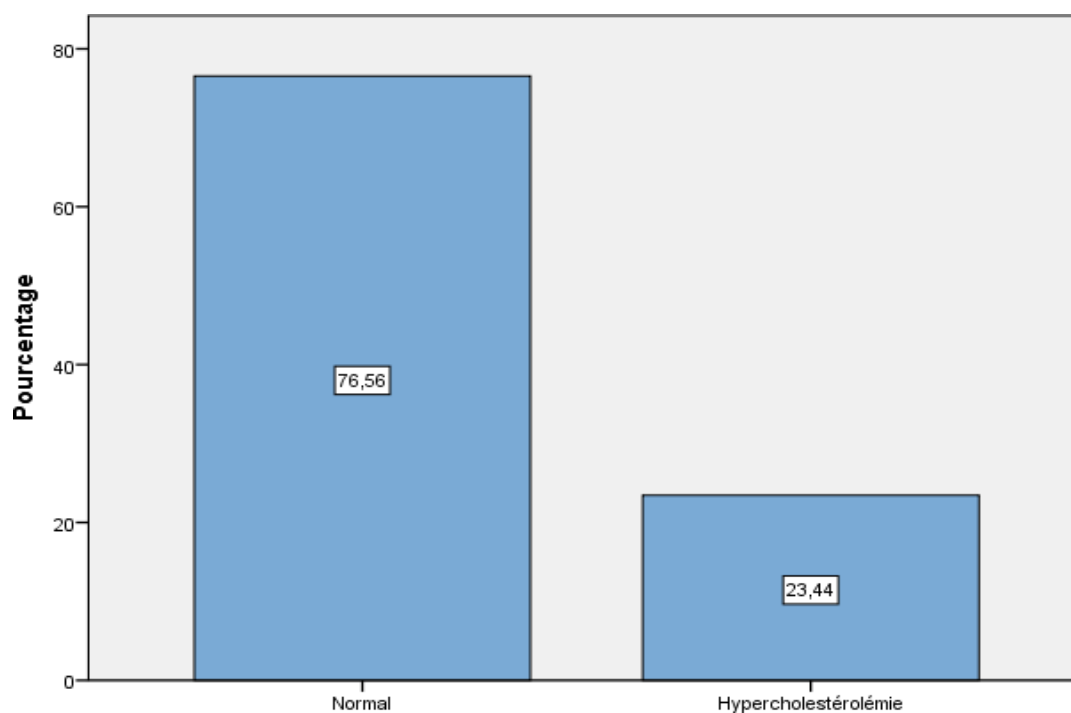
La plupart (n=49) des sujets inclus avaient une concentration normale en CT entre 1,5 et 2 g/l. La concentration moyenne en CT était de  $1,67 \pm 0,39$  g/l celle des TG était de  $1,15 \pm 0,53$  g/l (voir tableau).

**Tableau 2 :** Résultats de l'analyse descriptive des différents paramètres dosés

Paramètre dosé	Moy. ± E.T	Minimum	Maximum
CRP Hs (mg/l)	3,39 ± 2,70	0,03	10
CT (g/l)	1,67 ± 0,39	0,81	2,86
HDL (g/l)	0,46 ± 0,13	0,23	0,81
LDL (g/l)	0,98 ± 0,32	0,35	2,04
TG (g/l)	1,15 ± 0,53	0,42	2,41

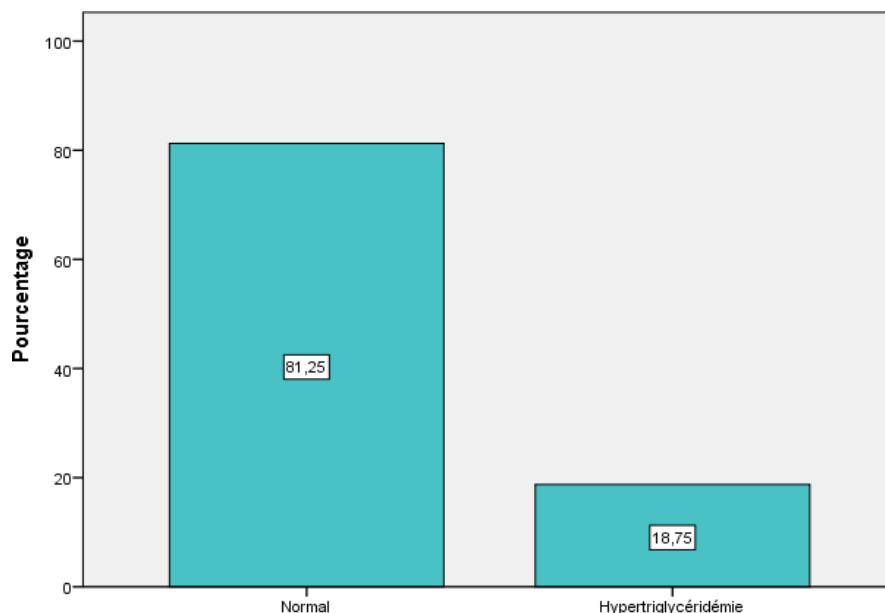
**Tableau 3 :** Résultats de l'analyse descriptive des différents paramètres dosés chez les sujets diabétiques.

Paramètre dosé	Moy. ± E.T	Minimum	Maximum
CRP Hs (mg/l)	3,77± 3,56	0,03	10
CT (g/l)	1,57± 0,34	1,10	2,19
HDL (g/l)	0,39± 0,07	0,26	0,5
LDL (g/l)	0,91± 0,31	0,53	1,46
TG (g/l)	1,47± 0,44	0,56	2,09
Gly (g/l)	1,47± 0,2	1,27	1,94



**Figure 8 :** Répartition des sujets selon le taux du CT (g/l)

L'hypertriglycéridémie touchait 12 sujets seulement soit 18,75 % de la population étudiée.



**Figure 9 :** Répartition de l'effectif selon le taux du TG (g/l)

Le tableau N°2 représente la comparaison moyenne des différents paramètres biologiques mesurés. On remarque l'absence de différence significative pour la glycémie moyenne entre les patients diabétiques et non diabétiques de même pour les concentrations moyennes de HDL et les TG. Cependant, les valeurs moyennes du HDL et LDL étaient significativement élevées chez les sujets non diabétiques.

La concentration moyenne de la CRP Hs était significativement élevée chez les patients diabétiques ( $P = 0,000$ ).

**Tableau 4 :** Comparaison des concentrations moyennes des paramètres dosés entre les sujets diabétiques et non diabétiques.

Paramètre biologique	Diabétiques (n = 9)	Non diabétiques	P value
Gly (g/l)	1,47 ± 0,2	0,95 ± 1,13	0,095 (DNS)
CRP Hs(mg/l)	3,77 ± 3,56	3,33 ± 2,57	0,000 (DS)
CT(g/l)	1,57 ± 0,34	1,69 ± 0,40	0,000 (DS)
LDL(g/l)	0,91 ± 0,31	0,99 ± 0,33	0,000 (DS)
HDL(g/l)	0,39 ± 0,07	0,48 ± 0,13	0,008 (DNS)
TG(g/l)	1,47 ± 0,44	1,11 ± 0,53	0,095 (DNS)

**DNS :** Différence non significative.

**DS :** Différence significative.



#### 4. Relations entre les différents paramètres dosés

Une étude de corrélation de Spearman a été envisagée

##### 4.1. La CRP Hs et la glycémie

Une corrélation positive non significative a été observée entre les concentrations de la CRPHs et la glycémie ( $R= 0,21$  ;  $P>0,05$ ).

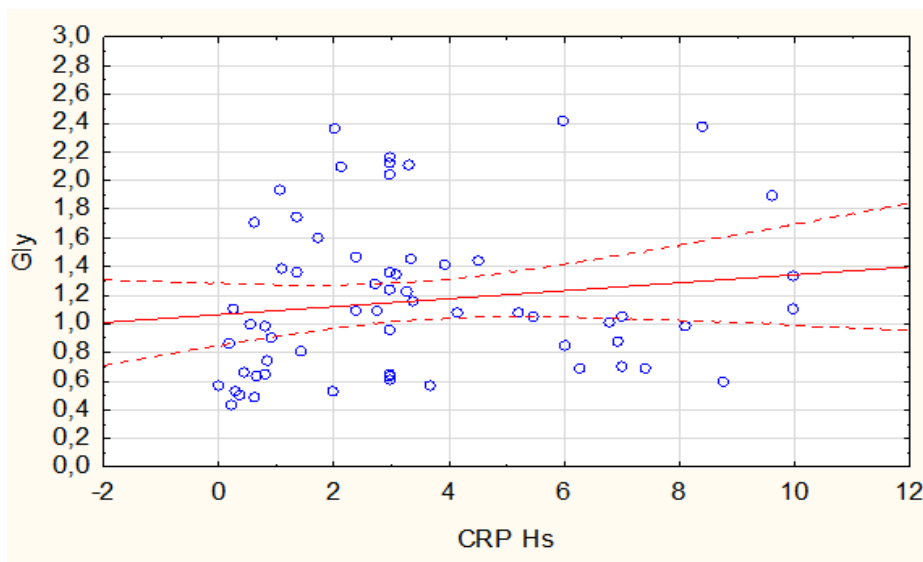


Figure 10 : Répartition de l'effectif selon le taux du TG

##### 4.2. La CRP Hs et HDL

Une corrélation négative non significative a été notée entre les niveaux plasmatiques de la CRP Hset le HDL ( $R= - 0,14$  ;  $P >0,05$ ).

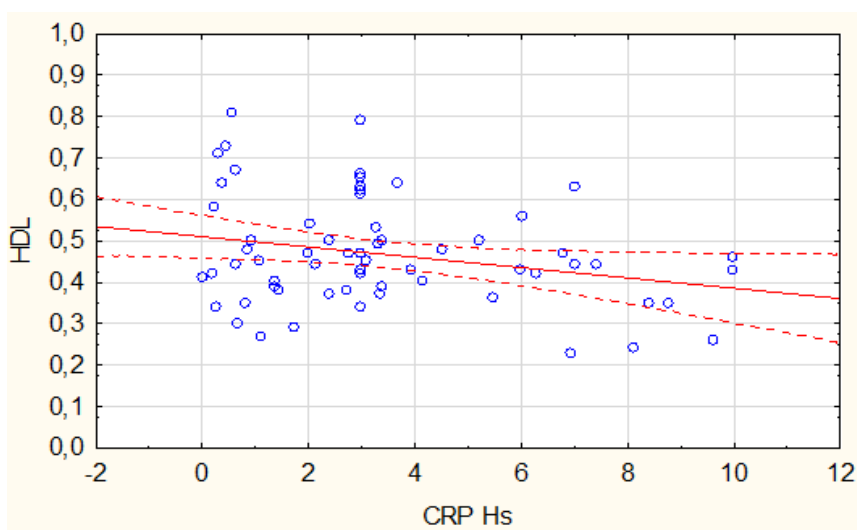
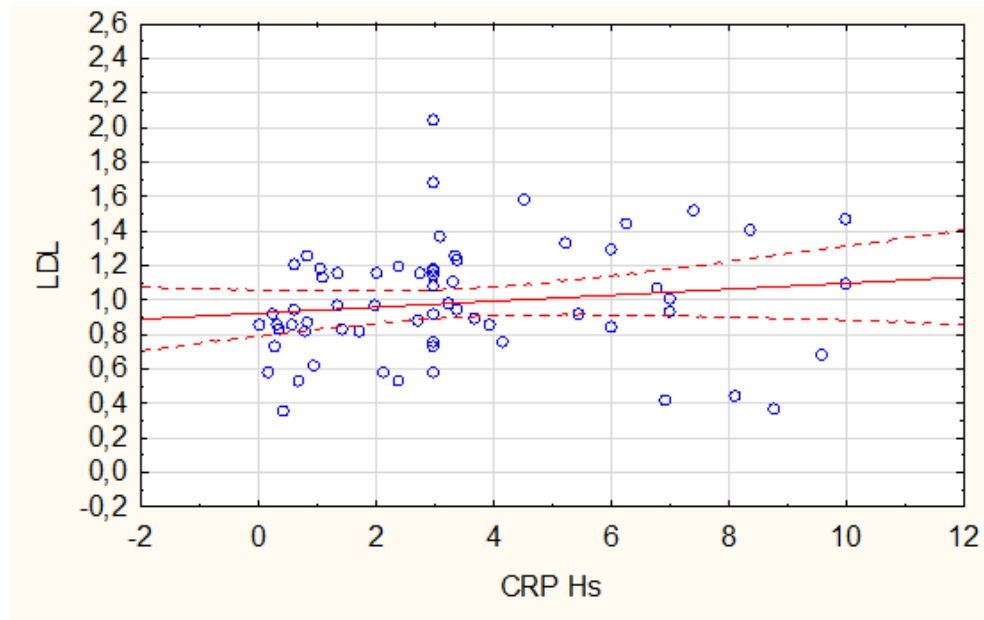


Figure 11 : Relation entre le HDL et la CRP Hs.

### 4.3. La CRP Hs et le LDL

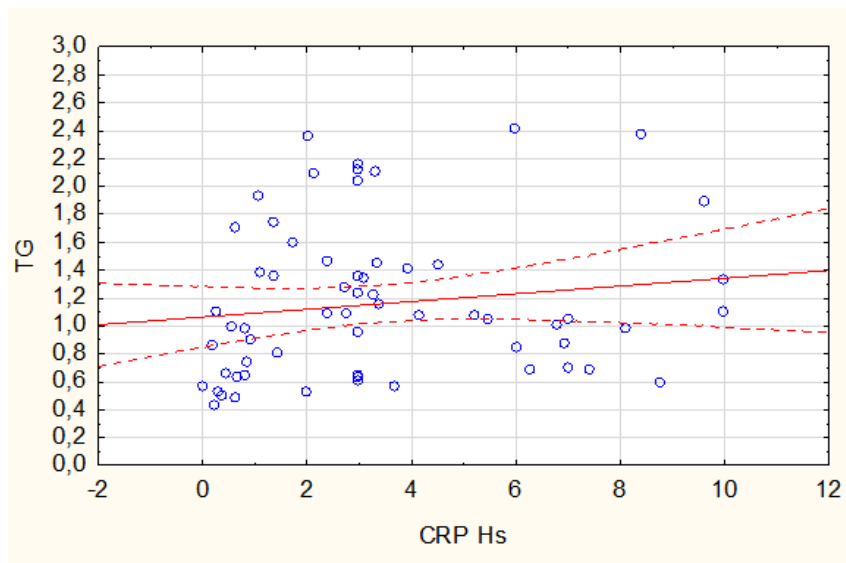
Une corrélation positive non significative a été retrouvée entre les concentrations plasmatiques de la CRP Hs et le LDL.



**Figure 12 :** Relation entre la CRP Hs et le LDL

#### 4.4.Relation entre CRPHs et les TG

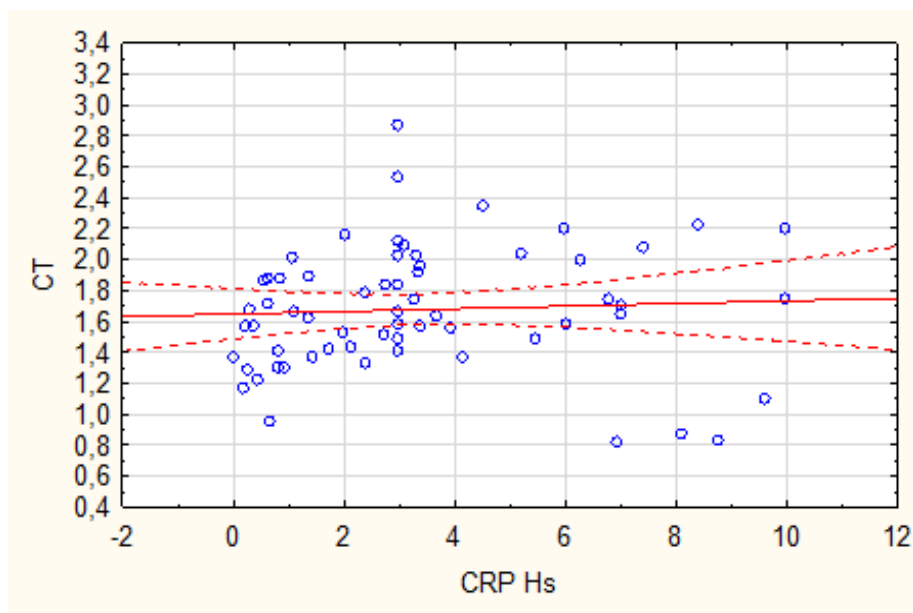
Une corrélation positive non significative a été retrouvée entre les concentrations de la CRP Hs et les triglycérides ( $R= 0,21$  ;  $P >0,05$ ).



**Figure 13 :** Corrélation entre CRP et TG

#### 4.5.Relation entre La CRP Hs et le cholestérol total

Aucune corrélation significative n'a été notée entre le cholestérol total et la CRP Hs ( $R=0,057$  ;  $P >0,05$ ).



**Figure 14 :** Relation entre la CRP Hs et le CT

#### 4.6. Relation entre la CRP Hs et l'acide urique

Une corrélation positive significative a été observée entre les taux d'acide urique et la CRP Hs avec un Rho de Spearman = 0,53 et une P value < 0,05.

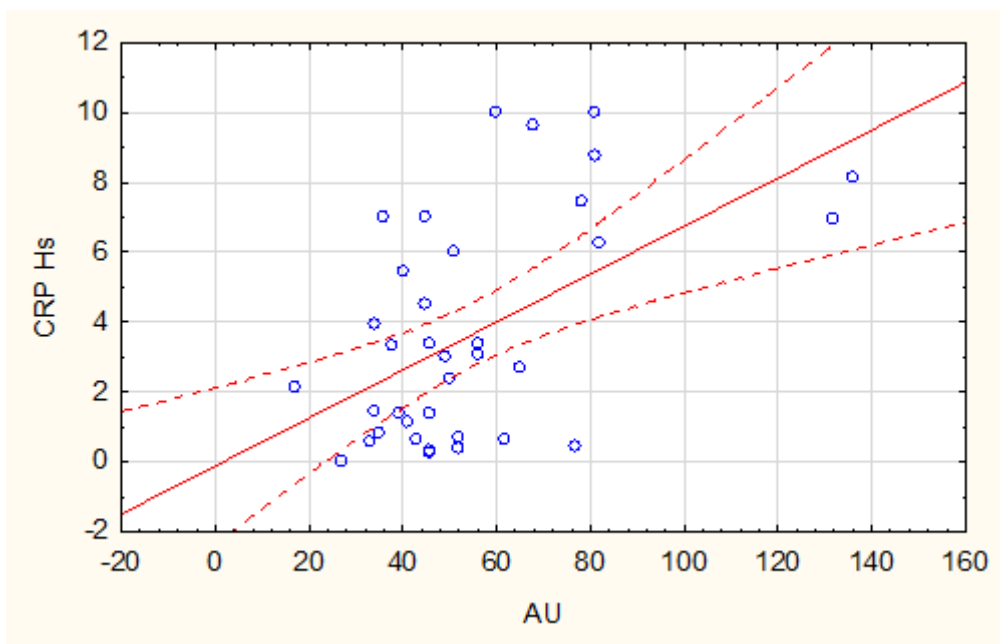


Figure 15 : Corrélation entre la CRP Hs et l'acide urique.

#### 4.7. Autres corrélations étudiées

Les autres corrélations entre les différents paramètres biologiques étudiés sont répertoriées dans le tableau en dessous :

**Tableau3** : Corrélations de Spearman entre les différents paramètres étudiés.

	<b>Rho de Spearman</b>	<b>P value</b>
AU/ Gly	-0,12	P >0,05(NS)
AU/ CT	- 0, 33	P >0,05(NS)
AU / LDL	- 0,19	P >0,05(NS)
AU/ HDL	- 0,35	P >0,05(NS)
Gly /CT	0,42	P >0,05(NS)
Gly /HDL	- 0,33	P >0,05(NS)
Gly / LDL	0,33	P >0,05(NS)

NS : Non significative.

## **IV- DISCUSSION GENERALE**

## IV- DISCUSSION GENERALE

### Limites et biais de l'étude

L'inflammation est un trait commun aux différentes pathologies notamment les maladies cardiométaboliques qui occupent une place primordiale dans les différentes sociétés savantes.

Comme toute étude épidémiologique, la nôtre comporte certains biais (ou limites) par lesquels on cite :

- Le manque de renseignements sur les sujets inclus (Age, IMC, type de diabète, présence ou non d'antécédents familiaux de maladies chroniques et d'autres facteurs de risque).
- Bilan incomplet concernant l'acide urique chez certains sujets.
- Les sujets diabétiques étant faiblement représentés dans notre étude ce qui affecte la comparaison des résultats avec les non diabétiques.
- Le dosage de la CRP Hs n'est pas recommandé en pratique clinique ce qui a rendu difficile la réalisation de cette étude.
- la réalisation de l'étude durant la pandémie du COVID-19.

La CRP Hs est une des protéines les plus sensibles de la phase aiguë de l'inflammation ; sa concentration augmente très rapidement dans les processus inflammatoires C'est le meilleur marqueur utilisé pour détecter les processus inflammatoires systémiques. (**Ridker, P. M. 2016**). Sa concentration reflète le risque cardiovasculaire.

Dans notre échantillon 37,5 % avaient une concentration supérieure à 3 mg /l de protéine C réactive hautement sensible et donc une probabilité élevée de survenue de maladies cardiovasculaires avec une prédominance féminine (64,06 %). Ce qui rejoint ce qu'ils ont trouvé **Bassuk et al** en 2004 (**Bassuk et al., 2004**).

Notre étude ne retrouve aucune corrélation significative entre la glycémie et la CRP Hs contrairement aux données de la littérature citant par exemple l'étude réalisée par **Elimam et al.**, en 2019 sur un échantillon de 90 patients parmi lesquelles 70 étaient diabétiques qui retrouve une corrélation positive hautement significative ( $r=0.761$ ,  $p=0.000$ ) (**Elimam H et al., 2019**). De même pour une étude cas-témoin rétrospective intéressant 250 patients DT2, suivis en consultation au service d'endocrinologie de l'hôpital militaire de Meknès entre janvier 2017 et mars 2018 (**Benabdelfedila, Y et al., 2020**).

En effet, le diabète de type 2 est caractérisé par une inflammation chronique subclinique, d'intensité variable, associée à une augmentation de biomarqueurs inflammatoires, dont la provenance est essentiellement le tissu adipeux (**Oguntibeju, O et al., 2019**).

Dans le présent travail nous avons observé une association positive significative entre les concentrations de l'acide urique et la CRP Hs, la même constatation a été retrouvée dans une étude transversale menée par **Sahet al.**, en 2016 impliquant 125 patients recrutés au Département de biochimie de l'Institut B P Koirala des sciences de la santé, Népal (**Sah, S. et al., 2016**) la même observation retrouvée dans une autre étude effectuée par **Nejatinamin et al.**, en 2015 (**Nejatinamini S et al., 2015**)

Dans la littérature il a été démontré l'existence d'une corrélation positive significative entre hyperuricémie et le risque d'insuffisance rénale chronique. Des taux élevés d'acide urique sont souvent observés en cas de maladie rénale chronique, mais le problème est qu'il n'est pas clair si cette hyperuricémie est cause ou conséquence de l'affection rénale.

Une corrélation négative non significative a été observée entre les concentrations sériques du HDL et la CRP Hs dans notre travail. Un grand nombre de travaux publiés rapporte une association négatives entre les taux de HDL cholestérol et la CRP Hs (**Sah, S. et al., 2016**) ; (**Oguntibeju, O et al., 2019**),

Cependant, Certaines séries épidémiologiques font l'exception et montrent une association positive entre ces deux paramètres c'est le cas de la série réalisée par **Dai, W et al.**, en 2018 portant sur 4090 patients recrutés au niveau de 13 hôpital en Chine (**Dai, W et al., 2018**)

Aucune corrélation significative n'a été notée entre le cholestérol total et la CRP Hs ( $R=0,057$  ;  $P>0,05$ ) ce qui contredise de nombreuses données de la littérature qui rapporte une corrélation positive fortement significative entre les deux paramètres cités auparavant (**Whelton et al., 2013**) ; (**Dai, W et al., 2018**).

Dans notre étude, aucune corrélation significative n'a été constatée entre CRP Hs et triglycérides de même entre la CRP Hs et LDL. Contrairement aux données de la littérature qui montrent un fort lien significatif entre ces deux paramètres biologiques (**Bassuk et al., 2004**) ; (**Sah, S. et al., 2016**).

Il y a de plus en plus de preuves que l'inflammation est un facteur de risque important dans les maladies cardiovasculaires. Des niveaux élevés de la protéine C-réactive à sensibilité élevée du marqueur inflammatoire (hs-CRP) sont associés à un risque accru de diabète mellitus .

Il a été démontré que l'ajout de hs-CRP à la définition du syndrome métabolique améliore la prédiction de développement du syndrome métabolique. Les définitions actuelles du syndrome métabolique diffèrent, et le risque cardiovasculaire semble différer selon les facteurs de risque présents.



## IV- Conclusion

La protéine C-réactive ultra sensible (CRP Hs) est aujourd'hui considérée comme un bio marqueur indispensable dans la prédiction de maladies cardio-métaboliques et de complications aiguës associées, et ce, par des mécanismes qui ne sont pas encore totalement élucidés.

Notre étude rétrospective réalisée sur un effectif de 64 sujets a mis en évidence les principaux :

- Une valeur moyenne de CRP Hs de  $3,39 \pm 2,70$  mg/l ;
- 37,5% des patients avaient un risque élevé de maladies cardiovasculaires ;
- Une corrélation positive non significative a été observée entre les concentrations de la CRPHs et la glycémie ( $R= 0,21$  ;  $P>0,05$ ) ;
- Aucune corrélation significative n'a été constatée entre la CRP Hs et les paramètres du bilan lipidique ;
- Une corrélation positive significative a été retrouvée entre les taux d'acide urique et la CRP Hs ( $R= 0,53$  ;  $P \text{ value} < 0,05$ ).

Vu l'implication importante de l'inflammation chronique dans la survenu des événements cardiovasculaires qui constituent la première cause de mortalité en Algérie, il conviendrait de mieux agir au niveau des facteurs de risque modifiables des MCV.

## Références

1. Agrawal, N. K., & Kant, S. (2014). Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World journal of diabetes*, 5(5), 697.
2. Benabdelfedila, Y., Derroua, S., El Guendouza, F., Ouleghzala, H., Safia, S., & Boukhrissib, F. (2020, September). La protéine C réactive chez les diabétiques de type 2. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 81, No. 4, p. 435). Elsevier Masson.
3. Bassuk, S. S., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2004). High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Current problems in cardiology*, 29(8), 439-493.
4. Dai, W., Zhang, Z., & Zhao, S. (2018). Baseline levels of serum high sensitivity C reactive protein and lipids in predicting the residual risk of cardiovascular events in Chinese population with stable coronary artery disease: a prospective cohort study. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-8
5. Del Giudice, M., & Gangestad, S. W. (2018). Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain, behavior, and immunity*, 70, 61-75.
6. Donath, M. Y. (2021). L'inflammation dans la physiopathologie et le traitement du diabète de type 2 et de ses complications. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(7), 661-668.
7. Elimam, H., Abdulla, A. M., & Taha, I. M. (2019). Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 800-804
8. Freeman, A. M., & Pennings, N. (2021). Insulin resistance. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
9. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
10. Gariani, K., & Hagon-Traub, I. (2009). Diabète de type ou autre?. *Rev Med Suisse*, 5, 1248-53.
11. L'ADA, E. T. L. O. M. S. (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 25, 72-83.
12. Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, Hosseini S (2015) Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord* 14:70
13. Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45.
14. Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2021). Inflammation chronique. *StatPearls [Internet]* .
15. Ridker, P. M. (2016). A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(6), 712-723.
16. Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*, 10, 10-366.
17. Sah, S. K., Khatiwada, S., Pandey, S., Kc, R., Das, B. K. L., Baral, N., & Lamsal, M. (2016). Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus*, 5(1), 1-8
18. Saklayen, M. G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 1-8.
19. Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A., & Singh, S. K. (2015). C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal*, 67(2), 89-97.

20. Spinas, G. A., & Lehmann, R. (2001, May). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. In *Forum Med Suisse*(Vol. 20, pp. 519-525).
21. Vionnet, A. C., & Jornayvaz, F. R. (2015). Classification du diabète: vers une hétérogénéité croissante. *Rev Med Suisse, 11*, 1234-7.
22. Whelton, S. P., Roy, P., Astor, B. C., Zhang, L., Hoogeveen, R. C., Ballantyne, C. M., & Coresh, J. (2013). Elevated high-sensitivity C-reactive protein as a risk marker of the attenuated relationship between serum cholesterol and cardiovascular events at older age: the ARIC Study. *American journal of epidemiology, 178*(7), 1076-1084.
23. Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., ... & Xie, X. (2019). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox biology, 20*, 247-260.
24. Zhuang, Q., Shen, C., Chen, Y., Zhao, X., Wei, P., Sun, J., ...& Yang, S. (2019). Association of high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease: a Mendelian randomization study. *BMC medical genetics, 20*(1), 1-7.

## Annexes

**Annexe I : Résultats des tests de normalité pour les différentes variables étudiées.**

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
Glycémie	,000	64	,019	,000	64	,000
LDL cholestérol	,077	64	,000*	,000	64	,000
CRP Hs	,000	64	,000	,000	64	,000
HDL cholestérol	,000	64	,004	,000	64	,030
Cholestérol total	,048	64	,000*	,000	64	,000
Triglycérides	,000	64	,019	,000	64	,000

**Annexe II : Résultats des patients**

N°	Sexe	GLY	TRY	Ch T	HDL	LDL	A.U	CRP Hs
1	M	1,08	2,365	2,219	0,35	1,4		8,39
2	F	0,9	0,630	1,830	0,62	1,08		<4
3	F	1,04	1,080	1,834	0,47	1,15		2,78
4	F	0,92	0,950	1,410	0,47	0,75		<4
5	F	0,89	0,737	1,877	0,48	1,25		0,85
6	F	1,09	1,072	1,365	0,4	0,75		4,15
7	F	0,92	1,219	1,744	0,53	0,97		3,26
8	F	0,87	2,160	2,020	0,34	1,16		4
9	F	0,91	2,360	2,160	0,54	1,15		2,03
10	F	0,91	0,639	1,293	0,35	0,81		0,81
11	F	0,85	0,846	1,574	0,56	0,84		6,03
12	F	0,85	0,557	1,637	0,64	0,89		3,67
13	F	1,19	0,902	1,292	0,5	0,61		0,94
14	F	0,8	1,003	1,734	0,47	1,06		6,78
15	M	0,87	2,110	1,580	0,43	0,73		<4
16	F	1,27	1,457	1,322	0,5	0,53		2,38
17	F	0,9	1,933	2,009	0,45	1,17		1,08
18	F	1,08	1,076	2,039	0,5	1,32		5,23
19	F	1,18	0,650	1,830	0,65	1,14		<4
20	F	0,85	1,230	2,530	0,61	1,67		<4
21	F	0,96	0,610	1,660	0,63	0,91		<4
22	M	0,91	0,517	1,531	0,47	0,96		2
23	F	0,75	0,865	1,166	0,42	0,58		0,19
24	M	1,35	1,593	1,415	0,29	0,81		1,72
25	M	1,45	1,446	1,91	0,37	1,25		3,34
26	M	1,63	2,091	1,434	0,44	0,58	17	2,15
27	F	1,46	1,321	2,190	0,46	1,46	60	10,00
28	M	1,46	1,892	1,103	0,26	0,67	68	9,61
29	M	1,44	0,568	1,372	0,41	0,85	27	0,03

30	M	1,94	1,157	1,562	0,39	0,94	56	3,39
31	M	1,29	1,742	1,894	0,40	1,15	46	1,38
32	M	0,99	0,683	1,999	0,42	1,44	82	6,28
33	M	0,93	0,503	1,563	0,64	0,82	52	0,37
34	F	0,85	0,992	1,858	0,81	0,85	33	0,58
35	F	1,16	1,404	1,555	0,43	0,85	34	3,93
36	F	0,99	1,345	2,088	0,45	1,36	56	3,09
37	F	0,95	1,152	1,957	0,50	1,22	46	3,38
38	M	0,96	1,083	1,778	0,37	1,19	50	2,40
39	F	1,09	1,432	2,344	0,48	1,58	45	4,53
40	F	0,91	2,030	2,869	0,42	2,04	49	2,99
41	F	0,99	1,348	1,623	0,39	0,96	39	1,37
42	F	0,87	0,479	1,714	0,67	0,94	43	0,63
43	F	1,17	2,103	2,015	0,49	1,10	38	3,30
44	M	1,02	0,679	2,081	0,44	1,51	78	7,42
45	M	1,04	0,593	0,832	0,35	0,36	81	8,77
46	F	1,06	2,410	2,200	0,43	1,29	51	6,00
47	F	0,79	1,100	1,740	0,43	1,09	81	10,00
48	F	0,85	1,350	2,110	0,66	1,18	49	<4
49	F	1,11	0,702	1,703	0,63	0,93	45	7,00
50	M	0,79	1,040	1,650	0,44	1,00	36	7,00
51	M	1,17	0,654	1,215	0,73	0,35	77	0,44
52	M	0,79	1,098	1,279	0,34	0,72	46	0,29
53	F	0,88	0,600	1,490	0,79	0,58	31	<4
54	F	0,91	0,869	0,817	0,23	0,41	132	6,94
55	F	0,98	1,377	1,664	0,27	1,12	41	1,10
56	M	0,44	0,633	0,945	0,30	0,52	52	0,68
57	F	0,83	0,984	0,873	0,24	0,44	136	8,13
58	F	0,95	0,810	1,366	0,38	0,82	34	1,44
59	F	0,93	0,429	1,569	0,58	0,91	46	0,25
60	M	1,04	0,529	1,670	0,71	0,85	46	0,31
61	M	1,13	1,700	1,880	0,44	1,20	62	0,63
62	M	1,19	1,274	1,518	0,38	0,88	65	2,71
63	F	0,96	1,044	1,479	0,36	0,91	40	5,46
64	M	0,86	0,983	1,402	0,35	0,86	35	0,84