UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

Effet de l’exercice physique sur les processus inflammatoires chez les diabétiques de type 2 : cas du Burundi

Gaturagi, Charles

2014-02
Université d'abomey-calavi
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/335

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

REPUBLIQUE DU BENIN
UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

INSTITUT NATIONAL DE LA JEUNESSE, DE
L'EDUCATION PHYSIQUE ET DU SPORT

ECOLE DOCTORALE PLURIDISCIPLINNAIRE : EDUCATION PHYSIQUE, SPORT ET DEVELOPPEMENT HUMAIN

THESE **N°……**

Présentée pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université d'Abomey-Calavi
En Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)
Spécialité **: Physiologie de l'effort**
Par

Charles GATURAGI

TITRE DE LA THESE

EFFET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES PROCESSUS INFLAMMATOIRES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 : CAS DU BURUNDI

Soutenue publiquement le 14/02/2014 devant le de jury composé de :

Pr SERI Bialli, Professeur Titulaire de Neurophysiologie, Université de Cocody, Côte d'Ivoire ***(Président).***

Pr FOURN Léonard, Professeur Titulaire du CAMES, Santé Publique, Université d'Abomey-Calavi, Bénin ***(Examinateur)***.

Pr AMOUSSOU-GUENOU K. Daniel, Maître de Conférences du CAMES, Endocrinologie et Métabolisme, Université d'Abomey- Calavi, Bénin ***(Rapporteur)***.

Pr DANSOU H. Pierre, Professeur Titulaire du CAMES, Physiologie de l'effort, Université d'Abomey- Calavi, Bénin ***(Directeur de Thèse)***.

Pr NSABIYUMVA Frédéric, Professeur Associé, Diabétologie et Pharmacologie, Université du Burundi, Burundi ***(Rapporteur)***.

2014

DEDICACE

A mes regrettés parents, in memoriam, pour tous vos sacrifices en vue de m'assurer une vie décente,

A ma regrettée sœur, pour ton attachement à ma réussite,

A mon épouse et à nos enfants, pour votre gentillesse et surtout votre patience durant toute ma formation,

A mes frère et sœurs, pour votre amour, vos conseils et votre soutien,

Aux personnes soucieuses du bien être de l'être humain, particulièrement des diabétiques,

Je dédie cette Thèse

REMERCIEMENTS

Ce travail est le fruit de la conjugaison des efforts de plusieurs personnes qui méritent ma sincère et profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent particulièrement au Professeur DANSOU H. Pierre, Directeur de cette Thèse.
Monsieur le Professeur, vous m'avez d'abord accordé un chaleureux accueil dans l'Institution dont vous assuriez la Direction en ce temps avec le Professeur AKPLOGAN Barnabé, comme Directeur-adjoint chargé des affaires académiques. Vous m'avez ensuite initié et formé au métier de chercheur en me permettant de profiter de vos connaissances encyclopédiques depuis la phase du Master jusqu'à cette étape de la Thèse. Vous m'avez enfin accordé la confiance et l'autonomie dans la réalisation de ce travail que j'ai découvert et fini par aimer.

Mes remerciements s'adressent également au Professeur NSABIYUMVA Frédéric. Depuis plusieurs années nos échanges scientifiques ont été riches et fructueux, et j'ai beaucoup appris en votre compagnie. En plus de vos réflexions scientifiques depuis mes travaux de Master jusqu'à la Thèse, vous avez mis à ma disposition le personnel et le laboratoire de votre Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA) pour faciliter le recrutement des sujets et la réalisation de certains tests expérimentaux. Je reste reconnaissant à cette gratitude dont j'ai été l'objet.

Ma profonde gratitude va à l'endroit du Professeur SERI Bialli pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail de thèse et d'accepter de participer à ce jury.

Mes remerciements les plus sincères vont également à l'endroit du Professeur FOURN Léonard qui a bien accepté d'examiner le présent travail.

Ma sincère reconnaissance s'adresse en outre au Professeur AMOUSSOU-GUENOU K. Daniel. Je voudrais que vous trouviez ici mes remerciements les plus vifs, non seulement pour avoir accepté d'évaluer ce travail, mais aussi pour vos conseils éclairés toutes les fois que vous êtes sollicité, en particulier lors des séances d'évaluation du suivi de Thèse.

Ma gratitude s'adresse au Professeur GBENOU D. Joachin qui, malgré ses nombreuses préoccupations professionnelles, a accepté de siéger au sein du comité de suivi de thèse pour l'évaluation du niveau d'avancement de mes travaux de recherche en vue d'une meilleure orientation de ma thèse.

Je remercie particulièrement et très sincèrement le Projet d'Appui à la Recherche de l'Enseignement Supérieur (PARES) de l'Université du Burundi, et personnellement, Mme Laurence RITTER, Directrice dudit projet et représentante de la coopération à l'Ambassade de France, qui m'a accordé le financement sans lequel je n'aurais pu mener à bien cette Thèse.

A l'administration du rectorat, plus particulièrement à la Direction de la Recherche qui, conjointement avec le projet PARES, a participé au déblocage de ce financement, j'exprime mes vifs remerciements.

Mon indéfectible reconnaissance s'adresse au Gouvernement du Burundi, spécialement au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, qui a financé mes études.

Ma reconnaissance va également à l'endroit des membres de l'Institut d'Education Physique et du Sport (IEPS) du Burundi qui ont initié la coopération avec l'Institut National de la Jeunesse, de l'Education Physique et du Sport (INJEPS) du Bénin, sans laquelle ma formation n'aurait pu avoir lieu.

Mes sincères remerciements s'adressent, en outre, à tout le personnel de l'INJEPS qui n'a ménagé aucun effort dans la création d'une santé sociale compatible à ma formation, et ceci du Directeur de l'Institut jusqu'au personnel d'appui en passant par les membres du corps professoral et la communauté estudiantine.

Ma profonde gratitude s'adresse au Pr GOUTHON Polycarpe qui a généreusement accepté et réalisé le traitement statistique de certaines des données de ce travail.

Mes vifs remerciements vont ensuite à l'endroit du Dr AHOUNOU F. Judith qui a suspendu momentanément ses activités pour se consacrer à la lecture, à la correction et à l'orientation de la rédaction de cette thèse.

A vous Dr TOSSOU S. Richard, je ne saurais comment exprimer ma reconnaissance à votre égard, au regard de votre investissement pour la réussite de ce travail, particulièrement dans sa rédaction et dans la correction des articles à publier. Vous avez pratiquement fait vôtre cette Thèse. Que son aboutissement soit votre couronnement.

Je remercie également mes compagnons du Laboratoire de Physiologie de l'effort, particulièrement AGBODJOGBE K. W. D., HELE A., AYEKOE S.A. pour avoir permis une ambiance de travail irréprochable.

Ma gratitude va à l'endroit du personnel du Laboratoire de Biomnis de Lyon (France) qui a permis de réaliser les tests dont les compétences techniques n'étaient pas à notre portée. Mes remerciements s'adressent également à Monsieur HONVO Germain qui m'a mis en contact avec les responsables de ce Laboratoire.

Mes remerciements vont, en outre, à l'endroit de tous les sujets qui ont participé aux différentes équipes de notre étude et particulièrement ceux qui ont répondu favorablement à la demande de « consentement éclairé » et qui ont permis la constitution du corpus empirique de nos expérimentations.

Mes infinis et indéfectibles remerciements sont adressés aux parents et parentés pour le soutien tant matériel que moral qu'ils n'ont jamais cessé de me témoigner depuis ma formation de base jusqu'à ce jour.
Ces remerciements ainsi que l'expression de mon amour vont particulièrement à l'endroit de mon regretté père et ma chère mère qui, avec le concours de DIEU le Père Tout-Puissant, ont fait de moi ce que je suis.
Ma profonde gratitude s'adresse, ensuite, à mon frère Sylvestre et à mes sœurs, Spès Caritas, Léocadie et Judith. Chers frère et sœurs, vous n'avez ménagé aucun effort pour assister moralement et matériellement ma famille pendant toute la période de ma formation, et vous n'avez hésité aucun moment à manifester votre disponibilité pour toutes mes sollicitations. Que vous trouviez ici le fruit de votre engagement et services rendus.
Aux chers beaux frères et belles sœurs, Salvator, Albéric, Albert, Béatrice et Fabiola, ainsi que vos familles respectives, vous qui n'avez cessé d'apporter toute sorte de soutien à ma

femme et aux « poussins » nés de notre mariage, pendant cette longue absence, je dis grand merci.

J'adresse ma profonde gratitude aux familles IRAMBONA Christiane, NZINAHORA Ildefonse (ZATO) ainsi qu'à Monsieur NDAYIKENGURUKIYE Dominique pour l'encadrement moral et affectif, et le soutien matériel qu'ils ont apporté sans cesse à ma femme et mes enfants pendant la période de mon absence.

Mes chaleureux remerciements vont enfin à ma très chère épouse Séraphine et à nos trois petits « agneaux », Gem Mike, Arc-Bény et Carole Agnetta, qui remplissent bien notre vie de bonheur. Vous, tous, m'avez servi d'équilibre et votre amour ont été les ressorts indispensables à ce travail.

Je ne saurais terminer sans remercier tous les membres de la communauté Burundaise vivant au Bénin, (Porto-Novo, Cotonou, Calavi et Ouidah, sans oublier ceux qui sont déjà rentrés) pour leurs apports à toutes mes différentes sollicitudes. Leur esprit de solidarité et leurs encouragements m'ont été d'une grande utilité.

Ces remerciements vont particulièrement à ceux vivant avec moi à Porto-Novo dont spécialement Monsieur BIZIMANA Jean-Berchmans qui a été mon compagnon de lutte pendant si longtemps, aussi bien au Burundi qu'au Bénin. Nous avons partagé de bons moments professionnels à l'IEPS, puis estudiantins à l'INJEPS et enfin familiaux à notre domicile dans le quartier d'Avakpa à Porto-Novo.

Ces remerciements s'adressent, en outre, aux MM Donatien et Domitien, ainsi qu'à Mesdames Ancile et Ménédore pour nos échanges quotidiens. Votre cohabitation ici au Bénin me servira toujours de modèle en tout lieu et en tout moment de ma vie.

Toute ma profonde reconnaissance va à l'endroit du peuple béninois, particulièrement celui de Porto-Novo, pour l'accueil chaleureux qu'il a manifesté à mon arrivée et pour son hospitalité qu'il ne cesse de me témoigner toujours durant tout mon séjour.

La thèse est sans doute le couronnement d'un long processus, c'est pourquoi, je remercie tous ceux que j'ai cités ou oubliés et qui, de près ou de loin, ont apporté une contribution matérielle ou morale pour que ce jour inoubliable pour moi soit arrivé.

SOMMAIRE

DEDICCACES	i
REMERCIEMENTS	ii
SOMMAIRE	vi
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	vii
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	xii
INTRODUCTION GENERALE	1
REVUE DE LA LITTERATURE	7
QUESTION, OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE RECHERCHE	65
MATERIELS ET METHODES	68
RESULTATS ET DISCUSSION	82
CONCLUSION GENERALE, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS	124
REFERENCES	132
ANNEXE	161
TABLE DES MATIERES	

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ADA	American Diabetes Association
ADO:	Antidiabétiques oraux
ADP:	Adénosine diphosphate
AETQ	Apport énergétique total quotidien
AGEs:	*Advanced glucation end products*
AGL:	Acides gras libres
AGNE:	Acides gras non estérifiés
AMPc:	Adénosine monophosphate cyclique
AMPK:	Adénosine monophosphate kinase
ANC :	Apports nutritionnels conseillés
ARNm:	Adénine ribonucléique messager
ATP:	Adénosine triphosphate
CELUCODIA:	Centre de Lutte Contre le Diabète
CERIN :	Centre de Recherche et d'Informations Nutritionnelles
CoA:	Coenzyme A
CRP:	*C reactive protein*
CSF-3:	*Colony stimulating factor-3*
CURDES:	Centre Universitaire de Recherche pour le Développement Economique et Social
CURS :	Conseil Universitaire de la Recherche Scientifique
DT2:	Diabète de type 2
DTG :	Diminution de la tolérance au glucose
ECG:	Electrocardiogramme
EDTA :	Acide éthylène diamine tétra acétique
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
ERK:	*Extracellular signal-regulated kinase*
FAO:	Food and agricultural organization
FCMT:	Fréquence cardiaque maximale théorique
FID:	Fédération Internationale du Diabète
FNUAP:	Fonds des Nations Unies pour la Population
G_6P:	Glucose-6 phosphate

GC : Groupe contrôle

G-CSF: *Granulocyte-colony stimulating factor*

GDA: Guideline daily amounts

GE: Groupe expérimental

GIP: Glucose dependent insulinotropic polypeptide

GK: Glucokinase

GLP-1: Glucagon like peptide-1

GLUT: Glucose transporter

HbA_1C: Hémoglobine glyquée

HEI: Health eating index

HK: Hexokinase

HTA: Hypertension artérielle

IAS: Indice d'alimentation saine

IDF : *International Diabetes Federation*

IEPS : Institut d'Education Physique et des Sports

IGF: *Insulin Growth Factor*

IKKβ: *I-kappa kinase bêta*

IL: Interleukine

IL-1ra: *Interleukin-1 receptor antagosist*

IMC : Indice de masse corporelle

IMG : Indice de masse grasse

INJEPS : Institut National de la Jeunesse, de l'Education Physique et du Sport

IRS-1: *Insulin receptor substrate-1*

JNK: *Jun N terminal kinase*

LDL: *Low density lipoprotein*

LIF: *Leukemia inhibitor factor*

MAP: Mitogen activated protein

MAPK: *Mitogenic activated protein kinases*

MCP-1: *Monocyte chemotatic protein-1*

MCV: Maladies cardiovasculaires

MIP: *Macrophage inflammatory protein*

NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide

NAP : Niveau d'activité physique

NFAT: *Nuclear factor of activated T-cells*

NFkB: *Nuclear factor kappa B*

NIH: National institutes health

NK: *Natural killer (cells)*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD: Pression artérielle diastolique

PAM: Pression artérielle moyenne

PAS: Pression artérielle systolique

PDH: *Pyruvate déshydrogénase*

PFK *Phosphofructose kinase*

PGC-1: *Peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator-1-alpha*

PI3: Phophatidylinositol-3

QUIDD : Questionnaire des indicateurs de base du bien être

RNJ : Repères nutritionnels journaliers

RNS: Reactive nitrogen species

ROS: Reactive oxygen species

RTH : Rapport du tour de taille sur tour de hanche

SOCS-3: *Suppressor of cytokine signaling-3*

TG: Triglycérides

TNFα: Tumor necrosis factor alpha

USA: United States of America

VLDL: *Very low density lipoprotein*

WHO: World Health Organization

WHR: Waist hip ratio

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : : Les principales formes de diabète sucré. 9
Tableau II : Valeurs pour le diagnostic des catégories d'hyperglycémie, mesurée en mmol/L (ou en mg/dl) 28
Tableau III : Classement des activités physiques en 6 catégories selon le NAP chez un sujet adulte d'après les apports nutritionnels conseillés pour la population française. 71
Tableau IV : Classification de la composition corporelle selon le taux (en %) de graisse corporelle chez les femmes. 76
Tableau V : Programmation de l'entraînement physique 80
Tableau VI : Répartition des sujets diabétiques en fonction de la présence de signe clinique lors du dépistage 84
Tableau VII : Répartition des sujets selon leur glycémie. 84
Tableau VIII : Répartition des sujets en fonction de leur indice de masse corporelle (IMC) 85
Tableau IX : Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon la tranche d'âge. 85
Tableau X : Répartition des sujets selon le sexe. 86
Tableau XI : Répartition des sujets diabétiques en fonction de leur profession. 87
Tableau XII : Répartition des sujets en fonction des antécédents de diabète. 87
Tableau XIII : Répartition des sujets selon les antécédents d'HTA 88
Tableau XIV : Répartition des sujets en fonction de la pratique d'exercice physique. 88
Tableau XV : Répartition des sujets selon le nombre de repas pris par jour. 96
Tableau XVI : Répartition des produits alimentaires selon leur fréquence dans les repas consommés par les sujets de l'étude. 97
Tableau XVII : Part (en %) de certains produits dans le coût de la consommation alimentaire des ménages des milieux rural et urbain au Burundi. 98
Tableau XVIII : Répartition des sujets en fonction de leur profession. 99
Tableau XIX : Niveau d'activité physique des sujets étudiés et les valeurs référentielles du NAP moyen avec selon Martin……99
Tableau XX : Caractéristiques anthropométriques de nos sujets. 100
Tableau XXI : Apport nutritionnel et énergétique quotidien des sujets d'étude. 101

Tableau XXII : Comparaison de la composition nutritionnelle et énergétique de la ration des sujets de notre série aux normes des RNJ de la FAO/OMS 101
Tableau XXIII : Comparaison de l'apport des nutriments énergétiques de la ration des sujets à l'AETQ recommandé pour un sujet non sportif 102
Tableau XXIV : Caractéristiques des paramètres étudiés avant l'expérimentation. 109
Tableau XXV : Caractéristiques anthropométriques des sujets avant l'expérimentation. 109
Tableau XXVI : Caractéristiques tensionnelles des sujets avant la période expérimentale. 110
Tableau XXVII : Caractéristiques biologiques des deux groupes avant l'expérimentation. 110
Tableau XXVIII : Comparaison des caractéristiques biologiques des sujets du GE avant et après l'expérimentation 111
Tableau XXIX : Comparaison des caractéristiques biologiques des sujets du groupe témoin avant et après l'expérimentation 113
Tableau XXX : Caractéristiques anthropométriques et tensionnelles des sujets du GE avant et après l'expérimentation. 116
Tableau XXXI : Caractéristiques anthropométriques et tensionnelles des sujets du GC avant et après l'expérimentation. 117
Tableau XXXII : Comparaison des différences moyennes (Δ) entre (GE) et (GC)..... 118
Tableau XXXIII: Percent Fat Estimates for Women…….. .... 8 (Annexes)
Tableau XXXIV: Classification de certains pays de l'Afrique subsaharienne suivant le taux d'énergie lipidique, de graisses totales et de disponibilités énergétiques alimentaires ….....9 (Annexes)
Tableau XXXV : Structure du programme d'exercices physiques…….…… 10 (Annexes)
Tableau XXXVI : Tableau comparatif des résultats glycémiques et inflammatoire des tests du début et de la fin de la période expérimentale chez les sujets du GE…… 17 (Annexes)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : *Physiopathologie du diabète de type 2* 13
Figure 2 : *Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K+ sensibles à l'ATP. GK : glucokinase ; GLUT 2 : glucose transporter 2 ; 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion*..... 15
Figure 3 : *Principales voies de signalisation par l'insuline : voies PI3 kinase et MAP kinase.*..... 18
Figure 4 : *Influence de l'insuline sur différents tissus*..... 20
Figure 5 : *Le cycle glucose - acides gras* 23
Figure 6 : *Interrelation entre l'hyperglycémie et les phénomènes de l'insulino-déficience et de l'insulino-résistance dans le développement du diabète de type 2.*..... 24
Figure 7 : *Mode d'action des cytokines*..... 41
Figure 8 : *Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline*..... 42
Figure 9 : *Conduite à tenir thérapeutique du diabète de type 2*..... 46
Figure 10 : *Evolution des concentrations plasmatiques de diverses cytokines en réponse à un exercice (augmentation relative par rapport au repos). Sont représentés les interleukines (IL) 6, 8 et 10, l'IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), le tumor necrosis factor (TNF) alpha et macrophage inflammatory protein (MIP)*..... 53
Figure 11 : *Schéma hypothétique du contrôle du gène IL-6 dans le muscle à l'exercice* .. 55
Figure 12 : *Effets de l'interleukine 6 libérée au cours de la contraction musculaire*..... 59
Figure 13 : Schéma du rôle de l'IL-6 au cours d'un exercice prolongé..... 60
Figure 14: *Comparaison des taux de l'IL-6 avant (IL-6-$_1$) et après (IL-6-$_2$) l'expérimentation chez les sujets du groupe expérimental.*..... 112
Figure 15 : *Comparaison de l'évolution des taux des paramètres glycémiques et de l'IL-6 avant et après l'expérimentation* 113
Figure 16 : *Comparaison des taux de l'IL-6 avant (IL-6-$_1$) et après (IL-6-$_2$) l'expérimentation chez les sujets du groupe contrôle.* 114
Figure 17 *: Cinétique évolutive de la glycémie à jeun dans les deux groupes durant la période expérimentale.*..... 115
Figure 18 : *Comparaison des différences de moyennes des paramètres étudiés avant (T1) et après (T2) l'expérimentation entre les groupes expérimental et contrôle.* 119

INTRODUCTION GENERALE

Le diabète sucré est une affection métabolique chronique caractérisée par une insuffisance absolue ou relative de sécrétion d'insuline et dont la principale conséquence est l'hyperglycémie.

La prévalence du diabète sucré est globalement en pleine expansion dans le monde et de façon particulière en Afrique subsaharienne (Hall *et al.,* 2011). Selon Motala (2002), le diabète est la cause principale de la morbidité et de la mortalité en Afrique. Sur les 10 millions de décès enregistrés en Afrique en 2005, suite aux maladies chroniques, plus de 2 millions étaient dus au diabète (Hochberg, 2006).

L'étiologie du diabète est évidente dans quelques rares cas. Il survient, entre autres, suite à la destruction des cellules des îlots de Langerhans par l'une ou l'autre maladie comme la pancréatite, l'hémochromatose (dépôts de fer au niveau de la glande, qui empêchent son fonctionnement normal), ou un cancer entraînant le plus souvent l'ablation chirurgicale du pancréas (Huygens, 2008).

Cependant, dans la plupart des cas, l'étiologie du diabète sucré est difficile à mettre en évidence.

Compte tenu de sa physiopathologie, le diabète sucré comprend quatre groupes cliniques selon l'Organisation Mondiale de la Santé (Benhamou, 2005) :

- Le diabète de type 1 ;
- Le diabète de type 2 ;
- Le diabète gestationnel ;
- Et les diabètes spécifiques ou secondaires.

Parmi ces différentes formes, le diabète de type 2 a fait l'objet de notre travail de recherche.

Le diabète de type 2 est une des maladies chroniques non transmissibles qui constitue désormais une menace majeure de santé publique pour les pays de l'Afrique sub-saharienne, en général, et pour le Burundi, en particulier.

Au regard du nombre sans cesse croissant de personnes touchées et de l'impact de ses complications sur la qualité de vie des sujets, le diabète de type 2 est considéré comme le « fléau du 21ème siècle », (Meless, 2007 ; IDF, 2009).

Selon des études réalisées dans neuf pays d'Afrique sub-saharienne (Hall *et al.,* 2011), la prévalence du diabète de type 2 enregistrée dans la population globale varie de 0,6 % en Ouganda rural (Maher *et al*., 2011) à 12 % au Kenya urbain (Christensen *et al.,* 2009).

Au Burundi, la prévalence réelle du diabète demeure mal connue par manque d'études épidémiologiques à grande échelle (Karangwa, 1995 ; Nsabiyumva *et al.*, 2011) et cela ne permet donc pas de connaître l'ampleur de la maladie au sein de la population burundaise.

L'évolution insidieuse et silencieuse du diabète de type 2 pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit fait, s'accompagne souvent de graves complications (IDF, 2010).

La complexité physiopathologique du diabète de type 2, associée à sa prévalence sans cesse croissante et à l'impact de son incidence sur la détérioration de la qualité de vie de la population, nécessite une large investigation dans son diagnostic afin d'asseoir un meilleur programme de prise en charge (Fagherazzi-Pagel, 2002).

En effet, le diabète de type 2 est souvent polygénique résultant de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, la sédentarité, plus accessoirement la composition en glucides et en lipides des aliments consommés, et il est associé à l'obésité dans 80% de cas (Girard, 1999).

Ces observations posent la double interrogation des mesures de prévention et des diverses formes de traitement du diabète.

A cet effet, l'une des recommandations de la Fédération Internationale du Diabète (FID) dans cette prise en charge est le diagnostic précoce de la maladie et l'identification des facteurs de risque associés selon Levitt *et al.,* (2005). De même, il est indispensable par la suite, d'instaurer un traitement qui permettra la prévention et/ou la réduction de la morbidité et de la mortalité conséquentes, selon les mêmes auteurs. Par ailleurs, la priorité des traitements spécifiques et adaptés du diabète reste une préoccupation des acteurs de santé publique.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé et la FID, le traitement non pharmacologique axé sur les mesures diététiques et l'exercice physique doit constituer la première étape de cette prise en charge du diabète de type 2 aussitôt diagnostiqué (Levitt *et al.,* 2005). Ces mesures hygiéno-diététiques doivent être maintenues tout au long du traitement antidiabétique selon les mêmes auteurs.

Au Burundi, la politique sanitaire ne permet pas d'établir une base de données relatives au taux de prévalence du diabète et de comprendre les raisons endogènes qui sont à l'origine du développement de cette maladie afin d'élaborer une stratégie de prise en charge adéquate des malades diabétiques.

C'est sur la base de toutes ces observations pertinentes que notre travail de recherche a eu pour objectif général de déterminer une stratégie diagnostique et thérapeutique du diabète de

type 2 afin de réduire sa morbidité par une étude de l'effet de l'exercice physique sur les processus inflammatoires impliqués dans cette pathologie. Ce travail a été divisé en trois parties avec des questions d'étude spécifiques.

L'insuffisance des séances de réflexions sur le danger que représente le diabète pour les habitants de la ville de Bujumbura (Capitale du Burundi) qui sont à plus de 50% analphabètes et /ou semi-analphabètes, ne constitue-t-elle pas un des facteurs principaux du développement de cette pathologie ?

Afin de répondre à cette question, la première phase de notre travail de thèse a eu pour objectif, le calcul du taux de prévalence du diabète et l'identification des facteurs de risque associés au quotidien des habitants de Bujumbura.

Plusieurs études, notamment celle de Levitt *et al.* (2005), ont montré que l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 est en partie attribuée aux changements du mode de vie et leur cortège de sédentarité, à l'augmentation de la consommation des aliments énergétiques et la prise de poids.

Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, les habitudes alimentaires ont considérablement changé (OMS / FAO, 2002). De ce fait, selon la même publication, les habitants des centres urbains des pays en développement ont adopté des modèles alimentaires de « type occidental ». Une alimentation riche en aliments à forte densité énergétique, centrée sur des aliments d'origine animale, a remplacé l'alimentation traditionnelle principalement basée sur des aliments d'origine végétale.

Ce mode alimentaire ne constitue-t-il pas un facteur important de risque de déséquilibre métabolique chez les patients diabétiques de la ville de Bujumbura, dont le rythme d'activité physique est particulièrement réduit ?

Par conséquent, l'objectif de la deuxième phase de notre travail va répondre à cette interrogation relative au mode d'alimentation de la population à travers la réalisation d'une étude analytique de la composition nutritive et énergétique des repas des sujets diabétiques de type 2 du Burundi.

Pour Arner (2003), Grundy (2004), Fumeron (2005), l'insulino-résistance retrouvée chez les diabétiques de type 2 est fortement liée à l'obésité abdominale et péri viscérale. De même,

selon les travaux de Guest *et al.* (2008), Sathyapalan *et al.* (2011) et Nikolajczyk *et al*, (2011), le tissu adipeux pris pour acteur majeur dans cette résistance à l'insuline est considéré comme un organe endocrine métaboliquement actif et capable de produire des substances inflammatoires, les cytokines pro et anti-inflammatoires, impliquées dans les complications du diabète de type 2.

Par ailleurs, en se rapportant aux déterminations des différents états pathologiques, en l'absence de signes cliniques, le diagnostic du diabète de type 2 est affirmé biologiquement en dosant le taux du glucose dans le sang (glycémie) ou de l'hémoglobine glyquée sur sang veineux. Ces deux paramètres constituent des éléments de contrôle et de surveillance de l'équilibre métabolique chez les diabétiques déjà reconnus (Maquart *et al*, 2006) mais ne prédisent pas l'incidence de complications du diabète. Il est donc indispensable de faire des explorations complémentaires et de doser des marqueurs biologiques prédictifs des complications éventuelles.

Ceci pose la problématique du rôle inflammatoire de la cytokine interleukine-6 (IL-6) dans les processus des manifestations de complications du diabète de type 2 et aussi de son utilisation dans le diagnostic de l'évolution de cette maladie.

C'est la raison pour laquelle le troisième objectif de notre travail va consister à doser l'interleukine-6 (IL-6) en vue de détecter la présence de complications inflammatoires chez les sujets diabétiques de type 2 au Burundi.

Selon la Fédération Internationale du Diabète (IDF, 2011), la prise en charge du diabète doit se faire en dehors et en présence des complications de la maladie. Les changements du mode de vie basés sur les mesures hygiéno-diététiques constituent une arme contre le développement de cette maladie surtout dans les pays en développement dont ceux de l'Afrique subsaharienne (Buysschaert *et al.*, 2004).

Il a été, en outre, constaté que l'interleukine-6 (IL-6) serait un nouvel acteur potentiel de l'homéostasie du glucose à l'exercice (Banzet, 2007). En effet, au cours de l'exercice physique, selon Ostrowski *et al.* (1998), Fabbraio *et al.* (2002), les concentrations plasmatiques d'IL-6 augmentent de façon très significative et en revanche, favorisent la production hépatique du glucose par voie endocrine (Banzet, 2007). De plus, les concentrations élevées de l'interleukine-6 (IL-6) suite à une activité physique stimulent la sécrétion des hormones appelées « gluco-incrétines », GLP-1 (glucagon like peptide-1) et GIP

(glucose-dependent insulinotropic polypeptide), qui potentialisent l'insulino-sécrétion des cellules bêta pancréatiques (Thorens, 2003 ; Ellingsgaard *et al.*, 2011).

A partir de ces études, peut-on prétendre que l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'interleukine-6 (IL-6) consécutive à la pratique de l'exercice physique constitue- t-elle une nouvelle cible thérapeutique du diabète de type 2 ?

Pour répondre à cette question, le présent travail de thèse s'est fixé comme dernier objectif l'évaluation de l'effet d'un programme d'exercices physiques sur l'évolution de l'IL-6 et sur celle des paramètres anthropométriques, tensionnels et glycémiques chez les sujets diabétiques de type 2 du Burundi.

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

Les maladies transmissibles ont certes représenté, au cours de ces dernières années, le plus lourd fardeau que devraient supporter les systèmes de santé des pays en voie de développement en général, et de ceux des pays de l'Afrique subsaharienne en particulier. Cependant, actuellement les maladies chroniques non transmissibles au premier rang desquelles le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle associée dépassent en importance les maladies infectieuses comme cause de mortalité (Levitt *et al.,* 2005).
Selon ces auteurs, la réalisation tardive du diagnostic de la maladie diabétique et la difficulté d'accès au traitement efficace pour les patients diabétiques, seraient à l'origine du taux élevé des complications et de la mortalité observés dans la région subsaharienne.

Le diabète sucré est un groupe d'affections métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux (IDF, 2009 ; OMS, 2011).
Depuis 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une classification des diabètes, selon une approche pathogénique plutôt que thérapeutique **(**Fagherazzi-Pagel, 2002).
Quatre formes principales sont décrites selon Benhamou (2005) (Tableau 1)
Cependant, chez les Africains, le diabète sucré se présente sous des formes diverses voire atypiques (Papoz *et al.,* 1998 ; Sobngwi *et al.,* 2002 ; Lokrou *et al.,* 2004 ; Oga *et al.,* 2006), et cette variété de tableau clinique révèle des défis pour le dépistage et la prise en charge du diabète sucré (Alberti, 2007).

Tableau I : : Les principales formes de diabète.

Types de diabète	**Caractéristiques**
Diabète de type 1	Résulte d'une destruction, très souvent auto immune des cellules bêta du pancréas. L'insuline est indispensable pour la survie
Diabète de type 2	Caractérisé par une insulino-résistance et/ou un défaut de sécrétion d'insuline, les deux étant régulièrement présents. C'est la forme de diabète la plus fréquente.
Autres types spécifiques de diabète	Ils sont peu fréquents et comprennent les affections génétiques, les infections, les affections du pancréas exocrine, les endocrinopathies et les causes médicamenteuses.
Diabète gestationnel	Apparu ou reconnu pour la première fois en grossesse.

***Source* : OMS, 1999** (Benhamou, 2005).

Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue de diabète et sa fréquence est en pleine croissance aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (Hall *et al.*, 2011).

I. DIABETE DE TYPE 2

1.1. DEFINITION DU DIABETE DE TYPE 2

Par définition, le diabète de type 2 se caractérise par une diminution de la sensibilité à l'insuline (insulino-résistance) des tissus-cibles, le muscle, le tissu adipeux et le foie, le plus souvent associée à un déficit insulino-sécrétoire des cellules β du pancréas (Tripathy *et al.,* 2004). Ceci se traduit par une diminution du captage périphérique du glucose et une disparition du pic précoce de l'insulino-sécrétion qui est la cause d'altérations profondes de la glycorégulation, le tout entraînant une hyperglycémie (Guillausseau *et al*. 2000).

1.2. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DU DIABETE DE TYPE 2

1.2.1. Prévalence du diabète de type 2

La prévalence réelle du diabète de type 2 est sous estimée car cette anomalie glycémique souvent asymptomatique peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit posé.

Cependant, les données épidémiologiques témoignent d'une forte augmentation de la fréquence de cette maladie, et au regard des effectifs de sujets atteints, elle peut être qualifiée de véritable « épidémie » en progression.

En effet, le diabète de type 2 représente environ 90 % des diabètes connus dans le monde (Lehmann *et al.,* 2001 ; Halimi, 2005 ; Rigalleau *et al.,* 2007 ; Motala *et al.,* 2010). Sa prévalence est, selon les pays, comprise entre 1 et 14 % de l'ensemble de la population et, entre 5 et 15 % de la population de plus de 50 ans (Halimi, 2005). Des disparités importantes de prévalence de cette maladie entre les pays sont révélées par les études épidémiologiques. En Europe, la prévalence du diabète de type 2 se situe entre 2 et 5 % alors qu'aux Etats Unis d'Amérique (USA), elle est comprise entre 6 et 8 % (Halimi, 2005). La prévalence la plus importante du diabète de type 2 au monde serait celle retrouvée chez les Amérindiens Pimas d'Arizona avec 30 % de la population, adultes et enfants (Fagherazzi-Pagel, 2002).

Selon Halimi (2005), le diabète de type 2 qui touche les deux sexes avec une discrète majorité masculine, atteint surtout des individus âgés de plus de 50 ans. Toutefois, il est en progression chez les sujets d'entre 30 et 50 ans et commence à apparaître comme une complication fréquente de l'obésité de l'enfant, surtout aux USA selon le même auteur.

Dans les pays d'Afrique Subsaharienne, le diabète de type 2 affecte un nombre croissant de jeunes et d'adultes. Selon les études réalisées dans neuf pays de l'Afrique sub-saharienne (Hall *et al.*, 2011), la prévalence du diabète de type 2 enregistrée dans la population globale varie de 0,6 % en Ouganda rural (Maher *et al*., 2011) à 12 % au Kenya urbain (Christensen *et al.*, 2009). Des taux bas et moyens (0% à 7 %) ont été enregistrés au Cameroun, au Ghana, en Guinée, au Kenya, au Nigéria, en Afrique du Sud et en Ouganda, alors qu'une prévalence très forte (> 10 %) a été rapportée au Zimbabwe (IDF, 2009 ; Mbanya *et al.,* 2010 ; Hall *et al*., 2011). Cependant, la plupart des pays d'Afrique ne disposant pas de systèmes organisés de

prise en charge du diabète, n'ont pas de données précises sur la prévalence du diabète (Levitt *et al.*, 2005 ; Mbanya, 2010).

Les perspectives estiment que 4,4 % de la population mondiale seront touchés du diabète de type 2 dans les 30 ans à venir (Wild *et al*, 2004 ; Samaan *et al.*, 2008).

Au Burundi, les recherches sur la prévalence du diabète et sur l'identification des facteurs de risque associés accusent d'importantes lacunes. La prévalence réelle du diabète demeure mal connue car très peu d'études épidémiologiques ont été réalisées à cet effet (Karangwa, 1995 ; Nsabiyumva *et al.*, 2011). Par conséquent, il est difficile de connaître l'ampleur du développement de la maladie au sein de la population burundaise en général et celle des agglomérations populaires en particulier.

C'est à partir de ce constat que nous avons réalisé la première phase de notre étude consacrée au calcul de la fréquence du diabète de type 2 et à l'identification des facteurs de risque associés auprès des habitants en Mairie de Bujumbura.

1.2.2. Facteurs de risque du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une pathologie hétérogène. De multiples facteurs se conjuguent pour déclencher l'apparition et la progression de ce type de diabète (Samaan *et al.*, 2008). Du point de vue épidémiologique, il est reconnu que l'obésité, le manque d'exercice physique, l'alimentation de type« occidental » ainsi que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de cette maladie (Gning *et al.*, 2007 ; Samaan *et al.*, 2008). Bien qu'il puisse atteindre également les enfants avec une obésité et des sujets jeunes sans surpoids, l'âge constitue un grand facteur de risque du diabète de type 2 (Samaan *et al.*, 2008). Ces facteurs de risque, selon Sobngwi *et al.,* (2001) sont regroupés en deux catégories :

- Les facteurs non modifiables : l'âge et l'hérédité
- Les facteurs modifiables : l'obésité, l'inactivité physique et l'alimentation.

Les fondements de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 ne sont pas totalement élucidés, mais l'un des facteurs majeurs de cette crise en évolution est la surcharge pondérale consécutive à une alimentation non contrôlée, associée à la sédentarité (Samaan *et al.*, 2008).

L'étude de Levitt *et al.* (2005) précise que l'augmentation de la consommation des aliments énergétiques et la prise de poids consécutif au changement de mode de vie sont à l'origine de la forte prévalence de cette maladie, de ses complications et de ses séquelles**.**

La modification du régime alimentaire se fonde sur le principe de l'alimentation dans le contexte des influences sociales et culturelles des choix alimentaires (Levitt *et al.*, 2005).

Les régimes alimentaires dépendent des facteurs économiques, écologiques, sociaux, culturels et peuvent être typiques d'une région ou d'une communauté. La domestication des plantes peut entraîner une dépendance à l'égard d'une ou d'un groupe d'espèces de plantes, et si l'une ou l'autre espèce s'avère pauvre nutritivement et/ou énergétiquement, un état de carence nutritionnelle ou de trouble métabolique peut s'ensuivre (Zoyem *et al.*, 2008).

Selon l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO, 2008), la ration alimentaire des Burundais est déséquilibrée sur le plan nutritif et énergétique. Il a été, en outre, observé une différence de structures de consommations entre les milieux ruraux et urbains du Burundi (Zoyen *et al.*, 2008).

L'analyse du mode d'alimentation des habitants de la ville de Bujumbura montre que quatre-vingt treize pour cent (93 %) des produits consommés proviennent du marché et les sept pour cent (7%) restants sont constitués de denrées variées récoltées des champs (FAO, 2008). Ces achats sont beaucoup plus guidés par le désir de manger que le souci de répondre aux équilibres énergétique et nutritif de l'organisme.

Or, selon Loisel *et al.* (2001), l'Indice d'Alimentation Saine (IAS) doit prendre en compte les notions de variété d'aliments, de rythme de repas et de modération dans la consommation pour un bon équilibre alimentaire. Selon les mêmes auteurs, la disproportion dans les apports en nutriments et dans leur consommation crée le déséquilibre alimentaire qui est à l'origine de désordres métaboliques divers.

D'après Loisel *et al.*, (2001), puis Tavoularis *et al.*, (2010), les facteurs nutritionnels sont fortement impliqués dans de nombreuses pathologies telles que l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, etc. Or, dans les pays en voie de développement, notamment ceux de l'Afrique Sub-saharienne, la prévention des maladies chroniques liées à la malnutrition est rarement sur l'agenda de la santé publique (Mensah, 2003).

C'est sur la base de ces observations que notre travail de recherche s'est fixé pour objectif, au cours de sa deuxième phase, de réaliser une étude analytique de l'apport nutritionnel et énergétique des repas des sujets diabétiques de type 2 de la ville de Bujumbura.

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'intolérance au glucose (ou IGT : Impaired Glucose Tolerance) est considérée comme un stade fréquent de transition vers le diabète de type 2. La Fédération Internationale du Diabète (IDF) confirme que 70 % de personnes touchées par l'IGT développent le diabète de type 2.

Sur le plan physiopathologique, les deux phénomènes clés impliqués dans le développement d'une intolérance au glucose et du diabète de type 2 sont l'insulino-résistance et une anomalie de la sécrétion de l'insuline par la cellule bêta de l'îlot de Langerhans (Samaan *et al*, 2008).

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance dont la conséquence est le développement d'un hyperinsulinisme (Figure 1). Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie (Samaan *et al*, 2008).

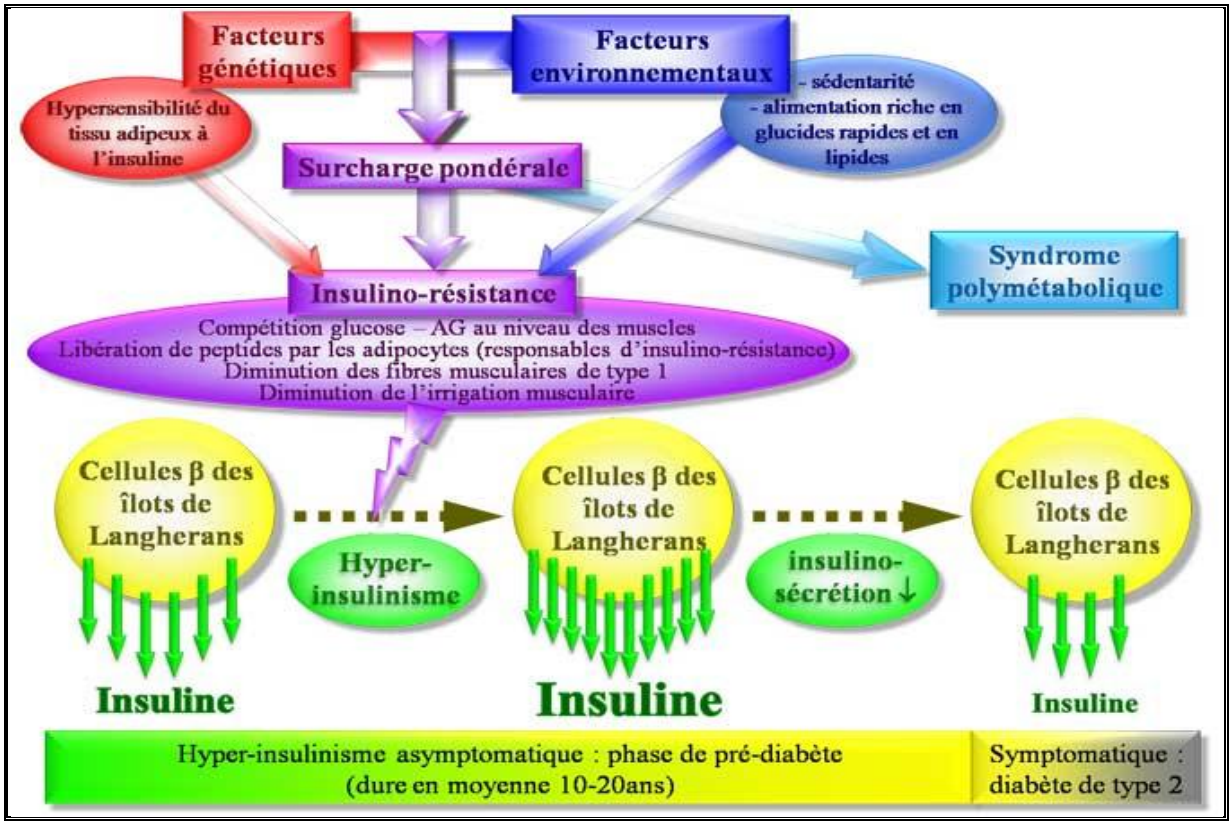


Figure 1 : *Physiopathologie du diabète de type 2* (IDF, 2005).

1.3.1. Anomalies de l'insulino-sécrétion

1.3.1.1. Biosynthèse et sécrétion d'insuline

La biosynthèse de l'insuline est au départ amorcée au niveau de la cellule bêta à partir d'un précurseur appelé « pré-pro-insuline » (Ohnega *et al.,* 2000 ; Idelman *et al.,* 2000). Son parcours se poursuit ensuite dans le réticulum endoplasmique où la pré-pro-insuline se transforme en « pro-insuline » qui donnera naissance au peptide C et à l'insuline, par conversion complète au niveau de la partie trans du Golgi (Porto, 2000).

L'insuline ainsi contenue dans les vésicules golgiennes n'est libérée de la cellule bêta que lorsque celle-ci est stimulée par un signal approprié, en l'occurrence une augmentation de la concentration en glucose (Docherty *et al.,* 1994 ; Magnan *et al.,* 2005). Le glucose, reconnu comme stimulant puissant de la croissance des cellules β sécrétrices de l'insuline (Leahy *et al.* In Bernard *et al.,* 2000), est au premier rang des stimuli dits primaires (ou déclencheurs) qui ont la capacité de déclencher à eux seuls la sécrétion de cette hormone (Magnan *et al.*, 2005). L'autre catégorie est faite de stimuli dits secondaires (ou potentialisateurs, ou amplificateurs) qui ne peuvent exercer d'effet stimulant direct sur la sécrétion d'insuline qu'en présence d'un stimulus primaire, le glucose, dans les conditions physiologiques normales (Magnan *et al.,* 2005). Il s'agit notamment des hormones digestives, de l'acétylcholine, *etc*.

Le « glucose dependent insulinotropic polypeptide » (GIP), hormone produite par les cellules K du duodénum, et le « glucagon-like peptide-1 » (GLP-1) produit par les cellules L de l'iléon et par les cellules α pancréatiques, sont par exemple des « hormones-incrétines » qui potentialisent l'insulino-sécrétion en fonction du niveau glycémique (Ahren *et al.,* 2004).

Le glucose sanguin filtre à travers le capillaire dans la lymphe interstitielle qui baigne les cellules β des îlots de Langerhans. La cellule importe le glucose par un transporteur non saturable GLUT2 (les autres cellules du corps ont un récepteur rapidement saturé) et la concentration de glucose intracellulaire reflète donc celle du sang (Beaumont *et al.,* 2004). L'entrée du glucose dans la cellule bêta s'accompagne de processus complexes qui aboutissent à l'éclosion des vésicules insulaires contenant l'insuline et à sa libération (Figure 2).

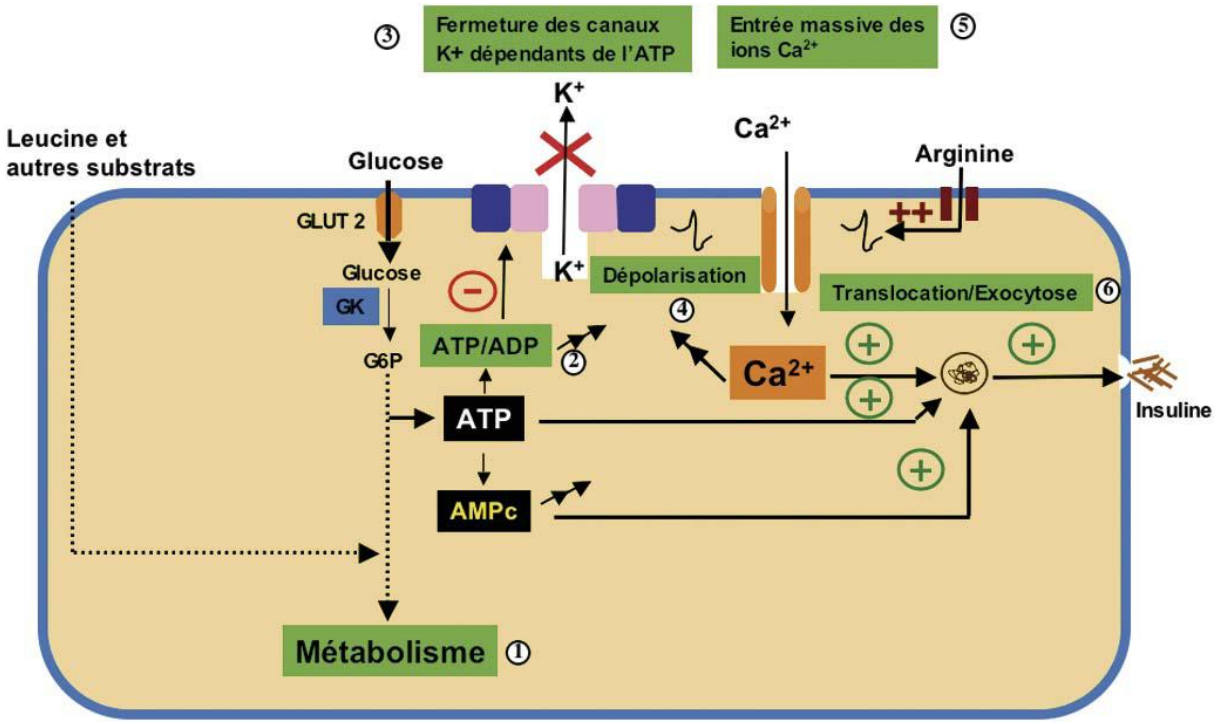


Figure 2 : *Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K+ sensibles à l'ATP. GK : glucokinase ; GLUT 2 : glucose transporter 2 ; 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion* (Magnan *et al.*, 2005).

En effet, l'entrée du glucose dans la cellule β est immédiatement suivie de sa phosphorylation par une hexokinase spécifique, la glucokinase (GK), dont les caractéristiques cinétiques jouent un rôle important dans le couplage glycémie/insulino-sécrétion (Beaumont *et al.*, 2004). Le métabolisme du glucose dans la cellule β augmente le rapport ATP/ADP, et cela induit la fermeture du canal potassique sensible à cette augmentation de la quantité d'ATP. La cessation de la sortie des ions K^+ (potassium) dépolarise la cellule β qui est une cellule excitable dès que les concentrations en glucose extracellulaire dépassent 5 $mmol \cdot l^{-1}$ (Magnan *et al.*, 2005). Cette dépolarisation entraîne l'ouverture des canaux calciques sensibles au voltage permettant l'entrée du calcium dans la cellule qui déclenche l'exocytose des vésicules contenant de l'insuline (Magnan *et al.*, 2005).

1.3.1.2. Processus de l'insulino-déficience

Le déficit de l'insulino-sécrétion résulte des altérations de la fonction insulaire (Guillausseau, 1994).

Sur le plan qualitatif, il existe, chez tous les patients diabétiques de type 2, des anomalies de maturation de l'insuline (sécrétion de pro-insulines immatures) qui sont à l'origine de l'insulino-déficience (Henquin, 2005).

Sur le plan quantitatif, l'insuffisance de sécrétion d'insuline résulte d'une altération fonctionnelle majeure des cellules β et d'une diminution souvent mineure de la masse (nombre) de ces cellules (Henquin, 2005).

En effet, chez les diabétiques de type 2, la capacité sécrétoire maximale de la cellule bêta est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre. En outre, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie (Khiari, 2008).

A ce problème sécrétoire des cellules β s'ajoutent les effets délétères de l'hyperglycémie et de l'hyperlipidémie (gluco-lipotoxicité), d'une part, (Kaiser *et al.*, 2001 ; Girard, 2004 ; Dubois *et al.*, 2007) et de la diminution des effets incrétines de glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) et du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), d'autre part (Henquin, 2005 ; Ellingsgaard *et al.*, 2011), qui seraient à l'origine de l'insulino-déficience progressive chez les diabétiques de type 2 (Purrello *et al.*, 2000).

Le glucose est non seulement un régulateur indispensable de la sécrétion d'insuline mais, il est également un stimulant puissant de la croissance des cellules β (Leahy *et al.* In Bernard *et al*., 2000). D'une manière générale, le glucose est nécessaire au développement de la masse des cellules insulaires et probablement à son maintien à l'âge adulte.

Mais, cependant, l'exposition prolongée des cellules β à une concentration trop élevée de glucose aboutit au phénomène de la glucotoxicité qui engendre des dysfonctionnements en partie irréversibles de la cellule β (Leahy *et al*. in Bernard *et al*., 2000).

En effet, l'exposition à une hyperglycémie chronique est responsable des altérations diverses de la sécrétion d'insuline (Dubois *et al.*, 2007). D'une part, la glucotoxicité induit une diminution de l'expression du gène de l'insuline par inhibition de l'expression des facteurs de transcription du gène (Kaneto *et al.*, 2008). D'autre part, elle aboutit à un dysfonctionnement des cellules β suite à la perte de leur masse par apoptose (Prentki *et al.*, 2006).

Les mécanismes de la glucotoxicité impliqués dans ces altérations de la sécrétion d'insuline sont entre autres : le stress oxydatif et la glycation des protéines.

Une hyperglycémie chronique est à l'origine du processus oxydatif par un déséquilibre de la balance redox (Favier, 2003) correspondant à la surproduction des espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species* ou ROS) ou de l'azote (*reactive nitrogen species* ou RNS) tels que les ions superoxydes (O_2-), les radicaux hydroxyles (OH), les radicaux peroxydes (ROO-) et les oxydes nitriques (NO) (Martin, 2003). La production accrue des radicaux libres induite par une hyperglycémie chronique des diabétiques de type 2 provoque l'inhibition de l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et son substrat IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*), ce qui, en retour, bloque la sécrétion d'insuline et la transduction de son signal (Krippeit-Drews *et al.*, 1994 ; Delattre *et al.*, 1999).

Suite à une hyperglycémie chronique, il se produit également le processus de la glycation chez les diabétiques. La glycation est une réaction non enzymatique très sélective qui intervient entre les carbohydrates réduits (dont le glucose) et les groupements α-aminés des protéines (lysine et arginine) impliquées dans la voie de la sécrétion de l'insuline (Gillery, 2006). Il ressort de cette réaction une production endogène des AGEs ou *advanced glycation endproducts* qui entretiennent des réactions inflammatoires favorisant les processus de dégénérescence cellulaire (Franke *et al.*, 2007 ; Li *et al.*, 2012) et entraînant une déficience de l'insulino-sécrétion (Gillery, 2006).

Les acides gras libres (AGL) pourraient également jouer un rôle aussi important dans la perte de fonction des cellules β (Girard, 2004).

En effet, bien qu'à court terme les AGL constituent des substrats énergétiques majeurs de la cellule β des îlots de Langerhans (Girard, 2003), à long terme, ils ont un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline et provoquent une lipotoxicité. Les acétyl-coA, métabolites des AGL, qui s'accumulent dans la cellule β en réponse à une exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras, se lient au canal K^+ dépendant de l'ATP et empêchent sa fermeture, contribuant à la perte de sensibilité de la cellule β au glucose.

En définitive, la perte des cellules β observée dans le diabète de type 2, expliquant le passage d'une insulino-résistance compensée à une insulino-requérance (Girard, 2004), serait donc une conséquence de la gluco-lipotoxicité (Poitout *et al.*, 2002).

1.3.2. Phénomène de l'insulino-résistance

1.3.2.1. Mécanismes d'action de l'insuline

I1 est maintenant, clairement démontré que la molécule-clé qui transmet l'effet de l'insuline est son récepteur, présent sur toutes les cellules de l'organisme (Capeau *et al.*, 1996).
Ce récepteur, une fois activé par la liaison hormonale, va, à son tour, activer séquentiellement des protéines substrats cytosoliques en les phosphorylant sur des tyrosines. Celles-ci vont ensuite amplifier le signal et le faire diverger vers différentes voies intracellulaires conduisant à l'augmentation du transport du glucose, de la synthèse du glycogène, de la lipogenèse, de la synthèse protéique et de la prolifération cellulaire (Figure 3) (Capeau *et al.*, 1996).

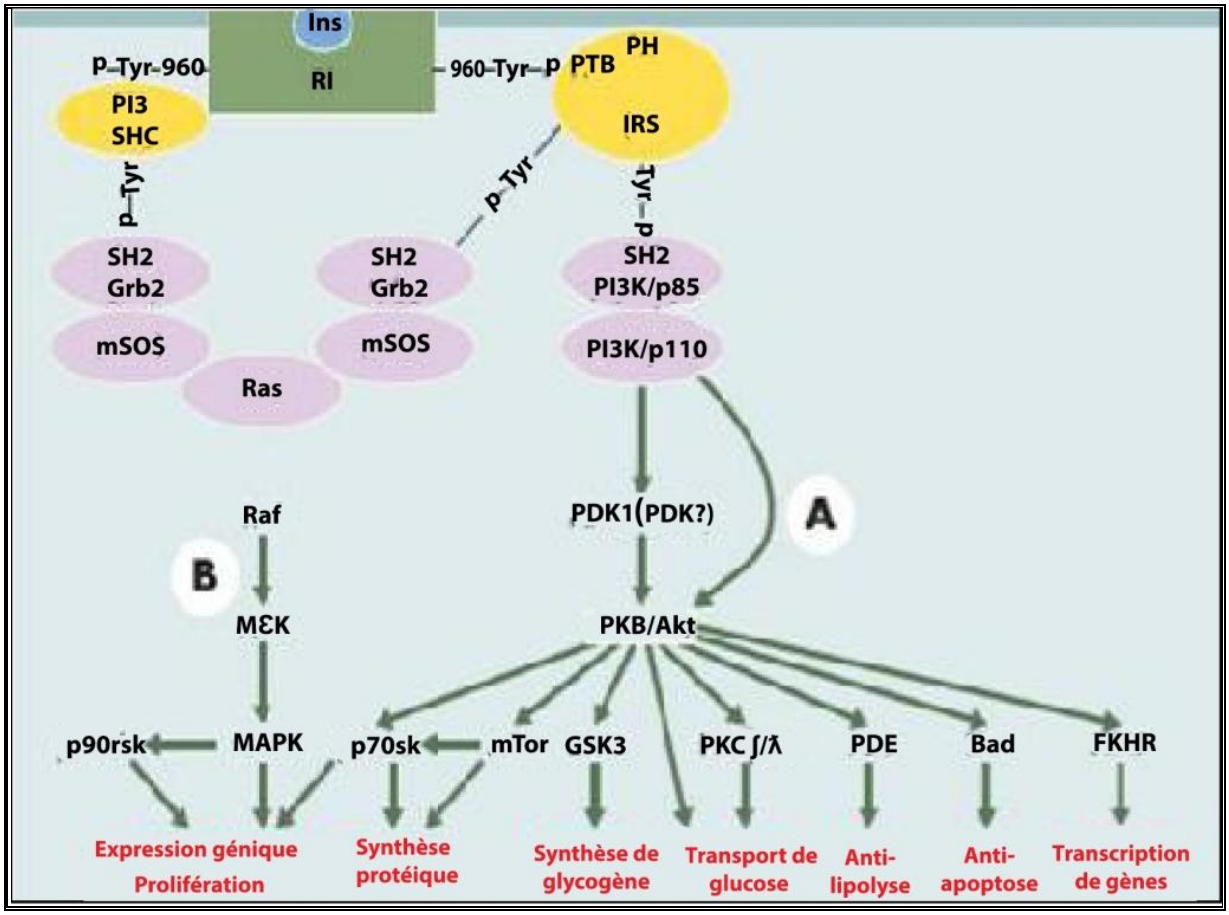


Figure 3 : *Principales voies de signalisation par l'insuline : voies PI3 kinase et MAP kinase* (Capeau, 2003).

L’insuline est impliquée dans l’activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires, avec des conséquences sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéinique (Capeau, 2003).

Les deux voies majeures de signalisation sont la voie de la PI-3 kinase (phosphatidylinositol-3 kinase), activant la protéine kinase B impliquée en priorité dans les effets métaboliques, et celle des MAP (*mitogen-activated protein*)-kinases, impliquée dans les effets nucléaires, la croissance et la différenciation (Capeau, 2003)

La complexité des voies de signalisation est renforcée par le fait que les mêmes substrats sont également activés par les récepteurs des facteurs de croissance ou des cytokines indiquant la nécessité de mécanismes permettant l’intégration des signaux et la génération de réponses spécifiques à l’insuline.

Les altérations moléculaires dans le gène du récepteur de l’insuline, donc, de l’action de l’insuline, sont à l’origine de l’insulino-résistance retrouvée chez les diabétiques de type 2, les obèses androïdes et les sujets hypertendus (Capeau *et al.*, 1996).

1.3.2.2. Effets physiologiques de l’insuline

Les effets physiologiques de l'insuline sont anaboliques et concernent à la fois le métabolisme des trois familles de nutriments: glucides, lipides et protides essentiellement au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle (Capeau, 1996 ; Nursey, 2001) (Figure 4).

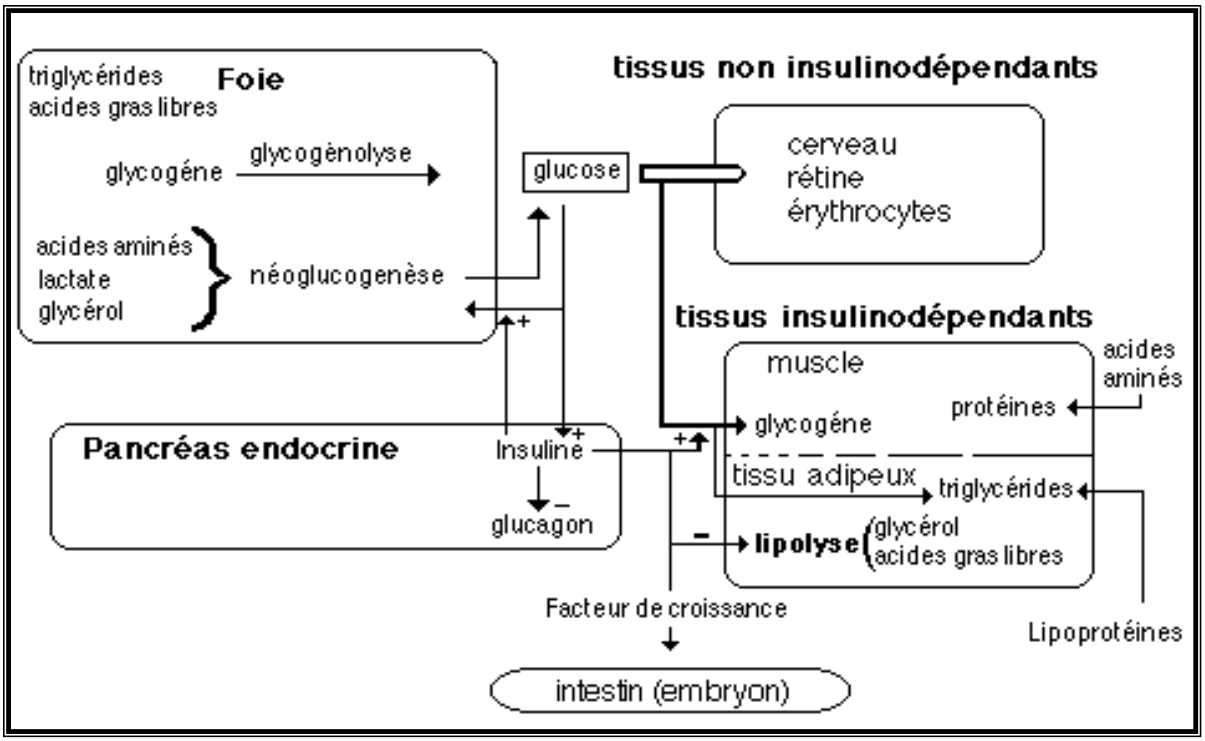


Figure 4 : *Influence de l'insuline sur différents tissus* (Martin, 2003).

La principale activité de l'insuline est de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules des tissus insulino-sensibles en augmentant la perméabilité de la membrane cellulaire au moyen d'un recrutement de récepteurs au glucose (Nursey, 2001 ; Ellingsgaarrd *et al.*, 2011).

1.3.2.2.1. Au niveau hépatique

Les effets de l'insuline sont principalement observés pendant la première phase de la sécrétion hormonale (Cherrington, 2002). Dans les cellules hépatiques, l'insuline stimule la glycogenèse c'est-à-dire le stockage du glucose sous forme de glycogène dont elle inhibe la dégradation par stimulation de l'activité glycogène synthétase et inhibition de la glycogène phosphorylase (Capeau, 1996 ; Nursey, 2001). L'insuline stimule, en outre, l'utilisation du glucose par la glycolyse ou son oxydation par la voie des pentoses-phosphate et s'oppose à la fabrication de glucose à partir d'acides aminés gluco-formateurs (néoglucogénèse) ainsi que sa sortie du foie (Martin, 2003).

Simultanément, l'insuline diminue les concentrations intra-hépatocytaires d'acides α- aminés et inhibe les enzymes responsables de la gluconéogenèse afin de limiter la concentration cellulaire en glucose (Martin, 2003 ; Tiraby *et al.*, 2005).

Quand la quantité de glucose excède les besoins métaboliques et la capacité de stockage, l'insuline stimule la conversion du glucose excédentaire en acides gras et triglycérides (lipogenèse) (Martin, 2003).

1.3.2.2.2. Au niveau musculaire

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

L'insuline favorise également le transport membranaire et la conversion du glucose en glycogène par activation de la glucose 1 phosphate uridyl transférase, de la voie des pentoses et du cycle de Krebs (Martin, 2003). La stimulation de la sécrétion d'insuline est sous le contrôle principal des enzymes glucokinases (GK) et glucose 1,6 di-phosphatase métabolisant les hexoses. La glucokinase apparaît bien comme une enzyme clef de la régulation de l'activité des cellules β.

Lorsque la concentration sanguine en acides α- aminés est élevée, le muscle devient le site majeur de leur stockage. L'insuline stimule le transport actif des acides α- aminés circulants à travers la membrane cellulaire des myocytes et promeut la synthèse protéique dans les myocytes et les autres cellules. L'insuline est aussi un inhibiteur potentiel de la protéolyse (Martin, 2003).

1.3.2.2.3. Au niveau du tissu adipeux

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

L'insuline exerce une action anti-lipolytique en diminuant la libération des acides gras libres et du glycérol du tissu adipeux. Dans les adipocytes, elle favorise la captation des

triglycérides par activation de la lipoprotéine lipase et augmente la synthèse de ces derniers à partir du glucose ou de l'acétate. Elle stimule également l'entrée des lipoprotéines sériques dans ces cellules.

Enfin, elle agit comme régulateur de la concentration des corps cétoniques circulant, d'une part, en diminuant leur libération par le tissu adipeux et l'oxydation des acides gras libres et de l'acétyl CoA, et d'autre part, en augmentant la consommation des corps cétoniques au niveau musculaire (Vernon *et al.*, 1999).

De plus, l'insuline est responsable du maintien de la balance azotée. Elle exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique selon deux voies (Martin, 2003) :

- stimulation de la synthèse protéique à partir d'acides aminés plasmatiques (effets dépendant de l'AMP cyclique)
- inhibition du catabolisme protéique (diminution de la synthèse d'urée) et de la gluconéogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

En plus de ces effets anaboliques, l'insuline joue un rôle de facteur de croissance (Martin, 2003): elle stimule la prolifération des cellules épithéliales de la bordure en brosse de l'intestin humain (jéjunum et colon) au cours de l'embryogénèse. Pendant la croissance, l'insuline agit en stimulant la formation de somatomédines, polypeptides de faible poids moléculaires, médiateurs de l'effet de l'hormone de croissance. Certaines de ces somatomédines stimulent la prise de sulfate par le cartilage et possèdent de plus un effet insulinique sur le tissu adipeux et le muscle. Elles ont été nommées IGF 1 et 2 (Insulin Growth Factor 1-2).

1.3.2.3. L'insulino-résistance

L'insulino-résistance se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique (tissus utilisateurs du glucose), mais également hépatique (tissu captateur du glucose après les repas et producteur du glucose à jeun). Elle se manifeste par une augmentation de la production hépatique de glucose, une diminution de la stimulation de l'utilisation périphérique du glucose et une diminution de l'oxydation du glucose liée à une baisse de l'activation de la pyruvate déshydrogénase (PDH) (Fumeron, 2005 ; Magnan, 2006). Cela résulte de l'altération du métabolisme des acides qui, selon les travaux de Randle *et al.*

(1963), conduit à une diminution du captage et de l'utilisation du glucose, contribuant ainsi au développement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2 (Figure 5).

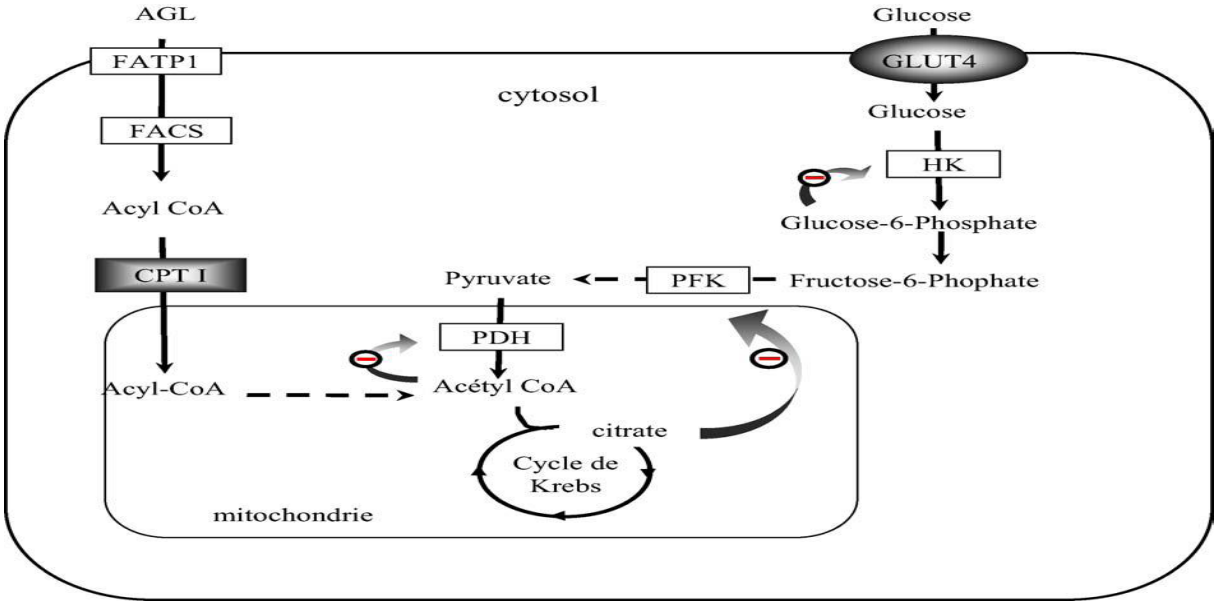


Figure 5 : *Le cycle glucose - acides gras* (Magnan, 2006).

En effet, l'oxydation des acides gras induit la formation d'acétyl CoA et de citrate (inhibiteurs respectifs de la PDH et de la phosphofructokinase ou PFK). Il se produit ainsi une accumulation du G-6-P provoquant l'inhibition de l'activité de l'hexokinase (HK), ce qui, finalement, bloque l'entrée du glucose dans la cellule (Randle *et al.,* 1963 ; Magnan, 2006).
La concentration adipeuse serait à l'origine de tout ce long processus et des conséquences qui en découlent.
L'augmentation de la masse grasse, surtout viscérale, s'accompagne de la lipolyse qui conduit à une élévation des acides gras libres (AGL) plasmatiques. Le flux portal de ces acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides, provoquant une insulino-résistance hépatique (Arner, 2003 ; Grundy, 2004). L'inhibition de l'action de l'insuline au niveau hépatique stimule la néoglucogenèse et la sortie du glucose (Shulman, 2000 ; Girard, 2004) entraînant l'élévation de la glycémie à jeun.

En outre, l'insulino-résistance périphérique constamment associée au diabète de type 2 induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulinodépendants et tient donc un rôle

important dans le développement de l'hyperglycémie (Griffin *et al*, 1999 ; Ruderman *et al.*, 1999 ; Shulman, 2000).

L'effet toxique de l'hyperglycémie s'exerce à la fois sur l'action de la cellule bêta et sur la sensibilité tissulaire à l'insuline. Cette double détérioration accentue en retour l'hyperglycémie et crée ainsi un cercle vicieux aboutissant au développement du diabète de type 2 (Figure 6) (Bliclé *et al.*, 1995).

En effet, une insulino-résistance périphérique consécutive à l'hyperglycémie chronique épuise progressivement la cellule bêta pancréatique provoquant un déficit de l'insulino-sécrétion. La correction de l'hyperglycémie peut, alors, améliorer l'insulino-résistance, ce qui, au moins partiellement, permettrait la régulation de l'insulino-sécrétion (Bliclé *et al.*, 1995).

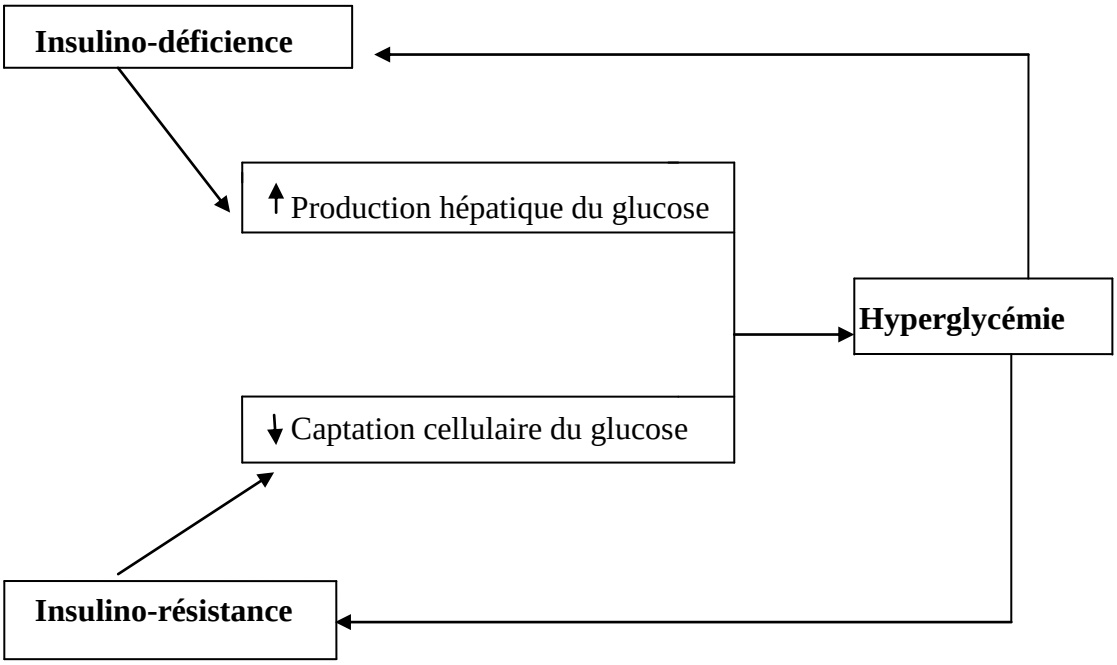


Figure 6 : *Interrelation entre l'hyperglycémie et les phénomènes de l'insulino-déficience et de l'insulino-résistance dans le développement du diabète de type 2* (Bliclé *et al.*, 1995).

1.3.2.4. Influence de l'insulino-résistance sur les cellules cibles

L'insulino-résistance, pilier physiopathologique du diabète de type 2, a pour principaux cibles le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux (Turner *et al.*, 1998). Les conséquences physiologiques de ce syndrome de la résistance à l'insuline regroupent les

perturbations métaboliques diverses au sein de ces tissus aboutissant à une hyperglycémie associée à une dyslipidémie (Turner *et al.*, 1998).

1.3.2.4.1. Les hépatocytes

L'insulino-résistance hépatique se traduit par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la production accrue du glucose par le foie (Girard *et al.*, 1992) suite à l'augmentation de la néoglucogenèse (Dinneen *et al.*, 1992) liée à une élévation de l'expression de la protéine PGC-1 alpha (*peroxisome proliferator-activator receptor-gamma coactivator-1alpha*) (Yoon *et al.*, 2001 ; Tiraby *et al.*, 2005).

Le PGC-1α dont l'expression est induite par la levée de l'inhibition exercée indirectement par l'insuline sur son promoteur (Daitaku *et al.*, 2003) , amplifie l'action des glucocorticoïdes, du glucagon et de l'adrénaline, sur la transcription des enzymes de la néoglucogenèse (Tiraby *et al.*, 2005). L'oxydation des acides gras également associée à l'expression du PGC-1α (Yoon *et al.*, 2001) aboutit à la production de l'acetyl CoA, du NADH, de l'ATP, cofacteurs de la néoglucogenèse (Fagot, 2001).

1.3.2.4.2. Les cellules musculaires striées

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

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

Des études sur des biopsies musculaires ont montré, *in vitro*, que la stimulation du transport de glucose par l'insuline est diminuée de 50 % chez les diabétiques de type 2 et cette anomalie pourrait être en partie d'origine génétique (Shepherd *et al.*, 1999).

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

- La phosphorylation du glucose (en G-6-P) par l'hexokinase II diminuée de 60 % *in vivo* dans le muscle des diabétiques de type 2 (Girard, 1999).
- L'activation de la glycogénèse également diminuée, en raison d'un défaut d'activation de la glycogène synthétase et peut-être aussi en raison d'un défaut de la phosphorylation de la protéine phosphatase (Groop *et al.*, 1998).

- L'augmentation de la masse grasse qui s'accompagne d'un accroissement de la lipolyse conduisant à une élévation des acides gras libres plasmatiques. Chez le diabétique de type 2 obèse, consécutivement à la baisse de la sensibilité à l'insuline, le taux sanguin ainsi que l'oxydation des acides gras libres sont toujours élevés, maintenant une oxydation du glucose réduite (Goodpaster *et al.,* 1998).

1.3.2.4.3. Les adipocytes

Au niveau du tissu adipeux, la résistance à l'insuline s'accompagne de perturbations importantes des capacités sécrétoires (Lacolley, 2007). Au cours de cet état de l'insulino-résistance, le tissu adipeux produit des substances qui possèdent des impacts tissulaires et vasculaires non négligeables en particulier sur l'endothélium (Rajala *et al.,* 2003). Il se produit ainsi en quantité élevée de cytokines pro-inflammatoires à tropisme vasculaires notamment le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-α), *l'interleukine-6* (IL-6), *la leptine etc.* alors que les taux circulants d'adiponectine, connue comme une molécule à activité anti-inflammatoire, sont réduits (Hug, 2005).

En effet, au cours de l'insulino-résistance, il est observé une augmentation des taux d'acides gras non estérifiés (AGNE) produits par le tissu adipeux, exerçant des effets délétères sur l'endothélium. Et comme il a été décrit pour l'hyperglycémie, une forte concentration plasmatique des acides gras induit un stress oxydatif responsable de l'activation des voies de la signalisation pro-inflammatoires. En plus, l'augmentation des AGNE circulants induit une dysfonction mitochondriale dont la finalité est une inhibition du transport du glucose au niveau musculaire (Shulman, 2000 ; McCarry, 2001), ce qui peut constituer en revanche, un facteur de l'insulino-résistance majeure des patients diabétiques (Freidenberg *et al.,* 1998).

1.4. DIAGNOSTIC DU DIABETE DE TYPE 2

Le dépistage généralisé du diabète sucré, en général, et du diabète de type 2, en particulier, ne se pratique pas régulièrement, même si les services de santé publique tentent d'en faire une proposition de campagnes de diagnostic dans les différents pays (Levitt *et al.,* 2005). Le dépistage précoce permettrait, alors, de réduire considérablement les risques de complications de cette maladie.

1.4.1. Méthode de diagnostic

Le diagnostic est simple chez la majorité de patients présentant les symptômes classiques du diabète de type 2. Il peut toutefois s'avérer difficile chez les sujets asymptomatiques et ceux ayant juste une hyperglycémie modérée. Dans ces circonstances, on a besoin de deux résultats anormaux à deux occasions différentes pour poser le diagnostic (IDF, 2009). Le diagnostic du diabète de type 2 doit être confirmé biochimiquement avant la mise en route de tout traitement.

La présence de symptômes d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, polyphagie, fatigue, amaigrissement etc.) avec une glycémie veineuse plasmatique postprandiale de 11,1 mmol/L ou 2g/L ou une glycémie veineuse plasmatique à jeun de 7,0 mmol/L ou 1,26g/L, confirme le diagnostic du diabète de type 2 (Tableau 2) (Levitt *et al.*, 2005).

Tableau II : Valeurs pour le diagnostic des catégories d'hyperglycémie, mesurée en mmol/L (ou en mg/dl)

	Plasma du sang veineux en mmol/L (ou mg/dl)	**Sang veineux en mmol/L (ou mg/dl)**	**Sang capillaire en mmol/L (ou mg/dl)**
DIABETE			
à jeun	**≥ 7** (≥ 126)	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 6,1 (≥ 110)
2 h après la prise orale de 75g de glucose (HGPO)	**≥** 11,1 (≥ 200)	≥ 10,0 (≥ 180.0)	≥ 11,1 (≥ 200)
INTOLERANCE AU GLUCOSE			
à jeun	< 7 (<126)	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)
2h après une charge de 75g de glucose	≥ 7,8 et < 11,1 (≥ 140 et < 200)	≥ 6,7 et < 10,0 (≥ 120 et< 180.0)	≥ 7,8 et < 11,1 (≥ 140 et < 200)
HYPERGLYCEMIE MODEREE A JEUN			
à jeun	≥ 6,1 et < 7,0 (≥ 110 et < 126)	≥ 5,6 et < 6,1 (≥ 100 et < 110)	≥ 5,6 et < 6,1 (≥ 100 et < 110)
DIABETE GESTATIONNEL			
à jeun	≥ 7 (≥ 126)		
2h après une charge de 75g de glucose	≥ 7,8 (≥ 140)		

Source OMS 1999 (Levitt *et al.*, 2005)

Le diabète de type 2 a une évolution sournoise. Beaucoup de personnes atteintes du diabète de type 2 ne manifestent aucun symptôme et leur maladie n'est diagnostiquée qu'au bout de plusieurs années, le plus souvent à l'occasion d'une complication (Levitt *et al.*, 2005).

Dans la pathogénèse des complications du diabète de type 2, des facteurs autres que l'hyperglycémie chronique sont impliqués et doivent être identifiés (Gulcelik *et al.,* 2009).
En outre, le bilan glycémique est un meilleur moyen de contrôle de l'équilibre métabolique du sujet diabétique plutôt qu'un paramètre de surveillance de l'état diabétique (Janssens, 2006 ; Tietz, 2006 ; King, 2008). Des explorations complémentaires visant entre autres le dosage des marqueurs biologiques prédictifs de complications éventuelles sont indispensables (Makart *et al.*, 2006 ; King, 2008).
Junquero *et al.* (2005), confirment le rôle crucial du dépistage des marqueurs biologiques en vue de lutter contre le développement des complications liées particulièrement au diabète de type 2. Les mêmes auteurs précisent, par exemple, qu'une concentration plasmatique de protéine C-réactive (CRP) supérieure à 3 mg/l fait progresser de 2 à 4 fois le risque d'accidents vasculaires des femmes atteintes du diabète (Sattar *et al.,* 2003). Une meilleure prise en charge du diabète doit donc nécessairement intégrer les facteurs complémentaires pertinents tels que les marqueurs pro-inflammatoires, prédictifs de complications de cette pathologie (Sattar *et al.,* 2003 ; Junquero *et al.,* 2005).

1.4.2. Complications du diabète de type 2

En l'absence d'une sécrétion et d'une action adéquate de l'insuline, le sucre reste dans le sang, provoquant une hyperglycémie chronique (taux élevé de glucose dans le sang). Celle-ci peut entraîner des complications à court et à long terme et, nombre d'entre elles peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées. Toutes ces complications sont susceptibles de réduire la qualité de vie des personnes atteintes de diabète et de leurs familles (Hall *et al.,* 2011).
En Afrique subsaharienne où les patients diabétiques ont des difficultés énormes de dépistage précoce et/ou d'accéder au traitement, le diabète de type 2 s'accompagne d'une forte prévalence de complications et d'une incidence trop élevée de mortalité (Hall *et al.,* 2011).

Les complications les plus fréquentes du diabète de type 2 à court terme sont (Hall *et al.,* 2011):

- Acidocétose : lorsque les taux d'insuline sont trop faibles durant une longue période, l'organisme commence à puiser dans ses réserves de graisse pour s'alimenter en énergie. L'organisme libère alors des corps cétoniques dans le sang. L'acidocétose peut entraîner

une confusion, des nausées, une soif excessive, une fatigue ou un essoufflement. Elle peut évoluer vers le coma et la mort.

• Hypoglycémie : L'hypoglycémie est une urgence médicale et doit être traitée rapidement pour éviter les complications graves.

La *symptomatologie classique d'hypoglycémie* est connue mais éminemment variable:

• symptômes adrénergiques*:* faim, angoisse, sueur, tremblement, tachycardie,...

• symptomatologie de neuroglucopénie*:* troubles neurologiques focaux sensitifs et/ou moteurs, trouble de la conscience,...

Le *seuil de perception* de l'hypoglycémie est également variable et dépend de facteurs métaboliques (équilibre moyen du diabète, instabilité glycémique) et des complications associées (neuropathie autonome).

Les causes fréquentes de l'hypoglycémie sont, entre autres, une pratique d'exercices physiques plus accentuée que d'habitude, une prise de repas différée (repas sauté ou omission d'un casse-croûte), une consommation d'une quantité importante d'alcool, toutes ces situations associées à une erreur dans les doses d'antidiabétiques tels que les sulfonylurées

• Infections récurrentes : lorsque la glycémie est élevée, les systèmes de défense ne fonctionnent pas correctement et il ya des infections à répétitions.

Les complications à long terme les plus courantes ont été décrites par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2011) et sont les suivantes:

• Les maladies cardiovasculaires (MCV**) :** Ce sont les maladies du système circulatoire ou celles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles peuvent engendrer des complications mortelles telles qu'une maladie coronarienne (débouchant sur une crise cardiaque) et un accident vasculaire cérébral (une cause courante d'invalidité et de mortalité chez les personnes atteintes de diabète).

Une personne souffrant du diabète de type 2 est 2 à 5 fois plus susceptible de développer une maladie cardiovasculaire qu'une personne non-diabétique (OMS, 2011).

• La neuropathie diabétique (atteinte des nerfs) : Ce sont des lésions aux fibres nerveuses causées par le diabète. La neuropathie affecte principalement les jambes et les pieds. Elle

se manifeste généralement par un ulcère au pied. L'infection de ces blessures peut aboutir à l'amputation du pied ou du membre inférieur. On estime que 70 % des amputations des membres inférieurs sont dues au diabète (OMS, 2011).

- La néphropathie diabétique (atteinte rénale) : Elle résulte des lésions rénales d'origine diabétique aux processus physiopathologiques complexes. Il a été établi que les modifications hémodynamiques glomérulaires, notamment l'hyperfiltration par dilatation artériolaire et l'hyperperfusion, ainsi que les modifications structurelles jouent le rôle le plus important dans le développement de la néphropathie diabétique (Wolf, 2005). En effet, d'une part, l'hyperglycémie stimule la synthèse de l'angiotensine II qui exerce des effets hémodynamiques, trophiques, inflammatoires, sur les cellules rénales (Wolf *et al.*, 2003). Les produits terminaux de glycation avancée (AGE) issus de la réaction non enzymatique du glucose avec les groupements aminés lors de l'hyperglycémie chronique (Heidland *et al.*, 2001) ainsi que les cytokines et les facteurs de croissance (Flyvbjerg, 2000 ; Chiarelli *et al.*, 2000 ; Wolf, 2003) contribuent à l'altération de la fonction rénale**.** En outre, l'hypertension et l'athérosclérose souvent associées au diabète de type 2 peuvent également entraîner des lésions rénales débouchant à des formes diverses de néphropathies (Wolf, 2005). D'autre part, l'hypertrophie tubulaire induite par le diabète pourrait jouer un grand rôle dans le développement de la néphropathie diabétique (Thompson *et al.*, 2004).

  La néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale dans les pays développés et représente environ 35 à 40 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale chaque année (Wolf, 2005 ; OMS, 2011).

  Le traitement mal contrôlé de l'insuffisance rénale par des produits diurétiques ou salidiurétiques tels que les médicaments de la famille des thiazidiques (hydrochlorothiazide, chloralodone, xipamide, dudapamide, ciclétamine), peut aggraver la maladie diabétique et l'insuffisance rénale associée au diabète (Wolf, 2005). En effet, ces produits favorisent l'hyperglycémie et entraînent une dyslipidémie par augmentation du cholestérol total, du LDL, des VLVL ainsi que des triglycérides (Wolf, 2005). En outre, l'action salidiurétique de ces produits s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire et d'une baisse de filtration glomérulaire pouvant ainsi aggraver une insuffisance rénale pré existante (Wolf, 2005).

- La rétinopathie diabétique (atteinte ophtalmologique) : Elle est due aux lésions des vaisseaux sanguins qui irriguent la rétine de l'œil, pouvant entraîner des pertes de vue. Des observations répétées, d'une étude à l'autre, conduisent à penser que, après un diabète de 15 ans, environ 2 % des malades perdent la vue et environ 10 % sont affectés d'un grand handicap visuel. La baisse de l'acuité visuelle attribuable à certains types de glaucome et de cataracte serait plus fréquente chez les diabétiques. Le taux de cécité est 25 fois plus élevé pour les personnes souffrant du diabète que pour le reste de la population (OMS, 2011).

Les complications du diabète de type 2 visant les petits et gros vaisseaux (micro et macro angiopathies) des organes cibles s'accompagnent d'une inflammation chronique qui, par voie de réaction réciproque aggrave ces complications (Guest *et al.,* 2008).
Selon l'étude de Donath *et al.,* (2010), la modulation des médiateurs inflammatoires apparaît comme une approche thérapeutique prometteuse du diabète de type 2. Lee *et al.,* (2005) ajoutent qu'une meilleure compréhension du rôle du tissu adipeux dans les phénomènes inflammatoires peut suggérer des stratégies de traitement qui empêchent ou réduisent la morbidité et la mortalité liées à l'obésité et au diabète de type 2.

1.4.3. Complications inflammatoires du diabète de type 2

De nombreuses études cliniques ont mis en évidence une corrélation entre le diabète de type 2 et l'augmentation des médiateurs de l'inflammation (Pickup, 2004 ; Sathyapalan *et al.*, 2011). De plus, selon l'étude de Lacolley (2007), l'état inflammatoire est le dénominateur commun de l'obésité et du diabète de type 2. Cette observation est fondée sur le fait que l'insulino-résistance, facteur majeur de ces pathologies, est liée à l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires chez les sujets obèses et diabétiques (Khan, 2006). Au cours du diabète de type 2, les molécules pro-inflammatoires vont agir sur les cellules cibles de l'insuline promouvant ainsi l'insulino-résistance (Lacolley, 2007).

1.4.3.1. Mécanismes de l'inflammation

1.4.3.1.1 Définition de l'inflammation

La réaction inflammatoire est l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une modification de l'organisme, en général une agression, endogène ou exogène, nécessaires au maintien de son intégrité et de sa survie (Miossec, 2003).

La réponse inflammatoire qui constitue l'élément essentiel de la dynamique de l'immunité innée est complémentaire de la réponse immunitaire, base de l'immunité acquise (Rousselet *et al.,* 2005). La réaction inflammatoire, présente très tôt, joue un rôle potentialisateur majeur dans les premières étapes de la réponse immunitaire (Miosssec, 2003 ; Rousselet *et al.,* 2005).

1.4.3.1.2 Physiopathologie de l'inflammation

Les phénomènes inflammatoires peuvent jouer un double rôle en physiopathologie. Selon Miossec (2003), la réaction inflammatoire agit d'abord comme un moyen d'alerte des centres de surveillance mais aussi comme un moyen de lutte contre l'agression.

D'après Rousselet *et al.* (2005), l'inflammation est un processus habituellement bénéfique du fait qu'elle permet d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires.

Cependant, l'inflammation peut être, parfois, néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies de régulation du processus inflammatoire et par anomalies quantitatives ou qualitatives des cellules intervenant dans l'inflammation (Rousselet *et al.,* 2005).

La réaction inflammatoire est un processus dynamique qui implique la mise en œuvre de différentes fonctions dans un ordre très précis (Rousselet *et al.,* 2005).

Ces auteurs en décrivent les étapes successives suivantes :

a) La réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par la rougeur, la chaleur, la tuméfaction et la douleur. Elle comporte trois phénomènes : la congestion active, la formation d'un œdème inflammatoire et la diapédèse leucocytaire.

La congestion active consiste en une modification du calibre vasculaire qui, après une brève vasoconstriction se manifeste par une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Les petits vaisseaux sont dilatés et bordés d'un endothélium turgescent et la congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) ainsi que l'action de médiateurs chimiques.

Un passage du liquide appelé « exsudat » dans le tissu conjonctif interstitiel entraîne un gonflement tissulaire ou un œdème inflammatoire.

Il se produit enfin le phénomène de la diapédèse leucocytaire c'est-à-dire qu'une migration en dehors de la microcirculation de polynucléaires, en premier lieu, et de monocytes et lymphocytes, en second lieu, s'opère vers le foyer lésionnel.

b) La réaction cellulaire

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire. Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) et du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages). Le granulome assure la détersion par les phagocytes (polynucléaires et macrophages), le développement de la réaction immunitaire B et/ou T, et la sécrétion de multiples facteurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire et la modification de la matrice conjonctive.

c) La détersion

Contemporaine de la réaction cellulaire (Regnault, 1992), la détersion consiste en un nettoyage du foyer lésionnel par l'élimination des tissus nécrosés issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même, des agents pathogènes et du liquide de l'exsudat (Rousselet *et al,*. 2005). La détersion peut être interne quand il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes par la phagocytose. Elle peut également être externe, spontanée d'une part, par liquéfaction du matériel nécrosé et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit (bronchique, urinaire ou intestinal), ou chirurgicale d'autre part, par parage lorsque les lésions sont trop étendues et souillées.

Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë peut évoluer en une inflammation chronique (Rousselet *et al,*. 2005).

d) La réparation et la cicatrisation

La réparation tissulaire peut aboutir à une restitution intégrale du tissu lésé. Mais elle peut également aboutir à une cicatrice si le tissu lésé ne peut plus régénérer.

1.4.3.1.3 Types d'inflammations

Selon la durée et le caractère d'installation d'une inflammation, deux grands types d'inflammations se distinguent : inflammations aiguës et inflammations chroniques (Rousselet *et al.,* 2005).

a) Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est une réponse immédiate à un agent agresseur. Elle est de courte durée, d'installation souvent brutale et peut guérir spontanément ou avec un traitement, mais elle peut également laisser des séquelles si la destruction a été trop importante (Regnault, 1992, Rousselet *et al.,* 2005).

b) Inflammation chronique

Il s'agit d'une forme de l'inflammation sans aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années (Rousselet *et al.,* 2005). Selon ces auteurs, on peut distinguer deux types de circonstances de survenue de l'inflammation chronique :

► Lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus suite à une détersion incomplète ou quand l'inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées, l'inflammation aiguë évolue en inflammation chronique**.**

► L'inflammation peut parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue du fait qu'elle a été brève ou asymptomatique.

1.4.3.1.4 Les médiateurs de l'inflammation

La réaction inflammatoire fait intervenir des cellules et de nombreux médiateurs chimiques qui sont pro- ou anti-inflammatoires pouvant entretenir ou modifier la réponse inflammatoire (Rousselet *et al,* 2005).

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation (Rousselet *et al,*. 2005). Les médiateurs d'origine plasmatique sont sous la forme de précurseurs qui doivent être activés pour acquérir leurs propriétés alors que les médiateurs d'origine cellulaire sont soit préformés dans les granules intracellulaires ou soit synthétisés en réponse à un stimulus.

► Les médiateurs préformés, rapidement disponibles, sont libérés par exocytose des granules des leucocytes et sont impliqués dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire (Rousselet *et al,*. 2005). Il s'agit :

- des amines vaso-actives qui exercent des effets vasomoteurs (histamine des mastocytes, sérotonine des plaquettes) et chimiotactiques (histamine) ;
- des protéases qui participent dans la cascade protéolytique ;
- des granules de polynucléaires qui exercent des effets cytotoxiques et activateurs de l'inflammation.

► Parmi les médiateurs néoformés ou synthétisés, il ya les chimiokines (ou chémokines) et les cytokines (Rousselet *et al,*. 2005).

Les chimiokines sont des cytokines à effet chimiotactique. Produites au site de l'inflammation, essentiellement par les macrophages mais également par les cellules endothéliales, ces substances permettent aux leucocytes de passer du torrent circulatoire vers les tissus, puis les guident vers le lieu de l'inflammation.

Elles sont impliquées également dans de nombreuses fonctions entre autres, la prolifération et l'activation cellulaire du système immunitaire (Banzet, 2007).

Les cytokines sont nombreuses et ne sont citées ici que les principales qui interviennent dans la réaction inflammatoire (Rousselet *et al.,* 2005).

Nous avons, entre autres :

► Les cytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les lymphocytes activés qui sont entre autres **:**

- *Interféron gamma* qui active macrophages et cellules NK, inhibe la réplication des virus
- *Lymphotoxines* (dont le TNF-alpha responsable de lyse cellulaire)
- *Interleukine 2 et 4* (IL-2, IL-4) stimulant la prolifération, l'activation et la différenciation lymphocytaire.

► Et les cytokines synthétisées principalement (non exclusivement) par les macrophages activés qui sont notamment :

- *Interleukine 6* (IL-6) **:** elle stimule la synthèse hépatique de protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Elle stimule également la prolifération et la différenciation des lymphocytes B.
- *Interleukine 8* (IL-8), aussi produite par des cellules endothéliales, est un puissant agent chimiotactique des neutrophiles et stimule leur dégranulation.
- *Interleukine 1* (IL-1) et TNFα (*tumor necrosis factor alpha*) **:** ils jouent un rôle important dans l'inflammation par leurs effets systémiques, leurs effets sur l'endothélium, les fibroblastes et sur les leucocytes. TNF alpha est également produit par des lymphocytes T activés alors qu'IL1 est produite par de nombreuses autres cellules. Ces cytokines ont des actions similaires. Leur sécrétion est stimulée par des produits bactériens et des toxines, des complexes immuns, des agressions physiques et d'autres cytokines.

1.4.3.2. Implication de l'inflammation dans les complications du diabète de type 2

Il est possible que l'inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène telle que l'inflammation du tissu adipeux (Poitou *et al.,* 2005). Des données récentes ont montré que le tissu adipeux exprime plusieurs facteurs pro-et anti-inflammatoires et contribue très probablement à l'augmentation de ces molécules inflammatoires circulantes lors de l'obésité et du diabète de type 2 (Poitou *et al.,* 2005). Les travaux de Donath *et al.* (2011) sur les stratégies immuno-modulatrices dans le traitement du diabète de type 2 en vue de la réduction de la prévalence et de la sévérité de ses complications, ont confirmé l'association du développement de cette maladie avec les processus inflammatoires.

En effet, il a été établi que le tissu adipeux est capable de produire des cytokines inflammatoires (TNFα, transforming growth factor β, interféron γ, interleukines (IL) : IL-1, IL-6, IL-10 et IL-8) et des cytokines chémo-attractante ou chémokines (monocyte chemotatic protein-1 ou MCP-1, et macrophage inflammatory protein 1α) (Bastard *et al.*, 2002). Ces cytokines, produites directement par les adipocytes ou par les macrophages infiltrant le tissu adipeux, induisent un état inflammatoire chronique qui pourrait jouer un rôle central à la fois dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulino-résistance, liées au diabète de type 2 (Fève *et al*., 2007). Au cours du diabète de type 2, l'activation des monocytes et l'inflammation qui en résulte constituent des facteurs importants de l'augmentation de la résistance à l'insuline et contribuent également à la perte de la fonction de la sécrétion insulinique des cellules β pancréatiques (King, 2008).

L'hypothèse de l'implication de l'inflammation dans le développement du diabète de type 2 a été confirmée par l'étude de Nikolajczyk *et al.* (2011). Ces auteurs ont prouvé qu'au cours du diabète de type 2 et autres pathologies associées, il y a une production des cytokines responsables du désordre métabolique.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs observations approuvent le rôle potentiellement délétère de l'infiltration macrophagique au sein du tissu adipeux dans la genèse de l'obésité et du diabète de type 2 (Charrière *et al.,* 2003). L'infiltration macrophagique est fortement associée à des perturbations métaboliques conduisant à l'insulino-résistance (Lafontan, 2010).

1.4.3.2.1. Mécanismes de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux

Le tissu adipeux des sujets obèses est la cible d'une infiltration macrophagique importante, et cette infiltration est proportionnelle à l'indice de masse corporelle et à l'hypertrophie adipocytaire (Poitou *et al.,* 2005).

Les facteurs induisant l'infiltration et l'activation macrophagique au sein du tissu adipeux sont multiples. Des cytokines chémo-attractantes comme MCP-1, colony stimulating factor 3 (CSF-3) et autres cytokines spécialisées pourraient avoir un grand rôle dans le recrutement de macrophages au sein du tissu adipeux (Bastard *et al.,* 2002).

Selon Das, (2002), les macrophages jouent un rôle double dans le tissu adipeux.

D'une part, l'accumulation macrophagique est nécessaire pour la formation de nouveaux vaisseaux, notamment au site de l'inflammation et des zones ischémiques (Ford, 2003). Ils

pourraient en plus contribuer au contrôle local et à la limitation du développement de la masse grasse (Das, 2002).

D'autre part et de façon simultanée, les macrophages entraînent un effet systémique délétère par l'intermédiaire d'une augmentation de la production et de la sécrétion des chémokines et cytokines inflammatoires facilitant la genèse et le développement des complications de l'obésité (Das, 2002 ; Charrière *et al.,* 2003).

1.4.3.2.2. Inflammation du tissu adipeux et l'insulino-résistance

Des études récentes suggèrent que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique qui pourrait jouer un rôle dans la résistance à l'insuline (Bastard *et al.,* 2006). Longtemps considéré comme un tissu de réserve énergétique, le tissu adipeux est désormais pris pour un organe endocrine qui joue un rôle important dans la physiopathologie de l'inflammation (Poitou *et al.,* 2005).

La contribution du tissu adipeux surtout viscéral à cet état inflammatoire chronique, via la production d'adipokines (augmentation d'IL-6 et de TNF-α et diminution d'adiponectine), semble être importante (Fried *et al.,* 1998 ; Fagherazzi-Pagel, 2002 ; Goldstein, 2002 ; Arner, 2003 ; Poitou *et al.,* 2005).

Le TNF-α et l'IL-6 produits et sécrétés par le tissu adipeux sont souvent à l'origine de l'insulino-résistance liée à l'obésité, et leurs taux élevés, particulièrement le taux plasmatique de l'IL-6, sont corrélés aux taux circulants des acides gras non estérifiés (AGNE) (Kern *et al.,* 2001). Le tissu adipeux viscéral est le siège d'une importante activité lipolytique caractérisée par une forte production des AGNE qui sont massivement largués dans le flux sanguin hépatique favorisant, en plus du développement d'une stéatose, la libération des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (Lafontan, 2010). En revanche, l'état inflammatoire chronique s'accompagne d'une diminution de la production de l'adiponectine reconnue pour ses effets insulino-sensibilisateurs (Yamauchi *et al.,* 2001 ; Berg *et al.,* 2001) et anti-inflammatoires via la réduction de l'activité phagocytaire des macrophages et de leur production de cytokines pro-inflammatoires (Lafontan, 2010).

Cet état inflammatoire chronique associée à l'insulino-résistance joue donc un rôle central dans le développement de différentes complications liées à l'obésité et au diabète de type 2 (Poitou *et al.,* 2005 ; Bastard *et al.,* 2006 ; Fève *et al.,* 2007 ; Chakrabarti *et al.,* 2008 ; Nikolajczyk *et al.*, 2011).

En effet, au cours de certaines études cliniques, l'utilisation des approches anti-inflammatoires visant les cytokines pro-inflammatoires afin de réguler les paramètres glycémiques, a confirmé le rôle de l'inflammation dans le développement des complications du diabète de type 2 (Sathyapalan *et al.*, 2011 ; Donath *et al.*, 2011).
L'inflammation est exprimée par la présence dans le plasma de cytokines pro- et anti-inflammatoires telles que le TNFα, l'IL-1, la protéine C-réactive (CRP), l'IL-6, l'IL-8, etc. (Fonseca *et al.*, 2004 ; King, 2008).
Selon l'étude de Guest *et al.* (2008), la balance entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires, chez les diabétiques de type 2, est décalée du côté des cytokines pro-inflammatoires, ce qui potentiellement entraîne ou aggrave les complications retrouvées dans le diabète de type 2.

L'implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète de type 2 et de ses complications se fait par des mécanismes moléculaires reliant les processus inflammatoires à la survenue de la résistance à l'insuline ou à la modification de l'insulino-sensibilité dans les différents dépôts de tissu adipeux (Fève *et al.*, 2007)**.**

► Action des cytokines dans l'insulino-résistance

Les cytokines, sécrétées principalement par les macrophages et le tissu adipeux (Rouveix, 1997 ; Haddad *et al.*, 2002 ; Nikolajczyk *et al.*, 2011), exercent essentiellement une action locale dans le tissu adipeux (Hotamisligil *et al.*, 1995). Mais également et de façon systémique, leurs taux plasmatiques élevés affectent la sensibilité à l'insuline dans les autres parties de l'organisme (Hotamisligil *et al.*, 1995 ; Pickup *et al.*, 2000 ; de Luca *et al.*, 2008).
Le mode d'action des cytokines est soit autocrine (action des cellules sécrétrices sur elles-mêmes), soit paracrine (action sur les cellules proches) ou soit endocrine (action à distance par sécrétion dans le sang) (Figure 7).

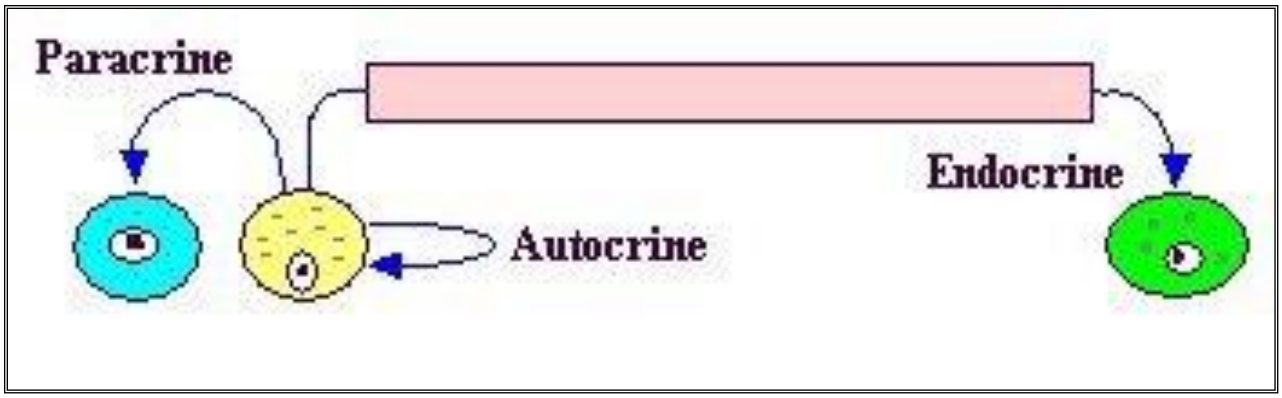


Figure 7 : *Mode d'action des cytokines* (Bertin, 2012).

L'augmentation des cytokines circulantes s'accompagne de la lipolyse et de la sécrétion des triglycérides–VLDL (Nonogaki *et al.*, 1995 ; Chakrabarti *et al.*, 2009), un phénomène qui contribue au développement de l'insulino-résistance musculaire et hépatique (Lacquemant *et al.*, 2003).

Les mécanismes moléculaires par lesquels les acides gras libres (AGL) et les cytokines causent une insulino-résistance dans les myocytes et les hépatocytes sont divers, mais la plupart incluent la réduction à divers niveaux de la cascade signalant l'insuline (Griffin *et al.*, 1999 ; Shulman, 2000 ; Senn *et al.*, 2002 ; Lacquemant *et al.*, 2003).

En effet, les AGL circulants qui entrent dans les cellules musculaires et hépatiques sont convertis en triglycérides (TG) et en céramides qui ont une action inhibitrice sur les récepteurs de l'insuline (Lacquemant *et al.*, 2003).

Quant aux cytokines, il existe, de façon particulière, des interactions entre les voies de signalisation des cytokines et celles de l'insuline qui conduisent, en général, à une diminution de signalisation de l'insuline en présence des cytokines (Fève *et al.*, 2006).

Selon Bastard *et al.*, (1995), les cytokines inflammatoires altèrent la signalisation insulinique par une phosphorylation inactivatrice des résidus sérine/thréonine des récepteurs de l'insuline IRS (*insulin receptor substrate*).

► Les cytokines majeures impliquées dans l'insulino-résistance

Spécifiquement, le TNF-α, l'IL-6 et l'IL-1 sont les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le développement de l'insulino-résistance, du diabète et de ses complications (Ihle *et al.*, 1995 ; Pickup, 2004 ; Tuttle *et al.*, 2004) (Figure 8).

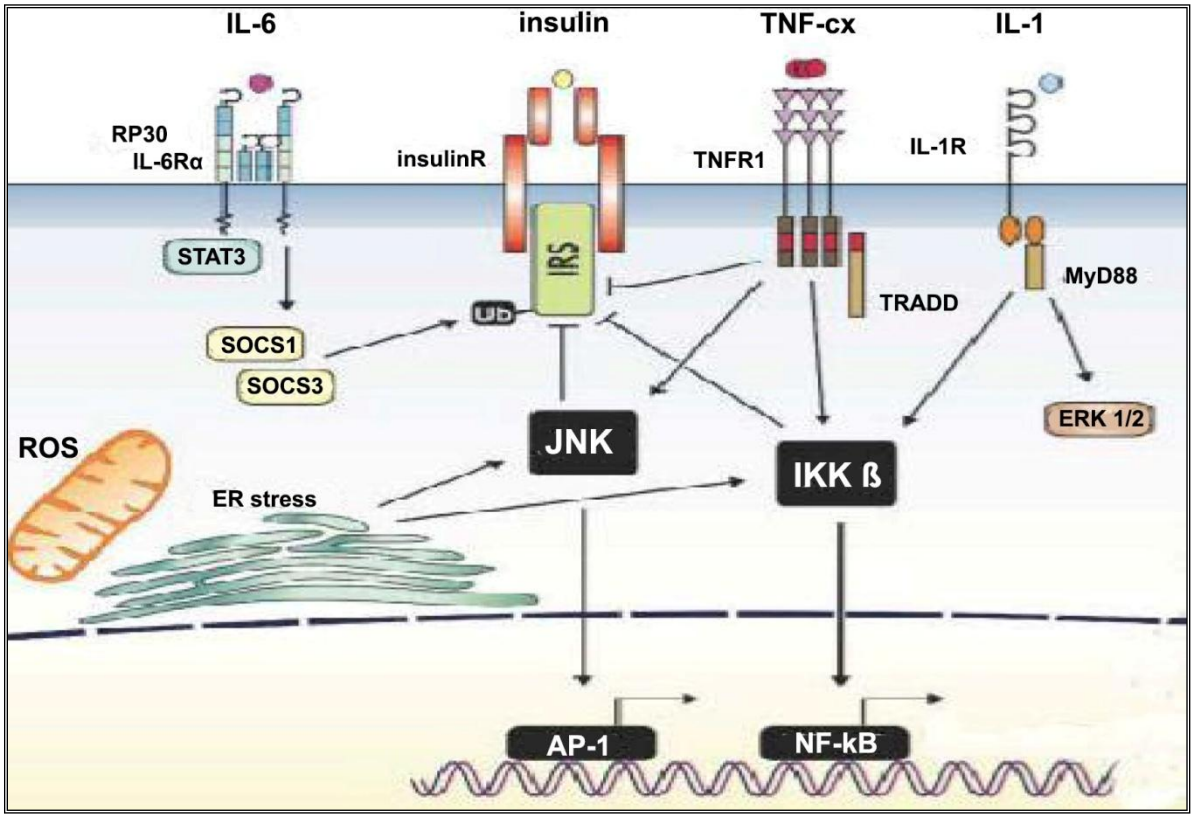


Figure 8 : *Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline* (Tilg *et al.*, 2008).

En effet, l'activation du récepteur du TNF-α entraîne la stimulation de plusieurs voies de signalisation insulinique comme celle de NFkB via IKKβ (*I- kappa kinase beta*), ou encore celles des MAPK (*mitogenic activated potein kinases)*, JNK (*Jun N terminal kinase*) et ERK (*extracellular signal-regulated kinase*).

L'activation de ces kinases en réponse au facteur de la nécrose tumorale alpha (TNF-α) stimule celle de la phosphorylation des résidus sérine d'IRS1 (Fève *et al.*, 2007) qui attenue la capacité de ce récepteur à transmettre les événements cellulaires médiés par l'insuline (Hotamisligil *et al.*, 1995 ; Uysal *et al.*, 1997 ; Nakatani *et al.*, 2004).

Il a été, également, mis en évidence qu'un taux élevé de l'IL-6 inhibe la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes en diminuant la phosphorylation des tyrosines d'IRS1 et l'association d'IRS1 à la sous unité p85 de la PI3-kinase (phosphatidylinositol-3-kinase), entraînant ainsi la diminution de la sensibilité à l'insuline (Mohamed-Ali *et al.,* 2001 ; Path *et al.,* 2001 ; Vincent *et al.,* 2004). Cet effet négatif de l'IL-6 sur la voie de signalisation du récepteur à l'insuline serait fait par l'intermédiaire de l'activation de SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling-3*) (Yu *et al.,* 2002 ; Senn *et al.,* 2003).

Selon l'étude de Jager *et al.,* (2007), l'IL-6 agit en synergie avec les autres cytokines pro-inflammatoires, particulièrement le TNF-α et l'IL-1-β, pour altérer le métabolisme des adipocytes, entraînant ainsi une insulino-résistance, facteur de développement du diabète de typa 2 et de ses complications**.**

1.4.3.2.3. Cytokines et insulino-sécrétion

Le déficit de la sécrétion d'insuline serait étroitement lié aux phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité (Khiari, 2008). L'altération du métabolisme glucidique et lipidique s'accompagne notamment d'une augmentation des taux circulants des produits de la glycation (AGEs) et de la dégradation des AGL (acyl-CoA et céramide) qui sont à l'origine respectivement des dépôts de substance amyloïdes dans les îlots et de l'apoptose des cellules β (Khiari, 2008). Des études récentes ont découvert un processus inflammatoire dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2 (Maedler *et al.,* 2006). Selon ces auteurs, ce processus est caractérisé par la présence de cytokines, des cellules immunitaires, des dépôts amyloïdes, l'apoptose des cellules β et la fibrose.

L'inflammation des îlots ou insulite est due à une activation pathologique du système immunitaire inné par le stress métabolique, et contribue à la diminution de la masse β-cellulaire et la sécrétion d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 (Donath et *al*., 2010).

Une exposition prolongée ou répétée à l'hyperglycémie serait à l'origine de la production de l'IL-1β par les cellules β des îlots (Maedler *et al.,* 2006 ; Ktorza, 2007).

Cette interleukine-1β induit une libération accrue de chimiokines, ce qui conduit au recrutement des macrophages (M-Schnetzler *et al*., 2008). Ceux-ci produisent ensuite une grande quantité d'IL-1β et d'autres facteurs cytotoxiques qui peuvent être responsables de la diminution et de l'altération des fonctions β-cellulaires (Weksler-*Zange*n *et al*., 2008*).*

Les cellules β pancréatiques ne parviennent plus à s'adapter à la demande accrue de l'insuline provoquée par la résistance à l'insuline accompagnant le diabète de type 2 (Ktorza A., 2007).

En définitive, il a été prouvé que le bilan glycémique basé sur le dosage de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée ne constitue qu'un moyen de contrôle de l'équilibre métabolique du sujet diabétique mais ne prédit pas le développement des complications de cette maladie.
Il s'avère alors indispensable de faire des explorations complémentaires et des dosages de marqueurs prédictifs de ces complications (King, 2008).
Or, les cytokines sont les bio marqueurs les plus impliqués dans les complications associées au diabète de type 2 (Alexandraki *et al.*, 2006 ; Guest *et al.*, 2008), et la principale molécule de ces cytokines est l'IL-6 (King, 2008).

C'est sur la base de toutes ces observations que la troisième phase de notre travail de thèse s'est fixée comme premier objectif « la recherche de la présence de complications inflammatoires par le dosage de l'interleukine-6 (IL-6) chez les sujets diabétiques de type 2 de Bujumbura. ».

1.5. PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une maladie chronique évoluant silencieusement et dont le diagnostic est souvent porté au stade de graves complications.
Une prise en charge correcte et efficace de cette maladie doit impliquer un suivi approfondi permettant de prévenir les facteurs liés à son développement afin de réduire le risque de complications, et d'instaurer un traitement précoce des complications déjà diagnostiquées. Or, il est reconnu, particulièrement dans les pays en développement dont ceux de l'Afrique subsaharienne, que l'organisation des systèmes de santé n'est pas performante du fait que les stratégies de prévention et de traitement sont mises en place sans réelle politique d'ensemble (Levitt *et al.*, 2005).
Selon la Fédération Internationale de Diabète (IDF, 2011), la prise en charge du diabète de type 2 doit se faire à la fois en dehors et en présence des complications de la maladie diabétique.

La prise en charge du diabète de type 2 en dehors des complications consiste à faire un bilan clinique, biologique et des examens complémentaires afin de:

- Identifier les facteurs de risque associés au diabète (facteurs modifiables et non modifiables) et rechercher une atteinte des organes cibles (cœur, vaisseaux, reins, œil, pied, système nerveux).
- Instaurer une stratégie thérapeutique adéquate.
- Faire un suivi par vérification : - du bilan glycémique
  - de la tolérance du traitement
  - de l'observance du traitement
  - de l'apparition de complications ou d'un facteur de risque nouveau.

Ce suivi doit se faire également par des examens complémentaires (bilans cardiologique, ophtalmologique, neurologique, rénal).

La prise en charge des complications s'occupe du traitement des affections apparentes liées au diabète. Il s'agit entre autres :

- Des complications cardiaques telles que l'ischémie myocardique ou l'infarctus du myocarde;
- Des complications rénales telles que l'insuffisance rénale terminale ;
- Des complications oculaires telles la rétinopathie diabétique ou la cataracte diabétique ;
- Des complications du pied diabétique telles que la gangrène ou l'ulcération du pied

De façon plus schématique, la prise en charge adéquate du diabète de type 2 et des affections liées doit être basée sur un diagnostic précoce avant l'instauration de tout autre traitement, et selon Levitt *et al.* (2005), ce traitement doit être prioritairement non pharmacologique (Figure 9).

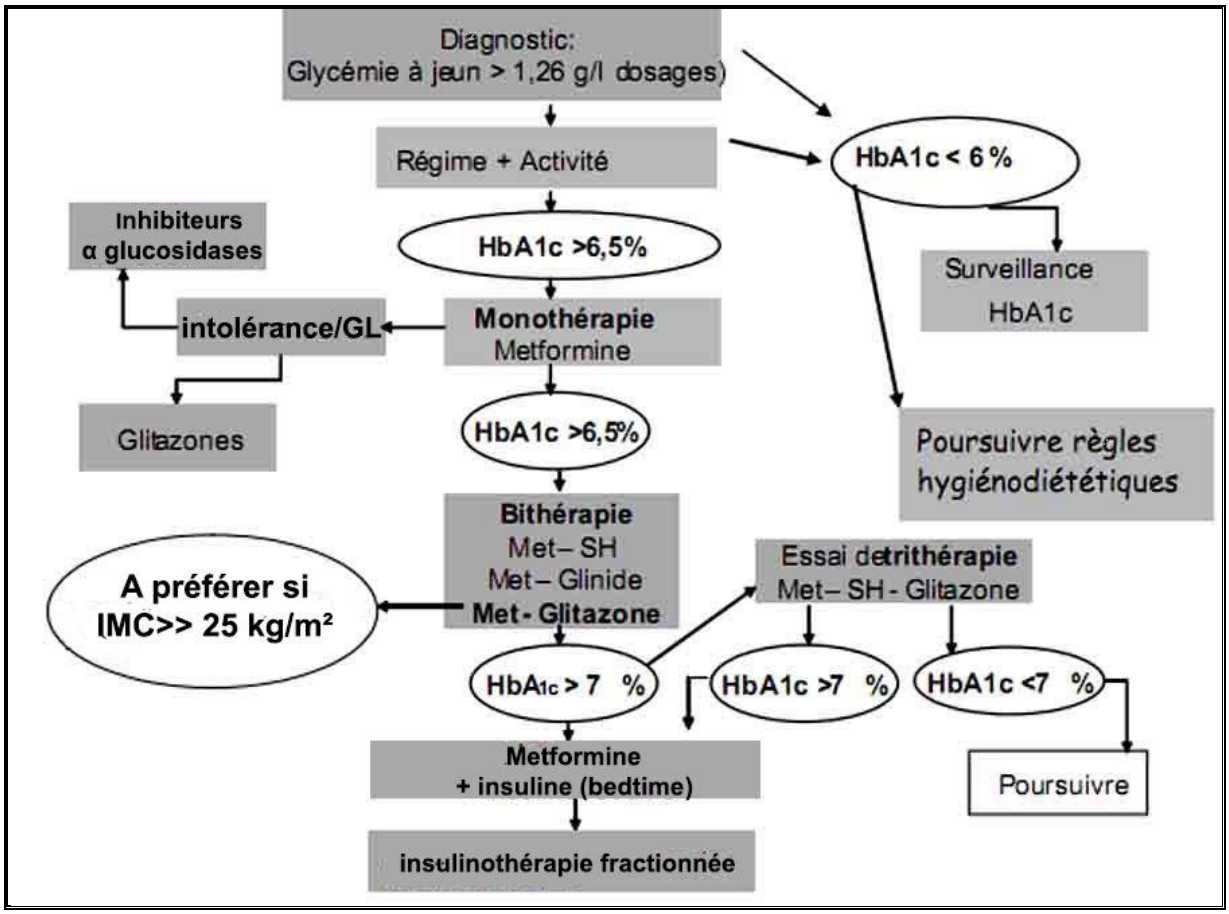


Figure 9 : *Conduite à tenir thérapeutique du diabète de type 2* (Bliclé, 1999)

En effet, si la physiopathologie du diabète de type 2 est complexe, son traitement ne l'est pas moins lorsqu'on veut qu'il soit efficace, moins coûteux et sans risque (Henquin, 2005).

L'observance du traitement antidiabétique, au long cours, demeure problématique en raison du coût prohibitif des antidiabétiques oraux (ADO) et/ou de l'insuline, de leur indisponibilité et de l'absence des subventions étatiques de plusieurs pays en voie de développement (Levitt *et al.*, 2005).

Selon ces auteurs et la Fédération Internationale de Diabète- Région Afrique-, la lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent une arme contre l'émergence de cette maladie surtout dans les pays aux ressources limitées, tels que ceux de l'Afrique subsaharienne.

Les changements de style de vie (pratique de l'exercice physique adapté au profil du patient et corrections des erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives) ont une place importante dans le traitement du diabète de type 2, mais ils ne sont pas les plus faciles à adopter (Buysschaert *et al.*, 2004).

Ces interventions sont valables et irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète, et elles doivent être associées à une évaluation régulière des paramètres nutritionnels et biométriques (Levitt *et al.*, 2005).

1.5.1. Traitement non pharmacologique

Il est d'abord recommandé dans la majorité des cas d'instaurer chez les sujets diabétiques une diététique et une activité physique adaptées avant l'association avec une médication hypoglycémiante.

1.5.1.1. Prise en charge diététique du diabète de type 2

La modification du régime alimentaire d'un diabétique de type 2 se fonde sur le principe de l'alimentation saine dans le contexte des influences sociales, culturelles et psychologiques des choix alimentaires (Levitt *et al.,* 2005). Elle doit être maintenue, autant que l'activité physique, tout au long du traitement antidiabétique.

Selon les mêmes auteurs, cette diététique doit respecter certains principes essentiels, à savoir **:**

- Le régime doit être personnifié, basé sur le mode d'alimentation traditionnel, et être également abordable.
- Trois repas au moins doivent être consommés par jour et le grignotage doit être évité.
- Les restrictions caloriques doivent être modérées et il faut assurer une alimentation équilibrée.
- On doit éviter le sucre raffiné dans les boissons et aliments.
- Les graisses animales, le sel et les aliments dits diabétiques doivent être évités.
- Les quantités d'aliments doivent être mesurées en volumes ou comptés comme le nombre de fruits, de tranches d'igname ou de pain.
- L'alcool doit être évité et les édulcorants ne sont pas indispensables, mais peuvent être utilisés sans crainte.

Pour aboutir à une perte de poids idéale, le régime alimentaire approprié doit être prescrit avec un plan d'exercices physiques.

1.5.1.2. Prise en charge du diabète de type 2 par l'activité physique

L'activité physique est l'une des pierres angulaires de la prise en charge du diabète de type 2, en association avec la diététique. L'activité physique régulière améliore le contrôle métabolique, augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la santé cardiovasculaire et aide à la perte du poids (Levitt *et al.*, 2005) .

Selon ces auteurs, les deux catégories d'exercices d'endurance (aérobic) et de résistance (anaérobiques lactiques) sont à prescrire aux diabétiques de type 2, avec une préférence beaucoup plus orientée sur la forme aérobic. Malgré les contraintes que peut susciter la prescription de l'exercice physique chez les patients de la majorité des pays en voie de développement dont ceux de l'Afrique, il est impératif de les encourager à intégrer l'activité physique dans leur vie quotidienne au regard de ses bienfaits dans la gestion de leur pathologie.

Cependant, de la même manière que pour la diététique, l'activité physique doit respecter certains principes et recommandations pour une meilleure prise en charge des sujets diabétiques (Levitt *et al.*, 2005) . Ces principes sont entre autres :

- Une évaluation minutieuse cardiovasculaire, rénale, ophtalmologique et de l'état des pieds (neurologique et artério-veineux) doit être entreprise avant de débuter un programme d'exercices physiques.
- La présence des complications chroniques peut déconseiller certaines formes d'exercices.
- Les programmes d'activité physique prescrits doivent être adaptés à l'âge du patient, à son statut socio-économique, à sa condition physique, à son mode de vie et au niveau de contrôle glycémique.
- Autant l'exercice améliore généralement le contrôle métabolique, autant il peut aussi précipiter les complications aiguës comme l'hypo et l'hyperglycémie.
- L'activité physique doit être régulière (environ 3 jours/semaine) et durer au moins 20-30 minutes par séance. Elle doit être de type d'activité modérée.
- Les activités comme la marche, gravir les escaliers (au lieu de prendre l'ascenseur) doivent être conseillées.
- Pour les diabétiques sédentaires, une introduction graduelle en utilisant les activités de faible intensité comme la marche est indispensable.

- Eviter les exercices intenses en cas d'une forte hyperglycémie (glycémie >250 mg/dl ou 14 mmol/l) ou d'une hypoglycémie (glycémie < 80 mg/dl ou 4,5 mmol/l) ou si le patient présente une cétonurie.
- Pour éviter l'hypoglycémie liée à l'effort physique, les doses de sécrétagogues d'insuline ou d'insuline peuvent être réduites avant et/ou après la période d'effort.
- La glycémie doit être surveillée avant et après une activité physique intense en raison des risques d'hypoglycémie tardive.
- Il faut toujours être convenablement chaussé.

Quand les mesures hygiéno-diététiques associant l'exercice physique et le régime alimentaire ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques, évalués essentiellement par dosage de l'HbA1C, il s'avère indispensable d'introduire le traitement pharmacologique qui doit être progressif (Levitt *et al.,* 2005).

1.5.2. Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique, basé sur le traitement oral ou l'insulinothérapie selon les cas, est envisageable d'après la présentation initiale de la maladie diabétique (Henquin, 2005).
Les antidiabétiques oraux (ADO) peuvent être utilisés en monothérapie ou dans le cadre d'associations ciblées sur les différents aspects de la pathogénie de l'hyperglycémie au cours du diabète de type 2 : augmenter la production et la sécrétion de l'insuline, réduire l'insulino-résistance et/ou réduire la production hépatique du glucose (Levitt *et al.,* 2005).
Le choix de l'ADO doit dépendre du profil du patient diabétique, de son mode de vie et du niveau de contrôle de sa glycémie (Levitt *et al.,* 2005).

Selon les propriétés pharmacologiques, les ADO sont classés en quatre familles de produits thérapeutiques antidiabétiques : les Biguanides, les Sulfamides, les Inhibiteurs des Alphaglucosidases Intestinales et les Glitazones (Henquin, 2005).
En revanche, selon leur mode d'action, les antidiabétiques oraux sont regroupés en quatre classes (Buysschaert *et al.,* 2004 ; Thissen *et al.,* 2005 ;):

- Les médicaments qui stimulent la sécrétion de l'insuline en cas d'insulino-déficience : il s'agit des agents insulino-sécréteurs. Ce sont des produits de la famille des

Sulfamides (les Sulfonylurées) à longue durée d'action et les *Glinides* à courte durée d'action.

Ces médicaments qui stimulent la production insulinique sont volontiers indiqués aux diabétiques ne présentant pas de surpoids. Cependant, ils nécessitent une surveillance régulière de l'activité rénale pendant leur prise (Henquin, 2005).

- Les inhibiteurs de la production hépatique du glucose : ce sont des médicaments de la famille des *Biguanides* tels que la Metformine.
- Les substances qui agissent sur le tube digestif en ralentissant l'absorption intestinale des hydrates : ce sont des *Inhibiteurs des Alphaglucosidases Intestinales* (AGI) tel que l'acarbose dont il faut surveiller particulièrement l'effet indésirable qui est la dyspepsie ou le syndrome du malaise épigastrique qui se manifeste notamment par un ballonnement post-prandial, une brûlure rétro-sternale, une distension abdominale avec sensation de satiété (Zagari *et al.,* 2008).
- Les insulino-sensibilisateurs : il s'agit des agents qui augmentent l'action de l'insuline. Ce sont les produits des familles de *Biguanides* (Metformine) et de *Glitazones.* La Metformine est utilisée comme premier traitement chez les diabétiques de type 2, en particulier avec un surpoids, lorsque les modifications des habitudes alimentaires et l'exercice physique ne sont pas parvenues à contrôler la glycémie (Henquin, 2005). Ce produit permet en outre la prévention des complications cardiovasculaires du diabète de type 2 (Henquin, 2005).

  Les Glitazones souvent utilisés en association avec les Biguanides stimulent l'insulinosensibilté par deux phénomènes (Lacquemant *et al.,* 2003 ; Bays *et al.,* 2004 ; Rangwala *et al.,* 2004):

a) une diminution des acides gras libres circulants, d'une part ;
b) une diminution de la sécrétion de TNF-α et d'IL-6 (inducteurs de l'insulino-résistance) et une augmentation de la sécrétion d'adiponectine (modulateur de la sensibilité à l'insuline), d'autre part.

II. INTERLEUKINE-6 (IL-6)

2.1. ORIGINE DE L'INTERLEUKINE-6

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine qui appartient à une grande famille de molécules dont l'IL-11, le *granulocyte- colony stimulating factor* (G-CSF), le *leukemia inhibitor factor* (LIF), et le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) qui présentent des similarités de structure tridimensionnelle et qui partagent une même sous-unité de récepteur appelée *Glycoprotein 130* (GP 130) (Akira, 1993 ; Kamimura *et al.,* 2003 ; Banzet, 2007).

L'interleukine-6 est produite par de multiples types cellulaires, notamment les cellules immunitaires, les chondroblastes, les ostéoblastes, les cellules β pancréatiques, les fibroblastes,… (Kamimura *et al.,* 2003 ; Banzet, 2007). Elle est également produite par le stroma-vasculaire du tissu adipeux composé de macrophages (Khalif, 2011). En effet, l'IL-6 est sécrétée par les macrophages en réponse à la présence des molécules microbiennes spécifiques qui induisent les cascades de signalisation intracellulaires.

Mais, selon Orban *et al.* (2002), le tissu adipeux semble être la principale source de cette cytokine. Il a été estimé que 15 à 30% du taux circulant de l'IL-6 sont produits par le tissu adipeux essentiellement viscéral (Mohamed-Ali *et al.,* 1997 ; Fumeron, 2005 ; Eder *et al.,* 2009).

La production et la sécrétion de l'IL-6 sont régulées par plusieurs facteurs dont les hormones, les autres cytokines, les aliments, l'activité physique, le stress, l'hypoxie, l'obésité, etc. (Eder *et al.,* 2009).

Les concentrations plasmatiques de l'IL-6 sont plus élevées statistiquement au cours de l'obésité et de l'insulino-résistance retrouvées dans le syndrome métabolique et particulièrement dans le diabète de type 2 (Vozarova *et al.,* 2001 ; Petersen *et al.,* 2005 ; King, 2008 ; Wolsk *et al.,* (2010).

Il a été également prouvé que l'élévation de l'IL-6 est beaucoup plus marquée après un repas riche en graisse chez les sujets intolérants au glucose et que cette augmentation est appariée à l'indice de masse corporelle (Yudkin *et al.,* 1999 ; Kern *et al.,* 2001 ; Orban *et al.,* 2002) et à la masse grasse (Vozarova *et al.,* 2001). Selon plusieurs auteurs, les concentrations élevées d'IL-6 circulante retrouvées dans le diabète de type 2 sont corrélées à l'importance de la masse grasse (Yudkin *et al.,* 1999 ; Fernandez-Real *et al.,* 2001 ; Vozarova *et al.,* 2001 ; Kern *et al.,* 2001) et aux taux circulants de l'insuline (Bastard *et al.,* 2000 ; Fernandez-Real *et al.,*

2001 ; Vozarova *et al.,* 2001) et à la résistance à l'insuline associée au diabète (Yudkin *et al.,* 1999 ; Kern *et al.,* 2001 ; Fernandez-Real *et al.,* 2001 ; Vozarova *et al.,* 2001).

2.2. INTERLEUKINE-6 ET EXERCICE PHYSIQUE

2.2.1. Production musculaire de l'IL-6 à l'exercice

Les cytokines ont été originellement découvertes dans le système immunitaire (Steensberg, 2003). Cependant, il a été prouvé qu'il existe une augmentation plasmatique de diverses cytokines au cours de l'exercice physique soutenu et prolongé (Drenth *et al*., 1995 ; Castel *et al*., 1997 ; Ostrowski *et al*., 1998a ; Pedersen *et al*., 2001 ; Pedersen *et al.*, 2007) .

Selon Rosendal *et al.* (2005), le muscle est le principal site de production de ces cytokines en réponse à l'exercice physique.

Normalement absentes ou présentes en très faible quantité dans le plasma chez le sujet au repos, les cytokines, IL-6, TNF-alpha, IL-10, IL-1ra (interleukin-1 receptor antagonist) et récepteur soluble du TNF ou l'IL-8, peuvent apparaître pendant ou après l'exercice (Ostrowski *et al.,* 1999).

Parmi ces différentes molécules, l'IL-6 occupe une place particulière car elle est la plus constamment retrouvée, avec un pic très important et une apparition plus précoce que pour les autres (Ostrowski *et al.*, 1999 ; Febbraio *et al.,* 2002) (Figure 10).

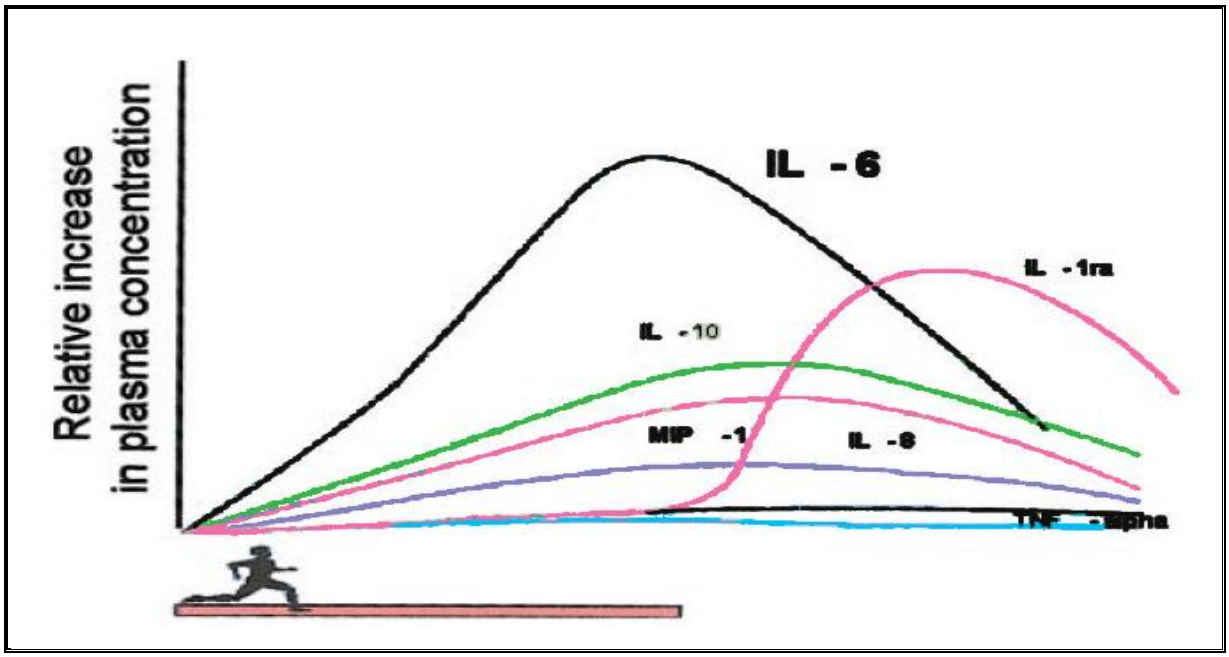


Figure 10 : *Evolution des concentrations plasmatiques de diverses cytokines en réponse à un exercice (augmentation relative par rapport au repos). Sont représentés les interleukines (IL) 6, 8 et 10, l'IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), le tumor necrosis factor (TNF) alpha et macrophage inflammatory protein (MIP)* (Febbraio *et al.*, 2002).

Des études récentes ont démontré que l'IL-6 est produite et sécrétée par le muscle en activité (Steensberg, 2003) et cette sécrétion peut s'effectuer en l'absence de lésions musculaires.

En effet, il a été évoqué que des microlésions musculaires consécutives à un exercice physique, surtout excentrique, constituent une source de production de l'IL-6 (Banzet, 2007). Ces lésions sont à l'origine des phénomènes inflammatoires locaux susceptibles de recruter des cellules immunitaires dont le rôle est d'assurer la capture et l'évacuation des débris cellulaires et d'initier la réparation tissulaire par le recrutement des cellules myogéniques (Banzet, 2007). A ce moment, l'importance de la sécrétion d'IL-6 est corrélée à la créatine kinase plasmatique, marqueur biochimique indirect des lésions musculaires (Bruunsgaard *et al.*, 1997 ; Nieman *et al.*, 2005).

Cependant, il est désormais acquis que le muscle actif est responsable de la sécrétion d'IL-6, appelée ici « myokine », en l'absence de lésions musculaires (Febbraio *et al.*, 2002 ; Nieman *et al.*, 2003 ; Pedersen *et al.*, 2003 ; Chan *et al.*, 2004 ; Febbraio *et al.*, 2004 ; Akestrom *et al.*, 2005).

En effet, il a été démontré que lors de l'exercice, principalement concentrique, la production d'IL-6 n'est pas en relation avec des atteintes cellulaires induites par l'exercice (Ostrowski *et al.,* 1999)**,** et l'augmentation marquée des niveaux circulants d'IL-6 à l'exercice physique a été confirmée par plusieurs auteurs (Pedersen *et al.,* 2007).

De nombreuses études ont prouvé que l'exercice prolongé et d'intensité modérée (60 % de Vo_2 max) s'accompagne d'une augmentation de la concentration plasmatique d'IL-6 et de son récepteur (Taga *et al.,* 1989; Klein, 1993 ; Penkova *et al.,* 2003) sans aucune trace du TNF-α signalant la présence d'une inflammation systémique consécutive aux dommages musculaires (Pedersen *et al.,* 2000 ; Suzuki *et al.,* 2002 ; Wallberg *et al.,* 2011).

Dans ce contexte d'exercice parfaitement toléré, l'hypothèse initialement émise d'une production d'IL-6 par les leucocytes circulants en réponse à des lésions musculaires est donc infirmée (Ullum *et al.,* 1994 ; Moldoveanu *et al.,* 2000 ; Starkie *et al.,* 2001a ; Starkie *et al.,* 2001b).

La contraction musculaire et la disponibilité musculaire en glycogène sont les déterminants importants de la production d'IL-6 **(**Helge *et al.,* 2003 ; Steensberg *et al.,* 2001 ; Steensberg, 2003)**.** Le pic plasmatique de l'IL-6 est d'autant plus marqué que la masse musculaire sollicitée est importante (Ostrowski *et al.,* 2000; Helge *et al.,* 2003). **S**elon Steensberg *et al.* (2001) et Keller *et al.* (2001), il existe également une relation inverse très marquée entre la production de l'IL-6 par le muscle et son contenu en glycogène en début d'exercice**.**

Il a été démontré, en outre, que l'IL-6 est exprimée dans les fibres musculaires squelettiques (Hiscock *et al.,* 2004).

La mise en évidence d'une augmentation importante des ARNm codant l'IL-6 dans des biopsies du muscle permet d'affirmer que le muscle actif est bien un lieu de production de cette cytokine et peut être pris pour organe endocrine (Ostrowski *et al.,* 1998b ; Jonsdottir *et al.,* 2000 ; Keller *et al.,* 2001 ; Pedersen *et al.,* 2007).

Des recherches récentes ont démontré que les ARNm codant l'IL-6 sont régulés à la hausse dans les muscles squelettiques (Ostrowski *et al.,* 1998 ; Jonsdottir *et al.,* 2000; Steenberg *et al.,* 2002 ; Febbraio *et al.,* 2003) et que la transcription du gène de l'IL-6 augmente nettement de rythme (Killer *et al.,* 2001 ; Keller *et al.,* 2005). Cet effet est beaucoup plus remarquable 6 heures après la fin de l'exercice physique, ce qui, selon Pedersen *et al.,* (2004), signifie qu'il se produit des mécanismes de sensibilisation à l'IL-6 du muscle en post-exercice.

Il a été, en plus, démontré que l'augmentation du niveau d'expression du gène du récepteur musculaire de l'IL-6 reste maintenue après l'exercice physique et en dehors de l'effet du

contenu musculaire en glycogène (Keller *et al.*, 2005). Cela résulte, selon les mêmes auteurs, des effets de sensibilisation du muscle squelettique à l'IL-6 même au repos, ce qui prédit une présence de cette molécule dans le plasma quelques heures après l'arrêt de l'exercice.
Le lien étroit qui existe entre le contenu en glycogène et la production d'IL-6 au niveau de l'organe entier n'est pas retrouvé au niveau des cellules musculaires (Banzet, 2007). Selon l'étude de Febbraio *et al.* (2002), ce sont les mouvements calciques, événements clés et immédiats de la contraction musculaire qui sont les stimuli importants de la transcription du gène de l'IL-6 dans ces cellules**.**

2.2.2. Contrôle de l'expression d'IL-6 à l'exercice physique

Le promoteur du gène IL-6 possède divers sites de fixation pour des facteurs de transcription et la production de cette cytokine est induite par divers stimuli imposés au muscle au cours de la contraction via les voies de signalisation variées (Koulmann *et al.*, 2006 ; Banzet, 2007).

Les principales voies de signalisations intracellulaires d'IL-6 sont entre autres (Figure 11) :

- La famille des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) (particulièrement p38) et le *nuclear factor kappa B* (NFkB)
- Les mouvements intracellulaires calciques

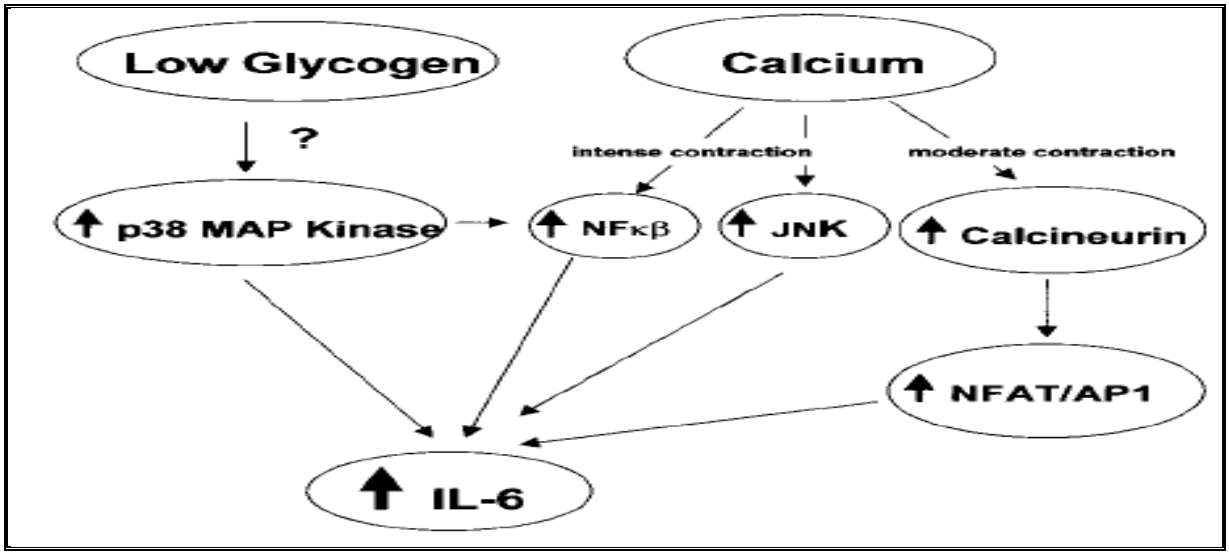


Figure 11 : *Schéma hypothétique du contrôle du gène IL-6 dans le muscle à l'exercice* (Febbraio *et al.*, 2002).

Au cours de l'exercice physique particulièrement endurant, les réserves musculaires diminuent et cette déplétion glycogénique active le phospho-p38 kinase qui contribue à stimuler l'expression d'IL-6 directement ou indirectement via NFkB (Febbraio *et al.,* 2002)

Il a été prouvé que l'appauvrissement musculaire en glycogène s'accompagne de l'augmentation de la phosphorylation de p38 et que la phospho-p38 nucléaire est fortement corrélée aux niveaux élevés d'ARNm codant IL-6 (Chan *et al.,* 2004).

Les mouvements calciques cytoplasmiques sont des événements clés et immédiats de la contraction myocytaire participant au contrôle de nombreux gènes en réponse de la stimulation motoneuronale (Berthtold *et al.,* 2000). L'implication de la voie de la calcineurine dans le contrôle du gène IL-6 a été confirmée (Chin *et al.,* 1998 ; Bigard *et al.,* 2000 ; Bassel-Duby *et al.,* 2003). Lors d'un exercice d'intensité modérée, les mouvements lents du Ca^{2+} stimulent la transcription du gène IL-6 via la voie calcineurine/*nuclear factor of activated T-cells* (NFAT). Lors d'exercices intenses, les mouvements amples et rapides du Ca^{2+} stimulent la transcription du gène IL-6 via c-*jun N terminal kinase* (JNK) ou *nuclear factor-kappa B* (NFkB) (Febbraio *et al.,* 2002 ; Banzet, 2007).

En outre, l'exercice physique de type concentrique, d'intensité modérée et de longue durée, entraîne une augmentation de l'ARNm codant l'IL-6 (Steensberg *et al.,* 2002) sans trace de TNF-α qui signalerait une inflammation systémique consécutive aux dommages musculaires dus à l'exercice physique (Pedersen *et al.,* 2000 ; Wallberg *et al.,* 2011).

Il a été prouvé par différentes études qu'en période post-exercice, il se produit des mécanismes de sensibilisation à l'IL-6 des muscles sollicités (Pedersen *et al.,* 2002 ; Keller *et al.,* 2005).

En effet, Pedersen *et al.* (2002), d'une part**,** ont mis en évidence que la transcription du gène de l'IL-6 augmente nettement 6 heures après l'exercice physique, et Keller *et al.* (2005), d'autre part, ont confirmé que l'expression du gène du récepteur de l'IL-6 reste maintenue pendant au moins 6 heures après l'effort physique.

2.2.3. Rôle de l'interleukine-6

L'interleukine-6 est une cytokine pléiotropique et multifonctionnelle, agissant sur plusieurs types de cellules et de tissus, et intervenant dans différents événements physiologiques (Bastard *et al.,* 2006). Elle peut également, par effet de redondance, générer des fonctions diverses sur une cellule cible (Kamimura *et al.,* 2004).

2.2.3.1. Fonctions de l'IL-6 en dehors de l'exercice

En dehors de l'exercice physique, l'IL-6 est une cytokine capable de jouer le double rôle de cytokine pro-inflammatoire ou d'anti-inflammatoire (Opal *et al.,* 2000 ; Jones *et al.,* 2001 ; Wilund, 2007). Le rendement physiologique final de l'IL-6 peut être considéré comme une conséquence de l'action des voies diverses de signalisations produites par un ligand donné (Kamimura *et al.,* 2004). Cette cytokine peut alors avoir des effets pro-ou anti-inflammatoires selon les circonstances environnementales in vivo (Kamimura *et al.,* 2004).

En effet, l'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire fortement impliquée dans les mécanismes inflammatoires et de la réponse immune (Bedel *et al.,* 2009). Elle intervient comme médiateur de l'inflammation aiguë et chronique dans certaines pathologies (Combe, 2008). Au-delà de son action à court terme sur l'inflammation aiguë en stimulant la libération des protéines de la phase de l'inflammation, l'IL-6 intervient aussi dans la chronicisation de celle-ci, spécialement, par l'intermédiaire d'une action sur les lymphocytes T et les lymphocytes B (Combe, 2008 ; Bertin, 2012).

Ainsi, d'une part, l'IL-6 induit la polarisation des lymphocytes T favorisant le développement des pathologies auto-immunes inflammatoires chroniques (Petersen *et al.,* 2005 ; Combe, 2008 ; Bedel *et al.,* 2009)**.** D'autre part, elle influence la maturation finale des lymphocytes B en plasmocytes entraînant la production des anticorps et des chémokines (Bedel *et al.,* 2009).

L'IL-6 est également impliquée dans l'activation du système immunitaire. En effet, elle joue un rôle majeur dans la modulation de la croissance autocrine pour beaucoup de myélomes humains (Bedel *et al.,* 2009). Produite par les cellules tumorales et leur environnement, l'IL-6 contenue dans leur surnageant, prévient la maturation des cellules dendritiques et joue, dans ce contexte, le rôle d'immunosuppresseur (Menetrier-Coux *et al.,* 1998).

L'IL-6 peut en revanche jouer un rôle anti-inflammatoire (Tilg *et al.,* 1999). Sécrétée en réponse à des cytokines ou des stimuli inflammatoires, l'interleukine-6 (IL-6) permet de mettre en œuvre les événements modérateurs de la réaction inflammatoire (Ostrowski *et al.,* 1999), en favorisant la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires au détriment des pro-inflammatoires (Tilg *et al.,* 1999 ; Fève *et al.,* 2007).

En plus de son rôle immuno-inflammatoire, l'IL-6 semble avoir un effet direct ou indirect sur le métabolisme en général et sur l'homéostasie du glucose en particulier en agissant sur les cellules musculaires, les adipocytes, les hépatocytes, les cellules bêta pancréatiques et les

cellules neuroendocrines (Kristiansen *et al.,* 2005). Selon ces auteurs, les mécanismes d'action ne sont pas encore clairs et proposent des investigations profondes à ce sujet.

Cependant, l'IL-6, particulièrement produite par le tissu adipeux viscéral, peut directement affecter le métabolisme hépatique par induction de la sécrétion des VLDL et de l'hypertriglycéridémie (Nonogaki *et al.,* 1995). De ce fait, des études récentes ont prouvé que l'IL-6 joue un rôle central dans la relation entre l'obésité abdominale, l'inflammation et les maladies cardiovasculaires (Yudkin *et al.,* 2000 ; Ridker, 2003), et serait impliquée dans le développement de l'insulino-résistance et de ses complications (Bastard *et al.,* 2000 ; Bastard *et al.,* 2002).

Selon l'étude de Bastard *et al.* (2006), l'IL-6 agit dans la médiation de l'insulino-résistance par stimulation de la production d'une protéine appelée SOCS3 (*suppressor of cytokin signaling-3*). Cette protéine qui contre-régule la voie de signalisation de l'IL-6 agit aussi sur la voie de signalisation de l'insuline, empêchant ainsi l'interaction entre l'IRS (*insulin receptor substrate*) et le récepteur de l'insuline, ce qui entraîne la dégradation de l'IRS. Il en résulte une inhibition de la voie des MAP (*mitogen activated protein*)-kinases et PI3 (*phosphatidylinositol-3*)-kinases qui sont respectivement responsables de l'expression génique et du transport du glucose ainsi que de la lipolyse (Bastard *et al.,* 2006).

2.2.3.2. Rôle de l'IL-6 à l'exercice

L'IL-6 synthétisée par le muscle squelettique, en réponse à l'exercice, est sécrétée aussi bien dans l'espace interstitiel de la cellule musculaire que dans la circulation systémique (Fischer, 2006).

Ainsi, à l'exercice physique, l'IL-6 agit, à travers ses effets pléiotropiques, sur le foie, le tissu adipeux, l'axe hypothalamo-hypophysaire (*hypothalamic-pituitary-adrenal ou* PTA *axis*) et sur les leucocytes, participant ainsi à la modulation des réponses du système immunitaire et du métabolisme (Figure 12) (Fischer, 2006; Bourdin, 2010).

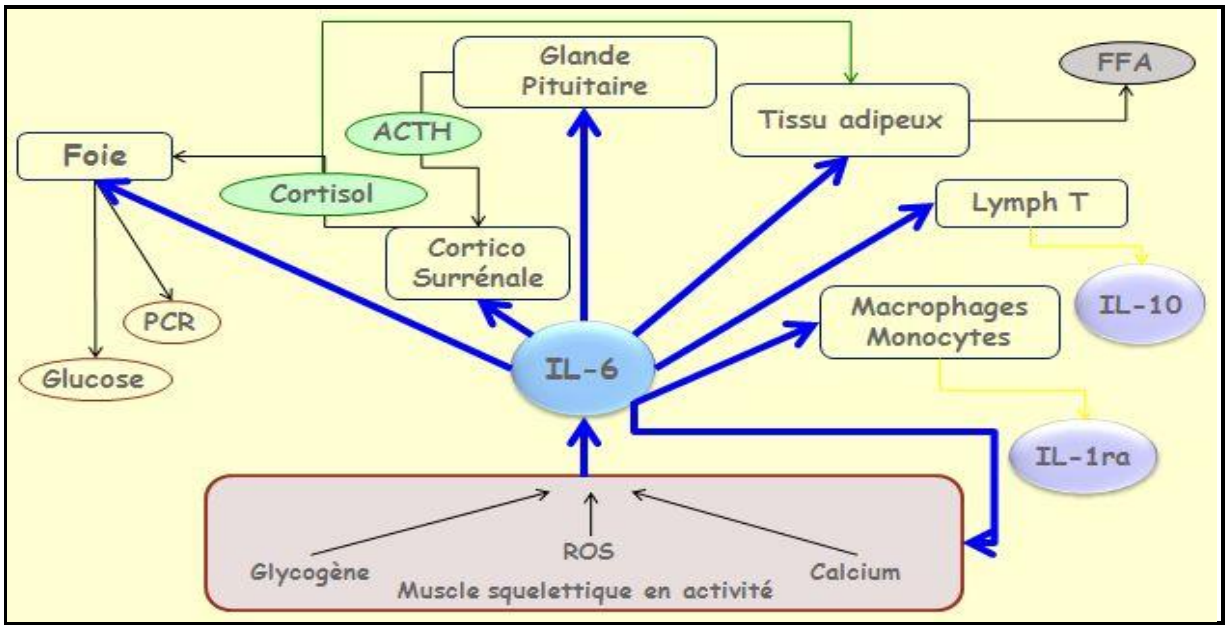


Figure 12 : *Effets de l'interleukine 6 libérée au cours de la contraction musculaire* (Bourdin, 2010)

L'IL-6 agit en concert avec le cortisol, la prostaglandine E2 et les autres cytokines anti-inflammatoires pour réguler l'action des cytokines pro-inflammatoires (Suzuki *et al.*, 2002). En outre, pendant l'exercice, l'IL-6 entraîne l'augmentation des neutrophiles sanguins et des lymphocytes T (Steensberg, 2003) qui favorisent la production des cytokines anti-inflammatoires IL-1ra et IL-10 (Bourdin, 2010).

Il est également reconnu que l'interleukine-6 (IL-6) est impliquée dans la dépense énergétique (Van Hall *et al.*, 2003 ; Petersen *et al.*, 2005). D'une part, elle a une action locale sur le muscle qui travaille, et d'autre part, elle constitue un signal envoyé par ce dernier, en cas de baisse du glycogène musculaire, aux autres organes qui sont capables de lui fournir des substrats énergétiques, au premier rang desquels le foie (Banzet, 2007).

En effet, certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'il y aurait une corrélation entre la libération d'IL-6 et le niveau de captation du glucose par les groupes musculaires en activité suivant l'intensité de travail du sujet (Helge *et al.*, 2003). Au cours d'une étude de vérification de cette hypothèse, Febbraio *et al.* (2004) ont effectivement observé une augmentation de la consommation globale du glucose au cours de l'exercice, chez les sujets auxquels ils avaient administré de l'IL-6 comparativement à ceux ayant pris du sérum physiologique. Selon ces

auteurs, cette augmentation de la consommation énergétique est indépendante de l'intensité de l'exercice et de toute variation hormonale.

Cette situation serait due, selon Steensberg (2003), à l'action de l'IL-6 qui semble jouer un rôle de sensibilisation de la production de l'énergie dans les cellules musculaires en activité**.** Le même auteur ajoute que l'IL-6 peut stimuler la lipolyse, l'oxydation des acides gras, le métabolisme du glucose et la production du cortisol. En outre, selon cet auteur, l'IL-6 jouerait un rôle important dans la signalisation entre les muscles et les autres organes en vue de maintenir la production de l'énergie pendant l'exercice.

L'IL-6 agit localement en favorisant la captation du glucose (via l'activation de l'AMPK et/ou de la PI3-kinase) et par voie endocrine, elle peut égalerment agir à distance sur les organes, principalement le foie, capables de fournir au muscle actif des substrats énergétiques (Figure 13) (Pedersen *et al.,* 2001 ; Fabbraio *et al.,* 2002 ; Banzet, 2007; Pedersen *et al.,* 2008).

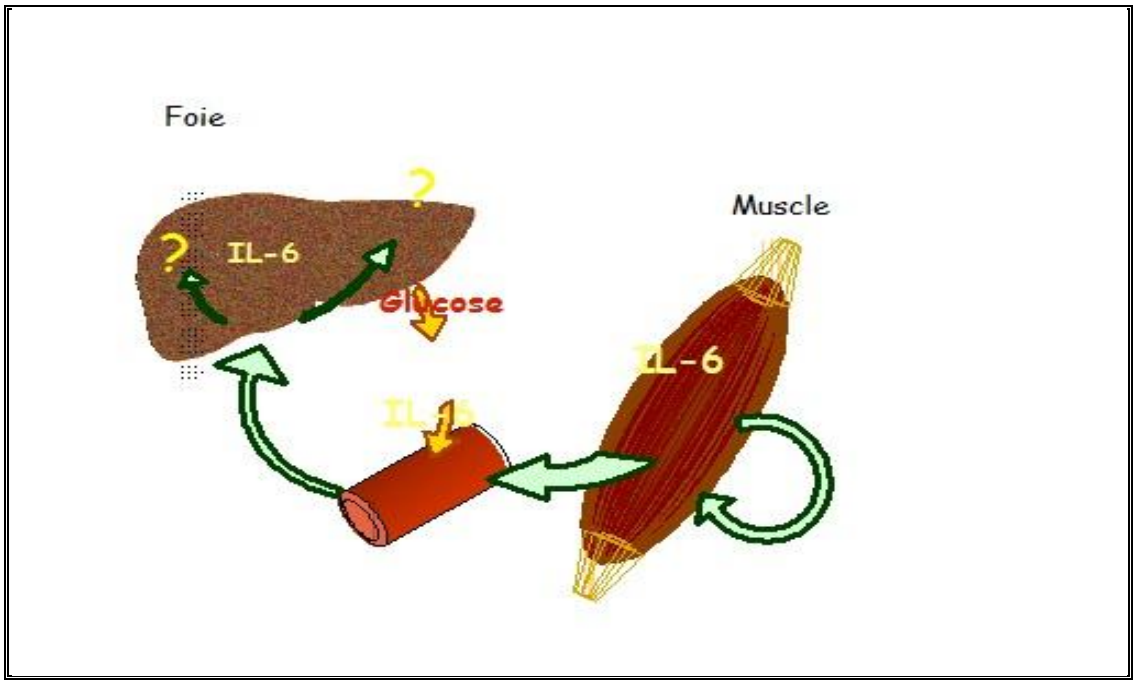


Figure 13 : Schéma du rôle de l'IL-6 au cours d'un exercice prolongé (Banzet, 2007)

2.3. RAPPORT « EXERCICE PHYSIQUE, IL-6 ET DIABETE DE TYPE 2 »

2.3.1. Interleukine-6 (IL-6) et diabète de type 2

Le diabète de type 2 est associé à une activation généralisée du système immunitaire inné par la présence d'une inflammation chronique chez les sujets diabétiques (Sathyapalan *et al.,* 2011). Les niveaux de la protéine C réactive (CRP) constitue un facteur prédictif du diabète de type 2 et sont les précurseurs de l'association de cette pathologie avec les cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine-6 (Hu *et al.,* 2004 ; Goldberg, 2009).

Le stress métabolique serait, éventuellement, à l'origine des processus inflammatoires délétères des îlots pancréatiques conduisant à un déficit de la sécrétion de l'insuline et au diabète de type 2 (Donath *et al.,* 2010). Selon ces auteurs, les îlots pancréatiques produisent une variété de cytokines et chémokines en réponse aux stimulations physiologiques des aliments. La source de ces médiateurs de l'inflammation inclurait les cellules alpha, bêta, endothéliales et les cellules recrutées du système immunitaire.

Mais d'après l'étude de Nikolajczyk *et al.* (2011), c'est le tissu adipeux qui constitue la principale source des cytokines inflammatoires impliquées dans le processus de l'insulino-résistance, un des deux phénomènes du développement du diabète de type 2.

L'interleukine-6 (IL-6) est particulièrement la plus retrouvée en concentration élevée au cours de l'insulino-résistance et du diabète de type 2 (Senn *et al.,* 2002 ; Naim, 2006).

En effet, il a été prouvé qu'il existe une forte corrélation entre le taux circulant d'IL-6, l'adiposité et l'insulino-résistance (Mohamed-Ali *et al.,* 1997 ; Bastard *et al.,* 2000 ; Vozarova *et al.,* 2001). En outre, il est bien reconnu que l'insulino-résistance étroitement liée à l'obésité surtout péri viscérale est un facteur majeur du développement du diabète de type 2 (Fumeron, 2005 ; Mouraux, 2007).

Plusieurs travaux ont, par ailleurs, confirmé l'implication de l'IL-6 dans la pathogénèse du diabète de type 2 (Pickup *et al.,* 1997 ; Pradham *et al.,* 2001) où il a été observé un taux élevé d'IL-6 dans la circulation plasmatique (Sterneberg, 1992 ; Pickup *et al.,* 1997 ; Muller *et al.,* 2002).

L'IL-6 agirait essentiellement via une diminution de l'insulino-sensibilité, avec pour principales cibles l'IRS-1 et la PI3-kinase, deux protéines intervenant dans la signalisation de l'insuline (Senn *et al.,* 2002 ; Fumeron, 2005). L'IL-6 inhibe ainsi la transduction du signal

insulinique, puis l'action de cette hormone, et cette inhibition dépend de la durée d'exposition des cellules cibles à l'interleukine-6 (Senn *et al.,* 2002**).**

2.3.2. Effet de l'interleukine-6 (IL-6) sur le diabète de type 2 à l'exercice

Des études récentes ont présenté l'interleukine-6 (IL-6) comme la première myokine, prise pour cytokine, qui est produite par les fibres musculaires en contraction et qui exerce des effets localement dans le muscle et dans d'autres organes du corps humain (Pedersen, 2006).
Selon cet auteur, l'IL-6 induite par l'exercice physique peut être impliquée dans la régulation des maladies chroniques liées à l'inflammation chronique tels que le diabète de type 2 et les complications cardiovasculaires associées.
L'IL-6 produit chez les sujets diabétiques des effets anti-inflammatoires et métaboliques (Pedersen *et al.,* 2007).
D'une part, il a été établi que l'exercice physique est un modificateur potentiel du processus inflammatoire, permettant la réduction de l'incidence de plusieurs maladies chroniques associées à l'inflammation dont entre autres le diabète de type 2 (Mathur *et al.,* 2008 ; Autenrieth *et al.,* 2009 ; Brandt *et al.,* 2010).
En effet, l'exercice physique s'accompagne de la production de l'IL-6 qui joue un grand rôle dans l'initiation des changements immunologiques (Steensberg, 2003). L'élévation du taux plasmatique de l'IL-6 induite par l'exercice stimule la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-1ra (*ou interleukin-1 receptor antagonist*), l'IL-10, le sTNF-R (*soluble tumor necrosis factor-receptor*) et inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α et IL-1β) (Ostrowski *et al.,* 1999 ; Ostrowski *et al.,* 2000 ; Pedersen, 2006; Pedersen *et al.,* 2007).
Ainsi, l'effet anti-inflammatoire de l'exercice physique médié par l'action de l'IL-6 peut permettre de réguler l'insulino-résistance induite par les cytokines pro-inflammatoires, particulièrement par le TNF-α (Plomgaarg *et al.,* 2005). Par ailleurs, l'IL-6 enclenche une cascade d'événements impliquant l'axe neuroendocrinien (*hypothalamo-hypophyso-surrénalien*) qui induit la production des glucocorticoïdes limitant potentiellement celle des cytokines pro-inflammatoires (Cavaillon, 1995) et promouvant ainsi l'homéostasie du processus inflammatoire (Thurin *et al.,* 2003). Cela permettrait, alors, la régulation des complications du diabète de type 2 qui, selon Guest *et al.* (2008), sont souvent causées ou aggravées par l'inflammation chronique**.**

D'autre part, l'IL-6 produite en réponse à l'exercice physique semble avoir des effets métaboliques dans le muscle actif lui-même, et par voie endocrine, dans les autres organes (Pedersen, 2011).

Chez les diabétiques, il a été démontré que l'exercice physique produit des effets prononcés sur l'utilisation des substrats énergétiques et sur la sensibilité à l'insuline, ce qui abaisse potentiellement les niveaux de glucose et acides gras sanguins (Wallberg-Henriksson *et al.*, 1998)**.** L'exercice physique améliore notamment l'action des hormones impliquées dans le métabolisme et potentialise l'activité hépatique et musculaire (Creff, 1988 ; Franz, 1990 ; Kelleher, 1991 ; Lampman, 1991).

En effet, la glycémie résulte d'un équilibre dynamique entre la libération de glucose dans le sang (production hépatique de glucose) et l'extraction du glucose circulant par les fibres musculaires. Selon Banzet (2007), la régulation de la glycémie à l'exercice est assurée en grande partie par des interactions hormonales complexes dont les mécanismes d'action ne peuvent rendre compte de tous les aspects du contrôle de la production du glucose. L'IL-6 serait impliquée dans ces mécanismes et jouerait un rôle potentiel dans l'homéostasie du glucose à l'exercice (Banzet, 2007 ; Steensberg *et al.*, 2000 ; Helge *et al.*, 2003 ; Rivelline, 2011).

D'autres études ont confirmé le rôle de cette cytokine dans l'adaptation de l'organisme à l'insulino-résistance et au diabète de type 2 (Rivelline, 2011 ; Ellingsgaart *et al.*, 2011).

Il a été démontré que l'interleukine-6 (IL-6) améliore la signalisation de l'insuline et ainsi augmente la captation du glucose (Glund *et al.*, 2008).

En outre, selon les travaux de Carey *et al.* (2006), l'IL-6 peut augmenter l'insuline basale ou l'insuline induite par la prise du glucose par l'intermédiaire de la translocation du *Glucose Transporter 4* (GLUT 4).

L'augmentation de la concentration plasmatique de l'IL-6 sous l'effet de l'exercice promeut également la sécrétion des « hormones-incrétines », GLP-1 (*glucagon like peptide*-1) et GIP (*glucose dependent insulinotropic polypeptide*), et celle de l'insuline en agissant sur l'axe « Tissu adipeux-Muscle-Entéroendocrine-Îlots » (Rivelline, 2011).

Ellingsgaard *et al.* (2011**)** ont, en effet, prouvé qu'un taux circulant élevé d'IL-6 stimule la sécrétion du GLP-1 par les cellules alpha pancréatiques « reconverties » en cellules L, et celle du GIP par les cellules « K » duodénales.

La sécrétion de ces deux incrétines, stimulée par l'IL-6, permet à la cellule bêta pancréatique de se préparer entre autres au repas post-exercice par une élévation de la sécrétion d'insuline (Rivelline, 2011 ; Ellingsgaart *et al.,* 2011).
En outre, il a été prouvé que l'IL-6 agit sur *l'AMP-activated protein kinase* (AMPK) du muscle squelettique et du tissu adipeux stimulant ainsi l'augmentation de la captation du glucose et l'oxydation des acides gras (Kelly *et al.,* 2004 ; Kahn *et al.,* 2005).

En définitive, d'une part, le taux plasmatique élevé d'IL-6 en réponse à l'exercice permet la modulation des processus inflammatoires associés au diabète de type 2 et diminuerait la sévérité de la maladie (Naim, 2006). Par ailleurs, en plus de ses effets directs sur la stimulation des cytokines anti-inflammatoires et l'inhibition de la production des pro-inflammatoires, l'IL-6 active la sécrétion de l'insuline qui peut agir, en conséquence, sur la baisse significative de la production des ROS (reactive oxygen species) et du taux de MCP-1 et de CRP, indicateurs des processus inflammatoires des diabétiques de type 2 (Dondona *et al.*, 2001 ; Takebayashi *et al.,* 2004).
D'autre part, l'interleukine-6 (IL-6) serait un facteur important de l'exercice dans la régulation du métabolisme chez les sujets diabétiques.
L'IL-6 induite par l'exercice physique favorise la captation du glucose du muscle en activité et stimule la mobilisation extracellulaire des substrats énergétiques pour le groupe de muscles en activité (Febbraio *et al.,* 2004).
L'IL-6, sous l'effet de l'exercice physique, agit également sur le tissu adipeux en induisant la lipolyse et la transcription du gène de la graisse sous cutanée abdominale permettant ainsi l'oxydation des lipides de tout l'organisme (Pedersen *et al.,* 2003).

C'est sur la base de ces observations de différents auteurs que nous nous sommes fixés comme dernier objectif de notre travail de thèse « l'évaluation de l'effet de l'exercice physique sur les processus inflammatoires chez les diabétiques de type 2 du Burundi par l'étude de l'évolution de l'IL-6 et celle des paramètres glycémiques, anthropométriques et tensionnels. »

Chapitre 2 : QUESTION, OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE RECHERCHE

I. QUESTION DE RECHERCHE

Par ses effets sur l'évolution des paramètres inflammatoires liés aux complications du diabète de type 2, un programme d'exercices physiques prolongés et modérés, associé à une alimentation équilibrée et à un dépistage précoce de cette maladie et de ses complications, réduit –il la prévalence du diabète de type 2 dans la population du Burundi?

II. OBJECTIFS DE RECHERCHE

2.1. Objectif général

Etudier l'effet de l'exercice physique sur les processus inflammatoires chez les diabétiques de type 2 du Burundi.

2.2. Objectifs secondaires

1°. Calculer la prévalence du diabète de type 2 et des facteurs associés auprès des habitants de la localité la plus peuplée de la ville de Bujumbura (***Objectif de la première étude***).

2°. Apprécier les apports en macronutriments et en coût énergétique de l'alimentation des diabétiques de type 2 du Burundi (***objectif de la deuxième étude***).

3°. Démontrer la validité de l'interleukine-6 (IL-6) dans le diagnostic de complications chez les diabétiques de type 2 du Burundi **(*premier objectif de la troisième étude***).

4°. Mettre en évidence l'effet de l'exercice physique sur l'évolution du taux plasmatique d'IL-6 et sur celle des paramètres glycémiques, anthropométriques et tensionnels chez les diabétiques de type 2 du Burundi (***deuxième objectif de la troisième étude***).

III. HYPOTHESES DE RECHERCHE

1°. La prévalence du diabète de type 2 est élevée dans la population Burundaise.

2°. Le mode alimentaire des habitants de Bujumbura, associé à un rythme réduit d'activité physique, provoque le déséquilibre métabolique chez les diabétiques de type 2.

3°. La mise en évidence des cytokines, protéines inflammatoires favorisant l'identification du diabète de type 2, permet de faire le diagnostic de cette maladie.

4°. La régulation de l'homéostasie glycémique par l'action de l'élévation du taux circulant de l'IL-6 sous l'effet de l'exercice physique démontre l'effet de la cytokine dans la prise en charge du diabète de type 2.

Chapitre 3 : CADRE ET METHODES

I. CADRE ET SUJETS D'ETUDE

Notre étude, réalisée au Burundi, a porté sur une population de la zone la plus peuplée de la ville de Bujumbura en vue de rechercher la fréquence du diabète sucré dans la ville de Bujumbura. Elle a pris également en compte les sujets diabétiques de type 2 d'où le but d'apprécier l'effet de la qualité de l'alimentation des diabétiques burundais. Auprès de ces mêmes sujets, il a été recherché la présence de complications chroniques par une détection de signe de l'inflammation. Nous avons étudié par la suite l'effet de l'exercice physique sur l'évolution d'un paramètre inflammatoire (IL-6) et sur les paramètres métaboliques, biométriques et tensionnels de ces sujets malades.

Cette étude comporte trois phases essentielles.

La première phase est constituée d'une étude de type exploratoire et transversale. Elle a pour visée de vérifier l'importance du diabète dans la ville de Bujumbura. L'étude a été menée dans la localité de Buyenzi, la plus dense des 13 communes abritant la Mairie de Bujumbura. D'après le rapport de l'étude réalisée en 2008 par le bureau national de recensement sous la direction du FNUAP, cette zone comptait 87.737 habitants pour une population de la ville de Bujumbura de 559.567 habitants, soit 15,68 %. La population globale du Burundi était de 8.691.805 habitants.

Après sensibilisation de la population, un dépistage systématique a porté sur un échantillon de 2000 sujets des deux sexes, âgés de 30 ans et plus, venus volontairement et selon l'ordre d'arrivée au centre de dépistage. Cette procédure de choix de la population d'étude a été dictée par le manque de données démographiques exactes au moment de cette étude.

Une formation de recyclage et de familiarisation des techniciens de laboratoire sur l'usage du glycomètre et le remplissage de la fiche de collecte des données a été organisée deux jours avant le dépistage. Cette activité s'est déroulée avec la collaboration des autorités administratives et sanitaires.

Il a été en outre réalisé la mesure des paramètres biométriques et le dosage des paramètres glycémiques sur les prélèvements veineux.

La deuxième phase est une étude transversale qui consiste à évaluer analytiquement l'apport nutritionnel et énergétique des repas des sujets diabétiques du Burundi. Elle s'est déroulée au

centre de lutte contre le diabète (CELUCODIA) à Bujumbura et aux domiciles des sujets pour les compléments sur l'enquête alimentaire.

Cette étude a été réalisée auprès de 30 sujets diabétiques de type 2 consultant au CELUCODIA. Ce sont ces mêmes sujets qui ont ensuite constitué l'échantillon expérimental de la troisième phase de notre étude.

Le recueil des données sur le mode de vie de ces sujets a été réalisé au centre de lutte contre le diabète au Burundi. Leurs habitudes alimentaires, leurs statuts socio-économiques et le niveau de la pratique d'une activité sportive ont été enregistrés à l'interrogatoire.

Le niveau d'activité physique (NAP) de chaque sujet est défini en fonction du classement des activités physiques selon la formule de Martin (2001) et Boisseau (2005).

NAP moyen : (somme des NAP x Nombre d'heures d'activités par catégorie)/24

Ainsi, les valeurs référentielles de niveau d'activité physique sont transcrites dans le tableau ci-dessous (Tableau III).

Tableau III : Classement des activités physiques en 6 catégories selon le NAP chez un sujet adulte d'après les apports nutritionnels conseillés pour la population française, (Martin, 2001).

Catégorie	NAP	Activités
A	1	Sommeil et sieste, repos en position allongée.
B	1,5	En position assise : repos, TV, micro-ordinateur, jeux vidéo, lecture, écriture, travail de bureau, jeux de société couture, transports, repas…
C	2,2	En position debout : toilette, petits déplacements dans la maison, cuisine, travaux ménagers, achats, travail de laboratoire, vente, conduite d'engins.
D	3,0	*Femmes* : marche, jardinage ou équivalent, gymnastique, yoga *Hommes* : activités professionnelles manuelles réalisées debout, d'intensité moyenne (industrie, chimique, industrie des machines-outils, menuiserie, etc.).
E	3,5	*Hommes* : marche, jardinage, activités professionnelles d'intensité élevée (maçonnerie, plâtrerie, réparation auto, etc.).
F	5	Sport, activités professionnelles intenses (terrassement, travaux forestiers, etc.).

Source : Nutrition et bioénergétique du sportif (Boisseau, 2005)

Des mesures des paramètres anthropométriques ont été également prises au CELUCODIA. La partie relative à la pesée des aliments a été effectuée dans les ménages des sujets d'étude à raison de trois jours successifs pour chaque sujet.

La troisième phase est une étude expérimentale de type prospectif. Elle a été réalisée sur un échantillon de 30 sujets diabétiques de type 2, de sexe féminin, âgés de 30 à 60 ans, consultant au Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA) au Burundi. Les critères d'inclusion étaient :

- Etre diabétique de type 2 et sous traitement antidiabétique oral ;
- Ne présenter aucun signe de complication ;
- Répondre favorablement à la demande de consentement éclairé écrit ;

- Respecter le programme expérimental fixé.

Avant l'expérimentation, il a été réalisé :

- La mesure des paramètres anthropométriques et tensionnels pour déterminer le statut pondéral et le profil cardiovasculaire des sujets ;
- Le bilan métabolique par le dosage des paramètres glycémiques ;
- La recherche de signe de complication chronique par le dosage d'un paramètre inflammatoire.

Au cours de la période expérimentale, un programme d'exercices physiques aérobies, d'intensité progressivement croissante, a été proposé aux sujets du groupe expérimental en vue d'évaluer l'effet de l'exercice physique sur la variation des paramètres étudiés.

La description du programme est présentée dans la partie des annexes (Annexe IV).

A la fin de l'expérimentation nous avons refait les mêmes mesures et tests des paramètres d'étude en vue d'en évaluer les modifications.

II. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

La technique de recueil des données de cette étude a été dictée par les objectifs spécifiques de chacune de ses trois phases ainsi que les méthodes et approches de recherche utilisées.

Les techniques d'enquête ont servi au cours des deux premières phases d'étude qui avaient pour visée spécifique de déterminer la prévalence du diabète dans la ville de Bujumbura, d'une part, et d'apprécier la qualité de l'alimentation des diabétiques du Burundi, d'autre part.

En outre, une étude expérimentale a été réalisée auprès d'un groupe de ces sujets diabétiques en vue d'évaluer l'effet d'un programme d'exercices physiques aérobies sur la variation de certains paramètres : inflammatoire, glycémiques, anthropométriques et tensionnels, comparativement à un groupe témoin.

Des fiches individuelles de recueil de données ont été utilisées pour l'enregistrement des résultats des enquêtes et tests réalisés. En outre, avant de mettre le protocole expérimental à exécution, des tests de recherche de complications chroniques contre-indiquant la pratique d'exercices physiques ont été réalisés. Il s'agit des examens néphrologiques (dosage de

l'albuminurie, l'urée et la créatinine), ophtalmologiques (réalisation du fond d'œil), cardiologique (réalisation de l'électrocardiogramme) et neurologique (l'inspection des extrémités des membres inférieurs).

2.1. ENQUETE

Deux sortes d'enquête ont été effectuées lors des première et deuxième phases de l'étude. Pour la première phase, un dépistage du diabète a été réalisé à l'aide d'un questionnaire administré en vue de recueillir entre autres données : l'identification, les activités socioprofessionnelles, le niveau de pratique de l'activité physique, les antécédents de diabète et/ou d'hypertension artérielle de chaque sujet. Au cours de cette étude, l'estimation de l'activité physique n'a pas été faite car le but visé était de sensibiliser la population sur l'intérêt du sport sans pour autant en préciser le rythme et le genre. Avant le dépistage, une séance de formation des techniciens impliqués dans cette activité a été organisée en vue de leur apprendre de mieux manipuler les machines utilisées pour les différentes mesures, et à bien remplir les outils de collecte de données. Pour que le déroulement de ce dépistage se fasse correctement, il a été réalisé sous la supervision des autorités administratives et sanitaires de la ville de Bujumbura.

Pour la deuxième étape, il s'agit d'une enquête alimentaire qui a été faite à l'aide d'une interview associée à la pesée des aliments consommés. Sur la base d'un questionnaire administré, nous avons recueilli, chez ces sujets, les données sur les habitudes alimentaires, le rythme de l'activité physique et sur leur statut socioéconomique. La table de composition alimentaire pour l'usage en Afrique, édité par l'Organisation des Nations pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), reste une référence excellente et très utilisable (FAO, 1996). Cependant, comme la composition alimentaire est influencée par beaucoup de facteurs, notamment et surtout des facteurs liés à l'environnement sociodémographique (comme les modes de production, de conservation, de préparation,…), une table alimentaire par pays ou par région est souhaitable. A titre d'exemple, Greenfield et Willis (1979) avaient mis en évidence que, par des pratiques technologiques, la farine peut être produite et utilisée avec des taux d'extractions différents, et par conséquent être enrichie à des niveaux variés avec des nutriments différents (Greenfield *et al.,* 2007). Ainsi, l'évaluation de la composition des repas pris quotidiennement par les sujets de notre étude a été réalisée en se référant à la table de composition des aliments en usage au Burundi et au Manuel de Nutrition Africaine (Agbessi

et al., 1987). La table alimentaire burundaise a été élaborée par les Facultés des Sciences Agronomiques de l'Université du Burundi et de l'Université de Gand (Belgique) avec l'aide du Centre de Recherches sur la Nutrition de l'Université d'Etat à Gand (Belgique).

Cependant, avant l'analyse qualitative de la ration alimentaire par une évaluation de la teneur en macronutriments et de l'apport en énergie des aliments consommés par les sujets de l'étude, nous avons enregistré les denrées alimentaires qui constituent chacun de leurs repas en vue de déterminer la fréquence de consommation de chaque aliment. La pesée des aliments avait pour visée d'évaluer la quantité et la qualité de l'alimentation des sujets diabétiques du Burundi. Elle a été réalisée à l'aide d'un pèse aliment de marque BEURER DS81 d'une capacité de 5000 grammes, qui a permis de mesurer le poids des aliments consommés et de déterminer leurs teneurs en glucides, en lipides, en protéines ainsi que leurs valeurs énergétiques.

2.2. MESURES ANTHROPOMETRIQUES

Les mesures anthropométriques sont essentiellement constituées par les mesures du poids, de la taille, des plis cutanés des sujets. Ce sont les méthodes indirectes les plus utilisées en clinique car plus simples à mettre en œuvre.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'indice de masse corporelle (IMC) (poids en kg/taille en m²) est l'instrument privilégié pour l'étude de la corpulence au niveau mondial. Cela est dû à son caractère pratique reposant sur sa mesure plus facile que les mesures un peu complexes, notamment la circonférence de la taille (tour de taille) ou les plis cutanés (Thibault, 2007).

Le pèse personne gradué de 0 à 150 kg, combiné à une toise de marque PRESTIGE a servi dans notre étude pour les mesures du poids et de la taille.

Pour la mesure de la masse corporelle, le sujet, en tenue légère, se tient debout sur le pèse personne, les pieds nus et légèrement écartés, le buste droit, la tête redressée et le regard fixé à l'horizontal. Le poids est enregistré à 100g près.

La mesure de la taille est faite sur un sujet debout, pieds nus, dos tourné au montant de la toise et les bras pendant le long du corps. Une barrette horizontale glissant sur le montant rabattue sur la tête du sujet permet la lecture et l'enregistrement de la taille à 0,5cm près.

Le rapport tour de taille sur tour de hanche (TT/TH) et la somme des plis cutanés permettent d'étudier la structure corporelle en déterminant la répartition de la graisse sous cutanée.

Les mesures des tours de taille et de hanche sont faites également sur un sujet débout. Le rapport tour de taille/tour de hanche appelé RTH ou WHR (pour Waist/Hip ratio en anglais) est le résultat, comme le nom l'indique, de la division de la mesure du tour de taille par la mesure du tour de hanche. Cet indice permet d'évaluer l'accumulation de graisse sur le corps, et en particulier sur l'abdomen.

Pour mesurer le tour de taille, appelé par certains auteurs « circonférence de la taille », nous nous sommes référés à la technique recommandée par Ross *et al.* (2007) qui ont opté pour le protocole des National Insitutes Health (NIH). Selon ce protocole, la mesure du tour de taille se fait à l'aide d'un mètre-ruban flexible et non extensible. Au moyen de la technique des mains croisées, par une main on fait passer le mètre-ruban autour de la taille sur la ligne passant au bord supérieur de la crête iliaque et on le superpose au dessus du chiffre zéro du ruban tenu de l'autre main. Sans exercer trop de pression sur le corps et à la fin d'une expiration normale, on prend la mesure à 5 mm près. Le mètre-ruban dont nous nous sommes servis est de marque TYPER GLASS gradué de 0 à 150 cm.

La mesure du tour de hanche est effectuée en faisant passer le mètre-ruban autour des fesses et en suivant la ligne joignant les deux trochanters.

La prise des mesures des plis cutanés a été réalisée au niveau des zones ou sites de prédilection de dépôt de graisse corporelle.

La méthode à 3 emplacements qui cible des zones spécifiques selon le sexe a été utilisée chez les sujets diabétiques qui constituaient notre échantillon d'étude. Le triceps, la zone supra iliaque et la face antérieure de la cuisse (quadriceps) ont été les sites de mesure. Les mesures ont été réalisées le matin quand les muscles sont plus ou moins relâchés, sur une peau qui ne glisse pas et, par convention, sur le côté dominant (Maton, 2008). Un adipomètre ou une pince à plis cutanés de marque ACCU-MEASURE® a été utilisé dans cette manipulation.

Après avoir fait un repère sur l'emplacement de mesure (avec un stylo à encre soluble), nous nous sommes servi d'un mètre ruban pour repérer précisément les emplacements où poser la pince. En tirant doucement sur la peau du site, le technicien qui prend la mesure, plaçait les

mâchoires de la pince sur le pli du tissu cutané saisi fermement entre le pouce et l'index (parties charnues), la pince étant perpendiculaire au pli, à 1 cm des doigts. En relâchant le pouce, la lecture se fait à ½ mm prêt pendant 1 à 2 secondes. Trois prises de mesure à chaque pli ont été faites et la moyenne de deux valeurs les plus proches a été retenue.

Des tableaux en fonction de l'âge, du sexe et de la somme des mesures enregistrées établis par Hoeger WK et Hoeger S (1999) nous ont servi dans la détermination du taux de graisse corporelle correspondant. Ces tableaux ressortent du livre d'instruction de Popkin (2003) et, particulièrement, le tableau des pourcentages estimés pour les femmes sont rapportés dans la partie annexe (Annexe II).

Ici nous présentons la référence de la classification des taux de l'indice de masse grasse en fonction de la tranche d'âge chez les femmes.

Tableau IV : Classification de la composition corporelle selon le taux (en %) de graisse corporelle chez les femmes.

Tranche d'âge (ans)	Excellent	Bon	Modéré	Surpoids	Obèse
19	17.0	17.1-22.0	22.1-27.0	27.1-32.0	≥ 32.1
20-29	18.0	18.1-23.0	23.1-28.0	28.1-33.0	≥ 33.1
30-39	19.0	19.1-24.0	24.1-29.0	29.1-34.0	≥ 34.1
40-49	20.0	20.1-25.0	25.1-30.0	30.1-35.0	≥ 35.1
> 50	21.0	21.1-26.0	26.1-31.0	31.1-36.0	≥ 36.1

Source: *Hoeger WK and Hoeger S,* 1999. *Principles and Labs for Physical Fitness and Wellness, Morton Publishing Company, Englewood, Colorado, Used with permission.*

2.3. PRESSION ARTERIELLE

Dans le but d'avoir des données correspondant aux valeurs de repos, les mesures de la pression artérielle ont été prises tôt le matin avant 9 heures chez le sujet à jeun, assis dans un fauteuil pendant au moins 10 minutes.

La prise a été effectuée aux deux bras par la méthode auscultatoire, à l'aide d'un brassard muni d'un manomètre à colonne de mercure de marque GIMA (GEN-MED) et d'un

stéthoscope de marque LITHMANN. La poche gonflable du brassard a été idéalement placée sur le trajet de l'artère humérale, le bord inférieur du brassard étant à environ 2 cm du pli du coude.

A l'aide de la poire reliée au brassard, on gonfle jusqu'à abolition du pouls radial plus de 20 mmHg sur le cadran de mesure. Puis avec le stéthoscope dont le capteur est placé sur le trajet de l'artère humérale, on enregistre les premier et dernier battements qui caractérisent respectivement les valeurs de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD).

En plaçant le capteur du stéthoscope en partie sous le brassard, il est possible de libérer une main de l'opérateur. Cela peut permettre par exemple, de corréler l'apparition d'un pouls radial, avec les premiers battements perçus à l'oreille, et ainsi de maximiser la fiabilité de la mesure.

La pression artérielle moyenne a été calculée à l'aide de la formule de Lian (Messaï, 1995) :

$$PAM = (PAS + 2PAD)/3$$

2. 4. FREQUENCE CARDIAQUE

Des cardio-fréquencemètres de marque POLAR 1S ont servi dans la détermination des zones cibles de la fréquence cardiaque à l'intérieur desquelles les sujets soumis au programme d'exercices physiques doivent travailler. Par un mécanisme dit « Système ceinture-montre », ces cardio-fréquencemètres constitués d'une ceinture thoracique légère munie d'un émetteur, de 2 électrodes non adhésives et d'un tissu élastique de longueur réglable qui sert de fixation, permettent de suivre l'activité cardiaque à l'effort. Après la détection du signal électrique (battement cardiaque) et son amplification par l'émetteur, le battement cardiaque est émis et enregistré sur la montre placée au poignet servant de récepteur. La ceinture est délicatement attachée autour de la base du thorax de telle sorte que les électrodes soient placées au niveau du plexus xiphoïdien (base du sternum). La montre doit également être correctement serrée pour un meilleur contact avec l'artère radiale.

La zone cible de fréquence cardiaque de chaque sujet, délimitée par des signaux sonores, est obtenue à partir de la formule d'Astrand qui détermine la fréquence cardiaque maximale théorique (FCMT) du sujet en fonction de son âge et de son sexe (Meunier, 2008) :

FCMT= 220 battements /minute- âge pour les hommes

FCMT= 226 battements / minute- âge pour les femmes

Au cours de la période d'accommodation (le premier mois de l'expérimentation), les sujets ont été soumis à un rythme de 70 à 80 % de leurs fréquences cardiaques maximales théoriques. Puis l'intensité a été portée à 80-90 % de la FCMT au cours des deux derniers mois de la période expérimentale.

2.5. PRELEVEMENTS ET DOSAGES SANGUINS

Les prélèvements sanguins ont été effectués au cours des première et troisième phases de notre étude. Les paramètres qui ont été dosés étaient spécialement la glycémie et l'hémoglobine glyquée. En plus de ces paramètres glycémiques, il a été effectué le dosage de l'interleukine-6 (IL-6) au cours de la troisième étude.

Le dosage des paramètres glycémiques devant se faire sur du sang veineux prélevé chez le sujet à jeun, tous les prélèvements ont été ainsi réalisés le matin entre 7 h et 9h.

Pour la première phase de notre étude, 4 techniciens infirmiers ont été préalablement préparés pour le prélèvement et le dosage capillaire de la glycémie. Cette opération a duré dix jours et une moyenne quotidienne de 200 sujets était testée. La technique d'analyse a été la mesure de la glycémie capillaire avec un lecteur de type ASCENSIA ELITE utilisant des bandelettes réactives dont le résultat est obtenu en 30 secondes. Les valeurs normales étaient fixées entre 4,2 et 6,4 mmol/l.

Au cours de la troisième étape de notre travail, les mêmes dosages ont été réalisés sur du sang veineux. Les prélèvements sanguins effectués également sur des sujets à jeun, ont été recueillis dans des tubes spécifiques. Des tubes munis d'anticoagulant EDTA ont été utilisés dans le recueil du sang pour le dosage des paramètres glycémiques alors que les échantillons sanguins prévus pour le dosage de l'IL-6 ont été recueillis dans des tubes secs. La ponction du sang veineux a été faite au niveau du pli du coude et une quantité de 2 ml était recueillie pour chaque test.

Une centrifugeuse de marque NAHITA, série PLC-MEDIBAS, a servi dans l'obtention du plasma pour le dosage de la glycémie à jeun et de l'interleukine 6 (IL-6).

La lecture de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée a été réalisée à l'aide d'un spectromètre de marque HUMALYSER 2000.

Un kit de conservation du plasma recueilli par centrifugation a été, en outre, préparé pour l'envoi des échantillons au laboratoire BIOMNIS de Lyon (France) en vue du dosage de l'interleukine-6 (IL-6).

La méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) a été utilisée pour le dosage de l'interleukine-6 (IL-6).

2.6. PROGRAMME D'EXERCICES PHYSIQUES

Au cours de la 3ème phase de cette étude, les sujets du groupe expérimental ont été soumis à un programme d'entraînement physique de trois mois.

La modalité d'exercices physiques que nous avons retenue était la « Gym-tonic ou l'Aérobic » qui est une gymnastique d'entretien initiée par Kenneth Cooper (1968). Elle est réalisée sur un rythme de musique plus ou moins soutenu suivant l'objectif de la séance. Les bienfaits d'ordre physiologique et psychologique de cette Aérobic sont attribués à une pratique en musique et à l'activité en groupe, toutes deux stimulantes.

Afin d'éviter toute forme de blessure, il est indispensable de consulter les médecins pour rechercher les cas de complications incompatibles avec la pratique physique. De même, ces exercices physiques doivent se faire avec précautions et de façon progressive.

Notre programme exécuté dans un gymnase spécifiquement adapté de l'Ecole Normale Supérieure de Bujumbura, était composé d'exercices physiques aérobies d'un rythme variant de 70 à 80 % de la fréquence cardiaque maximale théorique au cours du premier mois d'accommodation, et de 80 à 90 % pour les deux mois suivants. Les séances animées par trois moniteurs brevetés en Aérobic, assistés de deux techniciennes infirmières débutaient à 18 heures pour prendre fin à 19 heures. La musique intermittente était organisée en bandes de 5 à 6 minutes, et entre deux bandes il y avait 2 à 3 minutes de récupération de type actif constituée d'exercices de stretching et de marche de relaxation (Le détail est décrit dans le plan de tout le programme d'entraînement à l'annexe III).

Le tableau suivant présente le plan-synthèse dudit programme.

Tableau V : Programmation de l'entraînement physique

Périodes	**Durée (en mois)**	**Nombre de semaines**	**Nombre de séances**	**Fréquence des séances**	**Type d'entraînement**	**Intensité de travail**
Période totale	3	12	36	Lundi Mercredi Vendredi	Entraînement aérobie	70 à 90% de la FCMT
Période d'accommodation (intensité moyenne)	1	4	12	Idem	Entraînement aérobie (+++)	70-80% de la FCMT
Période d'intensité élevée	2	8	24	Idem	Entraînement aérobie (++)	80-90% de la FCMT

Une distance d'au moins 5 mètres sépare deux sujets équipés chacun de cardiofréquencemètre lors de l'exercice physique afin d'éviter l'effet des interférences magnétiques.

Un intervalle d'intensité de travail pour chaque sujet en fonction de son âge et de sa fréquence cardiaque maximale théorique est préalablement programmé dans chaque cardio-fréquencemètre selon le rythme de travail préétabli. A chaque sortie de l'intervalle de l'intensité de travail prédéterminé, soit par réduction ou soit par élévation de l'effort, le cardio-fréquencemètre émet un signal sonore permettant de réajuster l'intensité de travail.

2.7. TRAITEMENT DES DONNEES

Les techniques utilisées dans l'analyse statistique des données recueillies ont été brièvement reprises dans le plan méthodologique de chaque phase de cette étude et trois logiciels ont été utilisés pour les trois phases d'études qui se sont déroulées à des périodes différentes.

Au cours de la première phase, les données dont la base a été constituée avec le logiciel Excel 8.0., ont été importées et traitées dans le logiciel Epi Info 3.4

Pour la deuxième partie de notre étude, le logiciel SPSS 10.0.05 a été utilisé pour déterminer le seuil de signifiaction (p) de la variation des données dont la base a été faite également avec le logiciel Excel 8.0.

Etant donné que la troisième partie de l'étude était de type expérimental où nous avons procédé à la comparaison de la variation des données chez les sujets de deux groupes expérimental et contrôle, le test de Kolmogorov-Smirnov a été, d'abord, utilisé pour vérifier la normalité dans la distribution des variables. Ensuite, du fait que la distribution n'était normale et que l'échantillon était également petit, nous avons utilisé les tests non paramètriques U de Mann Withney et de Wilcoxon pour les comparaisons des variations des paramètres entre les groupes et dans chaque groupe. Les statistiques descriptives pour déterminer les moyennes plus ou moins écarts types ont été faites, et les différences moyennes des paramètres entre groupes ont été calculées. Les logiciels STATISTICA, version 8 et SPSS, version 10.0.05., ont servi dans le traitement des données. Les graphiques et les tableaux ont été faits grâce au logiciel Excel 8.0.

2. 8. ETHIQUE

Les considérations éthiques ont été respectées. Les principes de la confidentialité, de l'anonymat et du respect de la dignité des sujets d'étude, ont été pris en compte. Ainsi :

- Seuls les sujets ayant donné leur consentement éclairé ont participé aux différentes phases d'études de notre travail de recherche.
- Au cours des enquêtes, l'interrogatoire et l'enregistrement des réponses ont été faits par les mêmes enquêteurs.
- Les prélèvements et analyses ont été réalisés par les mêmes examinateurs
- Les fiches d'enquêtes et de collecte de données ont été anonymes.
- L'animation sportive a été réalisée par 3 animateurs assistés par 2 infirmières avec trousses de secours, chargées de surveiller les cas de réaction anormale à l'exercice (malaise dû à l'hypoglycémie, une augmentation excessive de tension artérielle, etc.)

Chapitre 4 : RESULTATS ET DISCUSSION

PARTIE I

« ETUDE EPIDEMIOLGIQUE DU DIABETE EN MILIEU URBAIN DE BUJUMBURA : Cas de 2000 sujets de la commune de Buyenzi ».

1.1. RAPPEL DES OBJECTIFS SPECIFIQUES

Les objectifs de cette première étude étaient :

1) de calculer la prévalence du diabète de type 2 dans la localité de Bujumbura

2) d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue de cette maladie.

1.2. PLAN METHODOLOGIQUE

Les données cliniques, socio professionnelles, les informations sur la pratique de l'activité physique, la consommation d'alcool et du tabac, ont été enregistrées à l'interrogatoire. Il a été, également, recherché les antécédents du diabète, de l'hypertension artérielle. Les mesures de la taille et du poids ainsi que le dosage de la glycémie ont été réalisés sur les 2000 sujets venus se faire dépister.
La saisie et le traitement des données ont été faits avec les logiciels Excel 8.0 et Epi Info 3. 4 avec $p < 0,05$ comme seuil de signification.

1.3. RESULTATS

1.3.1. Données cliniques et biologiques

1.3.1.1. Prévalence et signe clinique

Dans notre étude réalisée sur 2000 sujets ayant 30 ans et plus, 289 cas ont été reconnus diabétiques, soit une fréquence de 14,45 %.

Tableau VI : Répartition des sujets diabétiques en fonction de la présence de signe clinique lors du dépistage

Signes cliniques	**Effectif**	**%**
Présence	68	23,53
Absence	221	76,47
Total	289	100

Dans cette étude, 221 cas sur les 289 diagnostiqués diabétiques, soit 76,5 %, ne présentaient aucun signe clinique avant le dépistage biologique. Seuls 68 sujets avaient manifesté l'un ou l'autre des signes cardinaux du diabète et 4 parmi eux ont découvert leur maladie au stade de complications.

1.3.1.2. Valeurs glycémiques

Tableau VII : Répartition des sujets selon le taux de la glycémie.

Glycémie (g/l)	**Nombre de cas**	**Pourcentage (%)**
≤ 1,1	1711	85,5
] 1,1 ; 2,7]	219	10.9
] 2,7 ; 4,5]	55	2,8
> 4,5	15	0,8
Total	2000	100,0

Le résultat du test biochimique a révélé une forte glycémie chez 70 sujets sur les 289 diabétiques dépistés, soit 24,2% de cas, avec un taux de la glycémie à jeun supérieur au double de la valeur normale (soit 2,7 g/l pour une valeur normale de 1,1 g/l). Quinze (15) sujets parmi ces 70 cas avaient une hyperglycémie trop élevée allant jusqu'à 4 fois plus que la normale, soit une glycémie supérieure à 4,5 g/l.

1.3.1.3. Indice de masse corporelle (IMC)

Tableau VIII : Répartition des sujets en fonction de leur indice de masse corporelle (IMC)

Classe IMC (en kg/m^2)	**Diabétique**		**Non diabétique**		**Total**	
	Effectif	**%**	**Effectif**	**%**	**Effectif**	**%**
Maigre (< 18, 5)	6	2,1	130	7,6	136	6,8
Normale [18,5 ; 25[	83	28,7	753	44,0	836	41,8
Surpoids [25 ; 30[	93	32,2	442	25,8	535	26,7
Obèse (≥ 30)	107	37,0	386	22,6	493	24,7
Total	289	100	1711	100	2000	100

Dans notre étude, l'association du diabète avec une surcharge pondérale a été retrouvée chez 200 sujets sur les 289 dépistés diabétiques, soit un taux de 69,2 %. Parmi ces 200 cas de surpoids, plus de la moitié, soit 107 sujets (53,5 %) présentaient une obésité sous ses trois principales formes (Modérée : 30-34,9kg/m² ; sévère : 35-39,9 kg/m² et morbide : ≥ 40 kg/m²) décrites par Perez-Martin *et al.* (2008).

1.3.2. Caractéristiques sociodémographiques

1.3.2.1. Age

Pour notre série, la moyenne d'âge était de 44,1 ± 12,4 ans, avec des extrêmes de 30 ans et 85 ans.

Tableau IX : Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge (ans)	**Diabétique**		**Non diabétique**		**Total**	
	Effectif	**%**	**Effectif**	**%**	**Effectif**	**%**
30-39	71	24,6	753	44,0	824	41,2
40-49	90	31,1	471	27,5	561	28,1
50-59	83	28,7	281	16,4	364	18,2
60-69	30	10,4	111	6,5	141	7,0
>70	15	5,2	95	5,6	110	5,5
Total	289	100	1711	100	2000	100

Si l'on considère les effectifs par tranche d'âge, c'est la catégorie des sujets de 40 à 49 qui est la plus touchée, avec 90 cas sur 289 sujets dépistés, soit un taux de 31,1 % comme l'indique le tableau ci-haut.

De façon globale, il a été noté que la prévalence du diabète est significativement corrélée à l'âge avec p= 0,0000 et les tranches de 40-49 ; 50-59 et 60-69 étaient plus touchées par opposition des tranches de 30-39, et de 70 ans et plus.

1.3.2.2. Sexe

Sur les 2000 sujets qui se sont présentés pour dépistage du diabète, 1101 étaient des femmes contre 899 hommes, soit un sex-ratio de 1,22.

Tableau X : Répartition des sujets selon le sexe.

Sexe	**Diabétique**		**Non diabétique**		**Total**	
	Effectif	**%**	**Effectif**	**%**	**Effectif**	**%**
Féminin	193	66,8	908	53,1	1101	55,1
Masculin	96	33,2	803	46,8	899	44,9
Total	289	100	1711	100	2000	100

Par rapport à la relation « prévalence-sexe », le tableau ci-dessus révèle une prédominance de la fréquence du diabète chez les sujets de sexe féminin.

Sur les 2000 sujets testés, le taux de femmes diabétiques est de 9,7% de l'effectif total contre 4,8% d'hommes. En outre, sur les 289 sujets dépistés diabétiques, 193 soit 66,8% de cas, sont des femmes contre 96 sujets masculins de diabétiques (33,2% de cas). Cent un sujets (101) parmi les femmes diabétiques, soit une proportion de 52,3 %, étaient âgés de 50 ans et plus, période correspondant à la ménopause.

1.3.2.3. Situation socio professionnelle

La comparaison de l'exposition au développement du diabète des différentes catégories socioprofessionnelles montre une différence significative entre elles avec p = 0,006.

Tableau XI : Répartition des sujets diabétiques en fonction de leur profession.

Situation socioprofessionnelle	Diabétiques	%
Salariés	80	27,7
Agriculteurs	18	6,2
Sans professions	50	17,3
Commerçants	135	46,7
Autres	6	2,1
TOTAL	289	100

En considérant la situation professionnelle, nous observons que les commerçants, les fonctionnaires et les sans professions sont respectivement les catégories de sujets les plus nombreux qui ont développé la maladie diabétique.

En dehors des facteurs liés à l'environnement, le diabète peut se développer sur le terrain génétique et être souvent associé à d'autres maladies notamment cardiovasculaires.

1.3.3. Antécédents

1.3.3.1. Antécédents de diabète

Tableau XII : Répartition des sujets en fonction des antécédents de diabète.

Antécédents de diabète	Diabétiques		Non diabétiques		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Connus	135	46,7	73	4,3	208	10,4
Non connus	154	53,3	1638	95,7	1792	89,6
Total	289	100	1711	100	2000	100

Parmi les 289 sujets dépistés diabétiques, seuls 135 cas, soit 46,7%, avaient déjà le diabète et les 154 cas restant, soit 53,3 %, étaient de nouveaux cas diagnostiqués.

1.3.3.2. Antécédents d'hypertension artérielle (HTA)

Tableau XIII : Répartition des sujets selon les antécédents d'HTA

Antécédents HTA	Diabétiques		Non diabétiques		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Connus	59	32,8	121	67,2	180	100
Non connus	230	12,6	1590	87,4	1820	100
Total	289	14,5	1711	85,5	2000	100

Ce tableau révèle une association du diabète avec l'hypertension artérielle (HTA) chez 59 cas sur 289 sujets diabétiques dépistés, soit un taux de 20,4%.

1.3.4. Exercice physique

Tableau XIV : Répartition des sujets en fonction de la pratique d'exercice physique.

Pratique exercice physique	Diabétiques		Non diabétiques		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Non	219	75,8	1171	68,4	1390	69,5
Oui	70	24,2	540	31,6	610	30,5
Total	289	100	1711	100	2000	100

Sur l'effectif des 2000 sujets testés, 1390 personnes, soit 69,5 % de cas, ne faisaient pas d'exercice physique. En outre, 75,8 % des sujets dépistés diabétiques, soit 219 cas sur le total

de 289 ne pratiquaient aucune activité physique. Que ce soit auprès de tous les sujets enquêtés ou bien chez les sujets dépistés diabétiques, nous avons observé une différence statistiquement significative (au seuil de signification $p < 0,05$) entre l'effectif des sujets qui ne pratiquent pas d'exercices physiques et ceux qui en font.

1.4. DISCUSSION

Les données épidémiologiques sur le diabète en Afrique proviennent pour la plus grande partie, selon la revue de la littérature, des travaux hospitaliers (Buresi *et al.*, 1991). Selon les mêmes auteurs, le reste de ces données est issu de quelques études extrahospitalières qui sont rarement de véritables dépistages de masse. Les statistiques hospitalières disponibles au Burundi ne donnent qu'un reflet incomplet du développement du diabète et ne permettent d'estimer sa prévalence que de façon approximative. De plus, les études extrahospitalières sont encore très peu nombreuses.

La fiabilité des données sur la prévalence de l'affection diffère d'un pays à l'autre selon la capacité des méthodes diagnostiques utilisées. Cependant, nous pouvons avoir une idée approximative de cette prévalence dans différents pays.

Dans notre série, la prévalence est de 14,45% et ce taux est élevé par rapport à ceux retrouvés par deux autres et uniques travaux extrahospitaliers réalisés au Burundi par KARANGWA (1995) et NDINZE (2008). Au cours de leurs études qui ont porté respectivement sur des groupes de populations des milieux urbain et rural, ils ont observé des prévalences de 2,87% en Mairie de Bujumbura et 7,33% à Makamba, une localité rurale de la région du sud du pays, ces études étant réalisées sur des effectifs respectifs de 2439 et 1296 sujets.

En revanche, bien que la prévalence du diabète sucré en Afrique subsaharienne soit diversement appréciée (Kandjinku *et al.*, 1985 ; Montéiro *et al.*, 1991 ; Nshimiramana, 1992), celle de notre étude se situe dans les normes africaines qui sont de l'ordre de 10 à 20% de cas de diabète dans différents pays selon l'étude de Lokrou *et al.* (1986).

Cette diversité de prévalence est peut-être due à un faible taux d'investigations épidémiologiques.

Il est classiquement reconnu que le développement du diabète est corrélé à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, le mode de vie, l'alimentation, etc.

Quand bien même il soit reconnu que dans certains pays, surtout développés, l'âge de la survenue de diabète de type 2 commence à diminuer, c'est le cas du Japon où il est noté une incidence élevée de la maladie pour la tranche de 6 à 15 ans, le diabète de type 2 est une maladie de l'âge adulte (Cheng, 2005).

Par rapport au facteur « âge », il a été mis en évidence, dans notre travail, que les sujets les plus exposés à cette affection se trouvent dans la catégorie de ceux ayant 40 et 69 ans avec une prédominance particulière pour la tranche d'âge de 50 à 59 ans. Ces résultats corroborent ceux des autres auteurs (Buresi *et al.,* 1991 ; Monteiro *et al.,* 1991 ; Bourcheid *et al.,* 1992 ; Karangwa, 1995 ; Nsabiyumva *et al.,* 2011).

Dali-Sahi *et al.* (2012), lors de l'étude sur l'épidémiologie du diabète de type 2 dans l'Ouest algérien, ont notamment observé que l'âge moyen des patients atteints par cette maladie se situait entre 40 et 54 ans ainsi que 54 ans et plus.

Plusieurs paramètres pourraient justifier le diagnostic du diabète de type 2 à l'âge plus ou moins avancé, mais cliniquement, le caractère silencieux de l'évolution de la maladie serait le plus probant selon la définition de la pathologie par les organisations en charge de sa prise en charge (OMS / FID).

En effet, en l'absence du dépistage systématique, le diabète de type 2 est une maladie qui, selon ces organismes, évolue sournoisement et est, parfois, diagnostiquée après 10 ans et plus, le plus souvent au stade d'une complication dégénérative (IDF, 2010).

Cela peut être la raison pour laquelle cette maladie a été retrouvée dans la plupart des cas chez les sujets d'entre 40 et 69 ans, dans notre série avec une moyenne de 44,1 ± 12,4 ans.

L'effectif réduit des personnes diabétiques de 60 ans et plus dans cette étude serait dû aux conditions de vie déjà précaires pour la population burundaise en général qui ne permettent pas une prise en charge optimale des sujets diabétiques et, par conséquent, de vivre longtemps.

Il a été prouvé que la plupart des pays de l'Afrique sub-saharienne ne disposent pas de système de prise en charge du diabète correctement organisé (Djrolo *et al.,* 2003 ; Levitt *et al.,* 2005). L'absence des facilités diagnostiques, l'irrégularité dans l'approvisionnement des médicaments et le personnel médical et paramédical souvent mal formé pour une meilleure prise en charge des patients diabétiques seraient à l'origine du développement des complications responsables de la forte mortalité due à cette « épidémie du siècle ».

Relativement au paramètre « genre », il est ressorti de notre étude une prédominance significative de la prévalence du diabète chez les femmes.

D'une part, sur l'effectif total des sujets testés, nous avons observé une fréquence du diabète de 9,7% chez les femmes contre 4,8% d'hommes. Et d'autre part, sur les 289 sujets dépistés diabétiques, 66,8 % de cas étaient des femmes alors qu'il y avait 33,2 % d'hommes.

Cette prédominance féminine a été également retrouvée par d'autres auteurs (Karangwa, 1995 ; Delcourt *et al.,* 1996 ; Nsabiyumva *et al.,* 2011). Pour le cas du Burundi, elle pourrait s'expliquer par les données démographiques, d'une part, et par le mode de vie des femmes des centres urbains, d'autre part. En effet, les statistiques des différents recensements populaires réalisés au Burundi révèlent une proportion de femmes élevée par rapport à celle des hommes (Globsat/Banque Mondiale, 2012). En outre, à l'opposition des femmes de la zone rurale dont l'activité prioritaire est l'agriculture, celles des centres urbains ne s'occupent que des travaux ménagers, commerciaux, et bureaucratiques qui ne demandent que très peu d'efforts physiques, donc moins consommateurs d'énergie. Ce bas niveau d'activité physique associé à une alimentation « occidentalisée » caractéristique des villes africaines serait responsable de l'obésité et de ses comorbidités, dont entre autres le développement du diabète de type 2.

Par ailleurs, selon Gning *et al.* (2007), la prévalence féminine du diabète de type 2 dans les pays de l'Afrique Sub-saharienne serait corrélée à la forte prévalence de l'obésité signalée chez les femmes pour lesquelles l'embonpoint est un critère de beauté et du bien-être.

En tenant compte de la situation socioprofessionnelle et économique des sujets étudiés, il apparaît dans notre série que la prédominance du diabète est enregistrée aussi bien chez les sujets aux revenus modestes que chez ceux du niveau socioprofessionnel modéré et voire élevé. Ces résultats diffèrent de ceux retrouvés par Karangwa (1995) dans son étude réalisée dans la ville de Bujumbura au cours de laquelle il a mis en évidence que les sujets les plus exposés avaient un statut socioéconomique élevé. La crise sociopolitique caractéristique de la période post conflit (de 1993 à 2009) et l'inaccessibilité aux informations relatives à la maladie diabétique par manque de système de santé publique bien organisé pourrait justifier nos résultats. En effet, il est reconnu que la sous alimentation aussi bien que la suralimentation constituent tous les deux des facteurs étiologiques du diabète et de ses comorbidités (Levitt *et al.,* 2005).

Selon les principales organisations mondiales en charge de la lutte contre le diabète (OMS/FID), cette maladie a une évolution silencieuse et insidieuse. Dans notre travail, plus de la moitié des sujets dépistés ignoraient qu'ils étaient diabétiques. En dehors des séances organisées de dépistage, la découverte du diabète se fait souvent suite à l'apparition d'un signe de complication ou au cours d'un bilan de santé. En plus, il est classiquement reconnu

qu'en l'absence de contrôle de la glycémie, on peut être diabétique sans présenter de signe clinique pendant une longue période, allant de 5 à plus de 10 ans (IDF, 2009 ; Nsabiyumva *et al.*, 2011).

L'absence de systèmes de santé publique solidement organisés et le manque de moyens matériels suffisants peuvent être les raisons de la rareté des activités de dépistage dans les pays aux ressources réduites comme ceux de l'Afrique Sub-saharienne en général et le Burundi en particulier. Or, l'absence de diagnostic précoce et/ou le diagnostic tardif du diabète s'accompagne inexorablement du développement de complications micro et macro vasculaires des différents organes de prédilection à savoir le cœur, les reins, les yeux, les pieds (IDF, 2009).

Il a été prouvé que le diabète, spécifiquement le diabète de type 2 (DT2), prend une importance croissante comme cause des maladies cardiovasculaires. L'association hypertension/diabète est fréquente et redoutable de part leur comorbi-mortalité cumulée. L'hypertension artérielle (HTA) est plus fréquente particulièrement chez les personnes âgées diabétiques et est responsable d'une majoration du risque cardiovasculaire et d'une accélération des atteintes dégénératives (Khadija *et al,* 2013) conduisant notamment à des cas d'insuffisance rénale et d'atteintes neuropathiques des pieds (IDF, 2009).

La corrélation du développement de l'hypertension artérielle (HTA) avec le diabète retrouvée dans notre étude (59 cas sur 289 diabétiques dépistés, soit 20,4%) avait été observée par d'autres auteurs mais avec des proportions élevées. Les études réalisées par Biad *et al.* (2010) à Saha (2004) et puis à Ain-taya (2007) en Algérie ont retrouvé des prévalences de l'hypertension artérielle chez les diabétiques de type 2 respectivement de 71,4% et 79,2%. Cette association dont le rapport d'apparition est variable (HTA précède, se développe après ou en même temps que DT2) est beaucoup plus notée dans le cadre du syndrome métabolique (WHO, 1999 ; ADA, 2002).

Le développement du diabète et de ses complications sont liés à la conjugaison de multiples facteurs (Gning *et al.*, 2007 ; Samaan *et al.*, 2008).

Une diététique mal contrôlée ainsi que le manque d'exercices physiques constituent les principaux paramètres de la forte croissance du diabète et des complications associées (Mbanya, 2005).

Au cours de notre travail de recherche, nous avons constaté que la fréquence de consommation d'alcool et du tabac était réduite. Cela pourrait se justifier par le fait que la

zone d'étude est majoritairement habitée par la communauté musulmane dont la « culture religieuse interdit la consommation de ces produits » selon les discours des enquêtés.

Cependant, un abus dans la consommation de l'un ou l'autre produit alimentaire est susceptible de constituer un facteur étio-pathogénique clé du développement du diabète dans une population donnée. Toute intervention visant à réduire l'incidence de cette maladie en forte croissance et de l'impact de ses complications doit notamment prendre en considération l'équilibre alimentaire afin de limiter la prise de poids souvent responsable des comorbidités du DT2.

Dans notre étude, 200 sujets sur les 289 diabétiques dépistés, soit 69,2% de cas, avaient une surcharge pondérale. L'association du diabète sucré et de la surcharge pondérale a été retrouvée par d'autres auteurs (Lokrou *et al.,* 1986 ; Lokrou, 1992 ; Delcourt *et al.,* 1996 ; Nsabiyumva *et al.,* 2011).

Il est certain que l'obésité ou la surcharge pondérale a une forte composante génétique. Cependant, il semble indispensable d'avoir un environnement propice à l'expression des gènes de susceptibilité. Cet environnement est principalement constitué par les modifications du mode de vie basé sur une alimentation mal contrôlée associée à un manque d'exercice physique.

En effet, « l'occidentalisation » de l'alimentation est un des paramètres majeurs de la prévalence des maladies métaboliques, en général, et du diabète de type 2, en particulier (Saleh *et al.,* 2002).

En outre, il est reconnu que la sédentarité est fortement impliquée dans le développement du diabète chez le sujet adulte (Medhet *et al.,* 2010). Dans cette étude, nous avons ainsi retrouvé que sur l'échantillon des 2000 sujets, 1390 cas, soit 69,5 % de cas, ne pratiquaient pas d'exercices physiques. Par ailleurs, sur les 289 cas de diabétiques dépistés, 219 sujets, soit un taux de 75,8 %, étaient pratiquement sédentaires. L'association du diabète avec la sédentarité a été également retrouvée par Djrolo *et al.* (2003), au Bénin.

1.5. CONCLUSION PARTIELLE

Les résultats de notre étude montrent que le diabète sucré est un problème de santé publique au Burundi. Le dépistage fait auprès des sujets adultes (âgés de 30 ans et plus) résidant dans la zone urbaine la plus peuplée de Bujumbura, l'a prouvé de part le taux élevé de prévalence de cette pathologie.

Plusieurs facteurs se conjuguent pour déclencher cette maladie. Le mode de vie sédentaire des sujets adultes, particulièrement observé chez les femmes, habitant le centre urbain de Bujumbura est l'un des facteurs majeurs de l'expansion du diabète et de ses comorbidités (obésité et hypertension artérielle) chez une population moins sensibilisée sur le danger que représente cette maladie.

En outre, l'absence de structures spécialisées de la prise en charge de cette maladie serait à l'origine du dépistage tardif pouvant conduire à des risques de complications.

Il est alors recommandé d'organiser des séances de dépistage régulier, au moins une à deux fois par an, des différentes localités aussi bien rurales qu'urbaines avec un accent particulier pour les centres urbains dont les habitants sont exposés au mode de vie plus ou moins « occidentalisé ».

Une étude annuelle à l'échelle nationale afin d'identifier les vrais déterminants de la prévalence du diabète en vue d'y faire face conséquemment est recommandable.

Enfin une meilleure observance de l'éducation diabétique (l'autocontrôle et l'auto-surveillance, associée à une hygiène alimentaire et physique) serait le garant d'une vie de qualité chez tout diabétique. Elle retarderait la survenue précoce des complications dégénératives du diabète, qui constituent un véritable fardeau des populations des pays en développement en général et du Burundi en particulier.

C'est sur la base de cette dernière recommandation que nous avons réalisé la deuxième étape de notre travail de recherche au cours de laquelle nous avons évalué la qualité nutritionnelle et énergétique de l'alimentation des sujets diabétiques de type 2 afin de rechercher si elle ne constituerait pas un paramètre préjudiciable à leur équilibre métabolique.

PARTIE II

« EVALUATION DES APPORTS NUTRITIONNELS ET ENERGETIQUES DE L'ALIMENTATION DES DIABETIQUES DU BURUNDI ».

2.1. RAPPEL DE L'OBJECTIF SPECIFIQUE

L'objectif spécifique de cette étude était de :
Déterminer la teneur en macronutriments et le coût énergétique de l'alimentation des diabétiques de type 2 du Burundi.

2.2. PLAN METHODOLOGIQUE

Auprès de 30 sujets diabétiques, nous avons réalisé une enquête alimentaire avec pesée associée à une interview.
A l'interview qui avait pour objectif de déterminer le mode de vie de chaque sujet enquêté, il a été recueilli les données respectivement sur :

- Les habitudes alimentaires des sujets d'étude, notamment le nombre de leurs repas pris par jour, les consommations hors ménage ou en dehors des repas et la composition en denrées alimentaires de chaque repas ;
- Le statut socio-économique de ces sujets ;
- Ainsi que le niveau de pratique d'activité physique.

Des mesures des paramètres anthropométriques ont été ensuite prises auprès de ces patientes.
L'enquête alimentaire avec pesée avait pour objectif de déterminer les proportions en macronutriments de leurs rations alimentaires quotidiennes et quantifier l'apport énergétique de ces rations.
La masse, les proportions en macronutriments et l'apport énergétique de chaque aliment à consommer ont été enregistrées progressivement en saisissant le code de cet aliment et en appuyant sur les touches de fonction correspondantes aux valeurs recherchées sur la balance de régime numérique BEURER DS 81.
Le traitement statistique des données a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS version 10.0.05., le seuil de signification étant fixé à $p < 0,05$.

2.3. RESULTATS

2.3.1. Résultats de l'interview

2.3.1.1. Habitudes alimentaires

2.3.1.1.1. La prise journalière de repas

Lors de l'interrogatoire, nous avons recueilli les informations sur le rythme de prise de repas quotidien des sujets enquêtés. Aucun cas de consommation hors ménage ni en dehors des repas régulièrement pris ou grignotage, n'a été révélé.

Tableau XV : Répartition des sujets selon le nombre de repas pris par jour.

Nombre de repas	Effectif	%
> 3	0	0
3	23	76,7
2	7	23,3
< 2	0	0
Total	**30**	**100**

La lecture du tableau ci-dessus montre que la fréquence de prise alimentaire est plus ou moins respectée par les sujets de notre étude ; 23 cas sur 30 sujets enquêtés (soit 76,7%), prenaient quotidiennement et de façon régulière trois repas. Les 7 qui restent avaient deux repas par jour.

2.3.1.1.2. Composition alimentaire des repas

Tableau XVI : Répartition des produits alimentaires selon leur fréquence dans les repas consommés par les sujets de l'étude.

Fréquences	Produits alimentaires
Deux fois par jour	Haricot sec ; riz blanc ; viande ou poisson ; ingrédients d'assaisonnement (tomates, oignons, poivrons, ails) ; huile de palme
Une fois par jour	Farine de manioc ; farine de maïs ; pomme de terre ; banane plantain ; feuilles de manioc ; amarantes ; pain et thé
Moins d'une fois par jour	Lait + produits laitiers ; boissons alcoolisées ; patate douce ; petit pois ; fruits (avocat, banane mûre)

A travers ce tableau, nous avons constaté que la ration journalière de ces sujets était à dominante de produits protidiques et glycémiques, basée principalement sur la consommation du haricot, du poisson, du riz, des céréales, ainsi que des tubercules et de leurs dérivés.

Tableau XVII : Part (en %) de certains produits dans le coût de la consommation alimentaire des ménages des milieux rural et urbain au Burundi.

Produits	Index glycémique	Milieu rural	Milieu urbain
Haricot	35	16,1*	11,7*
Manioc	55	14,2*	10,1*
Maïs	70	9,3*	2,0
Patate douce	50	7,1*	2,5
Banane légume (verte)	45	6,3*	4,3
Riz blanc (standard)	70	3,9	10,0*
Huile de palme	0	3,2	3,7
Pomme de terre	95	3,2	3,6
Poisson	0	2,8	5,0*
Viande	0	1,5	6,1*

Source : **MDPRN-CURDES, QUIBB, 2006 (Zoyen *et al.*, 2008)**

MDPRN : Ministère du Développement, de la Planification et de la Reconstruction Nationale (Burundi)

CURDES : Centre Universitaire de Recherche pour le Développement Economique et Social (Université du Burundi, Faculté des Sciences Economiques et Administratives)

QUIBB : Questionnaire des Indicateurs de Base du Bien être (Banque Mondiale).

(*) : Les produits les plus consommés

Les informations contenues dans ce tableau montrent les denrées alimentaires dominantes consommées par les sujets des deux milieux de vie et révèlent le caractère hyper glycémique et hyper protidique de la ration des sujets de la zone urbaine.

En plus des données enregistrées sur les habitudes alimentaires, l'interview nous a permis de recueillir les informations sur les caractéristiques socio-économiques et sur le rythme d'activité physique des sujets de l'étude.

2.3.1.2. Statut socio-économique des sujets

Tableau XVIII : Répartition des sujets en fonction de leur profession.

Situation socioprofessionnelle	Effectif	%
Fonctionnaires	12	40
Retraités	9	30
Commerçants	7	23,3
Sans fonction	2	6,7
TOTAL	30	100

La majorité des sujets de notre étude sont d'un statut socioprofessionnel moyen (cadres de l'état encore en activité ou en retraite et des commerçantes).

2.3.1.3. Niveau d'activité physique (NAP)

Afin de nous enquérir du niveau d'activité physique des sujets de notre étude, nous avons utilisé le tableau de la catégorisation des activités du sujet adulte de Martin (2001).

Tableau XIX : Niveau d'activité physique des sujets étudiés et les valeurs référentielles du NAP moyen selon Martin (2001).

NAP	Score de référence	Notre série
Faible	1,4	**1,51**
Moyen	1,6	
Fort	1,8	
Intense	1,9 (pour femmes) et 2,0 (pour hommes)	

La moyenne des niveaux d'activités physiques des sujets de notre série était de 1,51 avec des extrêmes de 1,39 et 1,93.

2.3.2. Caractéristiques anthropométriques

Tableau XX : Caractéristiques anthropométriques de nos sujets (N : 30).

Paramètres	Valeurs retrouvées (M±S)	Valeurs normales (OMS)
IMC (kg/m²)	29,86 ± 4,54	18,5 – 24,9
RTH (ou WHR)	1,01 ± 0,06	0,80 – 0,85
IMG (%)	27,46 ± 4,44	25 – 30

N : Effectif des sujets ; IMC : Indice de masse corporelle ; RTH : Rapport ou ratio tour de taille sur tour de hanche (WHR : Waist Hip ratio) ; IMG : Indice de masse graisseuse; M : Moyenne ; S : Standard deviation ou écart type.

Comparativement aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2000), les valeurs de l'indice de masse corporelle et du ratio tour de taille sur tour de hanche révèlent chez les sujets de cette étude une présence d'une surcharge pondérale avec tendance à l'obésité modérée.

2.3.3. Enquête alimentaire

L'analyse qualitative de la ration alimentaire de nos sujets, à l'aide d'une enquête avec pesée, a permis de déterminer son apport en énergie et en nutriments clés, particulièrement en macronutriments.

Tableau XXI : Apports nutritionnels et énergétiques quotidiens des sujets d'étude (N : 30).

Paramètres	Poids moyen	Standard deviation
Repas journalier (g)	1458,16	210,98
Macronutriments (g)	524,96	101,71
Glucides (g)	297,14	75,68
Glucides (%)	56,17	5,29
Lipides (g)	48,53	10,73
Lipides (%)	9,36	1,73
Protéines (g)	179,28	34,31
Protéines (%)	34,46	4,75
Valeur énergétique (kcal)	2287,83	386,12

N : Effectif ; MRJ : Masse du repas journalier ; PM : Poids des macronutriments ; G : Glucides ; L : Lipides ; P : Protéines ; VE : Valeur énergétique ; M : Moyennes ; S : Standard deviation ou écart type.

A partir des données générales du tableau XXI, nous avons réalisé des analyses comparatives avec les données de la littérature.

Tableau XXII : Comparaison de la composition nutritionnelle et énergétique de la ration des sujets de notre série aux normes des RNJ de la FAO/OMS (2003).

Paramètres	RNJ	Résultats de notre Série	P
Glucides (en gr)	250-275	297,14	0,0150
Lipides (en gr)	65-75	48,53	0,0000
Protéines (en gr)	50-75	179,28	0,0000
Energie (Kcal)	2000	2287,83	0,0004

A travers ce tableau, nous observons une différence significative aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le plan énergétique entre les apports recommandés et la teneur en macronutriments et en énergie de la ration alimentaire de ces sujets.

Tableau XXIII : Comparaison de l'apport des nutriments énergétiques de la ration des sujets à l'AETQ recommandé pour un sujet non sportif (Boisseau, 2005).

Nutriments	AETQ recommandé	Résultats de notre Série	P
Glucides (%)	50-55	56,2	0,0004
Lipides (%)	30-35	9,4	0,0000
Protéines (%)	10-15	34,4	0,0000

L'analyse de ces résultats révèle une différence statistiquement significative entre les apports en macronutriments des sujets de notre étude et les valeurs normalement recommandées. En particulier, les apports en protéines et en lipides sont significativement déséquilibrés avec une ration hyper protidique et hypo lipidique.

Selon le rapport de la FAO (1996) (tableau XXXIV en annexe), le Burundi est le pays de l'Afrique subsaharienne qui a le taux d'énergie lipidique le plus bas, avec 6,6 % des disponibilités alimentaires contre, notamment, 37,8 % pour le Sao Tomé-et-Principe qui en a le meilleur taux. Par contre, les disponibilités alimentaires énergétiques sont légèrement en dessous de 2000 Kcal/j/personne si l'on se réfère à ce tableau.

2.4. DISCUSSION

Le temps mis pour réaliser cette enquête peut paraître insuffisant pour déterminer réellement les aliments pris régulièrement par un individu. Cependant, d'après certains auteurs (Block, 1985 ; Dansou *et al*., 2000), l'enregistrement des produits ingérés sur une durée de trois jours consécutifs semble offrir de meilleurs résultats.

De plus, en pratique clinique, le journal alimentaire de trois à quatre jours utilisé par le Centre de Recherche et d'Informations Nutritionnelles est souvent d'usage dans l'enquête alimentaire (CERIN, 2004).

Notre étude a pris en compte le respect du principe de l'enquête alimentaire qui doit appliquer le protocole spécifiquement défini en fonction des objectifs préétablis, tel que le propose le CERIN (2004), notamment par une évaluation des apports de la ration alimentaire, la

détermination de corrélation avec une pathologie quelconque, etc. Pour notre cas, nous avions pour objectif l'évaluation de l'apport nutritionnel et énergétique de la ration des sujets diabétiques burundais.

La sécurité alimentaire est un défi auquel tout individu, sain ou malade, doit faire face pour améliorer sa qualité de vie ou son état de santé. L'objectif principal de la sécurité alimentaire est de garantir des approvisionnements sûrs et nutritionnellement adéquats à tous.

Selon le rapport commun des organisations des Nations Unies ayant en charge les questions de la santé (OMS), d'une part, ainsi que celles de l'alimentation et l'agriculture (FAO), d'autre part (OMS/FAO, 2002), les habitudes alimentaires ont considérablement évolué depuis le milieu du XXème siècle. Il a été observé que l'alimentation traditionnelle principalement basée sur des aliments d'origine végétale a cédé la place à une alimentation à forte densité énergétique, centrée autour des aliments d'origine animale.

La ration alimentaire équilibrée doit respecter les apports nutritionnels conseillés (ANC) qui tiennent compte de la taille des portions, de la diversité des aliments et de la structuration des prises de repas permettant de limiter les grignotages extra prandiaux (Basdevant *et al.*, 1998 ; Gougis *et al.*, 2004 ; Ziegler *et al.*, 2005). Cependant, les recommandations basées sur les ANC ne sont pas des normes mais plutôt des références permettant de limiter les carences, les excès et par conséquent des déséquilibres (Martin, 2001).

Notre étude révèle une ration alimentaire dominée par des produits protidiques et glucidiques chez des sujets au niveau d'activité physique réduit et présentant une surcharge pondérale tendant vers une obésité.

La répartition optimale des nutriments énergétiques dans l'apport journalier d'un sujet non sportif est, selon les organismes des Nations Unies qui ont en charge la santé et l'alimentation OMS/FAO, de 50-55 % pour les glucides, 30-35 % pour les lipides et 10-15 % pour les protéines (Boisseau, 2005).

Les apports en macronutriments chez nos sujets sont respectivement de 56,2 % pour les glucides, 9,3 % pour les lipides et 34,5 % pour les protéines et, ne respectent pas les proportions normatives recommandées par les organisations, FAO/OMS, en charge de la promotion d'une alimentation adéquate pour une meilleure santé. La ration alimentaire des

habitants de la ville de Bujumbura est constituée majoritairement du haricot, du poisson, du riz et de la pomme de terre.

Cependant, ces résultats diffèrent de ceux retrouvés par l'étude réalisée au Burundi par Zoyem *et al*., (2008). Ces auteurs avaient constaté que l'alimentation de la population burundaise était caractérisée par une consommation à dominante de glucides et une forte carence en protéines et en lipides. Selon les mêmes auteurs, consécutivement à la crise sociopolitique qui a secoué le Burundi, il a été observé une insécurité alimentaire due à une alimentation quasi monotone, composée presque exclusivement de tubercules, particulièrement dans les zones rurales.

En outre, la proportion si élevée de protéines retrouvée dans la ration alimentaire des sujets de notre étude peut donc paraître paradoxal, comparativement aux données de la FAO (2008) qui avait mis en évidence, dans son enquête, un état de sous-alimentation au Burundi, de façon général. Cependant, la place des différents produits dans les consommations alimentaires des habitants des milieux ruraux et urbains est déterminante dans la disparité de l'état d'insécurité alimentaire d'une zone à l'autre. Les consommations des habitants de la capitale Bujumbura sont plus dictées par leurs revenus que par la production locale. Au déjeuner ou au dîner, nos sujets consomment de façon plus ou moins régulière du poisson ou de la viande en plus du haricot consommé à tous les repas. L'étude de Zoyem *et al*. (2008) avait retrouvé que ces aliments, riches en protéines, constituaient la base de l'alimentation des habitants des centres urbains avec des taux respectifs de 5 % pour le poisson, 6,1 % pour la viande et 11,7 % pour le haricot. Une alimentation hyper protéinée, si elle n'est pas couplée à une réduction calorique, est susceptible d'augmenter la masse musculaire préjudiciable à la qualité de vie des sujets diabétiques présentant une obésité.

Le taux en lipides de la ration de nos patientes est excessivement bas par rapport aux normes exigées. Le constat d'un tel déficit lipidique avait été relevé par la FAO qui, dans son rapport de 1996 sur les disponibilités alimentaires en Afrique, avait trouvé que le Burundi présentait le taux d'énergie lipidique le plus bas avec 6,6 %.

L'apport énergétique moyen de la ration alimentaire de nos sujets (2287 kcal/ j/personne) est supérieur à la valeur usuelle recommandée pour des sujets féminins non sportifs, qui est de 2000 kcal/j/personne (FAO, OMS). Ce régime alimentaire hyper-énergétique des populations

des centres urbains du Burundi en général et particulièrement de celle de Bujumbura avait été retrouvé par Zoyem *et al*. (2008) qui, dans leur enquête alimentaire, avaient relevé une moyenne de 2757kcal/jour/personne de la ration alimentaire pour les habitants de Bujumbura. Par contre, nos résultats diffèrent de façon significative avec ceux de Chavret (2002). Dans son étude sur l'alimentation dans le monde, il a mis en évidence qu'au Burundi autant qu'en Ethiopie et en Somalie, la moyenne de la ration alimentaire était inférieure à 1900 Kcal/j/personne. Cependant, les données sur la ration alimentaire globale d'un pays cachent souvent des disparités dans l'alimentation selon que l'on vit en milieu urbain ou en milieu rural.

2.5. CONCLUSION PARTIELLE

Les résultats obtenus révèlent un apport énergétique élevé principalement d'origine glucidique et protidique. Cette alimentation peut constituer un facteur de risque majeur de perturbation de l'équilibre métabolique des sujets diabétiques dont le niveau d'activité physique est particulièrement réduit.

En revanche, l'approche appelée « hygiéno-diététique » associant la pratique de l'exercice physique et une alimentation équilibrée, constitue la pierre angulaire de la prise en charge du diabète de type 2 et les comorbidités. Ces mesures hygiéno-diététiques (MHD) doivent être maintenues tout au long du traitement de cette pathologie.

Par ailleurs, l'échec dans la prise en charge du diabète de type 2 s'accompagne d'une évolution chronique de la maladie pouvant déboucher sur des complications dégénératives mortelles ou invalidantes le plus souvent irréversibles.

Il a été particulièrement prouvé que l'inflammation de l'endothélium des vaisseaux des tissus les plus sensibles aux taux élevés de la glycémie semble être le trait d'union des complications chroniques du diabète de type 2.

Cette conclusion nous a poussé à réaliser la troisième phase de notre travail de recherche qui a consisté :

- **à détecter la présence des complications inflammatoires chez les diabétiques de type 2,**
- **à rechercher l'effet de l'exercice physique sur la modulation de cette inflammation et également sur la régulation des paramètres impliqués dans la définition de la pathologie.**

PARTIE III

« EFFET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES PROCESSUS IMMUNOLOGIQUES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 : EVOLUTION DE L'INTERLEUKINE-6 (IL-6) ».

3.1. RAPPEL DES OBJECTIFS SPECIFIQUES

Cette étude avait pour objectifs spécifiques de :

1) vérifier si l'IL-6 constitue un paramètre de diagnostic de complications du diabète de type 2.
2) mettre en évidence l'effet d'un programme d'exercices physiques sur l'évolution :

- du taux plasmatique de l'IL-6 ;
- des paramètres glycémiques, anthropométriques et tensionnels chez les diabétiques de type 2 du Burundi.

3.2. PLAN METHODOLOGIQUE

Notre étude expérimentale a été réalisée au Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA) du Burundi auprès de 30 femmes diabétiques de 30 à 60 ans. Ces patientes devraient être sous antidiabétiques oraux et ne présenter aucun signe de complication.

Par assignation aléatoire, ces sujets ont été réparties en deux groupes de 15 personnes chacun : groupe expérimental (GE) et groupe contrôle (GC).

Des tests biométriques, tensionnels et biologiques ont été, en outre, réalisés.

1. Nous avons effectué les mensurations anthropométriques en vue de déterminer le statut pondéral des sujets :

- l'indice de masse corporelle (IMC),
- le ratio tour de taille/tour de hanche (RTH),
- le taux de graisse corporelle ou l'indice de masse grasse (IMG) par la mesure des plis cutanés.

2. Nous avons ensuite pris leur pression artérielle aux deux bras.

3. Des prélèvements sanguins ont été, enfin, effectués pour le dosage respectif des paramètres glycémiques (glycémie à jeun et hémoglobine glyquée) et de l'interleukine-6 (IL-6).

Tous les tests ont été effectués au début et à la fin de la phase expérimentale à l'exception de la glycémie à jeun dont le dosage a été, en plus, repris à la fin du deuxième et du troisième mois de la période expérimentale.

Le groupe expérimental (GE) a été soumis au programme d'exercices physiques à dominantes aérobie pendant 12 semaines, à raison de 3 séances par semaine, chaque séance ayant une durée de 60 minutes.

La saisie et le traitement des données ont été réalisés avec les logiciels STATISTICA, version 8 et SPSS, version 10.0.05.

La normalité de la distribution des variables a été analysée par le test de Kolmogorov-Smirnov alors que les tests non paramétriques de Rang de Wilcoxon et U de Mann-Whitney, ont été utilisés pour comparer respectivement les variations des paramètres au sein de chaque groupe et entre les deux groupes expérimental (GE) et contrôle (GC).

Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

3.3. RESULTATS

La vérification de l'homogénéité par le test de Kolmogorov-Smirnov a montré une différence qui n'est pas significative entre les deux groupes expérimental et contrôle. C'est pourquoi, nous avons été amenés à utiliser les tests non paramétriques de Wilcoxon et U de Mann-Whitney pour comparer les variations des paramètres étudiés au sein de chaque groupe et entre les groupes. Cette opération permet également de répondre au principe statistique de comparaison des échantillons de petite taille.

Toutes les données caractéristiques des paramètres évalués au cours de cette étude ont été présentées sous forme de moyennes plus ou moins écart type ($m \pm s$).

3.3.1. Mesure des paramètres étudiés avant l'expérimentation

Tableau XXIV : Caractéristiques des paramètres étudiés avant l'expérimentation (N = 30).

	Paramètres étudiés								
	GJ (g/l)	HbA_1C (%)	IL-6 (pg/mL)	IMC (Kg/m^2)	RTH	IMG (%)	PAS (mmHG)	PAD (mmHG)	PAM (mmHG)
M ± S	1,5* 0,5	9,1* 2,2	59,8* 52,1	29,9* 4,5	1,02* 0,06	27,5 4,5	128 18	85 13	99 14

N = Effectif des sujets de l'étude ; GJ= Glycémie à jeun ; HbA_1C = Hémoglobine glyquée ; IL-6 = Interleukine-6 ; IMC = Indice de masse corporelle ; RTH = Rapport tour de taille sur tour de hanche ; IMG = Indice de masse grasse ; PAS = Pression artérielle systolique ; PAD = Pression artérielle diastolique ; PAM = Pression artérielle moyenne.

(*) : Valeurs qui sont au dessus des normes usuelles.

Un déséquilibre métabolique et une surcharge pondérale ont été retrouvés chez les sujets de notre étude. Parmi les 30 sujets étudiés, l'interleukine-6 (IL-6) a été retrouvée chez 9, soit un taux de 30%. En revanche, leur profil tensionnel était normal.

3.3.1.1. Statut pondéral et profil tensionnel

Le tableau suivant décrit les valeurs des paramètres anthropométriques des sujets des deux groupes avant l'expérimentation, comparativement aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2000).

Tableau XXV : Caractéristiques anthropométriques des sujets avant l'expérimentation.

Paramètres	**GE**	**GC**	**Normes (OMS)**
Effectif	15	15	
IMC (kg/m^2)	31,3 ± 4,6	28,3 ± 4,1	18,5- 24,9
RTH	0,99 ± 0,05	1,03 ± 0,06	0,80-0,85 (Femmes)
IMG (%)	28,7 ± 4,6	26,1 ± 4,1	25-30 (Femmes)

GE = Groupe expérimental ; GC = Groupe contrôle ; IMC = Indice de masse corporelle ; RTH = Rapport tour de taille sur tour de hanche ; IMG = Indice de masse grasse ; OMS = Organisation mondiale de la santé.

Bien que le taux de l'indice de masse grasse (IMG) se retrouve dans la marge des normes de l'OMS, les autres paramètres anthropométriques évalués (l'indice de masse corporelle et le rapport du tour de taille sur tour de hanche) révèlent une charge pondérale significativement élevée.

Tableau XXVI : Caractéristiques tensionnelles des sujets avant la période expérimentale.

Paramètres	GE	GC	Normes OMS
PAS (mm Hg)	131 ± 18	125 ± 17	90-140
PAD (mm Hg)	87 ± 15	82 ± 11	50-90
PAM (mm Hg)	102 ± 16	96 ± 13	-

GE = Groupe expérimental ; GC = Groupe contröle ; PAS = Pression artérielle systolique ; PAD = Pression artérielle diastolique ; PAM = Pression artérielle moyenne; OMS = Organisation mondiale de la santé.

La lecture de ce tableau révèle un profil tensionnel normal des sujets.

3.3.1.2. Paramètres biologiques

Tableau XXVII : Caractéristiques biologiques des deux groupes avant l'expérimentation.

Paramètres	**GE**	**GC**	**Valeurs normales (OMS)**
Effectif	15	15	
Glycémie à jeun (g/l)	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,5	≤ 1,1
HbA_1C (%)	9,7 ± 2,2	8,4 ± 2,0	< 7
IL-6 (pg/mL)	5,1 ± 16,2	28,7 ± 49,6	< 4,0

GE = Groupe expérimental ; GC = Groupe contröle ; HbA1C = Hémoglobine glyquée ; IL-6 = Interleukine-6 ; OMS = Organisation mondiale de la santé.

Les valeurs des paramètres biologiques testés montrent un déséquilibre glycémique et une présence de processus inflammatoires chez les sujets de notre échantillon d'étude. Les taux de ces paramètres sont significativement élevés par rapport aux normes fixées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1999).

3.3.2. Evolution des paramètres après la période expérimentale

3.3.2.1. Paramètres biochimiques et immunologique

- **Groupe expérimental**

Tableau XXVIII : Comparaison des caractéristiques biologiques des sujets du GE avant et après l'expérimentation

Paramètres	**Avant**	**Après**
Effectif	15	15
Glycémie à jeun (g/l)	1,8 ± 0,6	1,3 ± 0,3**
Hémoglobine glyquée (%)	9,7 ± 2,2	7,7 ± 1,7**
Interleukine-6 ou IL-6 (pg/ml)	+ 5,1 ± 16,2	27,5 ± 32,9**

** : $p < 0,001$

A la fin de l'expérimentation, bien qu'ils ne soient pas revenus aux valeurs normales, les paramètres biologiques des sujets soumis au programme d'exercices physiques ont significativement varié selon le test non paramétrique de Wilcoxon utilisés pour les échantillons appariés et de petite taille.

En effet, après le programme d'exercices physiques, les taux des paramètres biochimiques ont significativement baissé ($p < 0,001$) alors que le taux circulant de l'IL-6 a augmenté de façon très significative ($p < 0,001$).

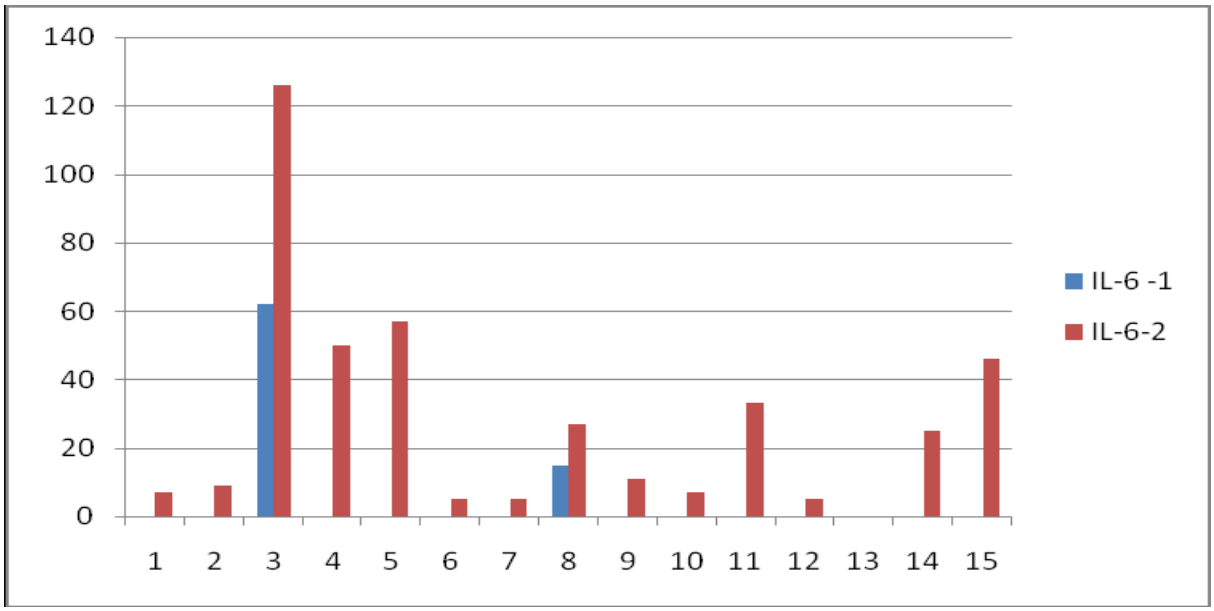


Figure 14 : *Comparaison des taux de l'IL-6 avant (IL-6-$_1$) et après (IL-6-$_2$) l'expérimentation chez les sujets du groupe expérimental.*

Sur les 15 sujets qui ont été soumis à la manipulation, nous avons enregistré 14 cas qui présentaient de l'interleukine-6 dans le sang à la fin de la période expérimentale. Le taux le plus bas était de 5 pg/mL et la plus grande concentration sanguine de cette cytokine a été de 126 pg/mL (Figure 14).

La figure suivante (Figure 15) décrit l'évolution des taux des paramètres glycémiques en fonction du taux plasmatique de l'interleukine-6 chez les sujets soumis au programme d'exercices physiques. Les données sont représentées par les différences entre les valeurs post et pré expérimentales (Tableau de l'annexe IV).

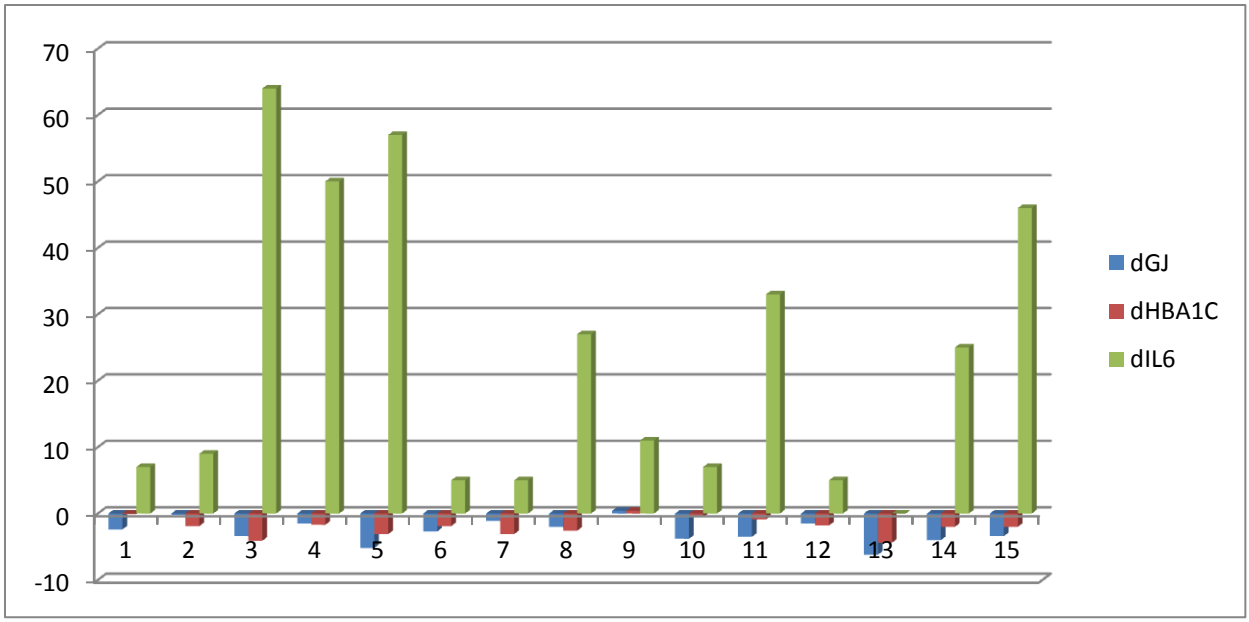


Figure 15 : *Comparaison de l'évolution des taux des paramètres glycémiques et de l'IL-6 après l'expérimentation*

Sur 14 sujets qui ont connu une élévation de la concentration plasmatique de l'IL-6, huit (8) ont eu des taux circulants supérieurs à 10 pg/mL. Il a été observé chez ces sujets une diminution significative des taux de la glycémie à jeun et/ou de l'hémoglobine glyquée.

Nous avons, par contre, remarqué un cas qui a affiché une nette amélioration des valeurs des paramètres glycémiques mais non corrélée à une présence de signe inflammatoire. Il s'agissait du cas le plus récemment dépisté et qui présentait en plus des valeurs glycémiques trop élevées.

- **Groupe contrôle**

Tableau XXIX : Comparaison des caractéristiques biologiques des sujets du groupe témoin avant et après l'expérimentation

Paramètres	**Avant**	**Après**
Effectif	15	14
Glycémie à jeun (g/l)	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,5
Hémoglobine glyquée (%)	8,4 ± 2,0	9,4 ± 2,8
Interleukine-6 ou IL-6 (pg/ml)	28,7 ± 49,6	14,8 ± 23,1

En revanche, après trois mois d'expérimentation, la variation de ces paramètres chez les sujets du groupe contrôle a été l'inverse de celle observée chez les sujets du groupe expérimental. Les valeurs des paramètres glycémiques ont monté mais de façon non significative (p= 0,34 et p= 0,15) respectivement pour la glycémie à jeun et l'HbA_1C, alors que le taux circulant de l'IL-6 a diminué, également de manière non significative (p= 0,12).

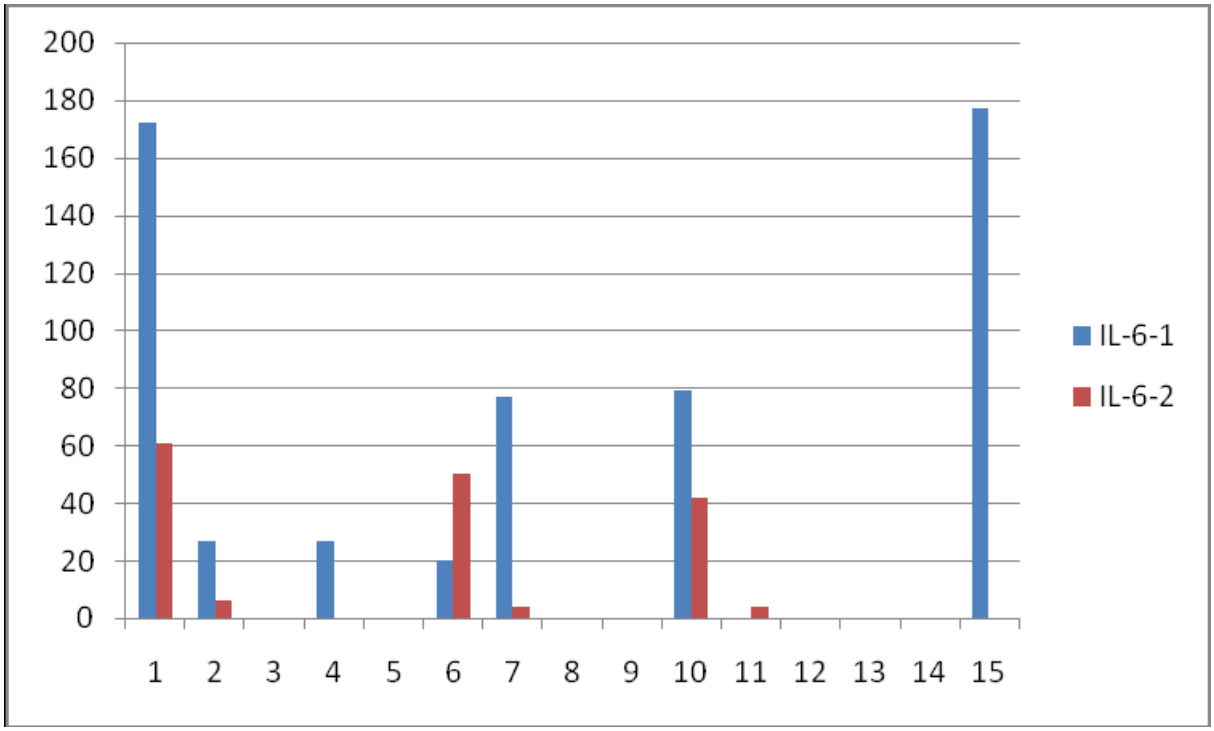


Figure 16 : *Comparaison des taux de l'IL-6 avant (IL-6-$_1$) et après (IL-6-$_2$) l'expérimentation chez les sujets du groupe contrôle.*

Dans le groupe contrôle, le taux circulant de l'IL-6 a baissé ou a disparu dans le plasma, à l'exception de deux qui ont connu une légère augmentation (Figure 16)

- **Evolution de la glycémie chez les sujets des deux groupes**

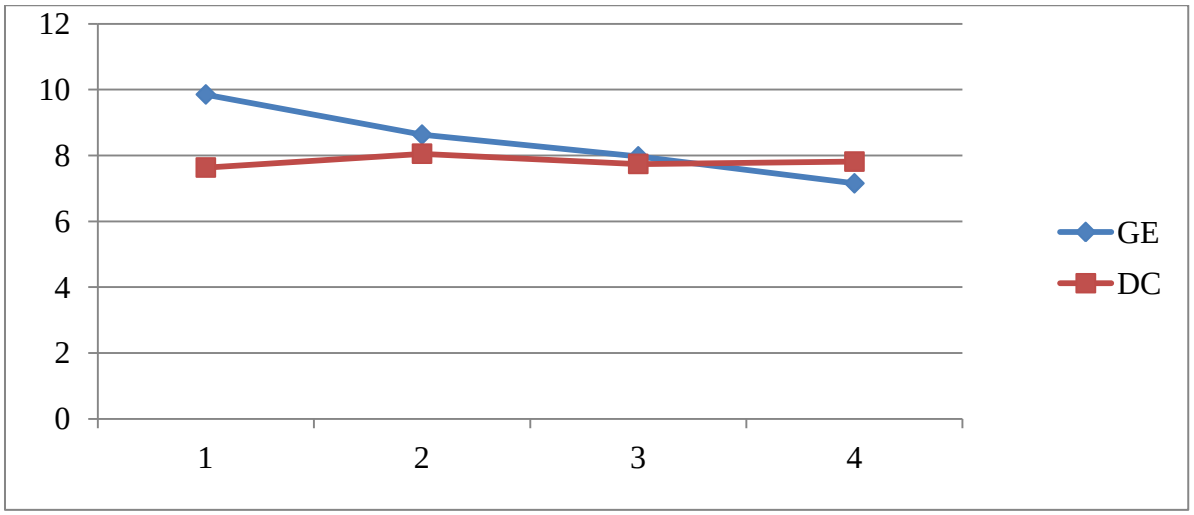


Figure 17 ***:*** *Cinétique évolutive de la glycémie à jeun dans les deux groupes durant la période expérimentale*.

L'évolution de la glycémie au cours de la période expérimentale montre une différence entre les deux groupes (Figure 17). Chez les sujets soumis au programme d'exercices physiques, la glycémie à jeun a diminué progressivement et de façon significative (de 9,8 mmol/l à 7,1 mmol/l).

Par contre, chez les sujets du groupe témoin, nous avons retrouvé une tendance à la hausse du taux de la glycémie jusqu'à la fin du premier mois. La baisse du taux pour les tests suivants serait due à une réduction de l'effectif consécutif à un décès d'un des sujets de ce groupe suite aux complications rénales.

3.3.2.2. Paramètres anthropométriques et tensionnels

- **Groupe expérimental**

Tableau XXX : Caractéristiques anthropométriques et tensionnelles des sujets du GE avant et après l'expérimentation.

Paramètres	**Avant**	**Après**
Effectif	15	15
IMC (kg/m²)	31,3 ± 4,6	30,8 ± 4,2
RTH (WHR)	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,05
IMG (%)	28,7 ± 4,6	28,2 ± 4,3*
PAS (mmHg)	131 ± 18	123 ± 11
PAD (mmHg)	87 ± 15	81 ± 8
PAM (mmHg)	102 ± 16	94 ± 9

(*) : Paramètre qui a varié significativement

L'évaluation des trois principaux paramètres anthropométriques (indice de masse corporelle, rapport taille sur hanche et indice de masse graisseuse) a révélé des variations en baisse de leurs valeurs chez les sujets soumis à l'entrainement. La comparaison intra groupe par le test non paramétrique de Wilcoxon montre une réduction statistiquement non significative de ces paramètres, à l'exception de l'évolution de l'indice de masse grasse (p= 0,046).
De même, à la fin des trois mois de programme d'exercices physiques modérés, les chiffres de la pression artérielle ont diminué mais de façon non significative et le profil tensionnel de ces sujets était normal.

- **Groupe contrôle**

A l'exception de l'indice de masse grasse qui a varié significativement (p= 0,02) après la période expérimentale, les paramètres anthropométriques et tensionnels étudiés chez les sujets témoins ont tendance à augmenter mais de façon non significative.

Tableau XXXI : Caractéristiques anthropométriques et tensionnelles des sujets du GC avant et après l'expérimentation.

Paramètres	**Avant**	**Après**
Effectif	15	14
IMC (kg/m²)	28,4 ± 4,1	28,6 ± 4,3
RTH (WHR)	1,04 ± 0,06	1,04 ± 0,05
IMG (%)	26,1 ± 4,1	26,6 ± 4,4*
PAS (mmHg)	125 ± 17	126 ± 13
PAD (mmHg)	82 ± 11	84 ± 12
PAM (mmHg)	96 ± 13	97 ± 12

(*) : Paramètre qui a varié significativement

3.3.2.3. Comparaison de l'évolution des résultats entre les deux groupes

Sur le plan statistique, l'évaluation de l'évolution des résultats d'une étude « cas-témoin », après une expérimentation sur un échantillon de petite taille, se fait par une comparaison des différences des moyennes des paramètres étudiés.

Il ressort de notre étude une différence significative dans l'évolution des paramètres entre les deux groupes, expérimental et contrôle.

Tableau XXXII : Comparaison des différences moyennes (Δ) entre (GE) et (GC).

Paramètres	GE	GC	p
dGJ (g/l)	-2,68	0,39	0,0002
dHbA1C (%)	-2,00	0,99	0,0009
dIL-6 (pg/ml)	22,40	-13,92	0,00006
dIMC (kg/m²)	- 0,43	0,26	0,04
dRTH	- 0,01	0,00	0,05 (NS)
dTGC (%)	- 0,50	0,51	0,007
dPS (cmHg)	- 0,80	0,07	0,11 (NS)
dPD (cmHg)	- 0,66	0,00	0,14 (NS)
dPM (cmHg)	- 0,72	0,11	0,04

- Δ (delta) : Différence entre les résultats des tests du début et de la fin de l'expérimentation
- GJ désigne la glycémie à jeun ; HbA1C = hémoglobine glyquée ; IL-6= interleukine 6 ;
- IMC= indice de masse corporelle ; RTH= rapport tour de taille sur tour de hanche ;
- TGC= taux de graisses corporelles ; PS= pression systolique ; PD= pression diastolique ;
- PM= pression moyenne.

La comparaison de la variation des valeurs des différents paramètres étudiés entre les sujets soumis au programme et ceux témoins révèlent une différence très significative, à l'exception du profil tensionnel (dPS, dPD non significative) et du RTH.

En dehors de l'IL-6, le programme d'exercices physiques proposé aux sujets du groupe expérimental a entraîné une réduction des valeurs des autres paramètres étudiés. Après 12 semaines d'entraînement, les sujets de ce groupe ont connu une amélioration significative des taux des paramètres glycémiques, des paramètres anthropométriques, du profil tensionnel (particulièrement de la pression artérielle moyenne) et une concentration plasmatique significativement élevée d'interleukine-6 (IL-6).

En revanche, chez les sujets témoins, à l'exception du taux circulant d'interleukine-6 qui a diminué, les autres paramètres étudiés ont augmenté (Figure 18).

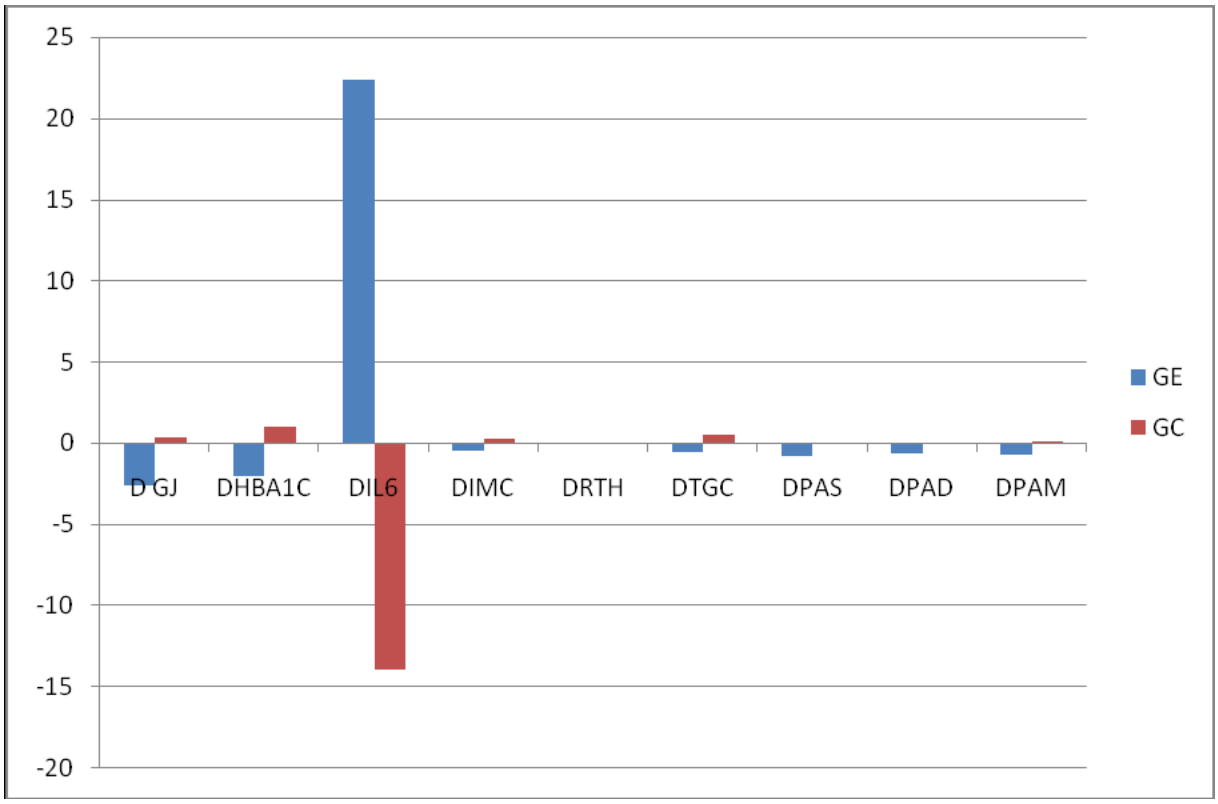


Figure 18 : *Comparaison des différences de moyennes des paramètres étudiés avant (T1) et après (T2) l'expérimentation entre les groupes expérimental et contrôle.*

Légende : *DGJ (GJ2- GJ1) ; DHBA1C (HbA1C2-HbA1C1) ; DIL6 (IL-62-IL-61) ; DIMC (IMC2-IMC1) ; DRTH (RTH2-RTH1) ; DTGC (TGC2-TGC1) ; DPAS (PAS2-PAS1) ; DPAD (PAD2-PAD1) ; DPAM (PAM2-PAM1).*

3.4. DISCUSSION

Comme nous l'avions observé au cours de la première phase de notre étude qui consistait à déterminer la prévalence du diabète sucré dans la ville de Bujumbura et de rechercher les facteurs de risques associés, il a été prouvé que la surcharge pondérale est l'un des paramètres majeurs impliqués dans le développement du diabète de type 2. Avant l'expérimentation, l'analyse des caractéristiques anthropométriques des sujets de cette troisième phase de notre étude a révélé une association significativement élevée entre la surcharge pondérale et le diabète. Cette observation avait été faite par Fagherazzi-Pagel (2002) et Fumeron (2005) qui ont montré entre autres que l'obésité abdominale et péri viscérale serait à l'origine de l'insulino-résistance retrouvée chez les diabétiques de type 2. Le diabète de type 2 et l'obésité

sont des épidémies mondiales corrélées et qui ne montrent aucun signe d'affaiblissement (Samaan *et al.*, 2008).

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre en évidence une présence de processus inflammatoire chez certains de nos sujets par la présence de l'interleukine-6 (IL-6) dans leur plasma.

La corrélation entre le diabète de type 2 et l'inflammation avait été confirmée par plusieurs auteurs. Il a été observé que pendant la phase de complication du diabète de type 2, il se produit une activation du système immunitaire symbolisée, entre autres, par une production de cytokines. Ihle *et al.* (1998), puis Tuttle *et al.* (2004) ainsi que Sathyapalan *et al.* (2011) ont prouvé que le facteur de la nécrose tumorale alpha (TNF-α), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-1 (IL-1) sont les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le développement du diabète de type 2 et de ses complications.

Le tissu adipeux, surtout péri viscéral, semble être le facteur principal de cet état inflammatoire selon, notamment, Fried *et al.* (1998) et Poitou *et al.* (2005).

Particulièrement, les recherches de Vozarova *et al.* (2001) ont prouvé que le diabète de type 2 s'accompagne d'une concentration plasmatique d'IL-6 cliniquement élevée.

Etant donné que les cytokines sont normalement absentes dans le plasma du sujet sain au repos (Ostrowski *et al.*, 1998), la présence de l'IL-6 chez les sujets diabétiques de type 2 pourrait constituer un indice pronostic du développement de la maladie et servirait d'élément diagnostic des complications. Ellingsgaard *et al.* (2008) ont prouvé que l'IL-6 est systématiquement élevée lors de l'obésité, facteur prédictif du développement du diabète de type 2 et de ses complications.

Le diabète de type 2 est une maladie dont les moyens de prise en charge sont multiples et doivent être au premier degré des moyens non pharmacologique (Levitt *et al.*, 2005).

Parmi les éléments de prise en charge du diabétique en général et celui de type 2 en particulier, la pratique de l'activité physique est retenue comme facteur fondamental (Levitt *et al.*, 2005) pouvant influencer positivement le processus métabolique et inflammatoire (Pedersen *et al.*, 2007).

Il est reconnu que l'exercice physique agit directement sur le métabolisme des substrats énergétiques en vue de fournir l'énergie nécessaire à l'effort (Wallberg-Henriksson *et al.*, 1998).

Cependant, il a été en outre prouvé que chez les sujets diabétiques, l'exercice physique peut avoir des effets positifs sur la régulation des processus inflammatoires impliqués dans le développement du diabète de type 2 (Mathur *et al.*, 2008 ; Brandt *et al.*, 2010).

A l'issue de notre expérimentation, nous avons enregistré, d'une part, une augmentation significative du taux plasmatique d'IL-6, et d'autre part, une réduction significative des paramètres glycémiques chez les sujets soumis au programme d'exercices physiques.

Cet effet de l'exercice physique sur l'augmentation du taux circulant de l'IL-6 a été confirmé par Ostrowski *et al.* (1998) et Pedersen *et al.* (2003).

De plus, selon l'étude de Drenth *et al.* (1995), la durée et l'intensité de l'exercice sont reconnues comme facteurs majeurs de l'augmentation du taux plasmatique de l'IL-6.

L'interleukine-6, principale cytokine sécrétée par le muscle à l'effort, est fortement impliquée dans la médiation des effets inflammatoires observés dans les maladies chroniques non transmissibles dont le diabète de type 2 (Mathur *et al.*, 2008).

La réduction des taux des paramètres glycémiques que nous avons observée dans notre étude aurait été due, comme l'avait prouvé l'étude de Wallberg-Henriksson *et al.* (1998), à l'effet habituel de l'exercice physique sur l'augmentation de la consommation de substrats énergétiques lors de l'effort, ce qui potentiellement abaisse les niveaux de glucose et d'acides gras sanguins.

Cependant, plusieurs études, telles que celles de Febbraio *et al.* (2002), van Hall *et al.* (2003) et Ellingsgaard *et al.* (2011), ont mis en évidence que l'augmentation de la concentration plasmatique de l'IL-6 consécutive à la pratique de l'exercice physique améliore la consommation du glucose et stimule l'oxydation des acides gras libres. Cette fonction est liée à la stimulation de la production hépatique du glucose et de l'activation de sa captation musculaire, d'une part (Febbraio *et al.*, 2004), et à la métabolisation des acides gras libres particulièrement du muscle squelettique lors de l'augmentation du taux circulant de l'IL-6 consécutive à l'exercice physique, d'autre part (Wolsk *et al.*, 2010).

Les travaux d'Ellingsgaard *et al.* (2011) ont, en outre, confirmé l'action de l'IL-6 à l'exercice sur la production des « hormones-incrétines », GLP-1 et GIP, qui potentialisent la sécrétion de l'insuline induite par le glucose et stimulent par effets transcriptionnels la production insulinique par les cellules β pancréatiques. Cela permet alors la régulation de la glycémie chez les diabétiques. Ceci pourrait expliquer la baisse glycémique observée chez les sujets expérimentaux de notre étude de recherche.

L'évolution des données tantôt en hausse (paramètres glycémiques, anthropométriques et tensionnels), tantôt en baisse (IL-6), enregistrée chez les sujets témoins aurait été influencée par divers facteurs, notamment les facteurs environnementaux, d'une part, et la prise des antidiabétiques oraux, d'autre part. Nous savons que, dans le premier cas, l'inactivité physique associée à une alimentation non contrôlée est préjudiciable à l'équilibre métabolique (Fumeron, 2005). Il est, en outre, reconnu que certains produits antidiabétiques insulino sensibilisants tels que les Thiazolidinediones sont des régulateurs des processus inflammatoires observés chez les diabétiques de type 2 (Van Doom *et al.,* 2006), ce qui pourrait être à l'origine de la baisse de l'IL-6 chez les sujets de notre série.

En définitive, la différence statistiquement significative observée entre l'évolution des paramètres glycémiques et anthropométriques au sein des deux groupes pourrait être due à l'effet conjugué de l'exercice physique et de l'élévation de la concentration de l'interleukine-6 (IL-6) due à l'exercice sur la régulation du métabolisme chez les sujets diabétiques.

En plus de l'effet direct de l'exercice physique sur la régulation du métabolisme chez les sujets diabétiques (Levitt *et al.*, 2005), il a été prouvé que l'augmentation du taux plasmatique de l'IL-6 sous l'influence de l'exercice physique agit positivement sur la régulation du métabolisme énergétique (Kamimura *et al.,* 2003). Selon Fischer (2006), à travers ses effets pléiotropiques (action sur plusieurs organes), l'IL-6 pourrait moduler la réponse immunologique et métabolique de l'organisme à l'exercice.

3.5. CONCLUSION PARTIELLE

Il a été prouvé que l'état inflammatoire chronique caractérisé par une augmentation des cytokines circulantes dont l'une des principales est l'interleukine-6, est fortement lié à l'obésité et à la sédentarité, et présente un risque accru de développement de complications du diabète de type 2. Par conséquent, la présence de cette cytokine dans le plasma des sujets de notre étude, diagnostiqués également obèses, peut prédire la présence de processus inflammatoire, marqueur de développement de complication de leur diabète. Il peut constituer, en outre, un paramètre de surveillance de l'évolution de cette pathologie compte tenu de son rôle dans tout processus inflammatoire.

Par ailleurs, ayant été démontré l'effet de l'exercice physique sur l'augmentation du taux circulant de l'interleukine-6 et le rôle de cette cytokine sur la régulation inflammatoire et métabolique, l'évolution des paramètres étudiés au cours de notre intervention peut confirmer

que la production de l'interleukine-6 (IL-6) associée à l'exercice physique est un facteur important de la prise en charge du diabète de type 2.

Chapitre 5 : CONCLUSION GENERALE, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

I. CONCLUSION GENERALE

Notre travail de recherche a porté sur :

« Effet de l'exercice physique sur les processus inflammatoires chez les diabétiques de type 2 : Cas du Burundi. »

Au Burundi, la politique sanitaire ne permet pas d'établir une base de données fiables relatives aux taux de prévalence de nombreuses pathologies chroniques dont entre autres le diabète de type 2. Les raisons endogènes qui sont à l'origine du développement de ces maladies ne sont, non plus, bien connues afin d'élaborer une stratégie de prise en charge adéquate des malades.

C'est sur la base de ces observations pertinentes que la question de recherche de notre travail a été formulée de la façon suivante :

« Par ses effets sur les paramètres inflammatoires liés aux complications du diabète de type 2, un programme d'exercices physiques prolongés et modérés, associé à une alimentation équilibrée et à un dépistage précoce de cette maladie et de ses complications, réduit-il la prévalence du diabète de type 2 dans la population du Burundi ? »

En vue d'apporter une réponse à cette question nous nous sommes fixés des objectifs et avons émis des hypothèses de recherche.

L'objectif général de notre travail de recherche a été d'étudier l'effet de l'exercice physique sur les processus inflammatoires chez les diabétiques de type 2 du Burundi.
Quatre objectifs secondaires permettant de guider la démarche méthodologique de notre étude ont été, en outre, formulés. Il s'agit de :

1. Calculer la prévalence du diabète de type 2 et déterminer les facteurs associés auprès des habitants de la localité la plus peuplée de la ville de Bujumbura (**Objectif de la première étude**).
2. Apprécier les apports en macronutriments et en coût énergétique de l'alimentation des diabétiques de type 2 du Burundi (**Objectif de la deuxième étude**).
3. Démontrer la validité de l'interleukine-6 (IL-6) dans le diagnostic des complications chez les diabétiques de type 2 du Burundi (**Premier objectif de la troisième étude**).

4. Mettre en évidence l'effet de l'exercice physique sur l'évolution du taux plasmatique de l'IL-6 et sur les paramètres glycémiques, anthropométriques et tensionnels chez les diabétiques de type 2 du Burundi (**Deuxième objectif de la troisième étude**).

La matérialisation de ces objectifs secondaires a permis de vérifier les différentes hypothèses de notre travail de recherche qui sont ainsi libellées :

1. La prévalence du diabète de type 2 est élevée dans la population Burundaise.
2. Le mode alimentaire des habitants de Bujumbura, associé à un rythme réduit d'activités physiques provoque le déséquilibre métabolique chez les diabétiques de type 2.
3. La mise en évidence des cytokines et protéines inflammatoires favorisant l'identification des diabétiques de type 2 permet de faire le diagnostic de cette maladie.
4. La régulation de l'homéostasie glycémique par l'action de l'élévation du taux circulant de l'IL-6 sous l'effet de l'exercice physique démontre le rôle de la cytokine dans la prise en charge du diabète de type 2.

Sur le plan méthodologique, notre travail de recherche a été réalisé en trois phases d'études dont deux de type transversal, exploratoire, analytique, et une autre expérimentale, prospective.
Trois infrastructures spécialisées ont permis de faire les différentes manipulations et le recueil des données de cette étude. Il s'agit du :

- Laboratoire du Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA), Burundi
- Gymnase du sport aérobic de l'Ecole Normale Supérieure de Bujumbura, Burundi
- Laboratoire de Biologie Médicale Spécialisée (Biomnis), Lyon, France

La première phase de notre travail de recherche était une étude de type exploratoire. Elle avait pour objectif spécifique de calculer la prévalence du diabète au Burundi et a été réalisée auprès de 2000 sujets volontaires, âgés de 30 et plus, et vivant dans la zone la plus peuplée de Bujumbura.

Les données sur le statut pondéral, le niveau glycémique, le statut socio professionnel, les antécédents de diabète et d'hypertension artérielle (HTA) ainsi que le niveau d'activité physique des sujets ont été collectées à l'aide d'une fiche.

Cette étude a duré 10 jours ouvrables au cours desquels quatre (04) techniciens de laboratoire, préalablement préparés, ont procédé à la réalisation des différents tests et mesures ainsi qu'à l'enregistrement des données.

Etant donné que les trois phases d'étude de notre travail de recherche ont été réalisées à des périodes différentes, trois techniciens statisticiens ont été sollicités pour l'étude statistique des données.

Les logiciels Excel et Epi Info ont été ainsi utilisé pour le traitement et l'analyse des données de la première étape de notre recherche.

La deuxième étape de notre recherche était une étude de type analytique, qui avait pour objectif spécifique d'apprécier la qualité de la ration alimentaire des diabétiques de type 2 du Burundi. Elle a été réalisée auprès de 30 sujets diabétiques de type 2, âgés de 30 à 60 ans, et ayant répondu favorablement à notre demande de consentement.

Une fiche de collecte de données a permis de recueillir les informations sur :

- Le nombre de repas quotidiens pris par les sujets ainsi que la composition de ces repas ;
- Les consommations hors repas ;
- Le statut pondéral des sujets et leur niveau d'activité physique (NAP).

Au cours de cette étude réalisée respectivement au Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA) et aux domiciles des sujets enquêtés, deux techniques de recueil de données ont été utilisées, à savoir l'enquête alimentaire avec pesée et l'interview. L'enquête alimentaire avec pesée a duré 90 jours à raison de 3 jours par sujet.

Les mesures anthropométriques et la détermination du niveau d'activité physique (NAP) à l'aide de la formule de Matin (2005) ont été réalisées au CELUCODIA.

Les logiciels Excel et SPSS ont été utilisés pour le traitement et l'analyse des données, et le test khi carré a servi dans la comparaison de la distribution théorique postulée à celle empirique obtenue.

La troisième phase de notre étude était de type expérimental et prospectif. Elle avait pour objectif spécifique de démontrer la validité de l'interleukine-6 (IL-6) dans le diagnostic des complications du diabète de type 2, d'une part, et de mettre en évidence l'effet de l'exercice physique sur la modulation de cette cytokine et sur les paramètres associés au diabète de type 2, d'autre part. L'étude a été réalisée auprès des 30 sujets diabétiques de type 2 qui avait constitué l'échantillon de la deuxième phase d'étude de notre travail de recherche.

Auprès de ces sujets répartis en 2 groupes (groupe expérimental et groupe contrôle) par assignation aléatoire, il a été recueilli les données sur leur statut pondéral, leur profil tensionnel, leur niveau glycémique. La recherche de la trace du processus inflammatoire par le dosage de l'interleukine-6 (IL-6) a été en outre réalisée.

Le protocole expérimental a été organisé en trois étapes :

1° ***Avant l'expérimentation*** : au cours de cette phase, des mesures anthropométriques, tensionnelles ainsi que des tests biologiques, le dosage des paramètres glycémiques et de l'interleukine-6 sur des prélèvements sanguins, ont été effectués.

2° ***Pendant l'expérimentation*** : les sujets du groupe expérimental ont été soumis au programme d'exercices physiques de type aérobic, prolongés et d'intensité modérée durant une période de 12 semaines à raison de 3 séances par semaine et de 60 minutes par séance. L'intensité de travail déterminée à l'aide des cardiofréquencemètres à partir de la fréquence cardiaque maximale théorique (FCMT), a permis de fixer deux périodes à savoir une période d'accommodation au cours de laquelle l'intensité était de 70-80% de la FCMT et une période de renforcement d'une intensité de 80-90% de la FCMT imposant un effort physique élevé susceptible de mobiliser plus de substrats énergétiques.

3° ***Après l'expérimentation*** : les paramètres testés avant la manipulation ont été évalués pour apprécier l'effet de l'exercice physique sur la variation des paramètres étudiés.

Cette démarche méthodologique a conduit aux résultats variés selon les différentes phases d'étude de ce travail de recherche.

L'étude épidémiologique de la prévalence du diabète dans la ville de Bujumbura a été réalisée dans le but de prouver que cette maladie est en plein essor au Burundi et constitue un problème de santé publique si une politique préventive et thérapeutique engageant tous les intervenants dans sa prise en charge n'est pas entreprise.

Au cours de cette étude, une prévalence de 14,5% a été enregistrée et parmi les sujets dépistés diabétiques, plus de la moitié, soit 53,3%, ne savaient pas qu'ils avaient la maladie (Article de publication n°1) (Gaturagi *et al.*, 2013). Le sexe féminin, l'âge, le statut socio-économique modeste, l'obésité et la sédentarité ont été, entre autres, les facteurs principaux retrouvés associés au développement de cette pathologie chez les sujets étudiés. L'association du diabète avec l'hypertension artérielle a été retrouvée dans 20,4 %.

Une alimentation déséquilibrée et une vie pratiquement sédentaire chez les femmes adultes et particulièrement celles ménopausées ont été mises en évidence comme paramètres inhérents à la maladie diabétique. Au cours de la deuxième partie de notre étude de recherche, nous avons trouvé que les sujets diabétiques du Burundi, particulièrement ceux de la ville de Bujumbura au mode de vie quasi sédentaire, avaient un régime alimentaire presque monotone et hyper énergétique basé sur une forte consommation de tubercules et leurs dérivés.

En définitive, l'absence de structures spécialisées dans la prise en charge de la maladie diabétique, dont la priorité est centrée sur un diagnostic précoce et sur des mesures hygiéno-diététiques, expose aux risques accrus de développement des complications sévères souvent irréversibles et voire mortelles du diabète de type 2. Cela a été prouvé, pour le cas du Burundi, par une étude sur le cas du pied diabétique réalisée dans trois hôpitaux de Bujumbura (Article de publication n°2) (Nsabiyumva *et al.*, 2013).

Par voie de conséquence, une étude spécialement orientée sur une méthode de détection de complications inflammatoires prises pour « trait d'union » entre les complications du diabète de type 2 a été réalisée.

L'analyse immuno-enzymatique (ELISA) des échantillons sanguins a révélé une présence plasmatique de l'interleukine-6 (IL-6) dans 30% de cas étudiés. Etant reconnu que l'IL-6 est la principale cytokine révélatrice des processus inflammatoires au cours des maladies chroniques, cette cytokine constitue ainsi un paramètre de diagnostic, et de surveillance de l'évolution et de la complication de la maladie diabétique de type 2.

Il est à souligner que suite aux contraintes techniques de réalisation des tests immunologiques au niveau local, nous avons été obligé de travailler sur un petit échantillon de 30 sujets diabétiques.

Ainsi, après la période expérimentale, nous avons enregistré une augmentation du taux circulant de l'IL-6 allant du double à 50 fois la valeur d'avant l'expérimentation chez 14 sujets sur 15 soumis au programme d'exercices physiques. De façon presque parallèle, il y a eu une amélioration des valeurs des paramètres glycémiques et anthropométriques. Or, selon la revue de la littérature, il a été prouvé que l'IL-6 sécrétée par le muscle à l'effort est fortement impliquée dans la médiation des effets inflammatoires et dans la régulation métabolique.

En conclusion, nous pouvons dire que l'utilisation de l'exercice physique comme élément de base dans la prise en charge du diabète de type 2 confirme le rôle qu'exerce l'IL-6 à l'exercice physique sur le métabolisme des substrats énergétiques.

II. PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

Etant donné que le TNFα est la principale cytokine signalisatrice de l'effet pro-inflammatoire de l'exercice physique, il faut, en perspective, réaliser une étude comparative de l'évolution des taux de l'IL-6 et du TNFα chez les sujets diabétiques à l'effort en vue de déterminer le programme d'entraînement mieux adapté.

Il faut en outre, rechercher le mode d'action de l'IL-6 dans la régulation de la glycémie à l'effort par une étude comparative de la cinétique de cette cytokine et des hormones de contrôle de la glycémie, particulièrement l'insuline.

Comme recommandations, en vue d'une meilleure prise en charge du diabète en pleine croissance, il faut organiser des séances de dépistage au niveau local et national au moins deux fois l'année.

En outre, suite à la complexité physiopathologique de cette « épidémie du 21ème siècle », il est impératif de faire de larges investigations dans son diagnostic en ciblant les paramètres principalement prédictifs de complication dont entre autres des cytokines impliquées dans les processus inflammatoires telles que l'IL-6, le TNFα et l'IL-1 afin de réduire les cas à risque conduisant à l'invalidité fonctionnelle ou à la mort des patients.

Pour les pays aux ressources limitées tels que ceux de l'Afrique subsaharienne dont le Burundi, il faut privilégier la méthode préventive de lutte contre l'émergence de la pandémie du diabète de type 2 par une promotion des mesures hygiéno-diététiques axée sur la vulgarisation de la pratique d'activité physique dans tous les secteurs socioprofessionnels.

Il est souhaitable que les pays africains au sud du Sahara fassent de véritables efforts d'équipement de laboratoire en vue d'une meilleure prise en charge des complications de cette pandémie qu'est le diabète de type 2.

REFERENCES

1- **Agarwal N, Chitrika A , Bhattacharjee J, Jain SK.** Correlation of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 with anthropometric indices of obesity and parameters of insulin resistance in healthy north Indian population. *JIACM,* 2011; 11(3): 196-204.

2- **Akerström T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen B. K.** Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol,* 2005; 563: 507-516.

3- **Akira S, Taga T**, **Kishimoto T.** Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol,* 1993; 54: 1-78.

4- **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.** International Diabetes Federation: A consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine,* 2007; 24: 451-463.

5- **Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalafoutis A.** Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci,* 2006; 1884: 89-117.

6- **American Diabetes Association.** Management of Diabetes in Correctional Institutions. *Diabetes Care*, 2002; 25 (1): S71-S73.

7- **Amoah AG, Owusu SK, Adjei S**. Diabetes in Ghana: a community based prevalence study in Greater Accra**.** *Diabetes Res Clin Pract,* 2002; 56 (3)**:**197-205.

8- **Arner P.** The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*, 2003; 14:137-145.

9- **Astrand PO, Rodahl K**. Précis de physiologie de l'exercice musculaire, *Masson, Paris*, 1994[3], 384-387.

10- **Autenrieth C, Schneider A, Döring A, Meisinger C, Herder C, Koenig W, Hubert G, Thorand B.** Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sci Sports Exerc,* 2009; 41(1): 1706-17013.

11- **Banzet S.** Rôle physiologique joué par l'interleukine-6 au cours de l'exercice : Contribution à l'étude des mécanismes de production par le muscle et des réponses du tissu hépatique. *Thèse de doctorat, Physiologie, Grenoble,* 2007, 162p.

12- **Bastard JP, Hainque BD.** Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulinorésistance périphérique. *Sang Thrombose Vaisseaux,* 1995**;** 7(6); 365-374.

13- **Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B**. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 8: 3338.

14- **Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B.** Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 2006; 17(1): 4-12.

15- **Bastard JP, Maachi M, Tran van Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B.** Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin EndocrinolMetab*, 2002; 87 (5): 2084-2089.

16- **Bastard JP.** Résistance à l'insuline et expression des gènes du tissu adipeux chez l'homme. *Annales de Biologie Clinique*, 2004 ; 62 (1) : 25-31.

17- **Bauduceau B.** Aidons les diabétiques à mieux contrôler leur HTA. Consulté le 19/06/2013. Disponible à partir de : URL : < www.cedifs.com/Source/Pleinière_Paramédicale/Texte_HTA%20.com >

18- **Bays H, Mandarino L, Defronzo RA.** Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89**:** 463-478.

19- **Beaumont A, Cassier P, Truchot JP, Dauca M.** Biologie et physiologie animales. Paris : Dunod, 2 édition, 2004 ; 753p.

20- **Bedel R, Borg C, Wijdenes J.** Rationnel de l'utilisation thérapeutique du blocage de l'IL-6. *Refl. Rhumatol*, 2009 ; 118 (13) : 179-182.

21- **Benhamou P.** Diagnostic positif et étiologique du diabète. *Corpus Méd Grenoble*, 2005 ; 10p.

22- **Berg AH, Combs TP, Brownlee M, Sherer PE.** The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001; 7: 947-953.

23- **Bertin B.** Les cytokines. In : Cours d'Immunologie. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologie, Université de Lille 2*, 2012 : 37p.

24- Biad A, Lanasri N. Hypertension artérielle et diabète. Consulté le 15/06/2013. Disponible à partir de : URL : www.santemaghreb.com/algerie/comscien_pdf/fmc...2010/12

25- Blicle JF, Robillart I, Brocard JM. Etiopathogénie du DNID. *Rev. Méd Interne,* 1995, 16: 877.

26- Blicle JF. Traitements oraux du diabète. Encyclopédie Médico-Chirurgicale [En ligne] Elsevier : Paris, Endocrinologie-Nutrition, [En ligne] [10366-R-20], 1999, 14P.

27- Block G. A review of validation of dietary assessment methods. *An. J. epidemiol,* 1985: 492-505.

28- Boisseau N. Nutrition et bioénergétique du sportif. Paris : *Elsevier-Masson,* 2005 ; 218p.

29- Botimono A, Walter P, Horsberger K. Mesure de la glycémie en pharmacie: Information de la CMPS sur le suivi des personnes diabétiques. *Pharma Journal,* 2009 ; 10 (5) : 1-10.

30- Bourscheid D, Sauvain JL, Ory JP, Pierrat V. Anomalies des résistances artériolaires rénales chez les diabétiques : dépistage par l'écho-Doppler. *La Sem des Hop de Paris,* 1992 ; 68 (27-28) : 773-777.

31- Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic disease. *J Biomed Biotechnol,* 2010: 520-528.

32- Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw,* 2002; 13 (4): 389-391.

33- Bruunsgaard H. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am,* 2003; 23 (1): 15-39.

34- Buresi S, Silicani-Amoros P. Le diabète sucré en Afrique tropicale. *Cahiers Santé,* 1991; 1(4): 305-309.

35- Buysschaert M, Hermans MP. Non-pharmacological management of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg,* 2004 ; 59 : 14-19.

36- Capeau J, Desbois-Mouthon CH, Magre J, Caron M, Vigouroux C, Lascols O, Cherqui G. Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action de l'insuline.

Application à la physiologie et à la pathologie. *Nutr Clin Metabol,* 1996 ; 10 : 231-242.

37- Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Med Sci,* 2003 ; 19(8-9) : 834-839.

38- Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O, Hohnen-Behrens C, Watt MJ, James DE, Kemp BE, Pedersen BK, Febbraio MA. IL-6 increases insulin stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMPK. *Diabetes,* 2006; 55: 2688–2697.

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

40- Castell LM, Poortmans JR, Leclercq R, Brasseur M, Duchateau J, Newsholme EA. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol,* 1997; 75: 47-53.

41- Cavaillon JM. L'inflammation; équilibre précaire entre cytokines pro-et anti-inflammatoires. *Eslevier Masson SAS,* 1995.

42- Cavaillon JM. Molecular mediators: Cytokines. In: *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medecine,* 2nd Edition, Vol 8, Wiley-VCH Verlag, Weinhein, Germany, 2005: 431-460.

43- Chakrabarti SK, Banumathi K, Wen Y, Keller SR, Nadler JL. 12/15-Lipoxygenase Products Induce Inflammation and Impair Insulin Signaling in 3T3-L1 Adipocytes. *Obesity,* 2009; **17** (9): 1657–1663.

44- Chan MH, Carey AL, Watt MJ, Febbraio MA. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,* 2004; 287: 322-327.

45- Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem,* 2003; 278: 9850.

46- Cheng D. Prevalence, predisposition and prevention of type 2 diabetes. *Nutrition & Metabolism,* 2005; 29 (2): 70-75.

47- Cherrington AD, Sindelard D, Edgerton D, Steiner K, McGuiness OP. Physiological consequences of phasic insulin release in thenormal animal, *Diabetes,* 2002:103-108.

48- Chiarelli F, Santilli F, Mohn A. Role of growth factors in the development of diabetic complications. *Horm Res,* 2000; 53: 53-67.

49- Combe B. L'IL-6: un rôle majeur dans l'inflammation locale et systémique de la polyarthrite rhumatoïde. *Roche,* 2008 : 20p.

50- Corpeleijn E, Saris WH, Jansen EH, Roekaerts PM, Feskens EJ, Blaak EE. Postprandial Interleukin-6 Release from Skeletal Muscle in Men with Impaired Glucose Tolerance Can Be Reduced by Weight Loss. *Revue?,* 2005; 90 (10): 5819.

51- Creff F. Endocrinologie, maladies métaboliques, *Méd.Appl.Aux Sports*, 1987; 62: 178-184.

52- Daitoku H, Yamagata K, Matsuzaki H, Hatta H, Fukamizu A. Regulation of PGC-1 promoter activity by protein kinase B and the forkhead transcription factor FKHR. Diabetes, 2003; 52(3):642-649.

53- Dali-Sahi M, Benmansour A, Aouar A, Karam N. Etude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans les populations endogames de l'Ouest Algérien. *Lebanese Sci J,* 2012 ; 13 (2) : 17-26.

54- Danand L, Monard H. L'activité physique au quotidien protège votre santé. *Dossier de presse, PNNS,* 2004 ; 27 p.

55- Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3257-3265.

56- Dansou P, Akplogan B, Avalla-Omer W. Apport énergétique et calcique dans l'alimentation des adolescents de la ville de Porto-Novo (République du Bénin). *Med Afr. Noire,* 2000 ; 8(9) : 357-361**.**

57- Das UN: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med,* 2002; 227: 989-997.

58- Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency rather than hyperinsulinemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med*, 1993; 10:305-312.

59- De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett,* 2008; 582:97–105.

60- Delattre J, Bonnefort-Rousselot D, Bordas-Fonfrede M, Jaudon MC. Diabète sucré et stress-oxydant. *Ann Biol Clin,* 1994 ; 57 : 437-444.

61- Delcourt C, Papoz L. Le diabète et ses complications dans la population française. *INSERM, Paris.* 1996 : 41-78.

62- Delpeuch F, Maire B. La transition nutritionnelle, l'alimentation et les villes dans les pays en développement. *Cahier Agriculture,* 2004 ; 13 (1) : 23-30.

63- Dinneen S, Gerich JE, Rizza RA. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Med,* 1992; 327: 707-713.

64- Djrolo F, Amoussou-Guenou KD, Zannou DM, Houinato D, Ahouandogbo F, Houngbe F. Prévalence du diabète au Bénin. *Louvain Med,* 2003; 122: S258-S262.

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

66- Donath MY, Bôni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Halban PA, Ehses JA. Cytokine production by islets in health and diabetes: cellular origin, regulation, and function. *Trends Endocrinol Metab,* 2010; 21(5): 2617.

67- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol,* 2011, 11(2): 98-107.

68- Dorchy H. Sports and type I diabetes: personnal experience, *Rev Med Brux. 2002;* 23 (4): 211-217.

69- Drake AJ, Smith A, Bettis PR, Crowne EC, Shield JPH. Type 2 diabetes in obese white children. *Archives of disease in childhood,* 2002; 86(3): 207-208.

70- Drenth JP, van Uum SH, van Deuren M, Pesman GJ, van der Ven JONGERKRIJG J, VAN der MEER JW. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but down regulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *J Appl Physiol,* 1995; 79(5): 1497-1503.

71- Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB, van Lommel L, Quintens R, Martens G, Kerr-conte J, Pattou F, Berney T, Pipeleers D, Halban PA, Schuit FC, Donath MY. Interleukin-6 regulates pancreatic α-cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105 (35): 13163-13168.

72- Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Heier DT. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*, 2011; 17(11): 481-489.

73- Engler R. Acute phase proteins. *C R Soc Biol*, 1995 ; 189 : 563-572.

74- Fagherazzi-Pagel H. Actualités sur le diabète de type 2. *Serv Sci Vie, INST-CNRS*, 2002 : 4-10.

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

76- FAO. Etat de la faim dans le monde.*ONG Caritas Suisse*, 2008 : 16p.

77- FAO. Agriculture, alimentation et nutrition en Afrique. Rome, 1996 : 339.

78- FAO. L'état d'insécurité alimentaire dans le monde. 2008 :60p.

79- FAO/OMS. Besoins énergétiques et besoins en protéines. Rapport d'une consultation conjointe d'experts, Genève. 1986 : 658p.

80- FAO/OMS. Nutrition et développement- une évaluation d'ensemble. Conférence internationale sur la nutrition. Rome, 1992 : 499p.

81- Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*, 2004; 53: 1643-1648.

82- Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krustrup P, Secher NH, Pedersen BK. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol Metab*, 2003; 285: 397-402.

83- Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Faseb J*, 2002; 16: 1335-1347.

84- Febbraio MA, Steensberg A, Starkie RL, McConelL GK, Kingwell BA. Skeletal muscle interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha release in healthy subjects and patients with type 2 diabetes at rest and during exercise. *Metabolism,* 2004; 52: 939-944.

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

86- Feve B, Bastard JP, Vidal H. Les relations entre obesite, inflammation et insulino-résistance: acquisitions recentes. *Comp. Rend. Biol.*, 2006 ; 329: 587-597.

87- Feve B, Bastard JP. Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino résistance. *MT Cardio,* 2007; 3(1): 24-38.

88- Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev,* 2006; 12: 6-33.

89- Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia,* 2000; 43: 1205-1223.

90- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jlalal L. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev,* 2004; 25 (1): 153-175.

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

92- Franz MJ. Bénéfices à attendre de l'exercice physique, *Glucorama,* 1990 ; 21 : 2.

93- Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non insulin-dependent diabetes. Effect of weight loss. *J Clin Invest,* 1988; 82: 1398-1406.

94- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab,* 1998; 83: 847-850.

95- Fumeron F. De l'obésité au diabète de type 2 : épidémiologie et physiopathologie. *INSERM, Paris,* 2005 ; 88 : 1-6.

96- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthris Res Ther,* 2006; 8(2): 3.

97- Garriguet D. Sous-déclaration de l'apport énergétique dans l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes. *Stat Can,* 2008 ; 19(9) : 1-12.

98- Gillery P., (2006). Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Annales de Biologie Clinique*; 64(4): 309-314.

99- Girard J. Acides gras et résistance à l'insuline. *Métabolisme, Hormones, Diabète et Nutrition,* 2004 ; 8 (1):14-20.

100- Girard J. Fondements physiopathologiques du diabète de type 2. *Rev Prat* 1999; 49: 22-29.

101- Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences,* 2003; 19 : 827-833.

102- Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signaling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol,* 2008; 192(1): 37-48.

103- Gning SB, Thiam M, Fall F, Ba-Fall K, Mbaye PS, Fourcade L. Le diabète sucré en Afrique subsaharienne: Aspects épidémiologiques, difficulté de prise en charge. *Med Trop,* 2007 ; 67 : 607-611.

104- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Ebdocrinol Metab,* 2009; 94(9): 3171-3182.

105- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Les cytokines. In: Immunologie: le cours de Janis Kuby. Editions Dunod, Paris, 2003. ISBN: 2-10.

106- Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:3-10.

107- Goodpaster BH, Kelley DE. Role of muscle in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipid,* 1998; 9: 231-236.

108- Goran MI. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics,* 1998; 101 (3pt2): 505-518.

109- Greenfield H, Southgate DAT. Données sur la composition des aliments. *INFOODS/FAO*, 2ème édition, 2007, 319 p.

110- Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid–induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes,* 1999; 48:1270-1274.

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

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

113- Guest CB, Park MJ, Johnson DR, Freund GG. The implication of pro-inflammatory cytokines in type 2 diabetes. *Front Biosci,* 2008; 13: 5187-5194.

114- Guillausseau PJ. Anomalie de l'insulinosécrétion et diabète de type 2 : données récentes. *Diabetes Metab* 1994;20:325-329.

115- Gulcelik NE, Usman A, Gûrlek A. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its complications. *Diabetes,* 2009; 36(3): 397-403.

116- Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol.* 2002; 133(1-2):1-19.

117- Halimi S. Le diabète de type 2 ou DNID. *Corpus Médical-Fac Méd Grénoble.* 2005 : 12p.

118- Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: Epidemiology and public health implication, a systemic review. *BMC Publ Health,* 2011; 11: 564.

119- Hardie DG, Sakamoto K. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle. *Physiology (Bethesda),* 2006; 21: 48-60.

120- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care,* 1998; 21:518-524.

121- Heidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. Am J Kidney Dis, 2001; 38 (1): S100-S106.

122- Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. J Physiol. 2003; 546: 299–305.

123- Henquin JC. Le traitement pharmacologique du diabète de type 2: Mode d'action des médicaments d'aujourd'hui et de demain. *Louvain Med,* 2005 ; 124(3) : 539-546.

124- Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Diarby IA, Febbraio MA. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J,* 2004; 18: 992-994.

125- Hochberg G. Maladies chroniques en Afrique : cas particulier du diabète. *DELF-OFFDIAB, Paris,* 2006 : 34p.

126- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1995; 95:2409–2415.

127- Houssiau FA. Les cytokines: Quelle importance en Rhumatologie? *Louvain Med,* 2000 ; 119 : 359-360.

128- Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes,* 2004; 53(3): 693-700.

129- Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2005; 5 2): 129-134.

130- Huygens M. Le diabète. Consulté le 10/05/2013. Disponible à partir de : URL : < www.jeunesse-et-science.be/sites/default/files/document/esc >

131- Idelman S, Verdetti J. Chapitre 7: Le pancréas endocrine, In: IDELMAN S., VERDETTI J., Endocrinologie et communications cellulaires, Les Ulis: EDP science, 2000, 277-327.

132- IDF. Physiopathologie du diabète de type 2. *Diabeto/Poly.* 2005.

133- IDF. Diabète : La pandémie silencieuse et son impact en Afrique sub-saharienne. *Diabetes Leadership Forum, Africa,* 2010.

134- IDF. Diabetes Atlas (4e édition, 2009). La prévalence et les coûts du diabète. *Intern. Diab. Feder. Oct.* 2009.

135- Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol,* 1997; 13: 369-398.

136- Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. "Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression." *Endocrinology*, 2007**;** 148(1): 241-251.

137- Janssens G. Répertoire d'analyses de Biologie clinique. Troisième édition, 2006 : 49-81.

138- Johnson RK, Soultanakis RP, Matthews DE. Literacy and body fatness are associated with under-reporting of energy intake in US low income women using the multiple-pass 24- hour recall, a doubly labelled water study. *Journal of American Dietetic Association*, 1998; 98 (10): 1136-1140.

139- Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. FASEB J. 2001; 15: 43–58.

140- Jonsdottir IH, Schjerling P, Ostrowski K, Asp S, Richter EA, Pedersen BK. Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscles. *J Physiol*, 2000; 528 (1): 157-163.

141- Junquero D, Rival Y. Syndrome métabolique: quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? *MEDECINE/SCIENCE*, 2005 ; 21 : 1045-1053.

142- Kadidjnauk A, Bieleli E, Bidingijam N. Etude clinique du diabète sucré à Kinshasa. *Méd. Afr. Noire.* 1985 ; 32 (3) : 53-61.

143- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005 ; 1: 15–25.

144- Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: The signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003; 149: 1-38.

145- Kaneto H, Miyatsuka T, Kawamori D, Yamamoto K, Kato K, Shiraiwa T, Katakami N, Yamasaki Y, Matsuhisa M, Matsuoka TA. "PDX-1 and MafA play a crucial role in pancreatic beta-cell differentiation and maintenance of mature betacell function." *Endocr J* , 2008, 55 : 235-352.

146- Karangwa JN. Etude de la prévalence du diabète sucré à Bujumbura. *Thèse Med Buj.*1995 : 167p.

147- Kelleher K. Prescribing exercise for the adult with diabetes, *Bull.Chem.Soc.JPN*, 1991; 2: 163-165.

148- Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plmgaard P, Pedersen BK. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 2005; 99(6): 2075-2079.

149- Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, Neufer PD. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J*, 2001; 15(14): 2748-2750.

150- Keller P, Keller C, Carey AL, Jauffred S, Fischer C. P, Steensberg A, Pedersen BK. Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: autocrine regulation by IL-6. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 310: 550-554.

151- Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer C P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen B K. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *Faseb J*, 2005; 19: 1181-1183.

152- Keller, U. "From obesity to diabetes." *Int J Vitam Nutr Res*, 2006**;** 76(4): 172-177.

153- Kelly M, Keller C, Avilucea PR, Keller P, Luo Z, Xiang X, Giralt M, Hidalgo J, Saha AK, Pedersen BK. AMPK activity is deiminished in tissues of the IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 320: 449–454.

154- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol and Metab*, 2001; 280: 745-759.

155- Khadija D, Nawal EA, Ghizlane EM, Karim A, Mohamed C. Caractéristiques de l'association diabète de type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus. *The Pan African Journal*, 2013 ; 14 : 100-108.

156- Khelif S. Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Magister,Batna-Algérie*, 2011 : 134p.

157- King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periondol*, 2008*;* 79 (8): 1527-1534.

158- Klein TW. Stress and infections. *J Fla Med Assoc*, 1993 ; 80: 409–411.

159- Krippeit-Drews P, Lang F, Haussinger D, Drews G. H_2O_2 induced hyper polarization of pancreatic B-cells. *Pflugers Arch,* 1994; 426: 552-554.

160- Kristiansen OP, Mandrup – Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes,* 2005; 54(2): 114-124.

161- Ktorza A. Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. *Med Sci,* 2007; 23(10): 120-125.

162- Lacolley P. Biologie et physiopathologie du cœur et des vaisseaux. *John Lobbey Eurotext,* 2007 : 677p.

163- Lacquemant C, Vasseur F, Lepretre F, Froguel P. Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Med Scien,* 2003 ; 19: 809-817.

164- Lampman RM. Effects of exercise training on glucose control, lipid metabolism and insulin sensitivity in insulin dependent diabetes mellitus, *J. Reprod. Fertil. Suppl,* 1991; 23: 171-173.

165- Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC. Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care,* 2000 ; 15 : 442-455.

166- Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol* 1994; 266: 319-334.

167- Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep,* 2005; 5(1): 70-75.

168- Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell stress Chaperones,* 2010: 15(6): 827-833.

169- Lehmann R, Spinas GA. Role of physical activity in the therapy of type II diabetes Mellitus. *Ther Umisch,* 1996; 53(12): 925-933.

170- Levitt NS, Ohwovoriole E, Komlan T, Twahir A, Ramaiya K, Mbanya JC. Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l'Afrique sub-saharienne. *FID, Région Afrique,* 2005 : 52p.

171- **Li G, J. Xu J, Li Z,** Receptor for advanced glycation end products inhibits proliferation in osteoblast through suppression of Wnt, PI3K and ERK signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012. 423(4): p. 684-689.

172- **Löbner K, Füchtenbusch M.** Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med,* 2004; 146 (35-36): 32-3, 34-36.

173- **Loisel JP, Brousseau AD, Couvreur A, Simonet C.** Création d'un indice d'alimentation saine. *Cahier de Recherche (CREDOC),* 2001 ; 158 : 102p.

174- **Lokrou A.** Diabète sucré. Acquisitions et perspectives. *Sem. Hop. Paris.*1992 ; 68 (22-23) : 662-672.

175- **Lokrou A, Beda BY.** Epidémiologie et aspects cliniques du diabète sucré en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire : à propos de 466 cas. *Revue Med. Côte d'Ivoire.* 1986 ; 27(75) : 593-602.

176- **Ludwig DS, Ebbeling CB.** Type 2 diabetes mellitus in children: primary care and public health considerations. *JAMA,* 2001; 296 (12): 1427-1430.

177- **Lyngso D, Simonsen L, Bülow J.** Interleukin-6 production in subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *J Physiol,* 2002; 543(1): 373-378.

178- **Maedler K , Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY.** Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes,* 2006; 55: 2713 – 2722.

179- **Martin A.** The "apports nutritionnels conseillés (ANC) for French population". *Reprod. Nutr. Rev.,* 2001; 41: 119-128.

180- **Martin PA, Crump MH**. The Endocrine Pancreas. In: PINEDA M., DOOLEY M.P., Mc Donald's Veterinary endocrinology and reproduction , 5eme edition, Iowa : Iowa State University Press, 2003 : 141-163.

181- **Mathur N, Pedersen BK.** Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm,* 2008; 10: 95-102.

182- **Maton F.** Méthode de mesure des plis cutanés chez le sportif. *Med Sport,* 2008: 1-9.

183- Mbanya JC. Making a difference to global diabetes. *Diabetes Voice*, 2009; 3: 54.

184- Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E. Diabetes in sub-Saharian Africa. *The lancet*, 2010; 375: 2254-2266.

185- McCarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes,* 2002; 51(1): 7-18.

186- Medhet FM, Al-Mohaimeed AA, Sharaf FK. Lifestyle related risk factors of type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2010; 31(7): 768-774.

187- Meless GD. Epidémiologie des affections buccodentaires chez les diabétiques en Côte d'Ivoire, *Thèse de Doctorat, UFR Odonto-Stomatologie d'Abidjan (CI Dossier Prix Françoise Roth,* 2007 : 104p.

188- Melloul D, Marshak S, Cerasi E. Regulation of insulin gene transcription. *Diabetologia* 2002; 45:309–326.

189- Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC, Bain C, Favrot MC, Caux C, Blay JY. Inhibition of differentiation of dendritic cells from CD34 (+) progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophages colony-stimulating factor. *Blood,* 1998; 92: 4778-4791.

190- Mensah GA. A heart-healthy and "stroke-free" world through policy development systems change and environmental supports: a 2020 vision for sub-saharan Africa. *Ath Dis*, 2003; 13: S4-S12.

191- Merimo M. L'insécurité alimentaire en Afrique subsaharienne. *CRESPO, FRS,* 2009 ; 1 :1-15.

192- Messaï E. Guide des chiffres et formules utiles en pratique médicale. *Arnette Blackwell (Paris),* 1995, 216 p.

193- Metz SA, Halter JB, Robertson RP. Paradoxical inhibition of insulin secretion by glucose in human diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab,* 1979; 48:827-835.

194- Miossec P. Physiopathologie de l'inflammation. *Rev Prat,* 2003 ; 53 : 1-6.

195- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196.

196- Moldoveanu A I, Shephard R J, Shek PN. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in blood mononuclear cells. *J Appl Physiol*, 2000; 89 : 1499-1504.

197- Monteiro D, Gninafon M, Amoussou KD. Contribution à l'étude épidémiologique du diabète sucré de l'adulte au Centre national hospitalier et universitaire (CNHU) de Cotonou, Bénin. *Méd. Afr. Noire.* 1991 *;* 38 (4) : 263-266.

198- Motala A, Ramaiya K. La pandémie silencieuse et son impact en Afrique sub-saharienne. *Diabetes leadership form, Africa,* 2010 : 12-14.

199- Mouraux TH. Le tissu adipeux: un bout de gras se découvre intelligent. *Percentile,* 2007 ; 12(3) : 60-65.

200- M-Schnetzler B, Thorne J, Parnaud G, Marselli L, Ehses J, Kerr-Conte J, Pattou F, Halban PA, Weir GC, Donath MY. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with Type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93: 4065 –4074.

201- Müller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Maghaddan P, Rathmann W, Haaster B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia,* 2002; 45 (6): 805-812.

202- Muyer MT, Muls E, Buntinxn F, Mapatano MA, Bieleli EI, Okitolonda W. Le diabète sucré en Afrique sub-saharienne, une revue systématique de la littérature. *Louvain Médical,* 2008 ; 127 (5) : 153-165.

203- Naim AK. Inflammation et immunité: implication dans l'obésité et le diabète de type 2. *OCL,* 2006 ; 13 (5) : 343-351.

204- Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D. Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *J Biol Chem*, 2004; 279: 45803-45809.

205- Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, Utter AC, Vinci DM, Carson JA, Brown A, Lee WJ, McAnulty S R, Mcanulty LS. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol*, 2003; 94; 1917-1925.

206- Nikolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Shin H, Gyurko R. State of the union between metabolism and immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun*, 2011; 12(4): 239-250.

207- Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 1995; 136: 2143-2149.

208- Nsabiyumva F, Ndikubagenzi J, Baransaka E, Harindavyi H. Aspects épidémiologiques et cliniques de 3620 diabétiques suivis au CELUCODIA au Burundi. Etude rétrospective sur six ans. *Méd Afr. Noire.* 2011 ; 58(7) : 345-349.

209- Nshimirimana D. Contribution à l'étude du diabète sucré au Burundi. *Thèse Méd. Bujumbura.*1992 ; 154p.

210- O'Meara NM, Sturis J, van Cauter EV, Polonsky KS. Lack of control of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1993; 92:262-271.

211- O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*, 1988; 318:1225-30.

212- Oga ASS, Tebi A, Aka J, Adoueni KV, Kalan KA, Kouadio LP, Lokrou A. Le diabète sucré diagnostiqué en Côte d'Ivoire : Des particularités épidémiologiques. *Med Trop*, 2006 ; 65 : 241-246.

213- Ohneda K, EE H, German M. Regulation of insulin gene transcription. *Seminar Cell Develop Biol*, 2000; 11: 227-233.

214- OMS. Le diabète: aide-mémoire. 2011; 312: 5p.

215- OMS. Obesity: preventing and managing the Global Epidemic: Report of a WHO consultation on obesity. Genève, 2000: p 9.

216- OMS/FAO. Régime alimentaire, Nutrition et prévention des maladies chroniques. *Rapport Consultation OMS/FAO* 916, 2002; Génève.

217- Opal SM, Depalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 2000; 117(4):1162-1172.

218- Ostrowski K, Rodhe T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Pysiol,* 1998; 508: 949-953.

219- Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance strenuous exercise in humans. *J Physiol,* 1999; 517(1): 287-291.

220- OSTROWSKI K, SCHJERLIND P, PEDERSEN BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol,* 2000; 83: 512-515.

221- Pani G, Colavitti R, Bedogni B, Anzevino R, Borrello S, Galeotti T. A redox signaling mechanism for density-dependent inhibition of cell growth. *J Biol Chem.* 2000; 275(49):38891-38899.

222- Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol,* 2007; 103(3): 1093-1098.

223- Pedersen BK, Febbraio MA. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol,* 2007; 102: 814-816.

224- Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effect of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci,* 2007; 28: 152-156.

225- Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr opin Clin Nutr Metab Care,* 2007; 10(3): 265-271.

226- Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaption. *Physiol Rev,* 2000; 80: 1055–1081.

227- Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio MA, Saltin B. Searching for the exercise factor–is IL-6 a candidate. *J Muscle Res Cell Motil,* 2003; 24: 113–119.

228- Pedersen BK, Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Ostrowski K, Schjerling P. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc Immunol Rev,* 2001; 7: 18-31.

229- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol,* 2001; 8(3): 137-141.

230- Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun,* 2011; 25(5):811-816.

231- Pedersen BK. Muscular IL-6 and its Role as an Energy Sensor. *Med Sci Sports Exerc,* 2012; 44(3): 392-396.

232- Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem,* 2006; 42: 105-117.

233- Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. FASEB J. 2003; 17:2166–2168.

234- Perez-Martin A, Douzat M, Schuster I. Bilan diététique et nutritionnel. *PCEM2, TP Physiol, Université Montpelier-Nîmes,* 2008, 25 p.

235- Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol,* 2005, 98(4): 1154-1162.

236- Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the ant-inflammatory effect of exercise**.** *J Physiol Pharmacol,* 2006; 57(10): 43-51.

237- Petersen KF, Shulman GI "Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance,in type 2 diabetes mellitus." *Am J Cardiol,* 2002**;** 90 (5A): 11-18.

238- Pfeiffer MA, Halter JB, Porte D. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med 1981*; 70: 579-588.

239- Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci,* 2000; 67: 291-300.

240- Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Zierath JR, Pedersen BK. TNF-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of AS160 phosphorylation. *Diabetes,* 2005; 54: 2939–2945.

241- Poitou C, Clément K. Le tissue adipeux: un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité. *J TitlE,* 2007 ; 2 : 90-96.

242- Poitout V, Robertson RP. Secondary b-cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology,* 2002; 143: 339-342.

243- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988; 318:1231-1239.

244- Portha B. Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline. *MTE* 2000; 2: 37–46.

245- Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R. "Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes." *Diabetes 51 Suppl*, 2002, *3*: S405-S413.

246- Purrello F, Rabuazzo A M. Metabolic factors that affect β-cell function and survival. *Diab Nutr Metab*, 2000; 13:84-91.

247- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27(1):24-31.

248- Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte --at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol,* 2003; 144 (9): 3765-3773.

249- Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci,* 2004; 25: 331-336.

250- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363.

251- Rigalleau V, Beauvieux MC, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Combe C, Gin H. Prediction of mortality rate in type 2 diabetes: estimated glomerular filtration rate underestimates the true rate. *Diabetologia,* 2007; 50(11): 2410-2411.

252- Ross R, Berentzen T, Bradshaw A, Janssen I, Kahn S, Katzmarzyk P, Kuk JL Seidell JC, Snijder MB, Sorensen TI, Despres JP. Does the relationship between

waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Res*, 2008; 9(4): 312-325.

253- Rossier MF. La glycémie moyenne estimée, un nouveau paramètre bienvenu en diabétologie. *Th Pip*, 2009 ; 3 : 12-14.

254- Rousselet MC, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet P. Inflammation et pathologie inflammatoire. In : Polycopié de pathologie générale des études médicales. Paris, *CISMeF*, 2005 : 109p.

255- Rouveix B. Clinical pharmacology of cytokines. *Eur Cytokine Netw*. 1997; 8 (3):291-293.

256- Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Witters LA. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am J Physiol*, 1999; 276(1):E1-E18.

257- Saleh A, Amanatidis S, Samman S. The effect of migration on dietary intake, type 2 diabetes and obesity: The Ghanaian health and nutrition analysis in Sydney, Australia (Ghanaisa). *Ecology of food and Nutrition*, 2002; 41(3): 255-270.

258- Samaan C, Klip A. L'obésité, l'insulino-résistance et le diabète de type 2: l'interaction entre les cellules adipeuses et les cellules musculaires. *Endocr*, 2008; 8(7) : 1-6.

259- Sathyapalan T, Atkin SL. Is there a role for immune and anti-inflammatory therapy in type 2 diabetes? *Minerva Endocrinol*, 2011; 36(2): 147-156.

260- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Scotland coronary prevention study. *Circulation*, 2003; 108: 414-419.

261- Scheen AJ. Le concept d'insulinosensibilité. *Diabetes & Metabolism*, 2001 ; 27 (2**) :** 193

262- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. "Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes." *Diabetes*, 2002**;** 51(12): 3391-3399.

263- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. "Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential

mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes." *J Biol Chem,* 2003 ; 278(16): 13740-13746.

264- Shepherd AL, Shepherd PR, Nave BT, Siddle K. "Insulin activates glycogen synthase by a novel PI 3-kinase/p70s6k dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes." *Biochem Soc Trans,* 1995; 23(2): 202S.

265- Shepherd PR, Kahn BB. "Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus." *N Engl J Med,* 1999; 341(4): 248-257.

266- Shetty PS. Nutrition transition in India. *Public Health Nutr,* 2002; 5: 175-182.

267- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest,* 2000; 106:171-176.

268- Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab,* 2002; 28(1): 5-12.

269- Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol*, 2001a; 533: 585-591.

270- Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001b; 280: 769-774.

271- Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio MA, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J,* 2003; 17: 884–886.

272- Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, Pedersen BK. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol,* 2001; 537(2): 633-639.

273- Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003a; 285(2): E433-E437.

274- Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 2002; 283: E1272–E1278.

275- Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sachetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise –induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol,* 2000; 529(1): 237-242.

276- Steensberg A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. *Exerc Immunol Rev*. 2003b; 9: 40-47.

277- Sternberg EM. The stress response and the regulation of inflammatory disease. Ann Intern Med 1992; 117: 854-66.

278- Stöckli R, **Zimmerli L.** HTA et diabète. *Forum Med Suisse,* 2009 ; 9(36) : 626-629.

279- Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev,* 2002; 8: 6–48.

280- Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. Cell. 1989; 58:573–581.

281- Takebayashi K, Aso Y, Imokai T. Initiation of insulin therapy reduces serum concentration of high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2004; 340: 115-126.

282- Tavoularis G, Mathe TH. Le modèle alimentaire français contribue à limiter le risque d'obésité. *ISSN*, 2010, 232 : 164.

283- Temple RC, Carrington GA, Luzio SD, Hales CN. Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1:293-295.

284- Thissen JP, Buysschaert M. Actualités dans le traitement poly-médicamenteux du diabète sucré de type 2. *Louvain Med,* 2005 ; 124: 5-13.

285- Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. Am J Physiol Renal Physiol, 2004; 286: F8-F15.

286- Thorens B. Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète. *Med/Sci*. 2003; 19: 860-863.

287- Thurin JM, Bauman N. Stress, pathologie et immunité. Paris, *Méd Sci Flammarion*, 2003 : 287p.

288- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2006: 444-451.

289- Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today.* 1997; 18(9): 428-432.

290- Tiraby C, Langin D. PGC-1α, un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Medecine/Sciences*, 2005; 21 : 49-54.

291- Tripathy D, Eriksson KF, Orho-Melander M, Fredriksson J, Ahlqvist G, Groop L. Parallel insulin resistance and beta cell decompensation in type 2 diabetes. Diabetologia 2004; 47: 782-793.

292- Turner NC, Clapham JC. Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res.* 1998; 51:33-94.

293- Tuttle HA, Davis-Gorman S, Goldman S, Copeland JG, MCDONAGH PF. Pro inflammatory cytokines are increased in type 2 diabetic women with cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*, 2004; 18(6): 343-351.

294- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, 1997; 389: 610-614.

295- van Hall G, steensberg A, sacchetti M, fischer C, keller C, Schjerling P, Hiscock N, Møller K, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3005-3010.

296- Vernon RG, Barber MC, Travers MT. Développements récents dans les études de la lipogenèse chez l'Homme et chez les animaux, *INRA Prod.Anim.*, 1999 ; 12: 319-327.

297- Vincent AM, Russell JW. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev,* 2004; 25: 612-628.

298- Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardu SC, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res*, 2001; 9: 414-417.

299- Wallberg L, Mikael Mattsson C, Enqvist JK, Ekblom B. Plasma IL-6 concentration during ultra-endurance exercise. *Eur J Appl Physiol,* 2011 ; 111(6) : 1081-1088.

300- Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin dependent diabetes mellitus, *Sports Med.* 1988; (63) :128-134

301- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr,* 2005; 81: 555-563.

302- Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 289: 251-257.

303- Weigert C, Hennige AM, Lehmann R, Brodbeck K, Baumgartner F, Schauble M, Haring HU, Schleicher ED. Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*, 2006; 281: 7060-7067.

304- World health Organization. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999; 17: 151-183.

305- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care,* 2004; 27(5): 1047-1053.

306- Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond).* 2007; 112(11):543-555.

307- Wolf G, Retz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 1396-1405.

308- Wolf G. Growth factors and the development of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep*, 2003, 3, 485-490.

309- Wolf G. Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. *Flamm Med Sci*, 2005 : 205-216.

310- Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(5):832-840.

311- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakani K, Tsuboyama-Kasoka N, Ezaki O, Akanuma Y. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001; 7: 941-946.

312- Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, Adelmant G, Stafford J, Kahn CR, Granner DK, Newgard CB, Spiegelman BM. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*, 2001; 413(6852):131-138.

313- Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*, 2002; 277:50230-50236.

314- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209.

315- Yusuf S, Hawken S, Ôumpuu S. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 2005; 366: 1640-1649.

316- Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. *BMJ*, 2008; 337: 1400.

317- Zoyem JP, Diang'a E, Wodon Q. Mesures et déterminants de l'insécurité alimentaire au Burundi selon l'approche de l'apport calorifique. *The Afr. Statist J,* 2008 ; 8 : 35- 67.

ANNEXES

Annexe I

RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS AU PROJET D'EVALUATION DE L'INTERET DE L'ACTIVITE PHYSIQUE DANS LA PRISE ENCHARGE DE LA MALADIE DIABETIQUE

L'Institut National de la Jeunesse, de l'Education Physique et du Sport (INJEPS) de Porto- Novo/ **Université d'Abomey-Calavi (UAC)** de la **République du Bénin**, en collaboration avec l'Institut d'Education Physique et des Sports (IEPS)/ **Université du Burundi** et **le Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA) au Burundi** vient d'initier un projet d'évaluation de l'intérêt de l'activité Physique dans la prise en charge du diabète.

Pour cette fin, il est prévu un programme d'exercices physiques organisés en trois séances par semaine sur une période de trois mois.

A côté de ces séances d'exercices physiques, des examens de laboratoire seront réalisés, notamment : le bilan glycémique, les bilans de fonctionnement rénal, cardio-vasculaire, oculaire, neurologique et un test de recherche de complication inflammatoire (dosage de l'IL-6). Ces examens seront exécutés au début et à la fin de la période d'investigation.

Nous tenons à préciser que ces séances et examens seront pris en charge par les initiateurs du projet.

Alors, ceux qui voudraient bien participer à ce projet sont invités à se faire inscrire à la réception du Centre de Lutte Contre le Diabète.

Nous vous adressons nos remerciements anticipés pour votre esprit de collaboration.

Le Co-directeur du projet — Le réalisateur

Pr. NSABIYUMVA Frédéric — M. GATURAGI Charles

Le Directeur du projet

Pr. DANSOU H. Pierre

DEMANDE DE CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE A LA PARTICIPATION AU PROJET D'EVALUATION DE L'INTERET DE L'ACTIVITE PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DIABETIQUE

1) Objectif global du projet.

Les travaux de recherche sur la maladie diabétique montrent des données inquiétantes de prévalence du diabète dans le monde en général et au Burundi en particulier. Le diabète menace aujourd'hui la santé de plusieurs populations, de par le nombre de personnes touchées mais aussi par l'impact négatif de ses complications sur la qualité de vie des malades.

Le traitement actuel du diabète vise à équilibrer la glycémie par les moyens comme le régime alimentaire, les médicaments et la pratique de l'exercice physique.

L'exercice physique doit être incorporé au système de soins médical jusqu'au haut degré.

Concrètement, chez le sujet diabétique, l'exercice physique a plusieurs finalités :

- l'amélioration de la sensibilité à l'insuline ;
- la modulation du développement des complications associées au diabète ;
- l'amélioration de l'activité hépatique et musculaire permettant ainsi un bon contrôle du sucre ingéré ;
- la régulation de la pression artérielle ;
- etc.

Les mesures, les prélèvements et les analyses réalisés avant et après l'expérimentation seront effectués par des spécialistes et nous vous garantissons la confidentialité des résultats.

Ainsi nous demandons à chaque diabétique d'adhérer à ce projet dont la finalité est de promouvoir les moyens de prise en charge du diabète au coût moins onéreux et d'initier, pour la première fois au Burundi, la naissance d'un club sportif de diabétiques.

2) Accord de participation

Moi, Madame, Monsieur ……

Après avoir pris connaissance, par la lecture de la motivation du projet, de l'intérêt de l'activité physique dans la prise en charge de la maladie diabétique, j'accepte d'y participer librement.

Fait à Bujumbura, le…/…../2011

Signature

Annexe II

Fiche de recueil des données

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE DIABETE (CELUCODIA) AU BURUNDI

&

INSTITUT NATIONAL DE LA JEUNESSE, DE L'EDUCATION PHYSIQUE ET DU SPORT (INJEPS) DE PORTO-NOVO

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI (UAC)/BENIN

DETECTION DES COMPLICATIONS ET EFFET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES PROCESSUS INFLAMMATOIRES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 : Cas du BURUNDI

FICHE MEDICALE

I. IDENTIFICATION

1. Nom :……
2. Prénom(s) :……
3. Date de naissance :……..
4. Profession :…….
5. Entité :……

II. ANTECEDENTS

A. Informations sur le diabète

1. Date de découverte de la maladie……..

2. Circonstances de découverte :

a. Dépistage systématique……. /__/

b. Présence des signes cliniques…….. …/__/ :

- syndrome polyuro-polydypsique :…….. ……../__/
- amaigrissement :…… /__/
- transpiration……/_ _

c. Présence de signes de complication :

-hypertension artérielle……/__/

- neuropathie : */ paresthésie des membres inférieurs **…… /__/**

*/ plaie idiopathique ……../__/

- rétinopathie (perte de vue)……..... /__/
- néphropathie (signes d'insuffisance rénale)……. /__/
- infection urinaire…….. /__/

3. Traitement suivi……..

B. Habitudes alimentaires :

1. Nombre de repas pris par jour

1 /__/ 2 /__/ 3 /__/

2. Composition des repas pris :

*/ Aliments :

a. Petit déjeuner :

b. Déjeuner :

c. Dîner :

*/ Boissons :

III. NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE

1. Faites- vous du sport ?.....

Si oui, combien de fois par semaine……..

Et, quelle est la durée moyenne par semaine……...

4. Quel est votre emploi du temps par jour et par semaine ?

a. Heure de réveil…….

b. En combien de temps prenez-vous votre toilette ?.....

c. Si vous êtes fonctionnaire ou commerçant, à quelle heure partez- vous au service et quelle est l'heure de retour ?.....

d. Si non, quelles sont vos activités ?.....

e. Quel est votre moyen de déplacement ?.....

f. Quelles sont vos activités de loisir (Télévision, lecture, écouter la radio, autres jeux…)……..

g. Faites -vous de la sieste ? Si oui de combien de temps ?.....

h. Quelle est la durée de chaque type d'activité ?……...

i. A quelle heure allez-vous vous coucher ?.....

IV. EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE REFERENCES (test avant expérience):

A. Examens cliniques :

1. Mesures des paramètres biométriques :
   a. Taille (T) ……cm
   b. Masse corporelle (MC)……kg
   c. Indice de masse corporelle (IMC)……/kg/m^2
   d. Tour de la taille(TT)……cm
   e. Tour de hanche (TH)…….cm
   f. Rapport du tour de la taille sur le tour de la hanche (TT/TH)……
   g. Plis cutanés : - pli tricipital…….mm
      - pli quadricipital……mm
      - pli supra-iliaque……mm
2. Inspections des pieds :
   a. Rien à signaler (RAS)……/__/
   b. Présence de signe(s) de neuropathie……/__/
3. Prise de tension artérielle :
   a. Pression artérielle systolique (PAS)……..mm Hg
   b. Pression artérielle diastolique (PAD)……mm Hg
   c. Pression artérielle moyenne (PAM)……..mm Hg

B. Examens paracliniques :

1. Mesure des paramètres biochimiques :
   a. Glycémie à jeun……mmol/l
   b. Hémoglobine glyquée ou glycosylée……%

.

2. Mesure du paramètre immunologique (interleukine-6 ou IL-6)……pg/mL
3. Electrocardiogramme (ECG)
4. Fond d'œil (FO) :
   a. Rétinopathie diabétique (RD)……/__/
   b. Cataracte diabétique (CD)……/__/
5. Bilan rénal :
   a. Urée……...
   b. Créatinine……..
   c. Albuminurie……..

V. EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES D'EVALUATION DU PROGRAMME (test à la fin de l'expérimentation) :

A. Examens cliniques :

1. Mesures des paramètres biométriques :
   a. Taille (T)……cm
   b. Masse corporelle (MC)……..kg
   c. Indice de masse corporelle (IMC)……kg/cm^2
   d. Tour de la taille(TT)..……cm
   e. Tour de hanche (TH)…..**.....**cm
   f. Rapport tour de la taille sur le tour de la hanche (TT/TH)……
   g. Plis cutanés :
      - Pli tricipital……mm
      - Pli quadricipital……..mm
      - Pli supra-iliaque……..mm

2. Prise de tension artérielle

   a. Pression artérielle systolique (PAS)……mm Hg

   b. Pression artérielle diastolique (PAD)…..……mm Hg

   c. Pression artérielle moyenne (PAM)……mm Hg

B. Examens paracliniques :

1. Mesures des paramètres biochimiques :

   a. Glycémie à jeun…….mmol/l

   b. Hémoglobine glyquée ou glycosylée……..……%

2. Mesure du paramètre immunologique (interleukine-6 ou IL-6)……pg/mL

ANNEXE III

Tableau XXXIIIII: Percent Fat Estimates for Women (Hopkin, 2003) (Annexe)

(Sum of Triceps, Suprailium, & Thigh Skinfolds)

Sum of Skinfolds (mm)	AGE OF THE LAST YEAR								
	Under <22	23-27	28-32	33-37	38-42	43-47	48-52	52-57	Over 58>
23-25	9.7	9.9	10.2	10.4	10.7	10.9	11.2	11.4	11.7
26-28	11.0	11.2	11.5	11.7	12.0	12.3	12.5	12.7	13.0
29-31	12.3	12.5	12.8	13.0	13.3	13.5	13.8	14.0	14.3
32-34	13.6	13.8	14.0	14.3	14.5	14.8	15.0	15.3	15.5
35-37	14.8	15.0	15.3	15.5	15.8	16.0	16.3	16.5	16.8
38-40	16.0	16.2	16.5	16.7	17.0	17.2	17.5	17.7	18.0
41-43	17.2	17.4	17.7	17.9	18.2	18.4	18.7	18.9	19.2
44-46	18.4	18.6	18.8	19.1	19.3	19.6	19.8	20.1	20.3
47-49	19.5	19.7	20.0	20.2	20.5	20.7	21.0	21.2	21.5
50-52	20.6	20.8	21.1	21.3	21.6	21.8	22.1	22.3	22.6
53-55	21.7	21.9	22.1	22.4	22.6	22.9	23.1	23.4	23.6
56-58	22.7	23.0	23.2	23.4	23.7	23.9	24.2	24.4	24.7
59-61	23.7	24.0	24.2	24.5	24.7	25.0	25.2	25.5	25.7
62-64	24.7	25.0	25.2	25.5	25.7	26.0	26.2	26.4	26.7
65-67	25.7	25.9	26.2	26.4	26.7	26.9	27.2	27.4	27.7
68-70	26.6	26.9	27.1	27.4	27.6	27.9	28.1	28.4	28.6
71-73	27.5	27.8	28.0	28.3	28.5	28.8	29.0	29.3	29.5
74-76	28.4	28.7	28.9	29.2	29.4	29.7	29.9	30.2	30.4
77-79	29.3	29.5	29.8	30.0	30.3	30.5	30.8	31.0	31.3
80-82	30.1	30.4	30.6	30.9	31.1	31.4	31.6	31.9	32.1
83-85	30.9	31.2	31.4	31.7	31.9	32.2	32.4	32.7	32.9
86-88	31.7	32.0	32.2	32.5	32.7	32.9	33.2	33.4	33.7
89-91	32.5	32.7	33.0	33.2	33.5	33.7	33.9	34.2	34.4
92-94	33.2	33.4	33.7	33.9	34.2	34.4	34.7	34.9	35.2
95-97	33.9	34.1	34.4	34.6	34.9	35.1	35.4	35.6	35.9
98-100	34.6	34.8	35.1	35.3	35.5	35.8	36.0	36.3	36.5
101-103	35.3	35.4	35.7	35.9	36.2	36.4	36.7	36.9	37.2
104-106	35.8	36.1	36.3	36.5	36.8	37.1	37.3	37.5	37.8
107-109	36.4	36.7	36.9	37.1	37.4	37.6	37.9	38.1	38.4
110-112	37.0	37.2	37.5	37.7	38.0	38.2	38.5	38.7	38.9
113-115	37.5	37.8	38.0	38.2	38.5	38.7	39.0	39.2	39.5
116-118	38.0	38.3	38.5	38.8	39.0	39.3	39.5	39.7	40.0
119-121	38.5	38.7	39.0	39.2	39.5	39.7	40.0	40.2	40.5
122-124	39.0	39.2	39.4	39.7	33.9	40.2	40.4	40.7	40.9
125-127	39.4	39.6	39.9	40.1	40.4	40.6	40.9	41.1	41.4
128-130	39.8	40.0	40.3	40.5	40.8	41.0	41.3	41.5	41.8

Tableau XXXIV : Classification de certains pays de l'Afrique subsaharienne suivant le taux d'énergie lipidique, de graisses totales et de leurs disponibilités énergétiques alimentaires.

Pays	**Taux d'énergie lipidique**	**Graisses totales disponibles (g/personne/jour)**	**Disponibilités énergétiques alimentaires (Kcal/personne/jour)**
Burundi	6,6*	14,3	1941
Rwanda	7,7	15,6	1821
Malawi	10,7	21,7	1825
Zambie	12,1	26,0	1931
Madagascar	13,7	32,4	2135
Tanzanie	14,0	31,4	2018
Ethiopie	14,1	25,3	1610
Côte d'Ivoire	16,2	44,8	2491
Burkina Faso	16,7	44,3	2387
Togo	17,5	43,6	2242
Bénin	18,3	51,5	2532
Gabon	18,4	51,2	2508
Cap-Vert	30,8	96,0	2805
Sierra Leone	32,3	60,8	1694
SaoTomé-et-Principe	37,8*	89,4	2129

Source: **FAO, 1996e**,

(*) : Taux comparés

ANNEXE IV

Tableau XXXV : Structure du programme d'exercices physiques (Annexe)

(Les exercices s'effectuent sur rythme musical)

Périodes	Etapes des séances	Contenus des séances	Rythme et séries	Temps de récupération entre séries	Durée de la séance	Intensité
Le programme d'exercices physiques a été organisé en 2 principales périodes : I. Période d'accommodation (4 séances)	**Mise en train ou échauffement**	-marche dans la salle avec balancement des bras en antéropostérieur ; -flexion-extension verticale des avant-bras sur les bras dans le prolongement du corps ; -flexion-extension des avant-bras latéralement ; - petits étirements de préparation à l'effort dynamique	Allure progressivement croissante, 3 séries de 10 répétitions pour chaque exercice	1minute de pause active entre séries	60 min	70 à 80% de la fréquence cardiaque maximale théorique (FCMT)

	Exercices à dominante aérobie, cardio, endurance (Low Impact Aerobic ou LIA) (Exercices réalisés sous forme de pas et figures simples en imitant l'animateur)	*** / Enchaînement créant sollicitation aérobie, en position debout** - Montée alternative des genoux devant (mouvements en « Knee up ») ; -Balancement alternatif des jambes tendues vers l'avant (mouvements de « Kick ») puis vers l'arrière (mouvements de « Skip ») ; - Dégagement d'un pied sur le côté en fente ou mouvement en « Lunge » associé au mouvement de pas chassés + bras tendus latéralement d'une part et bras en flexion-extension verticalement d'autre part avec du tempo moyen -Flexion-extension sur les jambes en statique puis en dynamique, les doigts entrelacés sur la nuque.	2 séries de 20 répétitions 2 séries de 10 répétitions 4 séries de 10 répétitions 2 séries de 10 répétitions	2 minutes : récupération active par une marche à petite allure		

		*/ **Exercices des abdominaux** : -En décubitus dorsal, doigts croisés sur la nuque, faire des mouvements de flexion-extension des jambes sur les cuisses et cuisses sur l'abdomen; - Dans la même posture et les bras croisés sur la poitrine, monter le haut du corps à 30° en gardant les jambes tendues et la région lombaire collée au tapis ; - En position assise avec appui arrière sur les mains, lancer alternativement les jambes tendues sur les côtés ; - En position couchée latérale, décoller le buste jusqu'à former un angle de 30° avec le sol et changer de côté	2 séries de 10 répétitions pour chaque exercice			

	Exercices de relaxation et d' étirement	- En position debout et avec appui sur les deux pieds, tirer sur le bras vers le haut en recherchant à toucher le plafond (« sky rich »); - Dans la même position, tirer encore sur le bras latéralement et horizontalement de façon alternative (« cueillir la pomme ») ; - En position assise et jambes tendues et serrées, chercher à atteindre les bouts des orteils ; - Dans la même position, grouper les jambes et rouler sur le dos rond.	1 série de 10 répétitions pour chaque exercice	30sec ondes		

II. Période d'intensité élevée	**Exercices de mise en train**	-Marche dans la salle aux pas allongés avec balancement des bras (« marche athlétique » = marcher à une allure accélérée, jambes tendues et bras semi fléchis); - Course lente -Exercices de stretching doux.	Allure progressivement accélérée 1 série de 10 répétitions pour chaque exercice	1 minute entre séries	60 min	80 à 90% de la fréquence cardiaque maximale théorique (FCMT)

	Exercices à dominante « aérobie, cardio et endurance »	***/ Exercices en position debout** : - Marche sur place avec montée de genoux devant - Fixer un côté avec un appui sur un pied et monter le genou de la jambe opposée ; - Course sur place avec talons aux fesses - Dégagement d'un pied sur le côté en fente ou mouvement en « Lunge » associé au mouvement de pas chassés + bras tendus latéralement d'une part et bras en flexion-extension verticalement	Allure un peu plus accélérée (Augmentation du tempo au rythme de la musique) 1 série de 20 répétitions 2 séries de 10 répétitions, une pour chaque côté - 2 séries de 10 répétitions séparées par des battements de jambes devant « Kick » 4 séries de 10 répétitions 4 séries de 10 répétitions	2 minutes de récupération active par une marche dans la salle		

		d’autre part, avec du tempo élevé ; - Même forme du précédent exercice mais en deux pas sur chaque côté.				

		- */ **Renforcement des abdominaux :** -en décubitus dorsal, faire des mouvements « en ciseau » des jambes tendues ; - A l'aide d'un partenaire qui immobilise les jambes, monter le buste jusqu'à 60° du sol en gardant les doigts croisés au niveau de la nuque ; - En décubitus latéral avec la jambe de dessous fléchie et celle de dessus tendue, monter le buste jusqu'à 30° du sol (tapis) ; - En décubitus ventral, les jambes décollées du sol jusqu'à environ 20°, imiter en l'air le mouvement de brasse ; - En appui sur les deux mains, balancer la jambe tendue de bas en haut, l'autre jambe étant en appui sur le genou.	2 séries de 10 répétitions 2 séries de 10 répétitions 2 séries de 10 répétitions, une par côté 2 séries de 10 répétitions 2 séries de 15 répétitions			

	Relaxation et stretching	- En position debout, les doigts croisés sur la nuque, faire des mouvements de torsion à droite puis à gauche de la ceinture scapulaire ; - Dans la même position, incliner le buste alternativement sur les côtés droit et gauche dans l'axe sagittal et tirer sur les intercostaux en lançant le bras par-dessus la tête ; - Fente antéro-postérieure (une jambe est fléchie et l'autre est lancée tendue en arrière), tirer sur les ischio-jambiers d'un côté et sur le quadriceps d'un autre ; - Ecarter les jambes latéralement, tirer sur les adducteurs en s'affaissant alternativement sur les appuis ; - En position assise, rouler sur le dos rond ; - en position assise, jambes écartées, toucher les pointes des pieds en tirant sur les dorsaux par inclinaison du buste entre les jambes.	1 série de 20 répétitions (10 d'un côté, 10 d'un autre) pour chaque exercice des 4 premiers 1 série de 10 répétitions pour ces 2 derniers exercices			

ANNEXE VI

Tableau XXXVI : Tableau comparatif des résultats glycémiques et inflammatoire des tests du début et de la fin de la période expérimentale chez les sujets du GE

Sujet	GJ1	HBA1C1	IL6-1	GJ2	HBA1C2	IL6-2	dGJ	dHBA1C	dIL6
1	8,4	9,7	0	6	9,6	7	-2,4	-0,1	7
2	6,3	9,4	0	6,1	7,5	9	-0,2	-1,9	9
3	9,6	11,1	62	6,2	7	126	-3,4	-4,1	64
4	8,6	9,8	0	7,1	8,1	50	-1,5	-1,7	50
5	14,4	11,4	0	9,2	8,3	57	-5,2	-3,1	57
6	9,2	8,7	0	6,5	6,8	5	-2,7	-1,9	5
7	7,5	12,2	0	6,4	9,1	5	-1,1	-3,1	5
8	6,4	7,5	15	4,4	4,9	27	-2	-2,6	27
9	8	6,9	0	8,4	7,3	11	0,4	0,4	11
10	11	7,6	0	7,2	7	7	-3,8	-0,6	7
11	9,1	7,1	0	5,6	6	33	-3,5	-0,9	33
12	8,6	11,4	0	7,1	9,6	5	-1,5	-1,8	5
13	17,6	14,8	0	11,4	10,4	0	-6,2	-4,4	0
14	12,2	10,1	0	8,2	8,1	25	-4	-2	25
15	10,8	8,4	0	7,4	6,4	46	-3,4	-2	46

ANNEXE VII : Articles publiés

Médecine d'Afrique Noire — Février 2013
1ère Revue Médicale Internationale Panafricaine — 1953 - 2013 / 60e Anniversaire

Etude épidémiologique du diabète en milieu urbain de Bujumbura : Cas de 2000 sujets de la commune urbaine de Buyenzi

C. GATURAGI[1], F. NSABIYUMVA[2], P. BIZIMANA[3], F.J. AHOUNOU[3], H.P. DANSOU[1], K.D. AMOUSOU-GUENOU[4]

1. Labo. de physiologie de l'effort, Institut National de la Jeunesse, de l'Education Physique et du Sport, Univ. Abomey-Calavi, Porto-Novo, Bénin
2. Dpt médecine interne, diabétologie, Fac. de Médecine, Bujumbura, Burundi
3. Sce épidémiologie, Institut National de la Santé Publique, Bujumbura, Burundi
4. Sce endocrinologie et métabolisme, CNHU HKM, Univ. d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin

Résumé

La prévalence mondiale du diabète sucré fait de cette pathologie une véritable épidémie et un fléau du 21ème siècle. Au Burundi, cette maladie prend une allure inquiétante. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence du diabète au Burundi et les facteurs associés à son développement.
L'étude a porté sur un échantillon de 2000 sujets adultes âgés de 30 ans et plus. Une enquête par interrogatoire nous a permis d'identifier nos sujets et de recueillir les données sur leur mode de vie, l'existence d'antécédents de diabète, d'hypertension artérielle et sur le traitement suivi. Nous avons, également, réalisé les mesures anthropométriques et le dosage de la glycémie.
Sur les 2000 sujets participant à notre étude, 289 ont été reconnus diabétiques, soit une prévalence de 14,5 %. Il a été retrouvé une association étroite entre le développement du diabète et l'âge des sujets. Les facteurs socio-économiques, les habitudes alimentaires, les antécédents familiaux de diabète ainsi que l'association avec l'hypertension artérielle (HTA) constituent les principaux déterminants dans la survenue du diabète sucré au Burundi. La sédentarité et la consommation d'alcool sont également retrouvées dans les facteurs favorisant l'augmentation des effectifs de sujets diabétiques.
Le diabète est en plein essor au Burundi et constitue un problème de santé publique. Une politique préventive et thérapeutique efficace qui engage tous les intervenants dans la prise en charge de cette maladie s'avère indispensable.

Mots-clés : Diabète sucré, prévalence, facteurs favorisants

Abstract

The worldwide prevalence of the diabetes mellitus makes this pathology a real epidemic and a plague of the 21st century. In Burundi, this disease takes a worrying form. The objective of our study was to determine the prevalence of diabetes in Burundi, and the factors associated with its development.
The study related to a sample of 2000 adult subjects aged 30 years and older. A survey by questioning enabled us to identify our subjects and collect data on their way of life, history of diabetes, hypertension and the followed ant diabetic treatment. We also realized anthropometric measurements and the determination of blood glucose.
On the 2000 subjects taking part in our study, 289 were recognized as diabetics, that is to say a prevalence of 14.5 %. It has been found a close association between development of diabetes and the age of the subjects. Socio-economic factors, dietary habits, family history of diabetes as well as the association with high blood pressure (HTA) are the main determinants in the onset of diabetes mellitus in Burundi. Alcohol consumption and sedentary lifestyle were also found in the factors favoring the increase in the number of diabetics.
Diabetes is growing in Burundi and constitutes a public health problem. An effective preventive and therapeutic policy which engages all participants in the management of this pathology is essential.

Keywords : Diabetes mellitus, prevalence, favoring factors

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Introduction

La forte expansion mondiale du diabète fait que cette pathologie est considérée comme un véritable problème de santé publique, particulièrement dans les pays en développement.

Qualifié de "tueur silencieux" ou de fléau du 21ème, le diabète touchait 30 millions de sujets dans le monde en 1985 et le chiffre a été porté respectivement à 135 puis à 177 millions en 1995 et 2000. Les prévisions de la prévalence en 2025, selon l'OMS, sont de 380 millions de sujets diabétiques [1]. Au Burundi, quelques études de dépistage ont été réalisées mais la prévalence réelle du diabète demeure mal connue au niveau national par manque d'études épidémiologiques à grande échelle [2, 3].

Dans le souci de contribuer à la politique nationale de lutte contre le diabète au Burundi, la présente étude s'est proposée de faire ressortir les aspects épidémiologiques du diabète sucré à Bujumbura. Elle a eu pour objectif principal de déterminer la prévalence du diabète dans une localité populaire et la plus peuplée de la ville de Bujumbura. L'objectif secondaire a été de rechercher et analyser les facteurs déterminants dans la survenue et l'expansion du diabète au Burundi.

Patients et méthodes

Notre étude transversale et exploratoire a porté sur un échantillon de 2000 personnes, hommes et femmes de 30 ans et plus, venues volontairement se faire dépister du diabète. Cette étude a été réalisée sur une période de 10 jours (du 18 août au 1er septembre 2010) dans une commune de Bujumbura. Une formation des techniciens de laboratoire et des infirmiers sur le remplissage de la fiche de collecte de données, le prélèvement et l'usage du glycomètre pour la mesure de la glycémie capillaire, a été organisée avant le dépistage.

Les données cliniques, socioprofessionnelles, et les informations sur la pratique d'activité physique, la consommation d'alcool et du tabac, ont été enregistrées à l'interrogatoire. Nous avons, également, recherché les antécédents du diabète, l'association avec l'hypertension artérielle (HTA), et la posologie du traitement antidiabétique des sujets déjà dépistés. Les mesures des paramètres anthropométriques et le dosage de la glycémie ont été réalisés. Les données collectées au cours d'une interview ainsi que les résultats du dosage de la glycémie, des mesures du poids et de la taille, ont été enregistrés.

La saisie et le traitement des données ont été réalisés avec le logiciel Epi Info 3.4 et Excel 8.0. Les tests statistiques utilisés ont été : le test de Chi-carré, l'Odds Ratio (OR), avec $p < 0,05$.

Résultats

L'âge moyen de nos sujets était de 44,1 ± 12,4 ans avec des extrêmes de 30 ans et 85 ans.

Sur les 2000 sujets enquêtés, 289 ont été reconnus diabétiques, soit une prévalence de 14,5%. De ces 289 cas, 154 personnes (53,3%) ignoraient qu'elles étaient diabétiques.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 50 à 59 ans avec un effectif de 83 diabétiques sur 364 sujets, soit une prévalence de 22,8% comme l'indique le tableau I.

La proportion des femmes diabétiques était plus élevée que celle des hommes avec 17,5% contre 10,7% (tableau II).

Tableau I : Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (ans)	Diabétique		Non diabétique		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
30-39	71	8,6	753	91,4	824	100
40-49	90	16	741	84	561	100
50-59	83	22,8	281	77,2	364	100
60-69	30	21,3	111	78,7	141	100
> 70	15	13,6	95	86,4	110	100
Total	**289**	**14,5**	**1711**	**85,5**	**2000**	**100**

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Tableau II : Répartition des sujets selon le sexe

Sexe	Diabétique		Non diabétique		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Féminin	193	17,5	908	82,5	1101	100
Masculin	96	10,7	803	89,3	899	100
Total	**289**	**14,5**	**1711**	**85,5**	**2000**	**100**

Tableau III : Répartition des sujets en fonction des antécédents de diabète

Antécédents de diabète	Diabétique		Non diabétique		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Connus	135	64,9	73	35,1	208	100
Non connus	154	8,6	1638	91,4	1792	100
Total	**289**	**14,5**	**1711**	**85,5**	**2000**	**100**

Tableau IV : Répartition des sujets selon les antécédents d'HTA

Antécédents HTA	Diabétique		Non diabétique		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Connus	59	32,8	121	67,2	180	100
Non connus	230	12,6	1590	87,4	1820	100
Total	**289**	**14,5**	**1711**	**85,5**	**2000**	**100**

Tableau V : Répartition des sujets en fonction de la pratique d'exercice physique

Exercice physique	Diabétique		Non diabétique		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Oui	219	15,8	1171	84,2	1390	100
Non	70	11,5	540	88,5	610	100
Total	**289**	**14,5**	**1711**	**85,5**	**2000**	**100**

Tableau VI : Répartition des sujets en fonction de leur indice de masse corporelle (IMC)

IMC (en kg/m²)	Diabétique		Non diabétique		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Maigre (< 18,5)	6	4,4	130	95,6	136	100
Normal [18,5-25[	83	9,9	753	90,1	836	100
Surpoids [25-30[	93	17,4	442	82,6	535	100
Obèse (≥30)	107	21,7	386	78,3	493	100
Total	**289**	**14,5**	**1711**	**85,5**	**2000**	**100**

Les sujets de statut socio-économique modeste sont beaucoup plus exposés au diabète. Les sujets non scolarisés étaient touchés dans les proportions de 21,6%.

Parmi les 289 sujets dépistés diabétiques, 154, soit 53,3% ignoraient qu'ils avaient du diabète (tableau III).

Des 289 diabétiques dépistés, 59 cas avaient une HTA, soit 20,41% (tableau IV).
Sur 2000 cas étudiés, nous avons enregistré 380 sujets qui consommaient de l'alcool dont 59 étaient diabétiques (9,3%), et 136 sujets qui fumaient dont 20 diabétiques, soit 14,7% de cas.
Parmi les 289 sujets dépistés diabétiques, 219 (75,8%) ne pratiquaient pas d'exercice physique.

Nous avons retrouvé une association entre la surcharge pondérale et le diabète. Sur les 2000 sujets enquêtés, 1028 (51,4%) avaient une surcharge pondérale dont 493 obèses et 535 en surpoids.
Parmi les 493 sujets reconnus obèses, 107 cas (21,7%) étaient diabétiques et, sur les 535 sujets ayant un surpoids, 93 (17,4%) étaient également diabétiques.

Parmi les 289 sujets diabétiques, 70 (24,2%) avaient une glycémie trop élevée (supérieure à 2,7 g/l et, 15 d'entre eux avaient une glycémie supérieure à 4,5 g/l.

Tableau VII : Répartition des sujets selon leur glycémie

Glycémie (g/l)	Nb de cas	%
≤ 1,15	1711	85,5
] 1,15 ; 2,7]	219	10.9
] 2,7 ; 4,5]	55	2,8
> 4,5	15	0,8
Total	**2000**	**100**

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Discussion

Les statistiques hospitalières disponibles au Burundi ne donnent qu'un reflet incomplet du diabète et ne permettent d'évaluer sa prévalence que de façon approximative [4].

Au Burundi, les études extra-hospitalières sont encore peu nombreuses. La fiabilité des données sur la prévalence de l'affection diffère d'un pays à l'autre selon la capacité des méthodes diagnostiques utilisées. Cependant, nous pouvons avoir une idée approximative de cette prévalence dans différents pays.

Dans notre série, la prévalence est de 14,5%.

Ce taux est élevé par rapport à celui retrouvé par KARANGWA (1995), 2,87%, à la Mairie de Bujumbura [2]. En revanche, la prévalence de notre étude se situe dans les normes africaines qui sont de l'ordre de 10 à 20% de cas de diabète dans différents pays [5]. Cependant, en Afrique subsaharienne, la prévalence du diabète sucré est diversement appréciée [6, 7, 8].

Cela peut être dû à un faible taux d'investigations épidémiologiques. Dans ce travail, l'âge moyen des sujets est de 44,14 ± 12,38 ans.

Les sujets les plus exposés se situent dans les limites de 40 et 69 ans avec une prédominance de la tranche d'âge de 50-59 ans. Ces résultats corroborent ceux de plusieurs auteurs [2, 3, 4, 9]. La prédominance de sujets diabétiques de la tranche 50-59 ans pourrait se justifier par le caractère silencieux de l'évolution du diabète de type 2. Elle peut également dépendre des conditions de vie précaires de la population burundaise ne permettant pas de vivre longtemps.

Il ressort de cette étude une prédominance féminine avec 17,9% contre 10,7% d'hommes diabétiques. Cette prédominance a été retrouvée par d'autres auteurs [2, 3, 10] et pourrait s'expliquer, au Burundi, par les données démographiques où les femmes sont plus nombreuses que les hommes.

En considérant la situation socioprofessionnelle et économique, il apparaît dans notre série une prédominance du diabète chez les sujets aux revenus modestes. Nos résultats diffèrent de ceux retrouvés par KARANGWA [2] où les sujets les plus exposés avaient un statut socio-économique élevé. La crise socio-politique et l'inaccessibilité aux informations relatives à la maladie diabétique expliqueraient cette situation. Dans ce travail, plus de la moitié des sujets dépistés ignorait qu'elle était diabétique.

En dehors des séances organisées de dépistage, la découverte du diabète se fait suite à l'apparition d'un signe de complication ou au cours d'un bilan de santé. Il est classiquement reconnu qu'en l'absence de contrôle de la glycémie, on peut être diabétique sans présenter de signe clinique pendant une période de 5 à 10 ans [1, 3].

Les activités de dépistage se font rarement pour des raisons d'absence de moyens matériels suffisants, et d'initiative de recherche en la matière.

Des 289 diabétiques dépistés, 59 sujets, soit 20,41% avaient des antécédents d'HTA connus. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 33,9% de diabétiques souffrent également d'HTA [3, 10].

Nous avons constaté que la consommation d'alcool et de tabac n'était pas fréquente. Cela pourrait se justifier par le fait que la zone d'étude est majoritairement habitée par la communauté musulmane. Cependant, un abus dans la consommation des autres produits alimentaires pourrait constituer un facteur étiopathogénique du diabète chez ces sujets.

Deux cents sujets sur les 289 diabétiques (69,20%) dépistés avaient une surcharge pondérale. Cette association a été retrouvée par d'autres auteurs [3, 5, 10, 11].

Les sujets qui ne font pas d'exercice physique sont exposés au diabète sucré [12].

Il ressort de notre étude que sur l'échantillon de 2000 sujets, 1390 ne pratiquaient pas d'activité physique. Sur les 289 sujets dépistés diabétiques, 219 (75,78%) étaient sédentaires. Or, il est reconnu que la sédentarité est un

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

facteur important de risque de développement du diabète chez le sujet adulte [2].

Conclusion

Les résultats de notre étude montrent que le diabète sucré est un problème de santé publique au Burundi. Le dépistage fait dans la zone urbaine la plus peuplée de Bujumbura permet de constater un taux élevé de prévalence de cette pathologie.

L'absence de structures spécialisées dans la prise en charge de cette maladie est à l'origine du dépistage tardif et des risques de complications.

Il est alors recommandé d'organiser des séances de dépistage au niveau local et national, et d'installer des infrastructures adéquates de prise en charge du diabète au niveau des centres de santé du pays.

Une meilleure observance de l'éducation diabétique (l'autocontrôle et l'auto-surveillance, associée à une hygiène alimentaire et physique) est le garant d'une vie de qualité chez tout diabétique. Elle retarde la survenue précoce des complications dégénératives du diabète qui constituent un véritable fardeau des populations des pays en développement.

Références

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION La prévalence et les coûts du diabète. *Diabetes Atlas, 4e édition, 2009 : 1-2.*

2. KARANGWA JN. Etude de la prévalence du diabète sucré à Bujumbura. *Thèse Med Buj.1995 : 167p.*

3. NSABIYUMVA F, NDIKUBAGENZI J, BARANSAKA E, HARINDAVYI H. Aspects épidémiologiques et cliniques de 3620 diabétiques suivis au CELUCODIA au Burundi. Etude rétrospective sur six ans. *Méd Afr. Noire. 2011 ; 58(7) :345-349.*

4. BURESI S, SILICANI-AMOROS P. Le diabète sucré en Afrique tropicale. *Cahiers Santé, 1991 ; 1(4) : 305-309.*

5. LOKROU A, BEDA B Y, NIAMKEY E, OUATTARA D, DIE-KACOU H, TOUTOU T, ADON H, OUEDRAOGO Y, SOUBEYRAND J. Epidémiologie et aspects cliniques du diabète sucré en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire : à propos de 466 cas. *Revue Med. Côte d'Ivoire. 1986 ; 27(75) : 593-602.*

6. MONTEIRO D, GNINAFON M, AMOUSSOU K D. Contribution à l'étude épidémiologique du diabète sucré de l'adulte au Centre national hospitalier et universitaire (CNHU) de Cotonou, Bénin. *Méd. Afr. Noire. 1991 ; 38 (4) : 263-266.*

7. KANDJINKU K, BIELELI E, BIDINGJA M, DITU M, TSCHIANI KA. Etude clinique du diabète sucré à Kinshasa. *Méd. Afr. Noire. 1985 ; 32 (3) : 53-61.*

8. NSHIMIRIMANA D. Contribution à l'étude du diabète sucré au Burundi. *Thèse Méd. Bujumbura. 1992 ; 154.*

9. BOURCHEID D, SAUVAIN JL, ORY JP, PIERRAT V. Anomalies des résistances artériolaires rénale chez les diabétiques : dépistage par l'écho-doppler. *Semio.Hop. (Paris). 1992 ; 68 (27) : 773-780.*

10. LOKROU A. Diabète sucré. Acquisitions et perspectives. *Sem. Hop. Paris.1992 ; 68 (22-23) : 662-672.*

11. DELCOURT C, PAPOZ L. Le diabète et ses complications dans la population française. *INSERM, Paris. 1996 : 41-78.*

12. MEDHET FM; AL-MOHAIMEED A A SHARAF F K. Lifestyle related risk factors of type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med J. 2010; 31(7): 768-74.*

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Médecine d'Afrique Noire Avril 2013
1ère Revue Médicale Internationale Panafricaine 1953 - 2013 / 60e Anniversaire

Etude prospective de la prise en charge du pied diabétique portant sur 21 cas dans trois hôpitaux de Bujumbura

F. NSABIYUMVA[1], C. GATURAGI[2], P. BIZIMANA[3], F.J. AHOUNOU[2], H.P. DANSOU[2], D. KAMATARI[4], K.D. AMOUSSOU-GUENOU[5], R. KARAYUBA[6]

1. Dpt médecine interne, diabétologie, Fac. de Médecine, Univ. du Burundi, Bujumbura, Burundi
2. Labo. Physiologie de l'Effort, Institut National de la Jeunesse, de l'Education Physique et du Sport, Univ. Abomey-Calavi, Porto-Novo, Bénin
3. Sce épidémiologie, Institut National de la Santé Publique, Bujumbura, Burundi
4. Sce médecine interne, Hôp. de Mutoyi, Gitega, Burundi
5. Sce endocrinologie et métabolisme, CNHU HKM, Univ. Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin
6. Dpt chirurgie, Fac. de Médecine, Univ. du Burundi, Bujumbura, Burundi

Résumé

Le diabète sucré est une maladie qui évolue insidieusement et silencieusement. Son diagnostic tardif est souvent porté au stade de complications mortelles ou invalidantes.
Notre étude a eu pour objectif de déterminer la prévalence du pied diabétique et de ses aspects cliniques dans trois grands hôpitaux de Bujumbura. Cette étude prospective, descriptive et analytique a été réalisée sur 239 diabétiques hospitalisés du 1er juillet 2009 au 30 septembre 2010. L'identification des sujets et les données cliniques sur le diabète ont été enregistrées à l'admission. Des examens biologiques et radiologiques ont été également réalisés.
Sur les 239 sujets, 21 cas dont 11 femmes et 10 hommes ont été admis en hospitalisation pour lésions du pied, soit une prévalence de 8,79%. L'âge moyen des sujets était 46 ± 14,4 ans. A l'admission, ils présentaient un déséquilibre glycémique dans 81% de cas. L'âge moyen d'évolution du diabète était de 11 ± 3,4 ans. Les lésions du pied à prédominance infectieuse étaient plus fréquentes (42,9%) avec 28,6% de gangrène humide. Le traitement aux antidiabétiques oraux a été institué dans 85,5% des cas et l'amputation du membre inférieur a été faite chez 13 sur les 21 cas (61,9%). Le décès est survenu dans 5 cas (23,8%) avec 3 cas (14,3%) après amputation et 2 cas (9,5%) avant amputation.
Les lésions du pied constituent l'une des réalités vécues par le patient diabétique dans ces trois hôpitaux. Au regard de l'augmentation de la fréquence de ces complications invalidantes et des décès associés chez les diabétiques burundais, une attention particulière sur la prise en charge de ces complications est d'une importance capitale.

Mots-clés : Diabète, pied diabétique, gangrène

Abstract

Diabetes mellitus is a disease that evolves insidiously and silently. Its late diagnosis is often carried at the stage of deadly or disabling complications.
Our study aimed to determine the prevalence of the diabetic foot and its clinical aspects in three large hospitals of Bujumbura.
This prospective, descriptive and analytical study was conducted on 239 hospitalized diabetics from July 1st, 2009 to September 30th, 2010. The identification of subjects and clinical data on diabetes were recorded at admission. Biological and radiological examinations were also realized.
On the 239 subjects, 21 cases, including 11 women and 10 men, were admitted in hospital for lesions of the foot, or a prevalence of 8.79 %. The average age of the subjects was 46 ± 14.4 years. At the admission, they had a glycemic imbalance in 81% of the cases. The mean age of evolution of the diabetes was 11 ± 3.4 years. Lesions of the foot with infectious prevalence were more frequent (42.9%) with 28.6% of moist gangrene.
Oral antidiabetic treatment was introduced in 85.5% of the cases and the amputation of the lower limb was made in 13 out of 21 cases (61.9%). Death occurred in 14.3% of the cases : with 3 cases (14.3%) after amputation and 2 cases (9.5%) before amputation.

Keywords: Diabetes, diabetic foot, gangrene

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Foot lesions are one of the realities experienced by diabetic patient in these three hospitals. In comparison with the increase in the frequency of these disabling complications and associated deaths in Burundian diabetics, a focus on the management of these complications is of a paramount importance.

Introduction

Le diabète constitue un problème de santé publique majeur à l'échelle planétaire. Selon l'OMS, il y aura 300 millions de diabétiques en l'an 2025 dont 75% se trouveront dans les pays en développement [1]. Un diabète diagnostiqué tardivement, mal traité ou mal surveillé est une maladie invalidante, responsable de handicap et de décès précoce. Au Burundi comme dans d'autres pays en développement, les complications inévitables de la maladie tournent souvent à la tragédie [2]. Parmi les complications chroniques du diabète sucré figure le pied diabétique. Un million de personnes sont amputées dans le monde et 70% concernent les sujets diabétiques. L'évolution de cette affection indolore est imprévisible et aboutit souvent à une gangrène, exposant à l'amputation du membre atteint [3]. Dominé par un taux d'amputation élevé des membres inférieurs et une prise en charge multidisciplinaire, le pied diabétique suit toujours un protocole difficile avec possibilité d'échec et de récidive [4].

En vue de susciter le renforcement de la politique de prise en charge et de prévention efficace des complications du diabète sucré, ce travail veut montrer l'ampleur des lésions du pied chez les diabétiques burundais. Notre objectif est de déterminer la prévalence des lésions du pied et définir leurs aspects cliniques.

Methodologie

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique qui a été réalisée entre le 1èr juillet 2009 et le 30 septembre 2010. Elle a porté sur 239 patients diabétiques hospitalisés dans les services de médicine interne et de chirurgie des trois hôpitaux de référence de Bujumbura (Centre Hospitalo-universitaire de Kamenge, Hôpital Militaire de Kamenge et Hôpital Prince Régent Charles).

L'âge et le niveau socio-économique du sujet ont été enregistrés lors de l'admission à l'hospitalisation. Les données cliniques qui regroupent le type de diabète et son ancienneté, le motif de consultation et le type de lésions du pied, ont été également recueillies. Le dosage de la glycémie a été fait pour évaluer l'équilibre métabolique des sujets. La radiographie standard du pied et l'écho doppler ont été aussi effectués à la recherche des lésions osseuses et vasculaires. Les données évolutives et thérapeutiques des patients ont été colligées au fur et à mesure des visites mensuelles à partir de leurs dossiers et des registres d'hospitalisation.

Le traitement des données a été fait par le logiciel Epi Info version 3.4.

Résultats

Sur 239 patients admis en hospitalisation pour diabète dans les trois hôpitaux, nous avons observé 21 cas dont 11 femmes et 10 hommes de pieds diabétiques soit une prévalence de 8,79%.

L'âge moyen de nos patients était de 46 ± 14,4 ans avec des extrêmes allant de 16 à 75 ans. Nous avons enregistré 2 cas (9,5%) de diabète de type 1 et 19 cas (90,5%) de diabète de type 2. La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 50 et 64 ans. Le délai moyen d'évolution du diabète était de 11 ± 3.4 ans avec des extrêmes de 0 et 20 ans.

Dix-neuf patients (90,5%) avaient un diabète de 6 mois et plus au moment de leur hospita-

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Tableau I : Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète

Ancienneté	Effectif	%
Méconnue	2	9,5
6 mois - 5 ans	5	23,8
6 - 10 ans	4	19,05
11 - 15 ans	4	19,05
> 15 ans	6	28,6
Total	**21**	**100**

Tableau II : Répartition des patients selon le motif de consultation

Motifs de consultation	Effectif	%
Signes cardinaux du diabète	2	9,5
Erysipèle	5	23,8
Mal perforant plantaire	4	19
Gangrène	8	38,1
Ulcère surinfecté	2	9,5
Abcès	1	4,8
Autres	1	4,8

Tableau III : Répartition des patients selon les lésions du pied

Motifs de consultation	Effectif	%
Pied à prédominance ischémique	**7**	**33,3**
Nécrose sèche limitée	5	23,8
Gangrène sèche extensive	2	9,5
Pied à prédominance infectieuse	**9**	**42,9**
Abcès localisé	2	9,5
Gangrène humide	6	28,6
Gangrène gazeuse	1	4,8
Mal perforant plantaire	**5**	**23,8**
Total	**21**	**10**

Tableau IV : Répartition des patients selon le taux de la glycémie à l'entrée

Glycémie en g/l	Effectif	%
< 0,9	1	4,8
0,9 à 1,8	3	14,3
1,9 à 2,7	5	23,8
2,8 à 3,6	4	19
3,7 à 4,5	6	28,6
4,6 à 5,4	2	9,5
Total	**21**	**100**

lisation. Chez 10 patients (47,6%), le diabète évoluait depuis plus de 10 ans.

Du point de vue socio-économique, 57,2% de nos patients avaient un pouvoir économique faible. Cette catégorie était constituée de 42,9% de "sans emploi" et 14,3% de cultivateurs

Le motif de consultation a été dominé par la présence d'une gangrène (38,1%), suivi de l'érysipèle avec une proportion de 23,8%, puis du mal perforant plantaire avec 19% de cas. Un sujet pouvait présenter plus d'un signe clinique.

Trois catégories de lésions du pied ont été identifiées : le pied à prédominance ischémique, le pied à prédominance infectieuse et le mal perforant plantaire. Les lésions du pied à prédominance infectieuse ont été plus notées avec 9 cas (42,9%). Dans cette catégorie de lésions nous avons enregistré 6 cas de gangrène humide (28,6%).

Les autres catégories ont eu un score respectif de 7 cas (33,3%) pour le pied à prédominance ischémique et 5 cas (23,8%) pour le mal perforant plantaire.

Une glycémie élevée à l'entrée a été retrouvée chez la majorité des cas. Sur les 21 cas étudiés, 17 (81%) avaient une glycémie supérieure à 1,8 g/l et 8 d'entre eux (38,1%) avaient une glycémie comprise entre 3,6 et 4,5 g/l.

Une radiographie standard du pied a été réalisée chez 23,8% de nos 21 patients alors que l'écho doppler a été fait chez 19% de cas.

Un traitement pour le contrôle du diabète et les lésions du pied a été instauré.

Pour le traitement antidiabétique, l'insulinothérapie a été instituée et poursuivie chez 3 sujets (14,3%) et les antidiabétiques oraux chez 18 cas (85,7%).

Les antibiotiques les plus utilisés dans le traitement des lésions ont été : la gentamicine

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

Tableau V : Répartition des patients selon le type de traitement chirurgical

Traitement chirurgical	Effectif	%
Amputation	13	72,2
Parage	5	27,8
Total	**21**	**100**

chez 10 sujets (47,6%), l'Ampicilline chez 9 cas (42,9%), l'Augmentin® chez 7 cas (33,3%), le métronidazole chez 6 cas (28,6%), la pénicilline G chez 5 cas (23,8%), la cloxacilline et fucidine® chez 4 cas (19%), la Ciprofloxacine et la Céfuroxine chez un seul sujet (4,8%).

Dans notre série, 18 patients (85,7%) ont bénéficié du traitement chirurgical.

Treize patients d'entre eux (72,2%) ont subi une amputation à différents niveaux du membre tandis que 5 patients (27,8%) ont seulement bénéficié d'un parage de la lésion.

La durée moyenne d'hospitalisation de tous nos patients a été de 79,6 jours avec des délais extrêmes de 14 et 180 jours.

En considérant les différents profils évolutifs, nous avons enregistré 9 cas (42,9%), qui ont eu une évolution favorable avec une cicatrisation plus ou moins définitive et 12 cas (57,1%) qui ont connu des complications diverses : 5 cas de décès (23,8%), une reprise d'amputation d'un membre inférieur chez 5 sujets (23,8%) et une suppuration du moignon d'amputation dans 9,5% de cas.

Discussion

Dans notre étude, la fréquence du pied diabétique est de 8,37%. Selon d'autres auteurs, cette prévalence varie entre 7,35 et 20% [3, 5-12]. En effet, la plupart des diabétiques banalise les lésions initiales du pied et consultent tardivement au stade des lésions avancées dans la majorité des cas.

L'âge moyen de notre série est le plus bas par rapport aux résultats d'autres auteurs : MANIRAKIZA 54,85 ans, MONABEKA et al. 54,6 ans, YASSIBANDA et al. 53 ans, AKOSSOU et al. 56,1 ans, LOKROU et al. 60 ans et SENEVILLE et al. 62 ans [5, 6, 8, 9, 12, 14].

Cet âge pourrait s'expliquer par le fait que nous avons enrôlé dans notre série un cas de pied diabétique d'un adolescent de 16 ans.

La majorité de nos patients avait un âge de plus de 50 ans avec une prédominance de plus de 65 ans. Cela confirme les données de la littérature qui soulignent que l'atteinte du pied chez le diabétique est une affection du deuxième âge.

Sur le plan du statut socio-économique, nous avons noté qu'une grande partie de nos patients a une situation socio-économique modeste, aspect qui a été retrouvé dans d'autres études, notamment par NSHIMIRIMANA, BAZIKAMWE et BEN KHELIFA et al. [13, 17, 18]. Cette catégorie de la population, avec un revenu faible, consulte tardivement au stade de complications. La méconnaissance du pied diabétique comme complication, surtout chez les sujets non scolarisés et ceux des milieux ruraux, fait que les patients n'attachent pas beaucoup d'importance aux lésions débutantes du pied. Pour les différents types de lésions, nous avons retrouvé une fréquence élevée de lésions au stade avancé du pied à prédominance infectieuse suivi des lésions avancées du pied à prédominance ischémique. Ces résultats corroborent ceux de AKOSSOU et al., SANO et al., BEN KHELIFA et al., LOKROU et al., TURQUIN et al. et MONABEKA et al. [6, 8, 11, 12, 13, 19]. Chez la majorité de nos patients une hyperglycémie a été observée à l'entrée. Ce résultat est comparable à celui des travaux de MANIRAKIZA, SAMAKE et al., SANO et al., BEN KHELIFA et al., TURQUIN et al., YASSIBANDA et al. et MONABEKA et al., [5, 8, 9, 11, 13, 15, 19].

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

La fréquence élevée des lésions du pied à prédominance infectieuse expliquerait ces résultats, étant donné que l'hyperglycémie est reconnue comme facteur de surinfection des lésions du pied chez le diabétique.

On a noté une rareté de la réalisation de l'échodoppler dans notre étude et cela a été retrouvé également par MANIRAKIZA et TURQUIN et al. [5, 11].

L'écho doppler trouve son utilité dans le bilan de l'artériopathie pour poser l'indication thérapeutique d'un geste de revascularisation ou du niveau d'amputation. Il est rarement réalisé dans nos études probablement à cause du faible pouvoir économique de la plupart de nos patients.

Nous avons également enregistré des taux d'amputations élevés par rapport aux autres auteurs [5, 6, 7, 8, 9, 14, 15]. Cela s'explique en grande partie par le fait que la majeure partie de nos patients ont consulté au stade de gravité élevé où un traitement conservateur n'était plus praticable.

Nous avons observé, dans notre étude, un taux de mortalité faible par rapport autres auteurs [5, 6, 7, 10, 13]. Ceci pourrait s'expliquer par une contrainte financière qui ne permet pas à un effectif élevé de patients d'aller en consultation pour des lésions de pied diabétique.

Les cas de reprise d'amputation sont fréquents dans notre étude et cela s'expliquerait par le fait qu'au départ une évaluation plus approfondie surtout au niveau de l'artériopathie et de l'extension de l'infection n'était pratiquement pas réalisée correctement. Ceci étant dû au faible niveau de plateau technique disponible dans les trois hôpitaux de notre étude.

Conclusion

La fréquence des lésions du pied diabétique dans les trois hôpitaux concernés par l'étude est non-négligeable. Il ressort également que l'âge avancé du diabète, le niveau socio-économique bas, la méconnaissance de l'hygiène podologique chez le diabétique sont autant de facteurs qui prédisposent l'individu à la survenue de lésions du pied.

La majorité des sujets de notre étude consulte à un stade tardif et l'hospitalisation survient à un moment où un traitement plus conservateur n'est plus possible. Un examen soigneux des pieds chez un diabétique est vivement recommandé à chaque consultation médicale.

Après une bonne cicatrisation, une consultation spécialisée dans un centre de réadaptation physique s'impose.

Références

1. **KING H.** Bulletin of World Health Organization, 1999 ; 77 (12) : 954.
2. **MONTEIRO B, GNINAFOM M, AMOUSSOU K D.** Contribution à l'étude épidémiologique du diabète sucré de l'adulte au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin. *Méd. Afr. Noire, 1991 ; 38 (4) : 263-266.*
3. **AMOUSSOU-GUENOU K D, ZANNOU D M, ADE G, DJROLO F, AVIMADJE M, BIGOT A. et al.** Morbidité du pied diabétique en médecine interne au CNHU HKM de Cotonou, Bénin. *Mali Médical, 2006 ; 21(4) : 4-7.*
4. **HAVAN G, HEURTIER A, DAVAN J P, KOSKAS F, GRIMALDI A.** Pied diabétique. *Encycl. Méd. Chir. Elsevier Paris) Endocrinologie- Nutrition 997 : 11.*
5. **MANIRAKIZA M.** Contribution à l'étude de la prise en charge du pied diabétique au CHU de Kamenge : Etude prospective sur 14 mois Université du Burundi, *Thèse de Médecine, 2005, p 114.*
6. **AKOSSOU SY, JAMES YE, TETEKPOR S, TSOGBEVI S, AMEDEGNATO MD, JAMES K I D.** La prise n charge du pied diabétique au CHU de Lomé Tokoin. *Louvain Méd, 2003 ; 122 :272- 280.*
7. **NOUDOUI C, TEYANG A, DJOUMESSI S.** Profils épidémiologiques et traitement du pied diabétique au centre National de Diabétique de Yaoundé-Cameroun. *La Tunisie Médicale, 2003 ; 81 (1) : 20-25.*
8. **MONABEKA HG, MOYIKOU A, KIBEKE P.** Prise en charge médico-chirurgicale du pied diabétique au CHU de Brazzaville. *Méd. Afr. Noire, 2002; 49 (6) : 278-280.*
9. **YASSIBANDA S, NADJI-ADIM F, DANAI A, BOUA N, CAMENGO-POLICE SM, WABOLOU Ph.** Le pied diabétique à Bangui : aspects épidémiologiques et évaluation de la prise en charge. *Méd. Afr. Noire, 2002 ; 49 (8/9) : 369-374.*
10. **GOT I, VOCHE Ph, MERLE M, DROUIN P.** Prise en charge médicochirurgicale du pied diabétique septique à l'Hôpital Jeanne d'Arc. *Diabète et métabolisme (Paris), 1994 ; 20 : 53- 59.*
11. **TURQUIN H, KOURY J, EHVA S, KANGA M, ANGATE AV, COULIBALY AQ et al.** La place de la chirurgie dans l'artérite diabétique chez l'africain. A propos de 30 cas observés au CHU d'Abidjan. *Rev. Méd. Côte d'Ivoire, 1986 ; 75 : 56-64.*
12. **LOKROU A, YASSI M, TURQUIN H.** L'artérite des membres

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

inférieurs chez le diabétique à Abidjan. Etude transversale sur 663 diabétiques. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin : Nutrition et Métabolique, 1994 ; 35(6) : 553-558.*

13. BEN KHALIFA F, FTOUHI B, BENNJIMA S, KANOUN F, CHEIKH ROUHOU N, ASSA Z. et al. Le pied diabétique : le vécu d'un service de diabétologie. *La Tuniste Méditale, 1997 ; 75 (1) : 15-22.*

14. SENEVILLE E, YAZBANPANAH Y, CORDONNIER, CAZAUBIEL M, LEPEUT M, BACLET V. etal. Les principes du traitement de l'ostéite chronique sont-ils applicables au pied diabétique ? *La Presse Médicale, 2002 ; 31(9) : 393-399.*

15. SAMAKE D. Etude épidémio-clinique des amputations consécutives aux complications du diabète dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'Hôpital Gabriel Touré : A propos de 27 cas. Université de Bamako, *Thèse de médecine, Bamako, 2005 ; 3 : p146.*

16. HALIMI S, BENHAMOU PY, CHARRAS H. Le coût de pied diabétique en France. *Diabète Métab, 1993 ; 19 : 518-522.*

17. BAZIKAMWE S. Contribution à l'étude de l'acidocétose diabétique de l'adulte au CHUK. Université du Burundi, *Thèse de médecine, Bujumbura, 2000, p124.*

18. NSHIMIRIMANA D. Contribution à l'étude du diabète sucré au Burundi. Université du Burundi, *Thèse de médecine, Bujumbura, 1992, p138.*

19. SANO D, TIENO H, DRABO Y, SANOU A. Prise en charge du pied diabétique à propos de 42 cas au CHU de Ouagadougou. *Méd Afr. Noire, 1999 ; 46 : 307–311.*

Retrouvez
« Médecine du Maghreb »
version électronique intégrale sur
www.santemaghreb.com

Copyright © 2013 APIDPM Santé tropicale. Tous droits réservés.

J. Rech. Sci. Univ. Lomé (Togo), 2013, Série B, 15(2) : 1-7

EFFET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES PROCESSUS IMMUNOLOGIQUES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 : EVOLUTION DE L'INTERLEUKINE-6.

GATURAGI C.[1], TOSSOU S. R.[1], NSABIYUMVA F.[2], AHOUNOU F. J.[1], AGBODJOGBE K. W. D[1], AMOUSOU-GUENOU K. D.[3], GBENOU D.J. [4], DANSOU H. P.[1].

1- Laboratoire de Physiologie de l'Effort, Institut National de la Jeunesse, de l'Education Physique et du Sport, Université d'Abomey-Calavi, 01 BP 169 Porto-Novo, Bénin,

2- Département de Médecine Interne, Diabétologie, Faculté de Médecine, Université du Burundi, BP 1020 Bujumbura, Burundi.

3- Service d'Endocrinologie et Métabolisme, CNHU HKM, Université d'Abomey-Calavi, BP 188 Cotonou, Bénin.

4- Laboratoire de Pharmacognosie et des Huiles Essentielles des Facultés des Sciences et Techniques et des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Institut des Sciences Biomédicales Appliquées à Cotonou, 01 BP 4521 Cotonou, Bénin.

Correspondant : DANSOU H. Pierre, Ecole Doctorale, INJEPS, UAC.
Tél : 0022997449211, 01BP 169 Porto Novo, Bénin
E-mail : kingpierre1@yahoo.fr

(Reçu le 23 Novembre 2012 ; Révisé le 19 Avril 2013 ; Accepté le 22 Avril 2013)

RESUME

Le diabète de type 2 est une pathologie dont les complications peuvent souvent engendrer des processus inflammatoires chroniques. Notre étude a pour objectif de déterminer si l'interleukine-6 constitue un paramètre d'évaluation des complications du diabète de type 2 et si sa modulation par l'exercice physique peut être considérée comme un moyen thérapeutique pour cette maladie.
Cette étude, effectuée auprès de 30 femmes diabétiques du Burundi, âgées de 30 à 60 ans, a permis de conclure que l'élévation du taux de l'IL-6 sous l'effet de l'exercice physique soutenu, régule non seulement l'activité inflammatoire chez les diabétiques de type 2 mais elle améliore également leur profil métabolique. Il constitue en outre un indice diagnostique de la complication du diabète de type 2.

Mots clés : Diabète de type 2, interleukine-6, exercice physique.

ABSTRACT

The diabetes of the type 2 is a pathology of which the complications can often generate chronic inflammatory processes. Our study aims to determine if the interleukin-6 constitutes a parameter of evaluation of the complications of the type 2 diabetes and if its modulation by the physical exercise can be regarded as a therapeutic means for this disease.
This study, carried out near 30 diabetic women of Burundi, old from 30 to 60 years, made it possible to conclude that the rise in the rate of the IL-6 under the effect of the constant physical exercise controls not only the inflammatory activity in the type 2 diabetics but it improves also their metabolic profile. It constitutes moreover a diagnostic index of the complication of the type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, interleukin- 6, and physical exercise.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une pathologie hétérogène ou polygénique. De multiples facteurs se conjuguent pour déclencher l'apparition et la progression du diabète de type 2 (Fagherazzi, 2002) [1]. L'obésité, surtout abdominale, le manque d'exercice physique, l'alimentation « industrialisée » ainsi que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de cette maladie (Fumeron, 2005) [2]. Le diabète de type 2 et l'inflammation sont fortement associés et agissent en boucle de réaction réciproque (Guest *et al.* , 2008) [3]. Son diagnostic souvent tardif peut être porté au stade de complications dégénératives (Levitt *et al.*, 2005) [4] qui s'accompagnent souvent d'une inflammation

chronique au niveau du tissu adipeux entraînant ou aggravant les complications retrouvées chez les sujets diabétiques (Guest *et al.,* 2008 ; King, 2008) [3 ; 5]. Le bilan glycémique, basé sur le dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée, est un meilleur moyen de contrôle rapide de l'équilibre métabolique du sujet diabétique (King, 2008) [5]. De plus, des explorations complémentaires et des dosages de marqueurs biologiques prédictifs de complications sont indispensables chez les patients chroniques de diabète de type 2 (King, 2008) [5]. Les cytokines sont les bio marqueurs les plus impliqués dans les processus inflammatoires du diabète de type 2 (Guest *et al.,* 2008 ; Alexandraki *et al.,* 2006) [3 ; 6] et la principale molécule de ces cytokines est l'interleukine-6 (IL-6) (King, 2008) [5].

L'objectif principal de cette étude consiste à rechercher la présence de complication de la maladie par l'inflammation en dosant l'interleukine-6 chez les sujets diabétiques de type 2 suivis au Centre de Lutte Contre le Diabète (CELUCODIA) au Burundi.

En outre, les cytokines qui, normalement sont absentes du plasma ou présentes en très faible quantité chez le sujet sain au repos, augmentent de concentration pendant et après un exercice physique soutenu et prolongé selon (Ostrowski *et al.,* 2000 ; Banzet, 2007) [7 ; 8] . L'IL-6, de ce fait, est la plus constamment retrouvée (Ostrowski *et al.,* 2000) [7]. De nombreuses études font constater que les concentrations plasmatiques élevées d'IL-6 à l'exercice auraient un effet sur l'homéostasie glucidique et influenceraient positivement la gluco-régulation chez les sujets diabétiques de type 2, (Ellingsgaard *et al.* 2011) [9].

Ainsi, le deuxième objectif de notre étude consiste d'une part à évaluer l'effet d'un programme d'exercices physiques sur l'évolution de l'interleukine-6, et d'autre part à déterminer la relation entre cette augmentation de l'IL-6 et la variation des paramètres glycémiques, anthropométriques et tensionnels chez les diabétiques de type 2.

MATERIEL ET METHODE

1- Cadre et sujets d'étude

Notre étude expérimentale a été réalisée au centre de lutte contre le diabète du Burundi, auprès de 30 femmes diabétiques de 30 à 60 ans, sous antidiabétiques oraux et ne présentant aucun signe de complications, toutes vivant à Bujumbura. Elles ont été réparties par assignation aléatoire en deux groupes expérimental (GE) et contrôle (GC), respectivement de 15 personnes chacun.

2- MATERIELS

Un pèse-personne muni d'une toise, de marque *Prestige*, ont servi dans la prise du poids et la mesure de la taille de nos sujets alors qu'un mètre ruban de marque *Typer-Glass* a été utilisé pour déterminer le rapport tour de taille sur tour de hanche**.** Le taux de graisse corporelle a été déterminé par la technique de plis cutanés et l'utilisation de la table de Hoeger (1999) .La pression artérielle a été prise aux deux bras à l'aide d'un manomètre à colonne de mercure de marque *Gima* et d'un stéthoscope de marque *Lithmann*. Des tubes munis d'anti-coagulant EDTA et des tubes secs ont été utilisés pour recueillir les prélèvements sanguins veineux en vue du dosage respectif des paramètres glycémiques (glycémie à jeun et hémoglobine glyquée) et de l'IL-6. Un kit de conservation du plasma recueilli par centrifugation a été, en plus, préparé afin d'envoyer des échantillons pour le dosage immunoenzymatique (ELISA) de l'IL-6 au laboratoire BIOMNIS de Lyon (France). Des cardiofréquecemètres de marque *Polar 1S* ont été utilisés pour déterminer les intervalles de fréquences cardiaques de travail pendant les séances d'exercices physiques réalisées sous la supervision de 3 animateurs et 2 assistantes médicales.

3- METHODE

Les tests ont été effectués au début et à la fin de la phase expérimentale. Le GE a été soumis au programme d'exercices physiques à dominantes aérobie et anaérobie lactique pendant 12 semaines, à raison de 3 séances par semaine, chaque séance ayant une durée de 60 minutes. Au cours du premier mois, les sujets ont été soumis aux exercices d'une légère intensité d'accommodation de 70 à 80 % de la fréquence cardiaque maximale théorique ou FCMT, puis ils sont passés à une intensité élevée de 80 à 90 % de la FCMT pendant les deux derniers mois.

4- Traitement statistique des données

La saisie et le traitement des données ont été réalisés avec le logiciel STATISTICA, version 8.

La normalité de la distribution des variables a été analysée par le test de Kolmogorov- Smirnov alors que les tests non paramétriques de Rang de Wilcoxon

et U de Mann-Whitney, ont été utilisés pour comparer respectivement les variations des paramètres au sein de chaque groupe et entre les deux groupes GE et GC. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

Les caractéristiques des paramètres de notre étude sont présentées sous forme de moyennes plus ou moins écart type (m ± s).

Tableau I : Caractéristiques anthropométriques et tensionnelles des sujets des deux groupes avant l'expérimentation

Paramètres	**Groupe expérimental**	**Groupe contrôle**
Effectif	15	15
Indice de masse corporelle (kg/m²)	31,3 ± 4,6	28,3 ± 4,1
Rapport tour de taille/tour de hanche	0,99 ± 0,05	1,03 ± 0,06
Taux de graisses corporelles (%)	28,7 ± 4,6	26,1 ± 4,1
Pression systolique (cmHg)	13,1 ± 1,8	12,5 ± 1,7
Pression diastolique (cmHg)	8,7 ± 1,5	8,2 ± 1,1
Pression moyenne (cmHg)	10,2 ± 1,6	9,6 ± 1,3

Ce tableau révèle une surcharge pondérale chez les sujets de notre étude avant l'expérimentation. En revanche, le taux de graisse corporelle déterminé à partir de la table de Hoerer (1999) ainsi que les valeurs des pressions artérielles sont normaux.

Tableau II : Caractéristiques biologiques des deux groupes avant l'expérimentation

Paramètres	**GE**	**GC**	**Valeurs normales (OMS)**
Effectif	15	15	-
Glycémie à jeun (g/l)	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,1
HbA1C (%)	9,7 ± 2,2	8,4 ±2,0	7
IL-6 (pg/mL)	5,1 ±16,2	28,7 ± 49,6	4,0

Le tableau II des caractéristiques biologiques de nos sujets avant l'expérimentation montre un déséquilibre glycémique avec des valeurs de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée supérieures aux normes fixées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1999). Le même tableau révèle également une altération du processus inflammatoire par la présence de l'interleukine-6 (IL-6).

Tableau III : Caractéristiques biologiques des sujets du GE avant et après l'expérimentation

Paramètres	**Avant**	**Après**
Effectif	15	15
Glycémie à jeun (g/l)	1,8 ± 0,6	1,3 ± 0,3**
Hémoglobine glyquée (%)	9,7 ± 2,2	7,7 ± 1,7**
Interleukine-6 ou IL-6 (pg/ml)	5,1 ± 16,2	27,5 ± 32,9**

** : $p < 0,001$

A la fin de l'expérimentation, les paramètres biologiques des sujets soumis au programme d'exercices physiques ont significativement varié. Le taux circulant de l'IL-6 a augmenté très significativement ($p < 0,001$). En revanche, les valeurs des paramètres glycémiques ont diminué de façon très significative ($p < 0,001$) (Tableau III).

Tableau IV **:** Caractéristiques anthropométriques et tensionnelles des sujets du GE avant et après l'expérimentation

Paramètres	**Avant**	**Après**
Effectif	15	15
Indice de masse corporelle (kg/m²)	31,3 ± 4,6	30,8 ± 4,2
Rapport tour de taille/tour de hanche	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,05
Taux de graisses corporelles (%)	28,7 ± 4,6	28,2 ± 4,3
Pression systolique (cmHg)	13,1 ± 1,8	12,3 ± 1,1
Pression diastolique (cmHg)	8,7 ± 1,5	8,1 ± 0,8
Pression moyenne (cmHg)	10,2 ± 1,6	9,4 ± 0,9

A la fin de l'expérimentation, les valeurs des paramètres anthropométriques et tensionnels ont tendance à diminuer chez ces sujets du groupe expérimental (Tableau IV). En revanche, chez les sujets témoins, la variation des paramètres étudiés a évolué dans le sens opposé de celle observée chez les sujets soumis au programme d'exercices physiques.

Tableau V : Comparaison des différences moyennes (Δ) entre (GE) et (GC)

Paramètres	**GE**	**GC**	**p**
dGJ (g/l)	-2,68	0,39	0,0002
dHbA1C (%)	-2,00	0,99	0,0009
dIL-6 (pg/ml)	22,40	-13,92	0,00006
dIMC (kg/m²)	- 0,43	0,26	0,04
dRTH	- 0,01	0,00	0,05
dTGC (%)	- 0,50	0,51	0,007
dPS (cmHg)	- 0,80	0,07	0,11 (NS)
dPD (cmHg)	- 0,66	0,00	0,14 (NS)
dPM (cmHg)	- 0,72	0,11	0,04

- Δ (delta) : Différence entre les résultats des tests du début et de la fin de l'expérimentation
- GJ désigne la glycémie à jeun ; HbA1C = hémoglobine glyquée ; IL-6= interleukine 6 ;
- IMC= indice de masse corporelle ; RTH= rapport tour de taille sur tour de hanche ;
- TGC= taux de graisses corporelles ; PS= pression systolique ; PD= pression diastolique ;
- PM= pression moyenne.

La comparaison de l'évolution des paramètres étudiés (différences des moyennes) montre une différence très significative entre le groupe soumis au programme d'exercices physiques et le groupe contrôle (Tableau V).

DISCUSSION

La vérification de l'homogénéité par le test de Kolmogorov-Smirnov a montré une différence qui n'est pas significative entre les deux groupes, expérimental et contrôle. C'est pourquoi nous sommes amenés à utiliser les tests non paramétriques de Wilcoxon et U de Mann-Whitney pour comparer les variations des paramètres étudiés au sein de chaque groupe et entre les groupes. Tout ceci a permis de répondre au principe statistique de comparaison des échantillons de petite taille.

Avant l'expérimentation, l'analyse des caractéristiques anthropométriques des sujets de notre étude a révélé une surcharge pondérale (Tableau I). Cette observation confirme le choix de notre échantillon pour étudier l'association du diabète de type 2 avec l'obésité. Cette préoccupation rejoint celles de Fagherazzi-Pagel (2002) [1] et de Fumeron (2005) [2] qui ont montré entre autres que l'obésité abdominale et péri viscérale serait à l'origine de l'insulino-résistance retrouvée chez les diabétiques de type 2. Le diabète de type 2 est donc souvent associé à l'obésité.

La lecture du tableau II révèle la présence de l'IL-6 avec un déséquilibre glycémique. Du point de vue physiologique, la présence de l'IL-6 est révélatrice de la mise en route des processus inflammatoires au niveau cellulaire des patients. Nous pouvons, à partir de cette observation, dire qu'il y a un développement de complications de la maladie chez les sujets de notre échantillon. La corrélation entre le diabète de type 2 et l'inflammation a été confirmée par les travaux d'Alexandraki *et al.* (2006) [6] et de Sathyapalan *et al.* (2011) [10]. Il est observé que pendant la phase de complications du diabète de type 2, il se produit une activation du système immunitaire symbolisée entre autres par une production de cytokines. Les recherches de Vozarova *et al.* (2001) [11] ont prouvé que le diabète de type 2 s'accompagne d'une concentration plasmatique d'IL-6 cliniquement élevée.

Etant donné que les cytokines sont normalement absentes dans le plasma du sujet sain au repos (Ostrowski *et al.,* 1998) [12], la présence de l'IL-6 chez les sujets diabétiques de type 2 pourrait constituer un indice pronostique du développement de la maladie et servirait d'élément diagnostic des complications.
Parmi les éléments de prise en charge du diabétique en général et celui de type 2 en particulier, la pratique de l'activité physique est retenue comme facteur fondamental pouvant influencer positivement le processus métabolique. Selon l'étude de Drenth *et al.* (1995) [13], la durée et l'intensité de l'exercice sont reconnues comme facteurs majeurs de l'augmentation du taux plasmatique de l'IL-6, molécule signalisatrice de l'inflammation.

Le tableau III révèle qu'à la fin de l'expérimentation, il y a eu une augmentation significative du taux plasmatique d'IL-6 chez les sujets soumis au programme d'exercices physiques. Cet effet de l'exercice physique sur l'augmentation du taux circulant de l'IL-6 a été confirmé par Ostrowski *et al.* (1998) [12] et Pedersen *et al.* (2003) [14].

Il s'en est suivi à l'issue de cette expérimentation une diminution significative des paramètres glycémiques. Cette réduction pourrait être liée, comme l'a confirmé l'étude de Wallberg-Henriksson *et al.* (1998) [15], à l'effet habituel de l'exercice physique sur l'augmentation de la consommation de substrats énergétiques lors de l'effort, ce qui potentiellement abaisse les niveaux de glucose et d'acides gras sanguins.
De plus, plusieurs études, telles que celles de Febbraio *et al.* (2002) [16], van Hall *et al.* (2003) [17] et Ellingsgaard *et al.* (2011) [9], ont prouvé que l'augmentation de la concentration plasmatique de l'IL-6 consécutive à la pratique de l'exercice physique améliore la consommation du glucose et stimule l'oxydation des acides gras libres. Cette fonction est liée à la stimulation de la production hépatique du glucose et de l'activation de sa captation musculaire.

Ces mêmes travaux ont confirmé l'action de l'IL-6 à l'exercice sur la production des « hormones-incrétines », GLP-1 et GIP, qui potentialisent la sécrétion de l'insuline induite par le glucose et stimulent par effets transcriptionnels la production insulinique par les cellules β pancréatiques. Cela permet alors la régulation de la glycémie chez les diabétiques. Ceci explique la baisse glycémique observée chez les sujets expérimentaux de notre étude de recherche.
L'évolution des données enregistrée chez les sujets du groupe témoin aurait été influencée par divers paramètres, notamment les facteurs environnementaux et la prise des antidiabétiques oraux. Nous savons que, d'une part, l'inactivité physique associée à une

alimentation non contrôlée est souvent inhérente au désordre métabolique et que d'autre part, certains produits antidiabétiques insulino sensibilisants tels que les Thiazolidinediones reconnus comme régulateurs des processus inflammatoires pourraient être à l'origine de la baisse de l'IL-6 chez ces sujets (van Doom *et al.,* 2006) [18].

Les différences dans l'évolution des paramètres observées au sein des deux groupes pourraient être dues à l'effet conjugué de l'exercice physique et de son action sur l'activité de l'interleukine-6 (IL-6) sur la régulation du métabolisme chez les sujets diabétiques.

Ces résultats nous font dire que l'interleukine-6 est donc un marqueur biologique majeur prédictif des complications inflammatoires du diabète de type 2. Il constitue par conséquent, un paramètre de surveillance de l'évolution de cette pathologie compte tenu de son rôle dans tout processus inflammatoire. Par ailleurs, l'utilisation de l'exercice physique comme élément de base de la prise en charge du diabétique confirme le rôle de l'effet de l'IL-6 à l'exercice sur le métabolisme de substrats énergétiques.

CONCLUSION

REFERENCES

1. FAGHERAZZI-PAGEL H., 2002. Actualités sur le diabète de type 2. *Serv Sci Vie, INST-CNRS,: 4-10.*

2. FUMERON F., 2005. De l'obésité au diabète de type 2 : épidémiologie et physiopathologie. *INSERM, Paris, 88 : 1-6.*

3. GUEST C. B., PARK M. J., JOHNSON D. R., FREUND G. G., 2008. The implication of pro-inflammatory cytokines in type 2 diabetes. *Front Biosci, 13: 5187-5194*.

4. LEVITT N. S., OHWOVORIOLE E., KOMLAN T., TWAHIR A., RAMAIYA K., MBANYA J. C., 2005. Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l'Afrique sub-saharienne. *FID, Région Afrique, 52p*.

5. KING G. L., 2008. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periondol,; 79 (8): 1527-1534.*

6. ALEXANDRAKI K., PIPERI C., KALOFOUTIS C., SINGH J., ALAVERAS A., KALOFOURIS A., 2006. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Acad Sci, 1084: 89-117*.

7. OSTROWSKI K., SCHJERLIND P., PEDERSEN B. K., 2000. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans - effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol., 83: 512-515.*

8. BANZET S., 2007. Rôle physiologique joué par l'interleukine-6 au cours de l'exercice : Contribution à l'étude des mécanismes de production par le muscle et des réponses du tissu hépatique. *Thèse de doctorat, Physiologie, Grenoble, 162 p.*

9. ELLINGSGAARD H., HAUSELMANN I., SCHULER B., HABIB A. M., BAGGIO L. L., MEIER D. T. et *al*., 2011. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat. Med., 17(11): 481-489*.

10. SATHYAPALAN T., ATKIN S. L., 2011. Is there a role for immune and anti-inflammatory therapy in type 2 diabetes? *Minerva Endocrinol*, 36(2): 147-156.

11. VOZAROVA B., WEYER C., HANSON K., TATARANNI P. A., BOGARDU S. C., PRATLEY R. E., 2001. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes. Res., 9: 414-417*.

12. OSTROWSKI K., ROHDE T., ZACHO M., ASP S., PEDERSEN B. K., 1998. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J. Physiol, 508 (3): 949-953*.

13. DRENTH J. P., VAN UUM S. H., VAN DEUREN M., PESMAN G. J., VAN DER VEN-JONGERKRIJG J., VAN DER MEER J. W., 1995. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ar but down regulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *J. Apply Physiol., 79(5): 1495-1503*.

14. PEDERSEN B. K., STEENSBERG A., FISCHER, C., KELLER C., KELLER P., PLOMGAARD P. et

al., 2003. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J. Muscle Res. Cell. Motil., 24(2-3): 113-119.*

15. WALLBERG-HENRIKSSON H., RINCON J., ZIERATH J. R., 1998. Exercise in the management of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Sports Med. (63) :128-134*

16. FEBBRAIO M. A., PEDERSEN B. K., 2002. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Faseb. J., 16: 1335-1347.*

17. VAN HALL G., STEENSBERG A., SACCHETTI M., FISCHER C., KELLER C., SCHJERLING P., HISCOCK et *al.*, 2003. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(7): 3005-3010.*

18. VAN DOOM, M., KEMME, M., OUWENS, M., VAN HOOGDALEM, E. J., JONES, R., ROMIJIN, et *al*., 2006.- Evaluation of pro inflammatory cytokines and inflammation markers as biomarkers for the action of thiazolodinediones in type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol., 62 (4): 391-402.*

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE ____ 1

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE 7

I. DIABETE DE TYPE 2 ____ 9

II. INTERLEUKINE-6 (IL-6) ____ 51

2.3. RAPPORT « EXERCICE PHYSIQUE, IL-6 ET DIABETE DE TYPE 2 » ____ 61

Chapitre 2 : QUESTION, OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE RECHERCHE 65

I. QUESTION DE RECHERCHE ____ 66

II. OBJECTIFS DE RECHERCHE ____ 66

III. **HYPOTHESES DE RECHERCHE** ____ 67

Chapitre 3 : CADRE ET METHODES 68

I. CADRE ET SUJETS D'ETUDE ____ 69

II. PROTOCOLE EXPERIMENTAL ____ 72

Chapitre 4 : RESULTATS ET DISCUSSION 82

PARTIE I ____ 83

« ETUDE EPIDEMIOLGIQUE DU DIABETE EN MILIEU URBAIN DE BUJUMBURA : Cas de 2000 sujets de la commune de Buyenzi ». ____ 83

PARTIE II ____ 95

« EVALUATION DES APPORTS NUTRITIONNELS ET ENERGETIQUES DE L'ALIMENTATION DES DIABETIQUES DU BURUNDI ». ____ 95

PARTIE III ____ 107

« EFFET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES PROCESSUS IMMUNOLOGIQUES CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 : EVOLUTION DE L'INTERLEUKINE-6 (IL-6) ». ____ 107

Chapitre 5 : CONCLUSION GENERALE, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS 124

I. CONCLUSION GENERALE ____ 125

II. PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS ____ 130

ANNEXES ____ 161

RESUME

Le diabète de type 2 est une maladie aux multiples complications, et l'inflammation semble être le trait d'union entre les différentes formes de leurs manifestations. La régulation des processus inflammatoires par l'exercice physique peut, par voie de conséquence, entraîner l'amélioration de l'état métabolique du sujet diabétique.
L'objectif de cette étude était de déterminer si l'interleukine-6 (IL-6) constitue un paramètre d'évaluation des complications du diabète de type 2 et si sa modulation par l'exercice physique permet une amélioration de l'état diabétique.
Une étude expérimentale et prospective réalisée sur 30 femmes diabétiques a révélé un déséquilibre glycémique et une présence plasmatique d'un médiateur de l'inflammation (IL-6), respectivement chez 28 sujets (soit 93,3%) et 9 (soit 30%) avant la période expérimentale. Après l'expérimentation, sur 15 sujets soumis au programme d'exercices physiques, 14 ont connu une augmentation du taux circulant de l'IL-6, avec des taux allant de 5 à 126 pg/mL, et une amélioration significative des paramètres glycémiques. Une relation entre l'augmentation du taux plasmatique de l'IL-6 et une diminution significative d'un ou des deux paramètres glycémiques a été observée dans 57,2% de cas (soit chez 8 des 14 sujets qui ont eu un taux circulant de cette cytokine supérieur à 10 pg/mL).
L'IL-6 est donc un paramètre précurseur du développement de complications chroniques du diabète de type 2 et sa modulation en hausse par l'exercice physique s'accompagne d'une régulation des paramètres cliniques chez les diabétiques de type 2.

Mots clés : Diabète de type 2, prévalence, complications, interleukine-6, exercice physique

ABSTRACT

The type 2 diabetes is a disease with multiples complications, and the ignition seems to be the hyphen between the various forms of their demonstrations. The regulation of the inflammatory processes by the physical exercise can, consequently, involve the improvement of the metabolic state of the diabetic subject.

The objective of this study is to determine if interleukin-6 (IL-6) constitutes a parameter of evaluation of the complications of the type 2 diabetes, and if its modulation by the physical exercise allows an improvement of the state diabetic.
An experimental and prospective study carried out on 30 women diabetics revealed an imbalance glycemic and a plasmatic presence of a mediator of ignition (IL-6), respectively to 28 subjects (either 93,3%) and 9 (or 30%) before the experimental period. After the experimentation, on 15 subjects subjected to the program of physical exercises, 14 knew an increase in the circulating rate of the IL-6, with going rates from 5 to 126 g/mL, and a significant improvement of the glycemic parameters. A relation between the increase in the plasmatic rate of the IL-6 and a significant reduction in two parameters glycemic were observed in 57, 2% of case (that is to say at 8 of the 14 subjects who had a circulating rate of this cytokine higher than 10 pg/mL.
The IL-6 is thus a precursory parameter of the development of chronic complications of the diabetes of the type 2 and its modulation raises some by the physical exercise is accompanied by a regulation of the clinical parameters in the diabetics of the type 2.

Key words: Type 2 diabetes, prevalence, complications, interleukin-6, and physical exercise