الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université
Dr.Yahia FARES de MEDEA

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

FACULTE DES SCIENCES

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : **Immunologie et Maladies Infectieuses**

Thème :

Etude du processus immuno-inflammatoire impliqué dans la genèse, la progression et le contrôle du syndrome métabolique: Approche pronostique et thérapeutique.

Présenté par :

TCHIKOU Nacira et **OULD RAMOUL Yasmine**

Soutenu publiquement le 30/09/2017, devant le jury composé de :

Président	**Mr MEDDAH B.**	Maître Assistant (Université Farés Yahia, Médéa)
Encadreur	**Mme BENAMARA R.R.**	Maître Assistante (Université Farés Yahia, Médéa)
Co-Encadreur	**Mme MEZIOUG D.**	Maître de Conférences (Fsb-Usthb)
Examinateur	**Mr BENHAFERI N.**	Maître Assistant (Université Farés Yahia, Médéa)
Examinateur	**Mr OTHMANINE KH.**	Maître Assistant (Université Hassiba Benbouali, Chlef)
Examinatrice	**Mme ELHASSANI M.**	Assistante (Université Farés Yahia, Médéa)

Promotion : 2016/2017

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

A ma très chère mère :

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

A mon très cher père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes grands-mères que j'aime : *Tu nous as éduqués et tu as fait soin de nous. Que dieu le protège et te bénisse*

Merci de nous avoir transmis mes valeurs et nous culture.

A mes frères et sœurs : *Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A mes tantes et mes oncles *pour toute l'affection qu'ils m'ont donné et pour leurs précieux encouragements.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

Nacera

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

très chers parents: vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avezpas cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.QueDieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes frères Mohamed et Youcef.

A mes chères sœurs Amina et Maroua.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A ma très chère partenaire Nacera vous étiez vraiment une formidable copine.

Aux personnes qui m'ont toujours aidée et encouragée,

qui étaienttoujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient

durant mon chemin d'études supérieures

A mes aimables amis Maha, Khadija,

Sara, Rahma, Farida, Salwa,Karima

Aux membres de ma promotion.

Yasmina

Remerciements

Un travail de mémoire est le fruit d'un travail collectif, *nous adressons nos sincères remerciements à : Le bon dieu, tout puissant et miséricordieux pour nous avoir donné la santé et la force de mener ce travail.*

Un très grand merci et un simple merci ne sera jamais suffisant à nos professeur « ***Mr OUMOUNA Mustapha*** » le doyen de notre faculté ainsi que notre Professeur d'immunologie c'est grâce à lui que nous avons aimé la biologie, nous remercions pour leur soutien sans faille tout au long de notre étude.

A Madame, Radia BENAMARA

Vous avez aimablement accepté de nous encadrer scientifiquement, pour le temps précieux qu'elle nous a consacré afin de nous guider et orienter avec ses conseils vous avez su nous donner le goût de la recherche en nous transmettant le plus grand héritage: votre patience. Pour tous vos précieux conseils, votre soutien, vos incessants encouragements, pour toute votre générosité et bonté, veuillez trouver ici l'expression de la gratitude de votre élève bien reconnaissante.

A monsieur «*MEDDAH B* » qui nous fait l'honneur de bien vouloir présider notre jury.

A nos examinateurs : «***BENHAFERI N***.» «***OTHMANINE KH*** » et « ***ELHASSANI M*** » pour avoir accepté de juger notre mémoire.

Nous remercions aussi les médecins ***BEN GHABIA*** et ***DJADI*** et les techniciens de laboratoire pour leur considérable aide dès le début de notre travail.

Nous tient à remercier toutes les personnes qui ont contribué à faire de cette mémoire.

Nous remercions particulièrement, ***Mr OUTMANINE Khaled***, pour son soutien, ses enseignements, sa passion pour la recherche ainsi que toutes les opportunités qu'il nous a offert au cours de notre travaille.

Cette mémoire est aussi la vôtre. Et elle est terminée ! Mais, la Recherche, elle, continue

Liste des abréviations

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AGL	Acide gras libre
AGPI	Acide gras poly-insaturée
AHA	American Heart Association
Akt	protein kinase B
AMPK	mitogen-activated protein kinase
AII	Angiotensine II
AP-1	Angiotensine de type 1
AVC	Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
ATP	Adénosine Triphosphate
BH4	la tétrahydrobioptérine
Ch	cholestérol
CE	cellule endothéliale
CPS I	la Carbamyl Phosphate Synthétase I
CRP-us	C-réactive de haute sensibilité
CRP	C- réactive protein
Ca2+	Calcium
COX	cyclo oxygénase
DAG	diaclyglycérol
DO	densité optique
DPPH	2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl
DT2	diabète type 2
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique
EGIR	European Group for the Study of Insuline Résistance
eNOS	endothelial nitric oxyde synthase
ERK	Extra cellular signal regulated kinase
F	femme
FcγRIIB	récepteur II au Fc des immunoglobulines
FID	fédération internationale de diabète
FTO	Fat mass and obesity-associated protein
GLUT	Transporteur de glucose
Gly	glycémie
GOD	glucose oxydase
H	Homme
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
HDL	high density lipoprotein
HTA	Hypertension Artérielle
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule
ικkβ	bêta de la kinase de la protéine I kappa B
IL	interleukine
IL-R1	IL-1 récepteur type 1
IMC	indice de masse corporelle
IR	résistance à l'insuline
IRS	Protéines substrats du récepteur de l'insuline
ITIMs	immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif
JNK	Protéine-kinase c-jun amino terminale
LDL	low density lipoprotein
LH	lipase hépatique
LPL	Lipoproteine Lipase
LT CD4+	Lymphocyte T $CD4^+$
LT CD8+	Lymphocyte T $CD8^+$
M1	Macrophage 1
M2	Macrophage 2
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
MCV	maladies cardiovasculaires
MICI	Les maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NaClO	hypochlorite
NCEP/ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult - Third Traitement Panel
NF-κB	nuclear factor-kappa B
NH_3	ammonium
NO	Monoxde d'azote
NO2-	les nitrites
NO3-	les nitrates
O2-	les ions superoxydes
ONOO-	l'anion peroxynitrite
OMS	organisation mondiale de la santé
OPE	onion peel extra
Ox-LDL:	LDL-oxydées
PAD	pression artérielle diastolique
PAI-1	inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PAS	pression artérielle systolique
PBMC	les cellules mononucléaires du sang périphérique humane
PI3K	phophatidyl-inositol-3 phosphate kinase
RAAS	le système rénine-angiotensine-aldostérone
RE	réticulum endoplasmique
ROS	reactive oxygen species
SM	syndrome métabolique
SOD	superoxyde dismutases
TA	tissu adipeux
TAV	tissu adipeux viscerale
TG	triglycerides
TLR	toll like recepteur
TNF-α	tumor-necrosis factor-alpha
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule
VLDL	very low density lipoprotein

Table des matières

Dédicace

Remerciements

Liste des abréviations

Table des matières

INTRODUCTION …… 1

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. **Syndrome métabolique**

1. Définition …..... 2
2. Historique 2
3. Epidémiologie dans le monde et en Algérie …….. 2
4. Etiopathologie …… 3
   - 4.1 Facteurs génétiques …… 3
   - 4.2. Facteurs environnementaux …… 4
5. La physiopathologie de syndrome métabolique ……..... 5
   - 5.1. L'obésité …….. 5
   - 5.2. Le diabètes type 2 …… 8
   - 5.2.1. L'insulino-résistance ……..... 8
   - 5.2.2. La déficit d'insulino-sécrétoire ……. 10
   - 5.3. L'hypertension…….. 10
   - 5.4. La dyslipidémie……... 11
6. les marqueurs d'inflammation …….. 12
   - 6.1. Implication du CRP dans la physiopathologie du syndrome métabolique ……. 12
   - 6.2. Implication du fibrinogène dans la physiopathologie du syndrome métabolique …. 14
   - 6.3. Implication du NO dans la physiopathologie du syndrome métabolique……..... 16

II. **L'oignon rouge (Allium, Cepa L)**

1. Généralités ……... 17
2. Propriété modulatrices de l'extrait de pelle d'ognon (OPE)……. 17

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel ……..... 20
- I.1. Population d'étude ……..... 20
  - I.1.1. Patients SM ……..... 20
  - I.1.2. Témoins sains……..... 21
- I.2. Collecte de sang ……..... 21

II. Méthode ……..... 21
- II.1. La fiche de renseignement ……..... 21
- II.2. Evaluation des paramètres anthropométriques et clinique ……..... 21
- II.3. préparation du plasma ……..... 22

II.4. Matériel de laboratoire 22
II.4.1. Verrerie 22
II.4.2. Appareillage, produits et réactifs utilisés 22
II.5. Méthodes et techniques analytiques 23
II.5.1. Dosages biochimiques des paramètres du bilan énergétique 23
II.5.1.1. Glycémie 23
II.5.1.2. Triglycéridémie 23
II.5.1.3. Cholestérolémie 24
II.5.1.4. HDL-C 24
II.5.1.5. Calcul du LDL-C plasmatique 24
II.5.2. Dosages des paramètres du bilan rénal 25
II.5.2.1. urémie 25
II.5.2.1. créatininémie 25
II.5.3. Dosages des paramètres inflammatoires 25
II.5.3.1. CRP 25
II.5.3.2. fibrinogène 25
II.5.3.3. nitrites (NO2-) résiduels par la méthode de Griess modifiée 26
II.6. Analyse statistique 26
II.7. Extraction et analyse de l'activité anti-oxydante de l'extrait (OPE) 28
II.7.1. Préparation de l'extrait (OPE) à partir de l'écorce d'ognon Allium cepa L 28
II.7.2. Test de l'activité anti-radicalaire par DPPH 30

RESULTATS ET DISSCUSION

Première partie :
Description de notre population d'étude

1. Répartition selon le sexe 32
2. Répartition des patients selon l'âge 32
3. Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID (2005) 33
4. Étude des paramètres anthropométrique 33

Deuxième partie :
Statut Biochimique et Clinique des patients

I. Étude des variations de la glycémie entre les populations 37
II. Hypertension artérielle 39
III. Evaluation de profile lipidique 41
VI. Evaluation de la production de l'urée et de la créatinine 44
VI.1. Evaluation de la production de la créatinine 44
VI.2 Evaluation de la production de l'urée 45

Troisième partie :
Les marqueurs d'inflammation

I. Evaluation de la production des CRP chez les patients et les témoins…….... 48
II. Evaluation de la production du fibrinogène chez les patients et les témoins ……. 50
III. Evaluation de la production de (NO2-) résiduels chez les patients et les témoins au niveau systémique 53
VI. Etude de la balance NOS/Arginase ……..... 56

Quatrième partie :
Le test DPPH

Résultat du test DPPH ……..... 58

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES…..…… 60

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ……..……..... 61

ANNEXES…….....**.....** A

INDEX DES TABLEAUX…… A
INDEX DES FIGURES ……..**....** A

RESUMES……..... A
(français, arabe et anglais)

INTRODUCTION

Le syndrome métabolique (SM) constitue de nos jours un véritable problème de santé publique. L'Algérie connaît depuis le début du 21e siècle une transition épidémiologique en faveur des maladies chroniques non transmissibles **(Malek, 2011**). L'hypertension artérielle, le diabète de type 2 mais également l'obésité et le SM deviennent les prochains défis après celui de la tuberculose et des maladies à transmission hydrique (**Malek, 2011**)

Le SM est une entité clinique et biologique définie par l'association chez un même individu des plusieurs facteurs de risque, parmi lesquels une surcharge pondérale abdominale, une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-C et une HTA augmentée. Ce syndrome est associé à un risque accru de DT2 et de MCV (**Dallongeville j. , 2014**).

Actuellement, il est clairement reconnu que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique, caractérisé par une production anormale des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α et IL-6) et l'augmentation des taux plasmatiques des différents médiateurs pro-inflammatoires, tels que la CRP, le fibrinogène et le NO. Certains auteurs suggèrent même que cet état inflammatoire chronique pourrait être la base des altérations métaboliques observées chez les individus obèses. En outre, le stress oxydant est également incriminé dans la physiopathologie de ce syndrome (**Paepegaey et *al.*, 2015** ; **Choi et *al.*,2014**) .

Dans ce contexte, nous nous somme intéressé aux conséquences des perturbations de balance immuno-métabolique dans la progression du syndrome métabolique. L'exploration des profils de ces patients dans une population algérienne pourrait mieux nous renseigner sur le processus physiopathologique qui reste cependant, mal élucidé.

- L'objectif de la présente étude vise dans un premier volet à définir le statut clinico-biologique, inflammatoire et oxydatif d'une population de patient SM.

Pour répondre à notre objectif, nous avons entrepris les démarches suivantes :

- ✓ Évaluation des paramètres anthropométriques et physiques chez notre population d'étude.
- ✓ Analyse du bilan biochimique (Glycémie, Cholestérolémie, Triglycéridémie, urémie créatininémie)
- ✓ Analyse de la production plasmatique des paramètres inflammatoires : CRP et Fibrinogène et NO

-Notre deuxième objectif, tend à envisager une piste thérapeutique, susceptible de moduler négativement la production des ROS et des espèces réactives du NO observés chez les patients SM via une plante réputées pour son fort potentiel antioxydant.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

SYNDROME MÉTABOLIQUE

1. Définition

Le syndrome métabolique (SM) est défini par un « cluster » des facteurs interconnectés, qui augmentent directement le risque des maladies cardio-vasculaires (MCV) et le diabète de type 2 (DT2). L'obésité abdominale représente l'élément obligatoire, auquel s'associent deux autres éléments : une hypertriglycéridémie, ou une baisse du HDL-C, ou une hyperglycémie, ou une hypertension (HTA) **(Kassi et *al*., 2011)**.

2. Historique

Le concept du SM existe depuis au moins 80 ans ; cette constellation des anomalies métaboliques a été décrite pour la première fois dans les années 1920 par KYLIN, un médecin suédois, qui décrivait l'association de l'HTA, de l'hyperglycémie et de la goutte. Plus tard, en 1947, Vague attirait l'attention sur l'adiposité androïde comme étant le type d'obésité le plus souvent associé aux anomalies métaboliques observées dans le DT2 et les MCV (**Schlienger et Monnier, 2016).** Ce n'est qu'en 1988 que REAVEN employa le terme «Syndrome X» et établit fermement l'importance clinique de ce syndrome, bien que l'obésité ne fût pas incluse. En 1988, apparait la première définition officielle du SM, proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS), suivie par l'European Group for the Study of Insuline Résistance (EGIR) en 1999 ; où la résistance à l'insuline (IR) fut centrée comme la cause majeure de ce syndrome **(Azgaou et *al*., 2014).**

Les définitions les plus récentes mettent l'obésité abdominale au premier plan. C'est en particulier le cas de la définition de la National Cholestérol Education Program Adult-Third Traitement Panel (NCEP/ATPIII) en 2001, et l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) en 2003, ainsi que la définition de la Fédération International du Diabète (FID) en 2005, dans laquelle l'augmentation du tour de taille est un élément indispensable au diagnostic **(Fezeu et *al*., 2010).**

En 2009, une rencontre est organisée entre plusieurs grandes organisations, notamment la FID et l'AHA/NHLBI, dans le but d'unifier les critères. Le tableau comparatif A1 (Annexes) regroupe l'ensemble des définitions du SM.

3. Épidémiologie dans le monde et en Algérie

Des études épidémiologiques démontrent que la prévalence du SM est augmentée à l'échelle mondiale, en raison du mode de vie sédentaire et de l'augmentation de l'incidence d'obésité

(**Surendara et *al.*, 2011)**. La prévalence du SM dépend de plusieurs paramètres tel que le design de l'étude, la sélection de l'échantillon, la définition du SM appliquée, l'âge et le sexe de la population, l'ethnie, la localisation géographique et le niveau socio-économique.

Aux Etats-Unis (USA), la prévalence du SM est de 33% avec une prédominance pour le sexe féminin, et groupes ethniques des hispaniques par rapport aux noirs, avec une obésité abdominale comme principal agent causal **(Aguilar et *al.*, 2015).**

L'Europe, est également touchée par ce fléau ; au Portugal on compte une prévalence approximative de 43,1% de la population, selon la définition (harmonisée FID et l'AHA/NHLBI) et le critère le plus répandue s'avère l'HTA (64,3%) **(Raposo et *al.*, 2017).**

L'Algérie n'est pas épargné par cette épidémie mondiale, le SM devient un sérieux problème de santé public **(Zendjabil et *al.*, 2016).** Le changement de mode de vie et du mode alimentaire, l'importance de l'exode rural, la sédentarité sont des facteurs favorisant l'augmentation de la prévalence dans notre pays.

A ce jour, il n'existe pas de données exactes sur la population générale mais un enquête réalisée dans 16 wilayas, compte une prévalence approximative de 26.33% sur un effectif de 4818 individus avec des valeurs plus importantes chez la femme (32.7%) contre 17.32% chez le sexe opposé **(Moudjahid et *al.*, 2008).**

L'ensemble des études réalisé en Algérie sont résumées dans le tableau A2 (annexes).

4. Etiopathologie

Le SM se caractérise par une constellation d'anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis **(Didier et *al.*, 2005)**

4.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques pourraient influencer chaque composante du syndrome, et/ou le syndrome lui-même. Une histoire familiale qui comprend l'obésité, le DT2 et/ou l'Insulino résistance (IR), augmenterait considérablement le risque pour un individu de développer le SM. Néanmoins, il existe plusieurs gènes candidats impliqués dans différentes voies métaboliques dont l'altération participerait au développement du SM **(Keramati et *al.*, 2014 ; Claussnitzer et *al.*, 2015).** Le gène le plus fortement et fréquemment associé à la susceptibilité à l'obésité est le gène FTO ; certaines de ses allèles seraient associées à l'obésité chez l'homme **(Fawcett et *al.*, 2010).** En outre, le gène

PPAR-γ, c'est un gène candidat «idéal», il est fortement associé à l'obésité, au DT2, à l'HTA **(Dong et *al*., 2015).**

4.2. Facteurs environnementaux

Le tabagisme, le stress, la sédentarité et l'alimentation sont des facteurs clés au développement du SM. Plusieurs études suggèrent que le stress chronique, via un déséquilibre hormonal, peut augmenter l'incidence de l'obésité viscérale et celle du SM **(Cornier et *al*., 2008 ; Market *al*., 2010).**

- Le tabagisme induirait par toutes ses toxines des troubles métaboliques conduisant à une résistance à l'insuline et à la leptine, une inflammation systémique de bas grade, une dysfonction endothéliale et plaquettaire, associée à une HTA, des dyslipidémie et une hyperglycémie **(Balharaet *al.*, 2012).**

- La sédentarité est un risque pour un certain nombre des facteurs associés au SM tels que l'obésité, L'hypertension et l'hyperlipidémie **(Fauci et *al*., 2010).**

- L'alimentation Dis-moi ce que tu manges et je te dirai les risques auxquels tu t'exposes. Selon les données rassemblées par les chercheurs (**Spruss et Berghem, 2010**), un régime de type « occidental », riche en graisses et en sucres rajoutés, pauvre en micronutriments et en fibres, réduirait la probabilité de vieillir en bonne santé. Aux Etats-Unis la consommation des sucres ajoutés est la principale cause de l'obésité, indépendamment de l'activité physique et de tous les autres facteurs alimentaires. De plus, les régimes riches en fructose comme en saccarose sont impliqués directement dans la pathogenèse du SM et de la stéatose hépatique, associés à l'obésité abdominale, à l'intolérance au glucose, à l'IR hépatique puis musculaire, au DT2 et l'élévation des TG, la protéine C réactive (CPR) et IL-6 (**Lim et *al*., 2010 ; Halimi et *al*., 2015**).

Les acides gras polyinsaturés font l'objet de beaucoup de recherches notamment dans les déséquilibres alimentaires entre une surconsommation d'AGPI n-6, et une pauvre consommation d'AGPI n-3. En effet, **Gillingham et *al.*,** démontrent en 2011, qu'un régime alimentaire riche en AGPI n-6 est associés aux altérations du bilan lipidique sanguin : augmentation du LDL-C, des TG avec la diminution du HDL-C et à l'accroissement des risques de survenue des MCV et le DT2. Des études *in-vivo* chez la souris et *in vitro* sur des adipocytes isolés ont démontré que les AGPI n-6 sont de puissants activateurs de la différenciation adipocytaire **(Micha et *al*., 2010 ; Gillingham et *al.*, 2011).**

Tout comme les gras polyinsaturés, les gras trans perturbe les paramètres sanguins, leur digestion par la microflore intestinale s'avère très faible. Aussi, ils ne subissent pas de β-oxydation mitochondrial, par conséquent leur consommation serait hautement délétères et contribuerait de très près au développement de SM et ses complications (**Rasooly et *al*., 2010 ; Tetri et *al*., 2011).**

5. Physiopathologie du SM

Le syndrome métabolique désigne une combinaison d'anomalies métaboliques (obésité, insulinorésistance, déficit d'insulino-sécretion, dyslipidémie et hypertension) reliées entre elles, dont l'origine n'est pas encore définie **(Kaur J, 2014).**

5.1. L'obésité :

Reconnue par l'OMS comme une maladie « chronique » grave à l'origine des complications sévères parfois mortelles. L'obésité est un phénomène en constante augmentation dans le monde, plus particulièrement depuis ces vingt dernières années, sa progression devient fulgurante **(Chan et Woo, 2010).** C'est une pathologie complexe et multifactorielle, elle résulterait de l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et métaboliques **(Cabral et *al*., 2012)** ; l'obésité est définit alors comme l'accumulation anormale ou excessive des graisses qui présente des conséquences néfastes pour la santé **(Tateya et *al*., 2013).** Le degré de surpoids s'évalue simplement par la mesure de l'incidence de masse corporelle (IMC, Kg/m^2). Celui-ci est calculé par la formule suivante : IMC (kg/m^2) = Poids (kg) / Taille² (m^2).

Rôle du tissu adipeux dans l'initiation du processus physiopathologique

Deux grands types des tissus adipeux (TA) sont présents chez les mammifères : le TA blanc et le TA brun. Leurs propriétés biochimiques et fonctionnelles différent **(Ottaviani et *al*., 2011).** Ainsi le TA brun joue un rôle clé dans la gestion de la thermogenèse **(Cypess et Kahn et *al*., 2010),** tandis que le blanc, constitue la principale réserve d'énergie de l'organisme. Il comprend différents dépôts anatomiques localisés dans les territoires sous-cutanés et viscéraux, sa surcharge pondérale serait la cause des perturbations de l'homéostasie métabolique à savoir l'hyperglycémie, hypertriglycéridémie, et la baisse de HDL-C plasmatique, de nombreuses études plaident en ce sens. Ce tissu constitue ainsi à lui seul un facteur de risque pour DT2 **(Liu et *al*., 2010)** et les MCV **(Abraham et *al*., 2015).**

La fonction classique du TA consiste à mettre en réserve l'énergie sous forme de TG au sein des vacuoles lipidiques d'adipocytes en phase postprandiale, ainsi qu'à libérer l'énergie sous forme d'acides gras et de glycérol par le processus de lipolyse en période de jeûne ou de stress (**Makki et *al*., 2013)**. Toutefois, ce tissu est considéré comme glande endocrine par excellence, vu le nombre considérable de médiateurs et hormones qu'il produit ; il est aussi un site d'entreposage et de synthèse d'une variété de facteurs à action autocrine, paracrine et endocrine appelée adipokine **(Huh et *al*., 2014)**.(Fig.1)

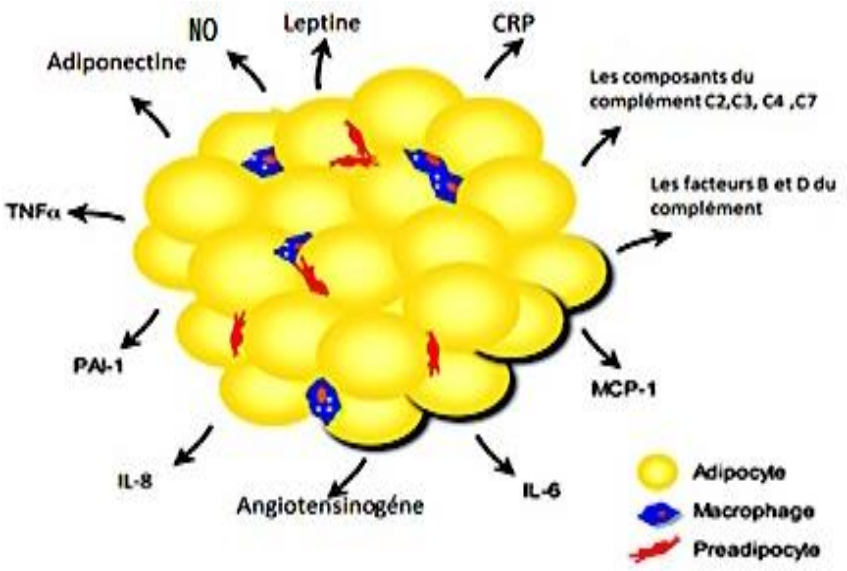


Figure 1 : Les Adipokines et les médiateurs pro-inflammatoires libérées par le tissu adipeux (Coelho et *al*., 2013)

L'obésité est associée à un dérèglement de la réponse inflammatoire se caractérisant par le développement d'une inflammation chronique dite «à bas bruit», qui est délétère à la signalisation insulinique et participerait ainsi à l'initiation des anomalies métaboliques liées au SM **(Pereira et Alvarez-Leite, 2014).**

Durant le développement de l'obésité, le TA blanc subit des modifications morphologiques majeures (fig.2), en réponse à des altérations de la balance énergétique (hyperphagie excessive et la sédentarité). Ces réarrangements sont accompagnés des modifications touchant la morphologie tissulaire (l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes), et vasculaire, ce qui amène à la dysfonction adipocytaire qui s'exprime par l'altération de ses fonctions de base: lipolyse, lipogenèse et adipogénèse) **(Osborn et Olefsky , 2014)**

.

L'hypertrophie des adipocytes contribue au changement de leur profil d'expression génique et de sécrétion, ainsi qu'à une surproduction et sécrétion des adipokines inflammatoires comme : l'IL-6, l'IL-8, le TNFα et MCP-1.La sécrétion aberrante des divers chimiokines et cytokines, induit le recrutement des monocytes circulants, qui se différencient en macrophages M1 et sécrètent des nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que : le TNF-α, l'IL-6, contribuant à l'infiltration et le recrutement d'autres cellules immunocompétentes à profil M1 pro-inflammatoire (neutrophiles, macrophages M1, Th1 , LTCD8+ et LB). Favorisant le développement de l'inflammation à bas bruit et l'installation d'une insulino-resistance (**Osborn et Olefsky.2014).**

En parallèle, il y a une diminution de production de certaines adipokines anti-inflammatoires comme l'adiponectine (une adipokine rendant les adipocytes plus sensibles à l'insuline), l'IL-10 et IL-4, qui contribue à une diminution du profil M2. Ces changements seraient entre autre attribués aux facteurs de stress comme l'hypoxie, le stress oxydatif et le stress du réticulum endoplasmique (**Greevenbroek et Schalkwijk, 2013).** (Fig. 2)

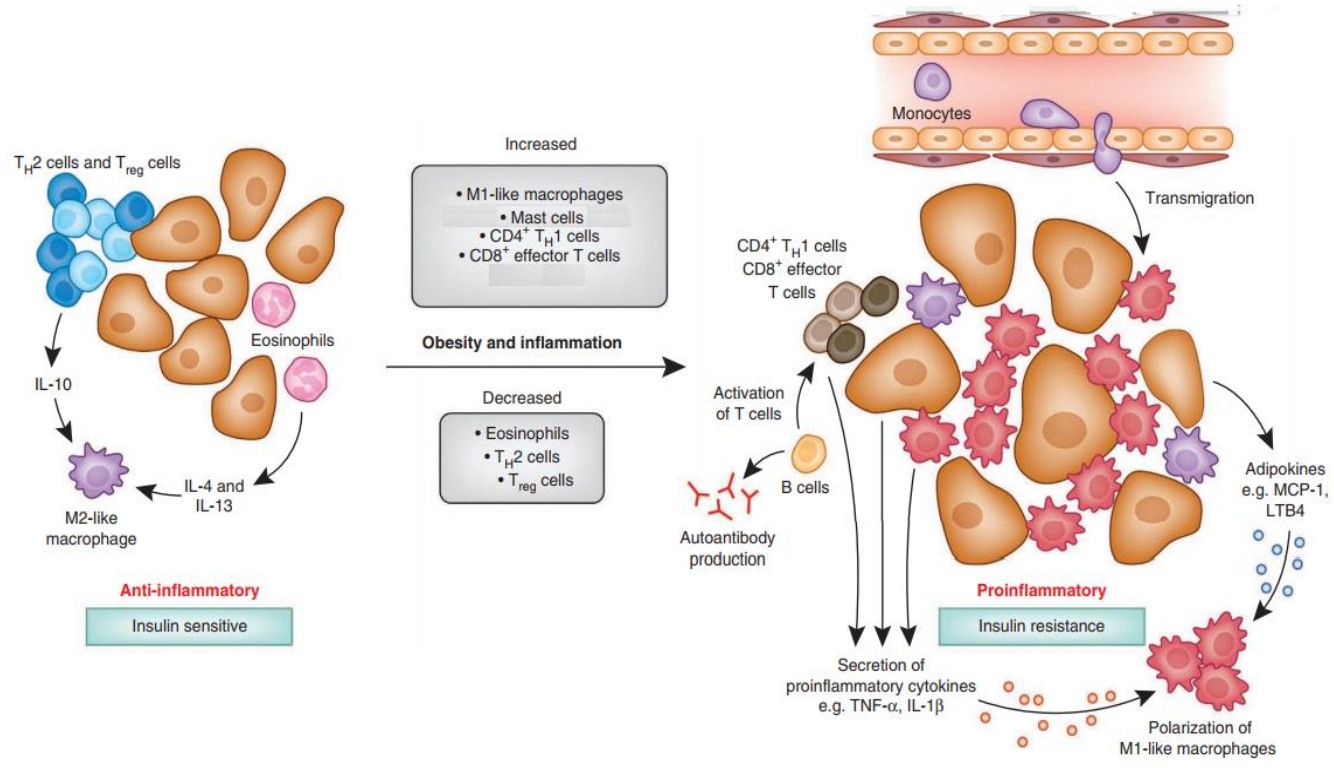


Figure 2 : Modifications de la composition cellulaire du tissu adipeux au cours de l'obésité.
(Osborn et Olefsky , 2014)

5.2. Diabète type 2

Le diabète type 2, est une affection métabolique définie par l'existence d'une hyperglycémie chronique (glycémie supérieure à 1,26 g/l à jeun à deux reprises). Elle est caractérise par l'association d'une résistance à l'action de l'insuline et d'une carence relative de sécrétion d'insuline **(Olokoba et *al.*, 2012).**

5.2.1. Résistance à l'insuline

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par défauts de captation et d'utilisation du glucose au sein de ces tissus.

L'insuline a des effets physiologiques variés et complexes. La fonction principale de cette hormone est celle de contribuer au maintien de l'homéostasie du glucose **(Dimitriadisa et *al.*, 2011) .** Par la stimulation de captage du glucose et leur dégradation par le TA, muscle strié et le foie, la stimulation de la glycogénogénèse hépatique et musculaire et à la fin l'inhibition du néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique.

D'un autre côté, l'insuline freine la production hépatique de VLDL en limitant la disponibilité des acides gras libre (AGL), il favorisant ainsi le catabolisme de LDL et le HDL, la lipogenèse hépatique et adipocytaire, de plus il inhibe la lipolyse et diminue le taux d'oxydation des acides gras dans les muscles et le foie **(Dimitriadisa et *al.*, 2011)**.

L'insuline stimule le métabolisme protéique par l'augmentation de transport de certains acides aminés dans les tissus, il augmente le taux de protéino-synthèse dans le muscle, le tissu adipeux, le foie et d'autres tissus, il diminue le taux de dégradation des protéines dans les muscles **(Dimitriadisa et *al.*, 2011).**

Le dysfonctionnement de tissu adipeux s'accompagne, d'une élévation du taux d'acide gras et des cytokines pro-inflammatoire dans la circulation sanguine, ce que contribue à une insulino-résistance hépatique puis musculaire **(Chamnan et *al.*, 2011).**

L'augmentation des AGL, qui entrent dans les hépatocytes et les myocytes sont convertis en TG et en céramides, lesquels ont une action inhibitrice sur l'IRS-1 et l'Akt, respectivement. En plus les AGL participent aussi à l'inflammation en activant les récepteurs de l'immunité TLR (2/4) présents à la surface des macrophages et des adipocytes, conduit à l'activation des voies de signalisation canoniques comme les voies NF-κB et AP-1 et leurs enzymes partenaires-clés, respectivement l'IKK et JNK ,qui interfére avec la voie de signalisation d'insuline , et induit une

production aberrante de différente médiateurs Pro-inflammatoires, telles que le TNF-α **(Osborn et *al*., 2012).**

L'interaction de TNF- α à son récepteur, va initier une cascade des éventements conduit d'une part à l'activation de NLRP3 (un complexe oligomérique nommé inflammasome), qui régule la maturation et la sécrétion de l'IL-1β (le clivage de pro-IL-1β en l'IL-1β via le caspase1), d'autre part, le TNF- α patrice a l'activation du SOCS-3, qui entraînent la phosphorylation des résidus serine/thréonine des protéines IRS1 et IRS2. La phosphorylation des résidus serine / thréonine semble jouer, vis à vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des résidus tyrosine et intervient ainsi de façon majeure dans les mécanismes d'insulino-résistence. **(Johnson et *al*., 2012 ; Hotamisligi, 2017).** (Fig.3)

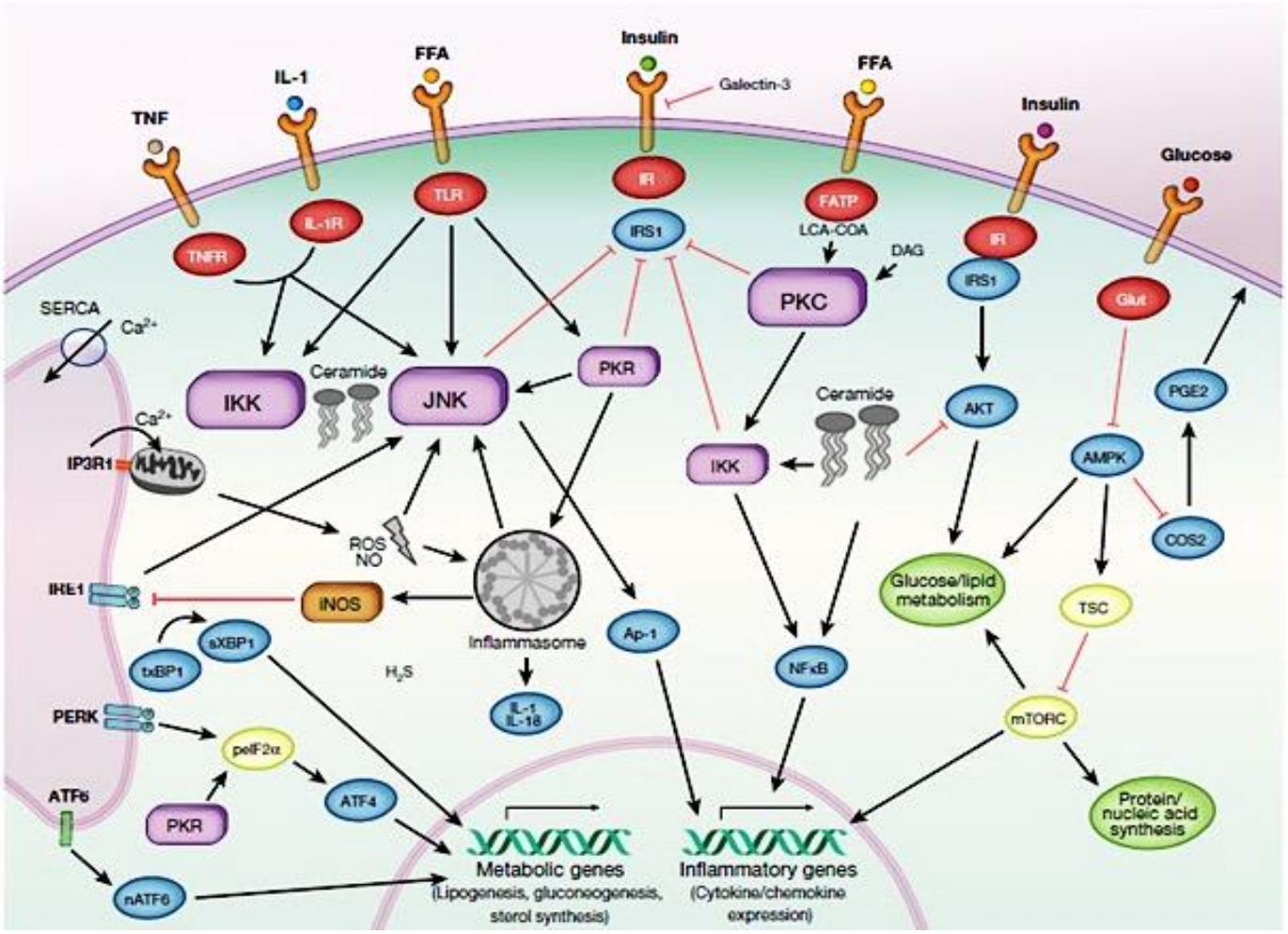


Figure 3 : Implication de l'inflammation dans la physiopathologie de l'insulinorésistance (Gökhan et Hotamisligi, 2017)

5.2.2. Déficit insulino-sécrétoire pancréatique

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de fortes quantités des nutriments (hyperglycémie chronique et à un excès d'AGL), induit une gluco-lipo-toxicité des cellules β et leur apoptose **(Olefsky et Glass., 2010).**

La glucotoxicite et la lipotoxicite, induit la production d'IL-1 β, via l'activation de la voie NF-κB au niveau des cellules β .IL-1 β induit l'expression des diverses cytokines et chimiokines, qui permet le recrutement des cellules immunitaires, ce qui peut exacerber une inflammation locale, provoquant l'apoptose des cellules β **(Donath, 2014).**

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules β. La demande accrue d'insuline entraine une surcharge de travail au niveau du réticulum endoplasmique, conduisant à un stress du RE pouvant conduire à leur mort **(Maury E et Brichard, 2010 ; Zha et Zhou, 2012).**

5.3 L'hypertension :

Le dysfonctionnement adipocytaire, chez les patients obeses contribue à la perturbation du système nerveux sympathique (SNS) et le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS). Le TA libère plusieurs médiateurs comme : la leptine, l'angiotensinogène et des acides gras non estérifie. La leptine stimule le SNS central, qui à son tour, conduit à la libération de rénine par des riens, en plus acides gras non estérifie et angiotensinogène induit la libération d'aldostérone par la glande surrénale, en plus L'activation du RAAS contribue à la dysfonction rénale et vasculaire. **(Wiernsperger et Bouskela, 2010)**. L'activation de l'angiotensine II (Ang II), est également importante dans le développement d'hypertension associée à l'obésité et la réabsorption du sodium des tubules proximaux dans le rein **(Demarco et *al*., 2014**).(Fig.4).

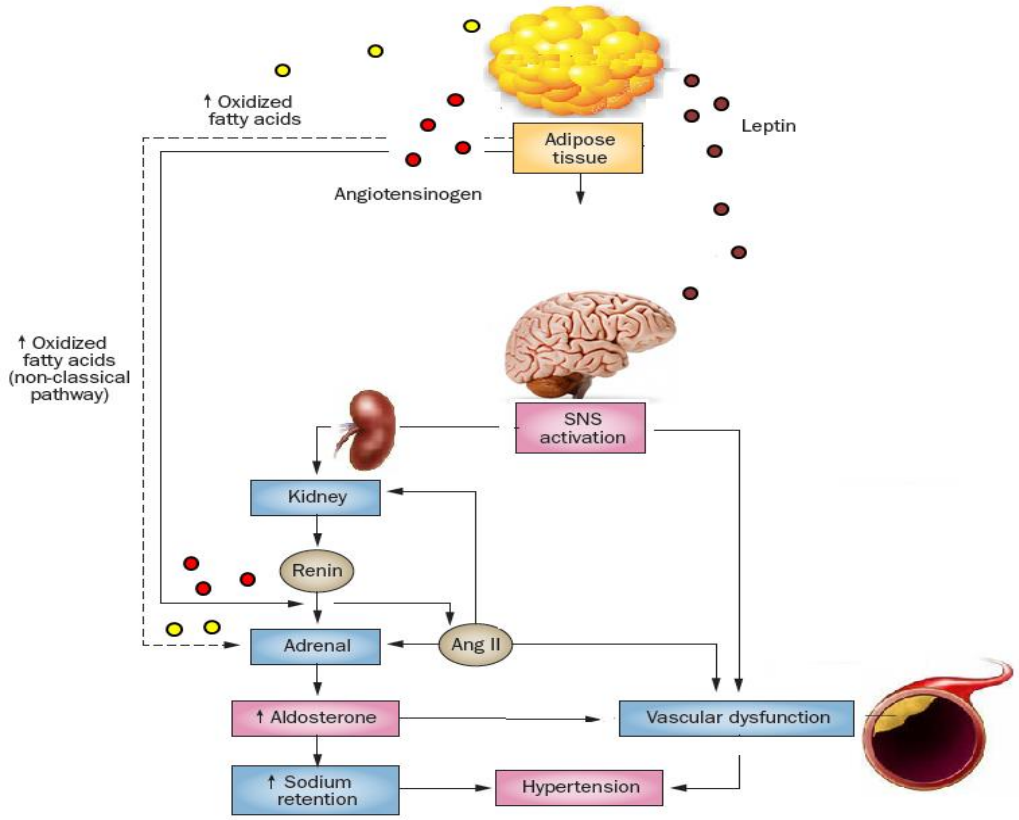


Figure 4 : Rôle de l'obésité dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA (Demarco et *al*., 2014)

5.4. Dyslipidémie :

La dyslipidémie se caractérise par des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, hypercholestérol LDLémies et hypo cholestérol émies (HDL) et hypertriglycéridémie **(Fredenrich et *al*., 2010 ; Klop et *al*., 2013).**

La libération excessive des AGL par le TA, associe à une augmentation du flux d'AG vers le foie, ce qu'induit par la suit une surproduction hépatique des VLDL riche en TG. Ainsi La réduction du catabolisme des VLDL par la diminution d'activité de lipoprotéine lipase dans le TA et le muscle squelettique, ce que contribue à l'hypertriglycéridémie. En outre, l'hypertriglycéridémie stimule la protéine de transfert (CETP), induit une augmentation des échanges entre les particules VLDL riches en TG et de cholestérol estérifié des lipoprotéines (LDLet HDL), conduisant à la formation des lipoprotéines HDL et LDL riche en TG. Les LDL et HDL sont alors de bons substrats pour la lipase hépatique (LH) dont l'activité est augmentée dans l'obésité abdominale, L'hydrolyse des TG des LDL et HDL conduit à la formation des petites et denses HDL et LDL **(Jung et Choi, 2014).** (Fig.5)

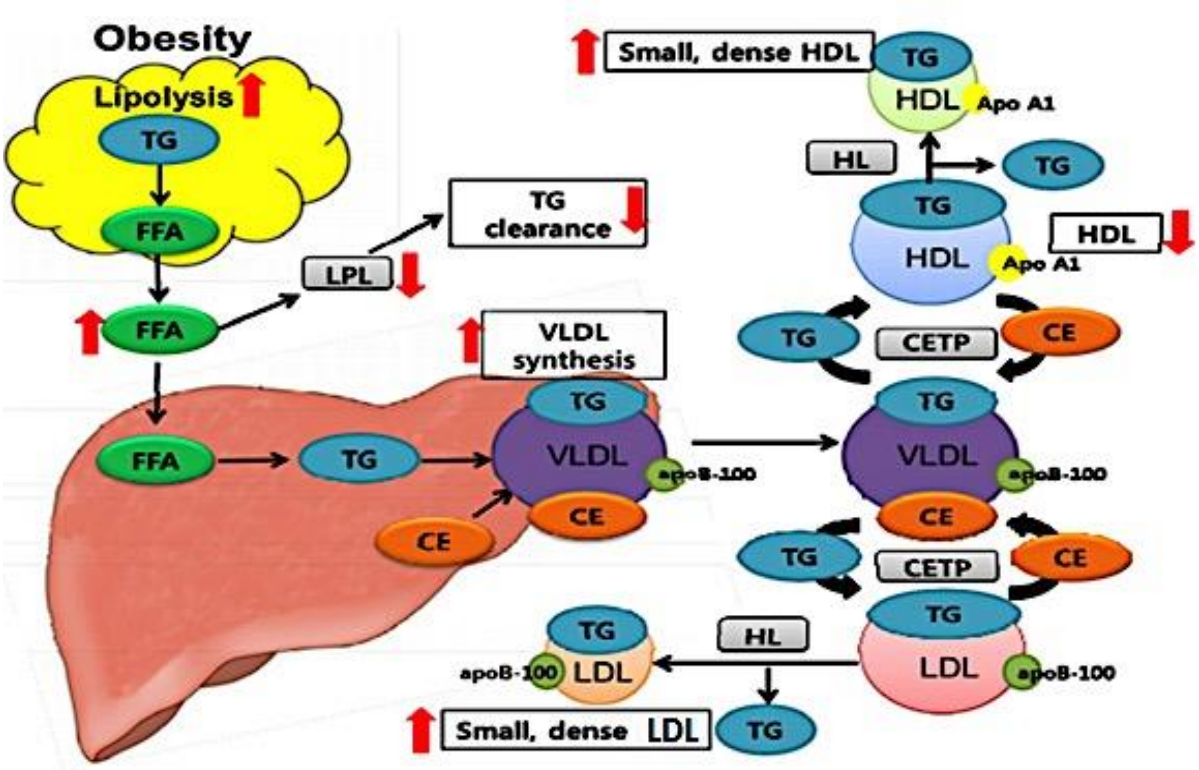


Figure 5 : les mécanismes de dyslipidémie. (Jung et Choi, 2014).

6. les marqueurs d'inflammation

6.1. Implication du CRP dans la physiopathologie du syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique est considéré comme un état pro-inflammatoire associé à une inflammation chronique à bas grade. La protéine C-réactive de haute sensibilité (CRP-us), est l'un des bio-marqueur prédictif et robuste de cette inflammation. Des nombres études ont démontré que des concentrations sérique élevées de CRP, est associée à l'obésité abdominale, à l'IR, au DT2, aux événements cardiovasculaires, indépendamment d'autres facteurs de risque traditionnels **(Gowdaiah et *al*., 2015)**.

La CRP peut jouer un rôle très important, dans le dysfonctionnement endothélial et la formation de plaque d'athérome. En effet, la CRP régule la transcription de l'oxyde nitrique endothélial synthèse (eNOS) dans les cellules endothéliales, ce qui entraîne une diminution de la libération de NO. **(Horiuchi and Mogi, 2015)**.

Une étude récente réalisée par **Devaraj et al., (2010)** montre que, la CRP peut provoquer une RI par L'activation de la JNK et les kinases 1 et 2 (ERK1 / 2), entraînent la phosphorylation des résidus serine/thréonine des IRS-1, qui conduit à une diminution ; de capture et d'utilisation de glucose, La translocation de transporteur (GLUT4) et la synthèse du glycogène.

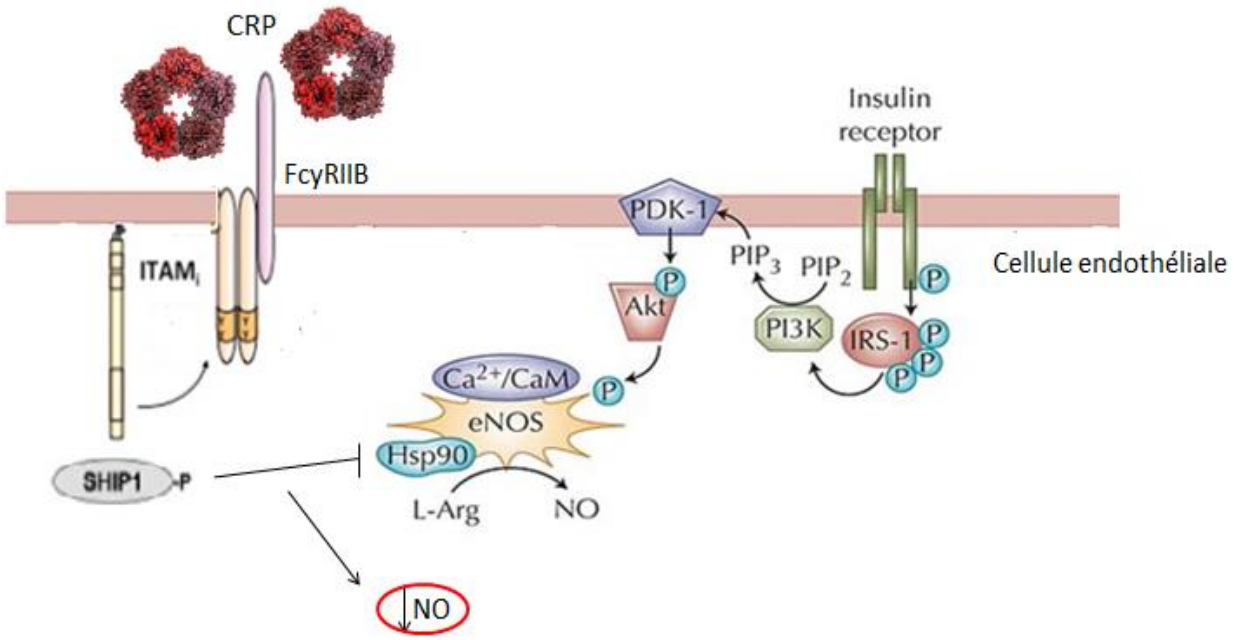


Figure 6 : Les événements de signalisation proximale médiatisant l'antagonisme de CRP et l'eNOS dans l'endothélium. L'un des rôles physiologique de l'insuline, c'est de stimule la production de NO dans les cellules endothéliale vasculaire, par l'interaction de son récepteur dans l'endothélium, conduisant à la phosphorylation de PI3K et à l'activation d'Akt, entrainent l'activation d'eNOS. Cependant la CRP Via leur récepteur FcγRIIB et les motifs ITIMs, active le SHIP-1, provoquant à son tour l'hydrolyse des 3-phosphoinositides, qui couplent PI3K à Akt, Inhibent l'Akt et l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) dans l'endothélium vasculaire. (Originale)

Parmi les autres effets pro-athérogéniques du CRP :

-Il induit une surexpression des molécules d'adhésion (ICAM, VCAM, E-sélectine), ce que faciliter le passage des leucocytes dans l'intima **(Garcia et *al*., 2016)**..

-Il induit une surexpression des récepteurs scavenger : augmentation de captation des Ox-LDL et formation des cellules spumeuses **(Chandrashekara et *al*., 2014)** .

- Il régule également le récepteur de l'angiotensine de type 1 (AT-1) dans les cellules musculaires lisses vasculaires et stimule aussi la production des ROS **(Alessandris et *al*., 2014)**..

-Il réduit la concentration d'activateur de plasminogène tissulaire (TPA), responsable de lyser les caillots dans la paroi vasculaire et augmente les concentrations de PAI-1, ce qui inhibe le processus de fibrinolyse. Cela facilite la formation de thrombus sur la paroi endothéliale, ce qui augmente également le risque d'événement cardiovasculaire (Fig. 7) **(Leiva et *al.*, 2015).**

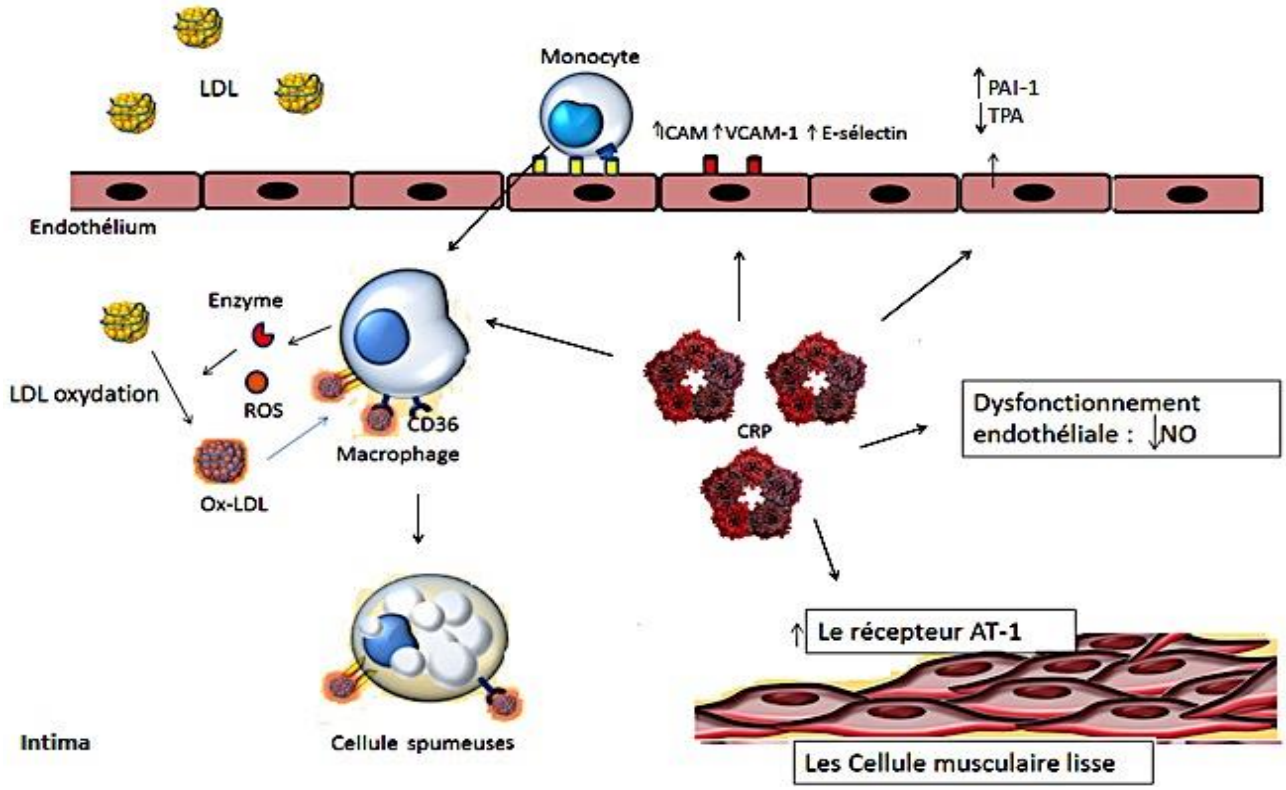


Figure 7 : l'implication de CRP dans la physiopathologie de l'athérosclérose. (Originale)

6.2. Implication du fibrinogène dans la physiopathologie du syndrome métabolique

Le fibrinogène est considéré comme marqueur de l'inflammation chronique, associer plus fortement avec différents composants du SM, À savoir le DT2, l'hypertension, l'athérosclérose, y compris l'IR et l'obésité (**Versteeg et *al.*, 2013**).

Dans plusieurs études prospectives le fibrinogène a été identifié comme facteur de risque CV indépendant. Le fibrinogène et ses produits de dégradation favorisent le développement de l'athérosclérose **(Czaja et *al.*, 2014).**

Le fibrinogène joue un rôle direct dans la genèse de la plaque. En effet, il augmente la viscosité sanguine qui peut jouer un rôle dans l'extension de l'athérosclérose par le biais des modifications du

frottement sanguin sur l'endothélium vasculaire, il accroît l'agrégation érythrocytaire, l'adhésion des leucocytes et monocytes à l'endothélium vasculaire est impliqué également dans le passage trans-endothélial des monocytes qui pourront donc migrer dans la paroi vasculaire, se transformer alors en macrophages et capté des LDL-Ox pour devenir des cellules spumeuses **(Shifa et *al.*, 2015**) produisent de diffèrent cytokine pro-inflammatoire (IL-6 ,TNF-a et IL1- β). (**Basoglu, et *al.*, 2011 ; Kressel et *al.*, 2010**) Cela facilite la formation de thrombus sur la paroi endothéliale, ce qui augmente également le risque d'événement cardiovasculaire (Fig. 8).

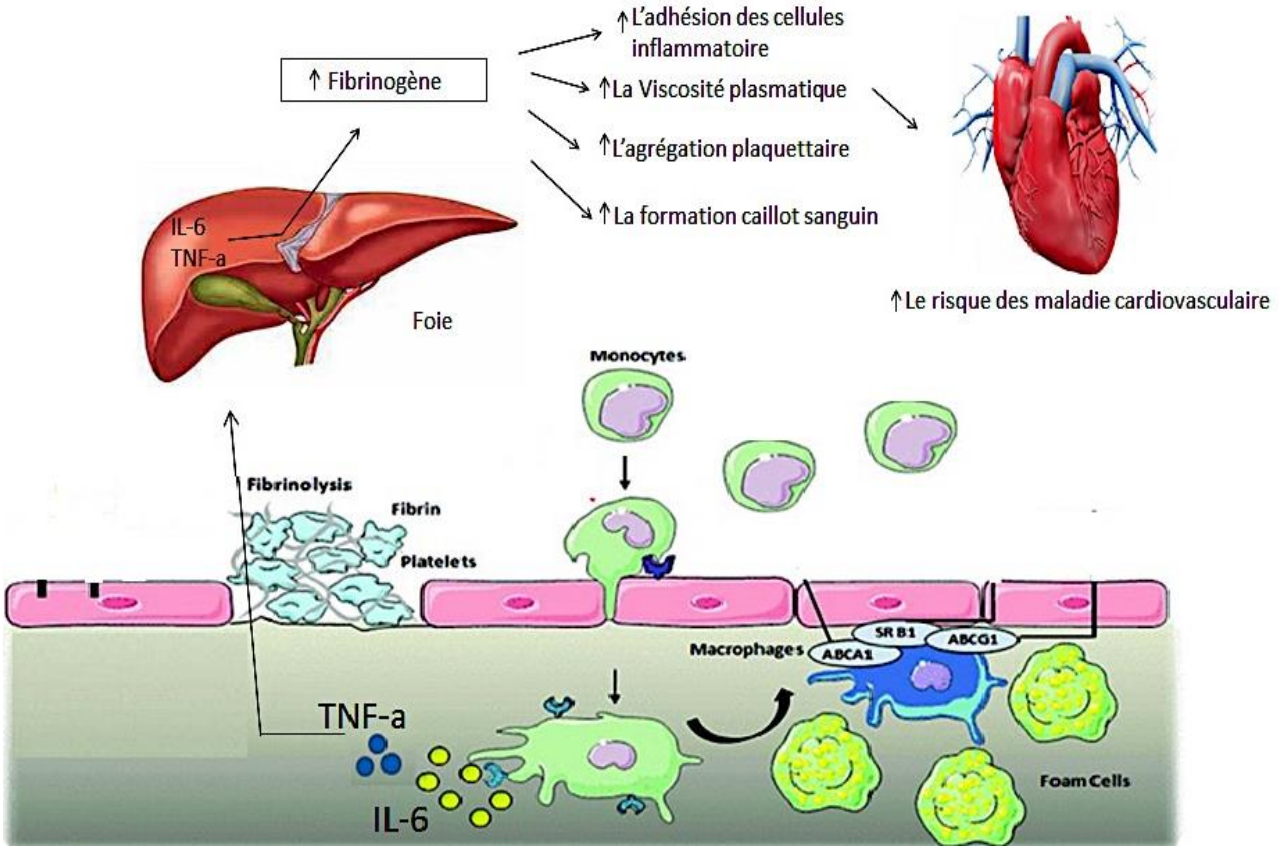


Figure 8: les mécanismes d'implication de fibrinogène dans l'athérosclérose (originale). Les macrophages présent dans l'espace sous endothélial de foyer inflammatoire, libéré nombreuse type des cytokines pro-inflammatoires tel que : IL-6 et TNF-a, qui a son tour stimule la production de fibrinogène par le foie, par conséquence augmentation de concentration sérique de fibrinogène.

6.3. Implication du monoxyde d'azote dans la physiopathologie du syndrome métabolique

Le NO jouer un rôle importants dans le développement des composants de MS tels que la résistance à l'insuline, le dysfonction endothéliale, hypertriglycéridémie et inflammation chronique (Litvinova et *al*., 2015).

Le rôle de NO dans la régulation de l'obésité et de la résistance à l'insuline dépond au type de NOS activé. Le NO généré par eNOS semble avoir des propriétés anti-obésogènes et sensibilisantes à l'insuline. À l'inverse, d'autres isoformes de NOS semblent avoir un rôle plus malveillant dans le métabolisme. NO dérivé de nNOS favorise l'hyperphagie, et les oxydes d'azote dérivés de iNOS peuvent favoriser l'inflammation et la résistance à l'insuline (via la nitration des résidus tyrosine du IR, de IRS-1, de IRS-2 et d'Akt) dans des tissus périphériques clés tels que le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux **(Charbonneau et *al.*, 2010 ; Brian et *al.*, 2014**).(Fig.9)

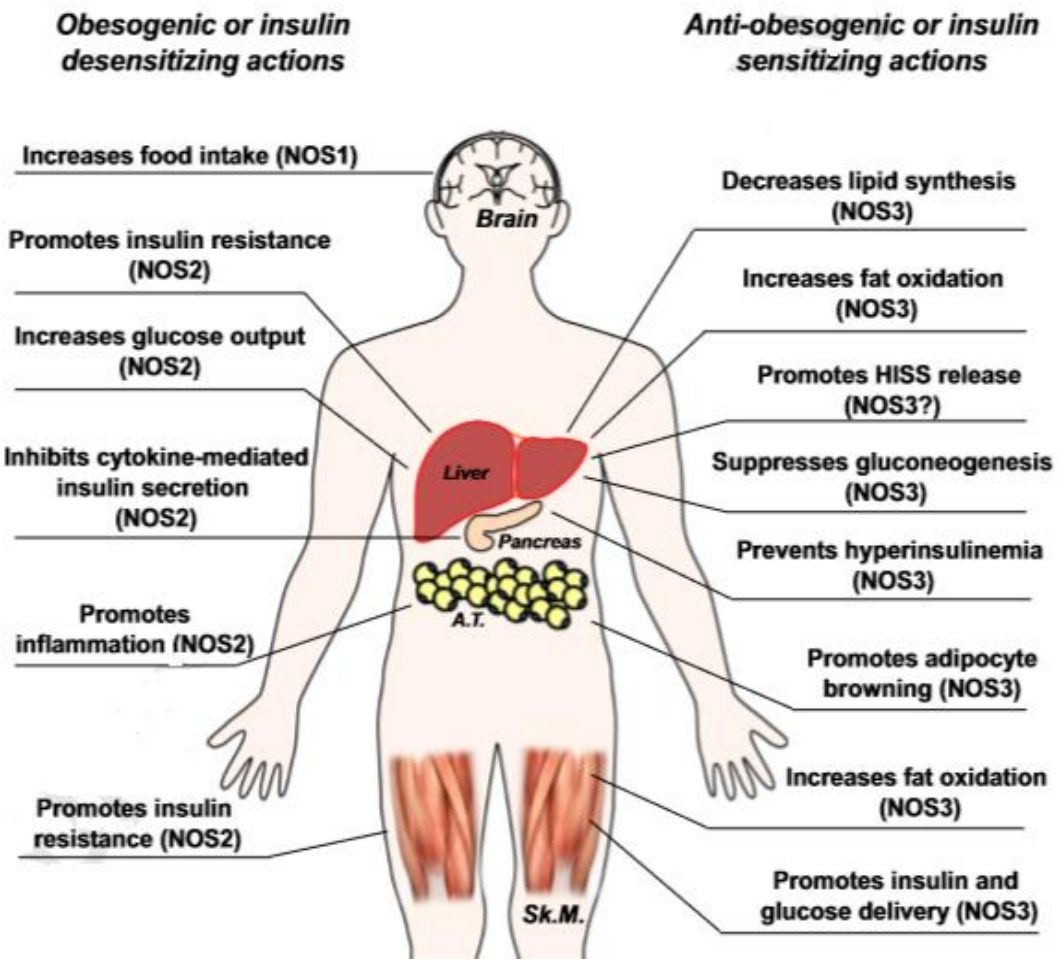


Figure 9 : Les effets systémiques du NO sur l'obésité et le métabolisme (Brian et *al*., 2014).

ALLIUM CEPA L

1. Généralités

L'oignon est un légume fréquemment utilisés dans toutes les cuisines du monde, notamment en méditerranée. On lui reconnaît plusieurs propriétés nutritives bénéfiques pour la santé mais aussi dans la médecine traditionnelle (**Gutierrez et *al.*, 2014**).

Allium cepa L. est une plante médicinale de la famille des liliacées (systématique : Tableau A3), connue pour ses vertus anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Par les importantes teneurs phénoliques qu'elles comporte, elle auraient des effets protecteurs contre différentes pathologies dégénératives telles que : les MCV et neurologiques, les cancer et autres dysfonction de l'organisme associées au stress oxydatif **(Rez-Gregorio et *al*., 2010**). Elle protégerait également contre l'obésité, le DT2 et l'HTA **(Egert et *al*., 2009 ; Jung et *al*., 2011 ; Lee et *al*., 2016**).

L'oignon est connu pour sa richesse en phyto-molécules biologiquement actives et représente la source alimentaire la plus riche en flavonoïdes. Au moins 25 flavonoïdes différentes ont été décrites (Gutierrez et al 2014) et réparties en deux principaux groupes : Les anthocyanines (cyanidine et glycosides de la peonidine) et les Flavonols (quercétine, isorhamnetin, kaempferol et leur glycosides) (**rez-Gregorio et al 2010**). *Allium cepa L* est classé numéro « un » par sa richesse en quercétine parmi 28 légumes et fruits différents (**Jung et *al*. 2011**). Étonnement, la principale proportion de quercétine n'est pas présente dans le bulbe comestible d'ognon, mais plutôt dans sa pelée **(Lee et *al.*, 2014).**

2. Propriété modulatrices de l'extrait de pelle d'ognon (OPE)

Des études récentes rapportent que la supplémentation en extrait de pelle d'oignon (OPE) riche en quercitrine augmente la production d'adiponectine *in-vivo* et *in-vitro* dans les modèles des animaux obèses **(Kim et *al*., 2012)**. Mais augmenterait aussi les niveaux d'expression d'adiponectine par les adipocytes 3T3-L1 traités au TNF-α, chez les rats Zucker obèses **(Yen et *al*., 2011)**. En outre, Elle réduirait la leptine au niveau plasmatique et adipocytaire chez les souris nourries au régime occidental **(Kobori et *al.*, 2016).**

Par ailleurs, chez l'humaine, la quercétine modulerait négativement l'expression génique de TNF-a et sa production, via l'inhibition des voies de signalisation impliquant NF-κβ1 et ικβ dans les PBMC humaines **(Nair et *al.*, 2006).**

Cette diminution de l'exprission de TNF-α concerne aussi les adipocytes et les hépatocytes des rates **(Kobori et *al.*, 2016 ; Jung et *al*., 2011)**

Le rôle protecteur contre la dysfonction endothéliale humaine est également évoqué ; la quercétine protégerait contre la peroxydation lipidique induites par H2O2 et réduirait également les niveau d'expression des molécules d'adhésion (VCAM-1 et E-sélectine), dans des cellules endothéliales, ainsi qu'une modulation de l'expression et de la production *in vivo* de la CRP humaine et SAA, fibrinogène chez la souris in vivo.de plus la quercétine a également réduit l'expression génique de facteurs d'inflammation vasculaire locale, y compris IL-1R, IKK et STAT3**. (Kleemann et *al.*, 2011)**

En effet, la supplémentation en OPE exercerait des effets antioxydants par l'activation de l'enzyme superoxide dismutase (SOD) et la diminution de la production de espèces réactives de l'oxygène (ROS) chez des femmes **(Kim et *al.*, 2015)** .

Un effet antiplaquettaire a également été rapporté en faveur de OPE par une régulation positive des niveaux de cyclic adenosine monophosphate (AMPc), et négative des thromboxane A2 (TXA2); en réduisant la concentration intracellulaire Ca2 +, ainsi il réduit l'activités de cyclooxygenase-1 (COX1) et TXA2 synthase TXAS **(Ro et *al.*, 2015).**

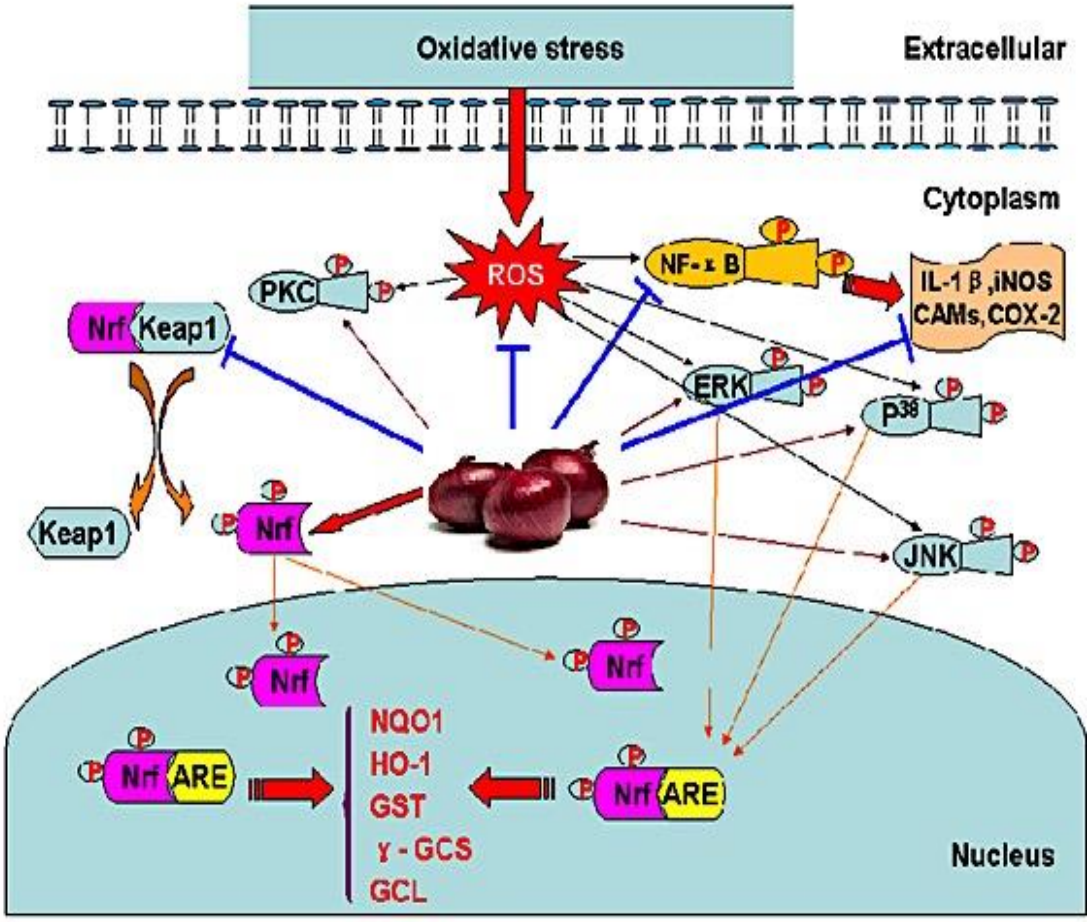


Figure 10 : L'effet anti-inflammatoire et antioxydant de l'oignon rouge **(Xiuzhen Han et al., 2007)**

On a signalé que l'oignon posséde une activité antioxydante et anti-inflammtoire puissante par des mécanismes endogènes et exogènes tel que la modulation de vois NF-κB, la diminution de l'activité de COX1 et par la dimunition de production des ROS **(Xiuzhen Han et *al.*, 2007).**Fig. 10

MATERIEL ET MÉTHODES

I. Matériel

Le présent travail a été réalisé au sein du laboratoire de recherche du département des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'Université des Sciences « Dr Yahia Fares », Médéa ; en collaboration avec le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier « Mohamed Boudiaf » et plusieurs secteurs sanitaires de la wilaya de Médéa, à savoir la Maison du Diabète, la polyclinique du pôle urbain, les dispensaires « Bouziane et Thuniyat Alhjar » ainsi que la clinique mobile (changing diabetes). L'ensemble des données a été recueilli de ces services et auprès des médecins traitants.

Les prélèvements et les analyse sanguines sont effectués au laboratoire « pôle Urbain » pour les paramètres biochimique et au laboratoire privés « RARBI Mohamed » pour le dosage de CRP.

I.1. Population d'étude

L'étude que nous avons entrepris est de type Patients/Témoins et a concerné une cohorte de 107 sujets de la population de la wilaya de Médéa non apparentés et appariés selon l'âge, le sexe, l'IMC, le poids et le prématre abdominale. Leur recrutement et prélèvement sanguins a débuté au mois de Janvier et pris fin en Septembre 2017. Cette population est subdivisée en deux groupes :

I.1.1. Patients SM

Les patients qui ont participé à ce travail ont reçu une information claire et loyale des objectifs et contraintes de notre étude. Leur adhésion était volontaire et un consentement écrit (annexe A4) a été récupéré avec la fiche de renseignement avant de procéder à quel conque prélèvement, et ce, pour assurer le respect de l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique.

Cette étude est portée sur 74 patients SM dont 39 femmes et 35 hommes, diagnostiqués selon les critères de la Fédération internationale de Diabète (FID 2005), et choisit selon des critères d'inclusion et d'exclusion :

- **Critères d'inclusion**

Nos malades présentaient les composantes du SM selon les recommandations de la FID (2005) et d'âge compris entre 30 et 75 ans.

- **Critères d'exclusions**

Tout sujet diagnostiqué avec un DT1, un AVC, une insuffisance cardiaque congestive, un cancer ou thérapies associées, une cirrhose, ou hépatite, une affection inflammatoire aigue

ou chronique telle qu'une polyarthrite rhumatoïde, un lupus systémique, ou MICI, une pneumopathies, une néphropathies et les femmes enceintes n'ont pas été associées à cette étude.

I.1.2. Témoins sains

Elle est constituée de 33 sujets volontaires présumés sains, dont 17 femmes et 16 hommes

- **Critères d'inclusion**

Les sujets contrôles doivent être d'âge similaire à la population malade, ne doivent présenter aucun maladie inflammatoire (aigue ou chronique) ou autre et ne doivent suivre aucun traitement.

- **Critères d'exclusions**

Tous sujets refusant le prélèvement (stressés), ayant une angine ou autre affection, considéré comme fumeur, et femmes enceintes ont été exclus de cette cohorte.

I.2. Collecte de sang

Les échantillons sanguins ont été obtenus à partir de sujets sains et patients volontaires, qui ont été soumis à un questionnaire retraçant les informations personnelles et les données utiles à notre étude. Celui-ci était accompagné d'un formulaire de consentement éclairé signé par toutes les personnes participant à cette étude.

II. Méthodes

II.1. Fiche de renseignement

La fiche de renseignement et un questionnaire nous ont aimablement été remis par notre encadreur de Master. Nous les avons complété après avoir interrogé nos malades et consulté leurs dossiers. La fiche de renseignement est en annexe (Tableau A 4)

II.2. Évaluation des paramètres anthropométriques et clinique :

Différents paramètres ont été mesurés : le poids, la taille, le périmètre abdominal, et la pression artérielle.

- **Le poids** des patients a été déterminé par balance électronique calibrée, la taille a été mesurée au 0,1 cm près par un stadiomètre mural. La taille et poids permettent le calcul de l'indice de masse corporelle **(IMC) = poids / taille^2 (kg/m^2).** Il permet d'apprécier le surpoids et le degré de l'obésité.

- **Le périmètre abdominal (PA)** a été mesurés à l'aide d'un mètre-ruban à mi-chemin entre les dernières côtes et l'ombilic avec une précision de 0,5 cm, le sujet étant en position debout, en expiration douce.
- **La pression artérielle** a été mesurée au repos et en position assise au bras gauche à l'aide d'un sphygmomanomètre (tensiomètre à mercure). Laissant reposer le malade pendant 5 min, une deuxième mesure est effectuée et le résultat final donné est la moyen de deux mesures répétées.

II.3. préparation du plasma

Les prélèvements sanguins, par ponction de la veine du pli du coude, sont effectués le matin après 12h de jeûne. Le sang est recueilli dans les tubes suivants :

- Un tubes secs pour le dosage de la CRP, Un tube héparine (héparinate de lithium) pour le dosage de la glycémie, la cholestérolémie, la triglycérides, l'urémie, la créatininémie ainsi que le dosage du Nitrites résiduelles.
- Un tube à EDTA pour le dosage de HDL
- Un tube citraté pour le dosage du fibrinogène
- Tous les prélèvements ont été soigneusement étiquetés, portant: la date, le nom et le prénom du sujet ainsi que la numérotation d'enregistrement.

Les sérums et plasma sont récupérés après centrifugation à 3000 rpm pendant 10 min et utilisés pour des dosages immédiats aux laboratoires du « **Pôle Urbain et RARBI Mohamed »** ou conservés en aliquotes à -20°C pour une utilisation ultérieure.

II.4. Matériel de laboratoire

II.4.1. Verrerie

Avant chaque usage, la verrerie subit le traitement suivant :

- Lavage par un détergeant décontaminant pendant une nuit.
- Rinçage abondant à l'eau courante.
- Trempage dans de l'acide chlorhydrique à 10 % pendant quelques heures.
- Rinçage à l'eau courante puis à l'eau distillée.
- Séchage à l'étuve ventilée à 60°C.

II.4.2. Appareillage, produits et réactifs utilisés

Certains produits et réactifs ont été utilisés sous leur forme commerciale, d'autres ont été préparés au laboratoire et étalons avec un courbe étalon (Tableau A 5 et 6 ., Annexe).

II.5. Méthodes et techniques analytiques

- **Principe des dosages par spectrophotométrie**

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe de lumière. Cette densité est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de la substance à étudier.

II.5.1. Dosages biochimiques des paramètres du bilan énergétique

II.5.1.1. Glycémie

La glycémie est déterminée après réaction enzymatique. En présence de glucose-oxydase (GOD), le glucose est oxydé par l'oxygène en acide gluconique. L'eau oxygénée formée réagit, dans une réaction catalysée par la peroxydase (POD), avec l'amino-4 phénazone et le phénol pour former un dérivé rouge. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en glucose et elle est mesurée par photométrie (Trinder, 1969). Les principales réactions sont :

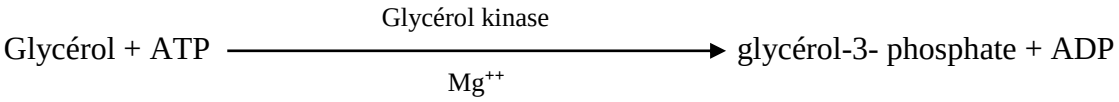
$$\text{Glucose} + O_2 \xrightarrow{\text{Glucose Oxydase}} \text{acide gluconique} + H_2O_2$$

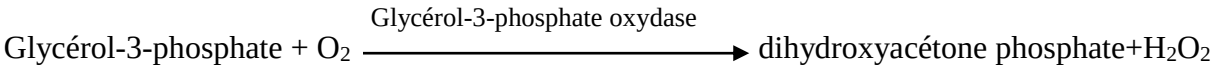
$$2\,H_2O_2 + \text{amino-4 phénazone} + \text{phénol} \xrightarrow{\text{Péroxydase}} \text{(mono-imino-p-benzoquinone)-4 phénazone} + 4\,H_2O$$

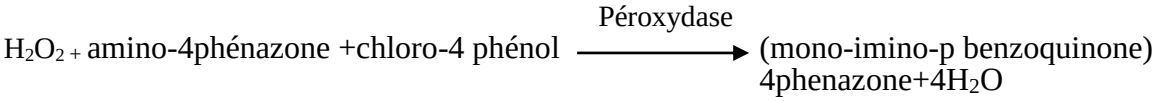
II.5.1.2. Triglycéridémie

La méthode de dosage décrite ci-après repose sur les travaux de Bucolo (1973) et Wahlefed (1974). Elle fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol et acides gras, à une lipoprotéine-lipase de micro-organismes. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée en présence de péroxydase. L'eau oxygénée formée réagit dans une réaction selon Trinder (1969) avec l'amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé rouge. Les principales réactions biochimiques sont les suivantes :

$$\text{Triglycérides} + 3\,H_2O \xrightarrow{\text{Lipoprotéine-lipase}} \text{glycérol} + 3 \text{ acide gras}$$



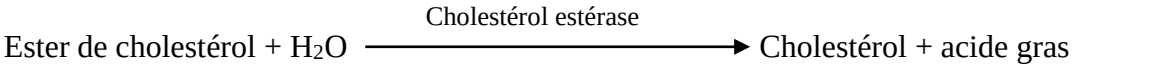


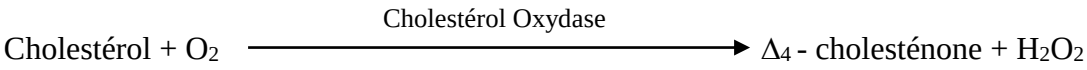


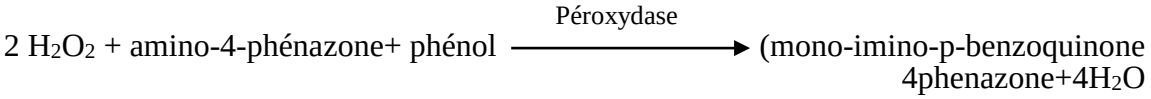
II.5.1.3. Cholestérolémie

Les concentrations plasmatiques en cholestérol total sont déterminées par voie enzymatique (Allain et *al.* 1974).

Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters de cholestérol sont scindés en cholestérol et acides gras. Puis dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ_4-Cholesténone avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit avec l'amino-4 phénazone et le phénol pour former un dérivé rouge. L'intensité de la coloration développée mesurée par photométrie est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Les principales réactions sont :







II.5.1.4. HDL-C

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol (HDL-C) est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total.

II.5.1.5. Calcul du LDL-C plasmatique

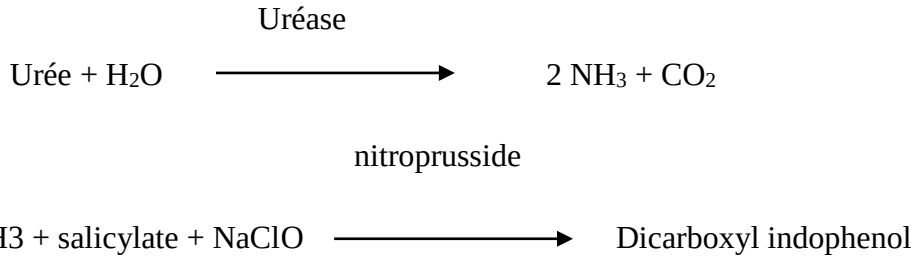
La formule de Friedewald permet de calculer le taux de LDL-C à partir du cholestérol total, du HDL-C et des TG. Elle n'est applicable que si la Triglycéridémie est inférieure à 4g/l.

LDL-C = Total-C - HDL-C-TG/5 (g/L)
LDL-C = Total-C – HDL-C-TG/2 (mmol/L)

II.5.2. Dosages des paramètres du bilan rénal

II.5.2.1. Urémie

L'urémie est déterminée par méthode de Berthelot modifiée (1859.). L'uréase hydrolyse l'urée en produisant l'ammonium (NH_3) et le CO_2. Les ions ammonium réagissent en milieu alcalin avec salicylate et d'hypochlorite (NaClO) en présence d'un catalyseur nitroprussiate pour former un composé de couleur verte,l'indophénol (Dicarboxylindophenol). La lecture se fait à 580 nm. L'intensité de l'absorbance est proportionnelle à la concentration en urée. Le dosage suit une cinétique selon la réaction suivante



II.5.2.2. Créatinine

La créatinine sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à longueur d'onde de 530 nm.

II.5.3. Dosages des paramètres inflammatoires

II.5.3.1. CRP

Le dosage de la CRP est réalisé par la technique CRP-LATEX ; celle-ci est basée sur l'agglutination qui permet de détecter la qualité et la semi-quantité de la CRP dans le sérum humain. Les particules de LATEX recouvertes d'anticorps anti-CRP humain sont agglutinées par la molécule de CRP présentes dans l'échantillon.

II.5.3.2. Fibrinogène :

Le principe de dosage est basé sur les travaux de Von Clauss et *al.* (1957), validés par Destaing F. et *al.* (1960). En présence d'un excès de thrombine, Le temps de coagulation d'un plasma préalablement dilué est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène.

II.5.3.3. Nitrites résiduels (NO2-) par la méthode de Griess modifiée

- **Principe**

La méthode de Griess modifiée permet le dosage indirect du NO par la quantification des nitrites résiduels (NO2-), métabolite physiologiquement stable du NO. Les nitrites sont quantifiés par un dosage colorimétrique à λ = 543ηm après addition du réactif du Griess.
Il s'agit d'une réaction de diazotation en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique (Griess B), qui est ensuite couplé à une amine : N-Naphtyléthylène diamine (Griess A) pour donner un colorant azoïque qui absorbe à 543 ηm.

- **Mode opératoire :**

100 µL de l'échantillon à doser sont mélangés à 50 µL de Griess B (Acide sulfanilique), puis 50 µL de Griess A (N-(1-Naphthyl) Éthylénediamine Dihydrochloride) sont ajoutés. Ensuite le volume est complété à 1ml par 800ul d'eau distillée. Le contenu est homogénéisé au vortex, incubé à une température ambiante et à l'obscurité pendant 15 min, puis le contenu de chaque tube est transvasé dans une cuve à spectromètre, la lecture des DO s'effectue à une longueur d'onde de 543 nm contre blanc. La concentration des nitrites résiduels est déterminée par l'extrapolation de la valeur des DO obtenues sur le courbe étalon (DO = f (NaNO2) établit à partir d'une gamme de NaNO2. (Annexe **Fig A3**)

- **Courbe étalon**

Un courbe étalon s'étalant de 0 à 80 µM est réalisée antérieurement à partir d'une solution mère de NaNO2. Réparties sur 8 tubes dans lesquels sont ajoutés 25 µL de Griess B puis 25 µL de Griess A et 400 µL d'eau distillée. La solution obtenue est alors incubée pendant 15 minutes à l'abri de la lumière puis centrifugée à 3000 rpm pendant 5 min avant la lecture par spectrophotomètre à λ = 543ηm.

II.6. Analyse statistique

Nos résultats numériques ont été enregistrés, sélectionnés et groupés sur une base de données Excel (Microsoft Office 2010). Le traitement des données recueilles a été réalisé à l'aide du logiciel Grap Pad Prism (7.03). La comparaison des moyennes a été réalisée chez certains groupes d'étude par le test paramétriques (*Student*.) et par le test non paramétrique (Mann-Whitney) chez d'autres en fonction de la nature des données et de leurs distributions.

L'analyse des corrélations entre les variables a été réalisée par le test de Pearson. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type. Le test est considéré comme significatif lorsque $P<0.05$.

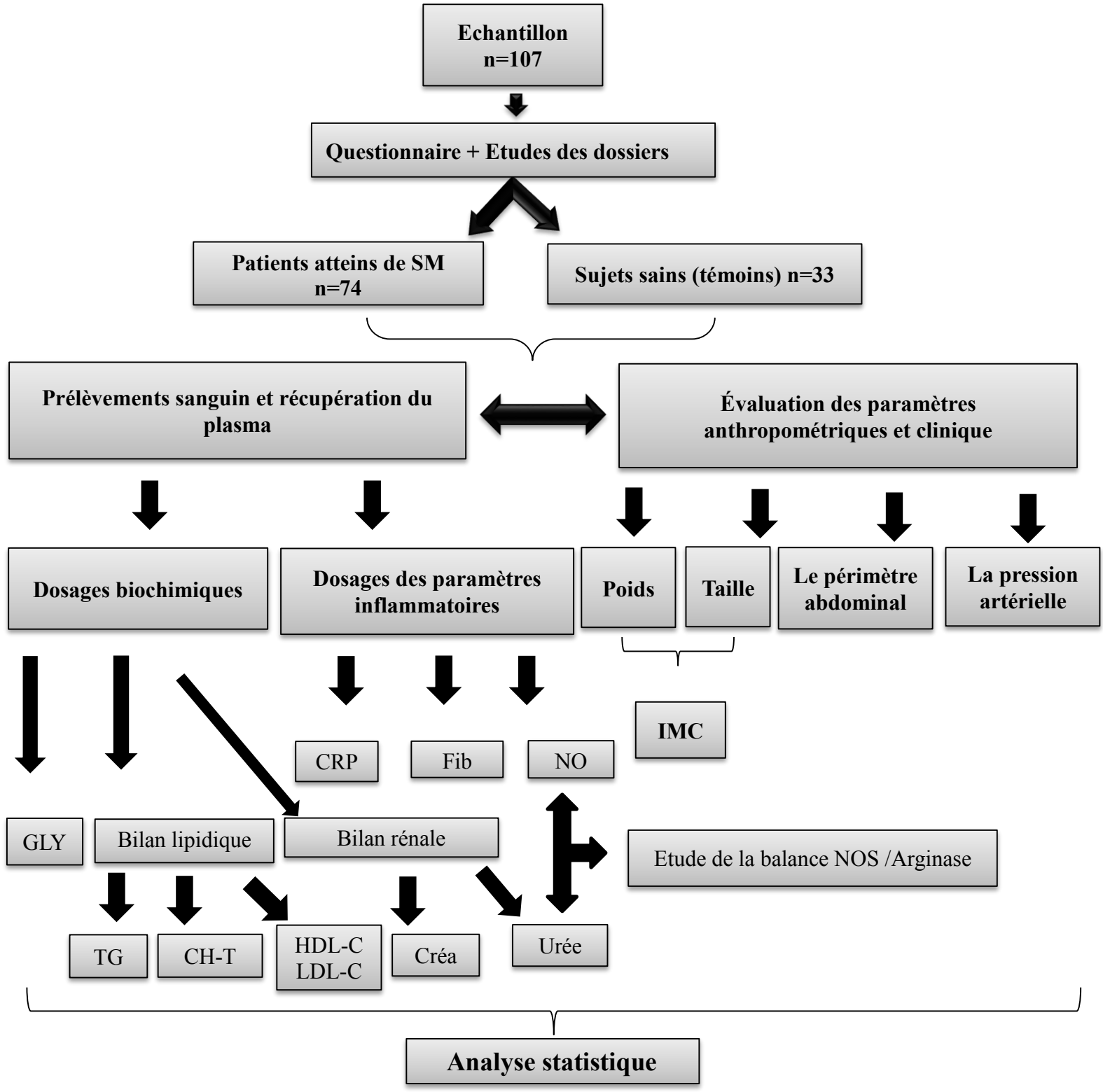


Figure 11 : schéma générale de la démarche expérimentale

IMC : L'indice de masse corporelle **.TG :** Les triglycérides**. CH T :** Cholestérol total**. HDL C :** Lipoprotéine de haute densité Cholestérol. **. GLY : glycémie. LDL C :** Lipoprotéine de low densité Cholestérol. **Créa :**créatinine**. CRP :** La protéine C réactive**. Fib :** fibrinogène. **NO 2- :** Dioxyde d'azote

Comme déjà signalé l'oignon (*Allium cepa L.)* est considéré comme l'un des légumes les plus riche en antioxydants et notamment la quercétine. La quercétine c'est un puissant antioxydant que se trouve essentiellement dans la couche externe de l'oignon.

De ce fait, il semblerait donc que la couche externe de l'oignon rouge trouve, elle aussi, sa place dans les propriétés anti-inflammatoires et anti oxydantes attribués à l'oignon et ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses et moins couteuses.
Il est bien admis que l'inflammation et le stresse oxydative sont les éléments clés de la genèse et la progression du syndrome métabolique.

De ce fait, cette phyto-molécule susceptible de moduler négativement le processus inflammatoire et le stresse oxydatifs serait une alternative thérapeutique non négligeable dans la prévention et la prise en charge et idéalement la guérison des complications métaboliques.

Toutes ces connaissances nous ont motivé à suivre une démarche expérimentale en procédant à l'extraction (OPE) de Allium cepa L.

II.7. Extraction et analyse de l'activité anti-oxydante de l'extrait (OPE)

II.7.1. Préparation de l'extrait (OPE) à partir de l'écorce d'ognon *Allium cepa L*

Les oignons sont obtenus sur un marché local à Médéa. Les écorces d'oignon *Allium cepa L*, sont bien lavées à l'eau courante et séchées dans une étuve ventilée à 20°C, et à l'ombre pendant 5 à 10 jours, ensuite broyées à l'aide d'un moulin électriques (CLATRONIC). L'extraction OPE est effectuée selon la méthode décrite par RO et *al.* (2015). Le broyat (10 g) est additionné à 100 ml d'éthanol/eau distillée (73/27 : v/v), le mélange est mis à une température de 40 °C au bain marie, pendant 3 heures, puis mélangé par vortex pendant 10 min, ensuit centrifugé à 1800 rpm pendant 10 min. Le surnageant est collecté et le précipité est mélangé à 10 ml d'eau distillée à l'aide d'un vortex pendant 10 min, puis centrifugé à 1800 rpm pendant 10 min. Cette opération est refaite 5 fois**.** Le surnageant collecté à la dernière étape est évaporées à sec dans un Rotavapor à 40°C. L'extrait final est conservé dans un flacon stérile à 7˚C**.**

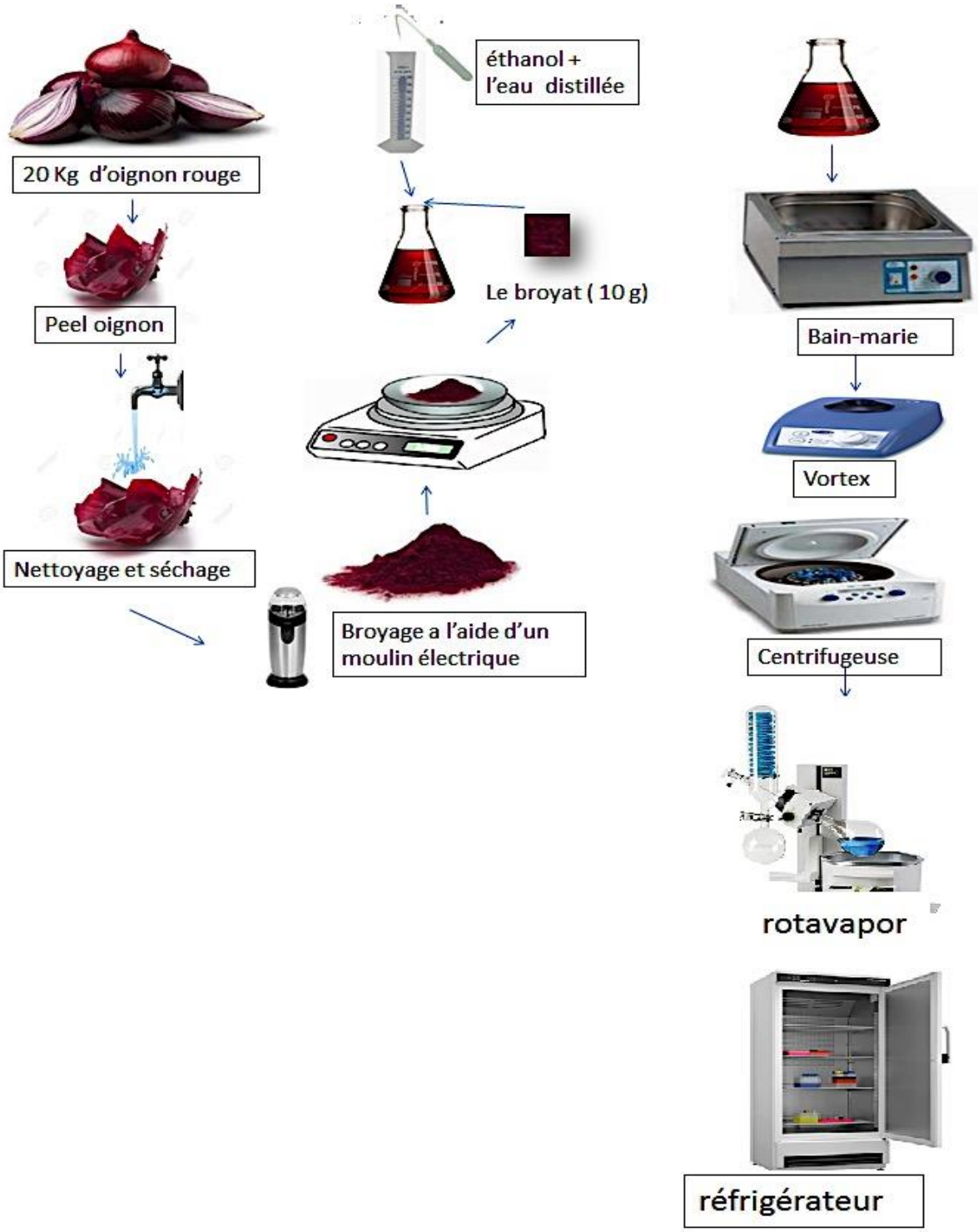


Figure 12: Protocole de préparation d'extrait peel d'oignon. (Originale)

II.7.2. Test de l'activité anti-radicalaire par DPPH

Le compose chimique 2,2'-diphenyle-1-picryl hydrazyl, fut l'un des premiers radicaux libres utilise pour étudier la relation structure-activité antioxydant des composes phénoliques. (Brand-Williams et al., 2012).

L'activité anti-radicalaire de OPE est évaluée, *in vitro*, par le test de DPPH selon Shin et *al.*, (2010). Cette méthode permet de suivre spectrophotométriquement la cinétique de décoloration du radical DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl), en présence des piégeurs de radicaux libres, le DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) de couleur violette se réduit en 2.2 Diphenyl 1 picryl hydrazine de couleur jaune à 517 ηm. Fig12 .

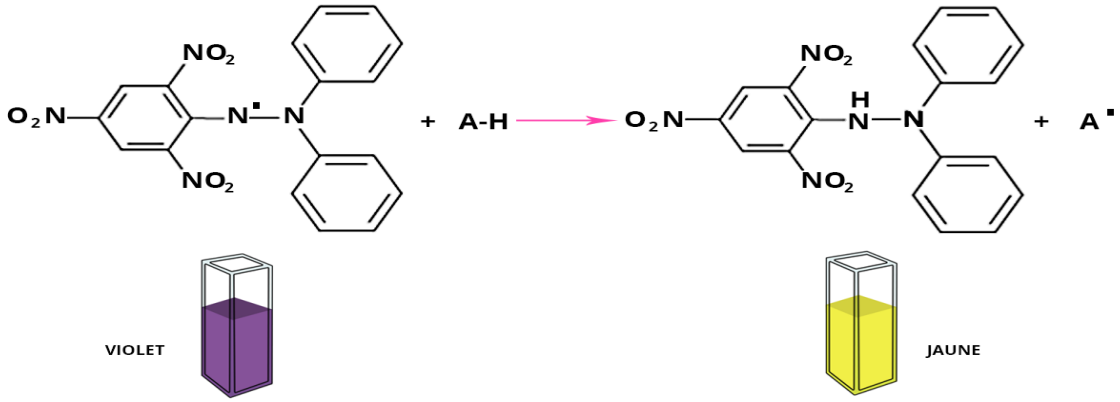


Figure 13 : Réaction de test DPPH (2.2 Diphenyl 1 picryl hydrazyl).

Pour cela, 3ml de chacune des différentes concentrations des extraits (5, 10, 20, 30, 40 et 50 ng/ml) ont été incubés avec 1 ml d'une solution éthanolique de DPPH à 0,1 mM. Après une période d'incubation de 30 min, les absorbances à 517 nm sont enregistrées.

Les résultats obtenus pour chaque extrait testé sont exprimés par rapport à ceux obtenus pour la vitamine C pris comme antioxydant de référence.
Le pourcentage d'inhibition (% I) du radical DPPH par les extraits a été calculé comme suit :

% I = [(AC – AE) / AC] × 100

AC : absorbance en absence de l'inhibiteur (contrôle négatif)

AE : absorbance en présence de l'inhibiteur (échantillon)

La concentration inhibitrice de 50 % du DPPH (IC50) de chaque extrait a été par la suite calculée et comparée avec celle de vitamine C.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Notre étude concerne une population algérienne souffrant de syndrome métabolique, dont les critères sont choisis selon FID (2005). La composante principale de cette définition étant l'obésité, celle–ci est représentée par le périmètre abdominal, le poids et l'IMC. Ces données sont regroupées sous le nom des paramètres anthropométriques et rentrent dans le cadre de la description de notre population d'étude qui constitue le premier volet de nos résultats.

Avant de passer à la seconde partie, nous avons jugé utile de connaitre la proportion des composantes du SM selon la FID, et le sex-ratio de notre cohorte et en fin l'effet de l'âge sur la progression du SM.

La seconde partie vise à définir le statut biochimique et clinique des patients par l'évaluation des paramètres du bilan énergétiques à savoir la glycémie, la cholestérolémie, la triglycéridémie, le taux du HDL et LDL cholestérol, l'urémie et la créatininémie.

Et pour finir notre étude, nous nous sommes intéressés au statut inflammatoire des patients et ce, par l'analyse de quelques marqueurs d'inflammation, comme la protéine de la phase aigüe de l'inflammation (CRP), le fibrinogène, ainsi que l'évaluation des taux plasmatiques des Nitrites résiduels (NO2-) par rapports aux témoins sains.

Première partie : Description de notre population d'étude

1. Répartition selon le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe, a montré une prédominance du sexe féminin (53,7%) par rapport au sexe masculin (47 ,29%) soit une sex-ratio M/F de 0,89..Fig 14

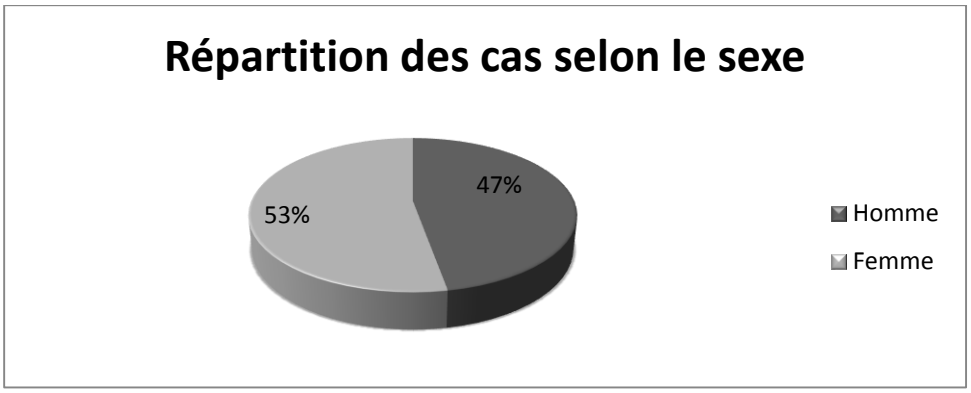


Figure 14 : Répartition selon le sexe.

Il a été rapporté par **Houti et al(2014)** sur une cohorte de 787sujets le SM est prédominant chez les femmes avec 25,9 % contre13, 7% chez les hommes ; des résultats similaires sont rapportés par **Bachir Cherifa et *al* (2015**) au le SM touche 28,4 %des femmes versus 15,1% des hommes. Ainsi **Hadj Merabet1et *al* (2016),** observe que l'incidence de SM a été 1,7 fois plus fréquente chez les femmes. Donc en Algérie le SM touchent majoritairement les femmes (**Tableau A8**)

Tandis que chez les témoins ; on a enregistré 53,12% du sexe féminin Vs 46,88% de sexe masculin et concernant la sex-ratio était de 0,88. (**Tableau A8**).

2. Répartition des patients selon l'âge :

La distribution de la population d'étude en fonction de tranches d'âge montre que :

Dans le groupe malade les tranche d'âge qui varie entre 45 - 59 ans et de 60-74 ans sont les plus touche par le syndrome métabolique soit (43 ,24%) et (40,54%) respectivement. Ainsi que la prévalence de SM été augmenté avec l'âge. Ces résulta sont comparable à ceux de **Azizi et *al*. (2010**), qui trouve que la prévalence du SM augmente avec l'âge, passant de 10% chez les individus de 20 à 29 ans à 60% dans le groupe d'âge de 60 à 69 ans (**Fig.15** et **Tableau A9**).

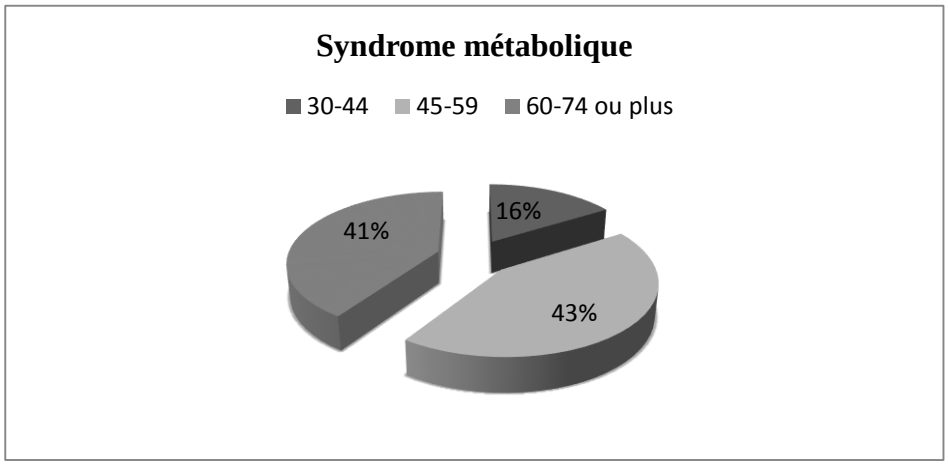
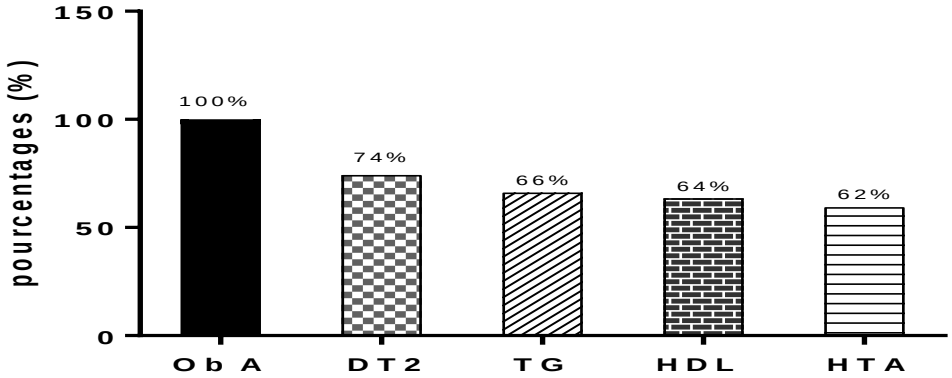


Figure 15 : La distribution de la population selon les tranches d'âge.

2. Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID (2005)

Sur l'ensemble de la population malade étudiée, la composantela plus rencontrée est l'obésité abdominale et représente 100% de l'effectif ; vient ensuite le DT2 avec 74,32%, le reste des paramètres sont à des proportions relativement similaires avec 64.86% des TG élevés, 64,68% d'HDL-C faible et un taux de 62,16% de la pression artérielle élevée.



(**Tableau A10**, Fig. 16).

ObA: Obésité abdominale. DT2: diabètes de types 2 ou hyperglycémie. TG : hypertriglycéridémie. HDL : faible taux de HDL. HTA : pression artérielle élevé ou hypertension.

Figure 16 : Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID (2005).

4. Étude des paramètres anthropométrique

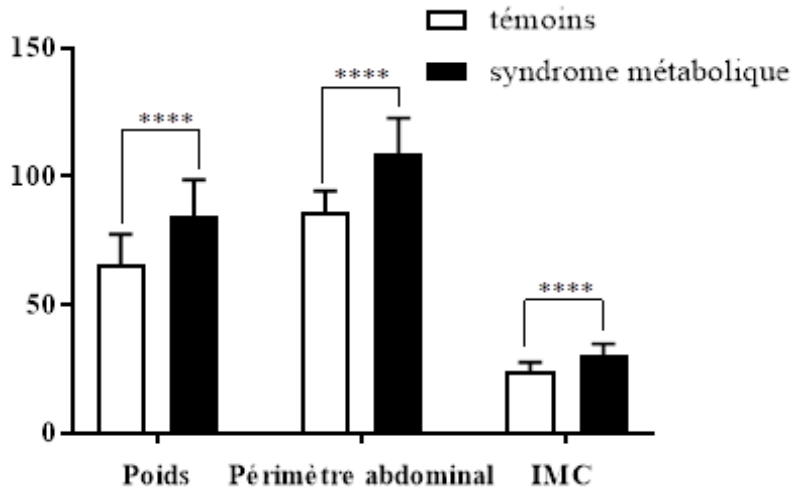
Le statut pondéral des sujets a été évalué par la prise des mesures anthropométriques suivantes : poids (Kg), la taille (m), le périmètre abdominal (cm) et le calcul de l'Indice de masse corporelle (Kg/m²). Le tableau I présente ces mesures sous forme de moyenne ± erreur standard à la moyenne.

Tableau I : Les caractéristiques anthropométriques de la population.

	Patients SM	**Témoins**	**P value**
Poids (kg)	84,76 ± 1,62, (n=74)	65,74 ± 2,12, (n=31)	<0,0001
Le périmètre abdominal (cm)	109,2 ± 1,59, (n=74)	85,94 ± 1,53, (n=31)	<0,0001
IMC (kg/m²)	30,5 ± 0,50, (n=74)	24,2 ± 0,64, (n=31)	<0,0001

IMC : L'indice de masse corporelle

La comparaison des moyennes des deux populations : SM et Témoins sains a montré des différences hautement significatives de tous les paramètres anthropométriques : poids (84,76 ± 1,62vs 65,74 ± 2,12), Périmètre abdominal (109,2 ± 1,59 vs 85,94 ± 1,53) et IMC (30,5 ± 0,50 vs 24,2 ± 0,64) p=<0,0001 (Fig. 17)



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001 **IMC** : L'indice de masse corporelle.

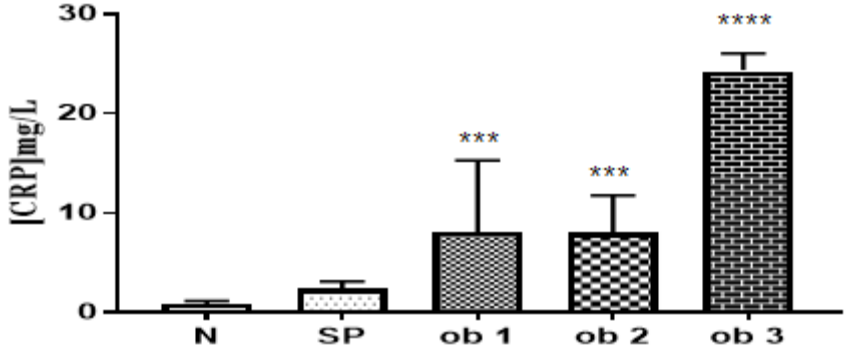
Figure 17: Evaluation des paramètres anthropométrique (test de Mann-Whitney) : représentation des paramètres anthropométrique entre les témoins et les patients.

Dans le groupe SM la proportion des obèses étaient le plus fréquents avec 50.01%, suivi par les sujets en surpoids avec 36.48% et les sujets normaux avec une fréquence de 13.51%,

ainsi l'obésité est plus observée chez les femmes (28.39 % vs 21.62 %) que chez les hommes, néanmoins cette différence ne semble pas être statistiquement significative. **(Tableau A11)**

Alors que dans le groupe témoin la fréquence des sujets normaux était majoritaire 65.62 %, suivi par les sujets en surpoids avec 28.12% et les obeses 6.25%. **(Tableau A11)**

Ces dernières années, plusieurs études indiquent que, l'obésité joue un rôle crucial et central pour les développements et l'installation des autres composantes du SM. L'accumulation excessive de la masse grasse, particulièrement abdominale, entraine une inflammation systémique de faible niveau. (**Monteiro et Azevedo, 2010).** En effet, le tissu adipeux secrète des médiateurs pro-inflammatoire, telles que : la CRP, IL-6 et le TNF-a et le NO, qui sont impliquées dans le processus d'inflammation. **(Coelho et *al*.,2012)** La CRP ultrasensible (CRP-us), est un marqueur prédictif des troubles métabolique, utilisé comme bio-marqueur très intéressent de l'inflammation. **(Pan et *al*., 2017)** Plusieurs études ont démontré qu'il existe une relation étroite entre la perturbation des troubles métabolismes et l'augmentation de CRP-us sérique (**Anton et *al*.,2013)**. Ceci nous a conduits d'évaluer la concentration sérique du CRP-us en fonction de L'IMC, dans différentes catégories (les patients avec poids N (normale), surpoids, les obeses classe I, classe II et classe III). Les résultats obtenus démontrent que les sujets obeses présentent un taux plasmatique de CRP-us, significativement plus élevé en comparaison avec les sujets de poids normal p=<0,0001 (Fig. 18)



N : Poids normal avec IMC ≤ 24.9 kg/m^2; **SP :**surpoids avec IMC varie entre 25.0–29.9 kg/m^2;**Ob :**obésite classe I avec IMC compris entre 30.0–34.9 kg/m^2; class II IMC varie entre 35.0–39.9 kg/m^2 et class III IMC> 40.0 kg/m$^{2.}$

Figure18 : la concentration plasmatique de CRP selon les classes de l'IMC (Kg/m^2).

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de **Choi et *al* (2013),** a montré qu'il existe une corrélation positivé entre IMC et la concentration sérique de CRP. Ils sont également montrés que les patients obeses, présentent un taux plasmatique de CRP-us, quatre fois plus élevé en comparaison avec les sujets normaux.

L'élévation de CRP-us est liées à l'augmentation plasmatique des cytokines pro-inflammatoire comme : IL-6 et TNF-α, libéré par le tissu adipeux, qui peuvent stimule la Production de CRP par le foie. En fait, plusieurs études ont démontré que, l'augmentation de CRP-us sérique associer avec diminution sérique d'adiponectine.(**Bennett et *al*.,2014)**

L'adiponectine réduit la synthèse et sécrétion de CRP par le foie, via la régulation négative de la voie de signalisation NF-κB. .(**Bennett et *al*.,2014**)

Chez les obèses, l'excès lipidique, altère des nombreuses fonctions dont le transport et L'utilisation du Glucose. L'augmentation de la concentration d'AGL circulant et surtout leur produit d'estérification (DAG) active les cascades pro-inflammatoires la Serine Kinase, ces cascades favorisent la sécrétion des cytokines comme : IL-6, TNF-a, entrent la production de CRP par le foie. (**Alessandris et *al*., 2010**).

Bien que l'IMC soit un bon outil pour le dépistage de l'obésité, cet indice ne donne aucune information sur la composition corporelle, ni sur la distribution du tissu adipeux, qui peuvent toutes les deux être très variables selon les individus.Il est maintenant admis qu'indépendamment de l'IMC, l'excès de tissu adipeux au niveau de la cavité abdominale (obésité de type androïde) est beaucoup plus néfaste pour la santé qu'au niveau des cuisses et des hanches (obésité de type gynoïde). L'obésité androïde serait la forme la plus néfaste pour la prévalence du syndrome métabolique. **(Samsellet *al*.,2014 ; Aucouturier et *al*., 2010).**

La mesure de périmètre abdominal permet d'identifier un excès de graisse au niveau du ventre Lorsque le périmètre abdominal est supérieur à 84cm chez la femme (en dehors de la grossesse) ou 94 cm chez l'homme, on considère qu'il y a une obésité abdominale. (Kang **et *al*.,2011)**

Récemment, l'étude transversale International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) a démontré aussi l'importance de périmètre abdominal en tant que variable associée au risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. (**Balkau et *al*., 2007).**

Deuxième partie : le Statut Biochimique et Clinique des patients

Les paramètres biochimiques constituent des indicateurs fidèles de l'état nutritionnel et physiologique des patients, ils permettent un meilleur diagnostic des troubles métabolique. Les valeurs moyennes et les erreurs standards à la moyenne sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Les caractéristiques cliniques et biochimiques de la population.

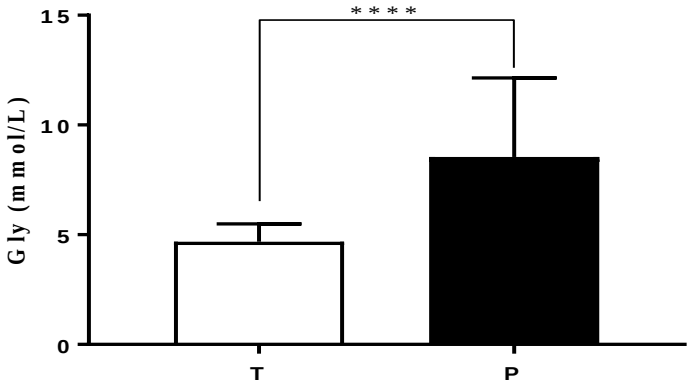
	Patients SM	**témoins**	**P value**
PAS (mmHg)	13,31 ± 0,2741 (n=74)	11,09 ± 0,2474, (n=32)	<0,0001
PAD (mmHg)	8,122 ± 0,1586, (n=74)	6,406 ± 0,2099, (n=32)	<0,0001
TG (mmol/L)	2,228 ± 0,158, (n=74)	1,088 ± 0,09377, (n=32)	<0,0001
CH T (mmol/L)	4,486 ± 0,1326, (n=74)	4,12 ± 0,1508, (n=32)	0,1068
HDL CH (mmol/L)	1,086 ± 0,0614, (n=62)	1,654 ± 0,1599, (n=13)	0,0006
LDL CH (mmol/L)	2,423 ± 0,1259, (n=62)	1,948 ± 0,3573, (n=13)	0,1402
Glycémie (mmol/L)	8,539 ± 0,4499, (n=64)	4,684 ± 0,1422, (n=32)	<0,0001
Urée (mmol/L)	1,621 ± 0,0849, (n=32)	1,331 ± 0,1002, (n=24)	0,0007
Créatinine (µmol/l)	88,02 ± 2,498, (n=33)	79,36 ± 3,77, (n=13)	0,0547

Chaque valeur représente la moyenne ± erreur standard à la moyenne, et l'effectif (n) au sein de la population étudiée. **PAS** : la pression artérielle systolique. **PAD** : la pression artérielle diastolique.**TG** : Les triglycérides**. CH T** : Cholestérol total. **HDL CH** : Lipoprotéine de haute densité Cholestérol**. LDL CH** : Lipoprotéine de basse densité Cholestérol.

1. Étude des variations de la Glycémie.

Le diabète sucré est une maladie dans laquelle l'homéostasie du métabolisme des glucides est altéré à cause de carence absolue ou relative dans la sécrétion de l'insuline et / ou de son action, ce qui entraîne une élévation du taux de la glycémie dans le sang. . (Olokoba et *al* ., 2012)

Chez notre population SM, les valeurs varient entre 0.6g/L(3.33mmol/L) et 3.56g/L (19.77mmol/L). Les moyennes de glycémie ont été significativement plus élevées chez malades comparées aux témoins (p <0.0001). (Fig.19)



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.**T : témoins. P : patients syndrome métabolique. Gly : glycémie.**

Figure 19 : Evaluation de la glycémie (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de la glycémie chez les témoins (n=35) et les patients SM (n=64).

La mesure de périmètre abdominal permet d'identifier l'excès de graisse au niveau du ventre Lorsque le périmètre abdominal est supérieur à 84cm chez la femme (en dehors de la grossesse) ou 94 cm chez l'homme, on considère qu'il y a une obésité abdominale.

L'excès de tissu adipeux, et plus particulièrement de tissu adipeux viscéral, est associé à l'insulino-résistance **(Olga et *al*., 2012).** Le tissus adipeux péri-viscérale possède une forte activité métabolique et libère en quantité importante des acides gras qui entrent en compétition avec le glucose dans le tissu musculaire pour y être brulés. Leur présence en excès freine donc la captation du glucose, qui nécessite une imprégnation insulinique plus marquées. En effet la diminution de l'action de l'insuline circulante sur le muscle est également liée à un appauvrissement de la vascularisation capillaire des muscles fréquemment observé dans l'obésité **(Lorraine et *al*., 2008)**.

Au niveau des cellules adipeuses, l'IR se traduit par l'augmentation de la lipolyse des AGL stocke dans ces cellules et par conséquence l'élévation des taux des AGL circulant.

L'insulino-résistance hépatique se traduit avant tout par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la néoglucogenèse. Il se traduit également par diminution de glycogénogenèse et la glycolyse et augmentation de glycogénolyse **(Kalupahana et *al*., 2012).**

L'élévation de la glycémie et de acides gras induit la production des ROS, ceux-ci jouent un rôle clé dans l'insulino-résistance et le dysfonctionnement des cellules β-pancréatique **(Marc Y. Donath 2014)**. Une perfusion d'AGL génère des grandes quantités Acyl-CoA

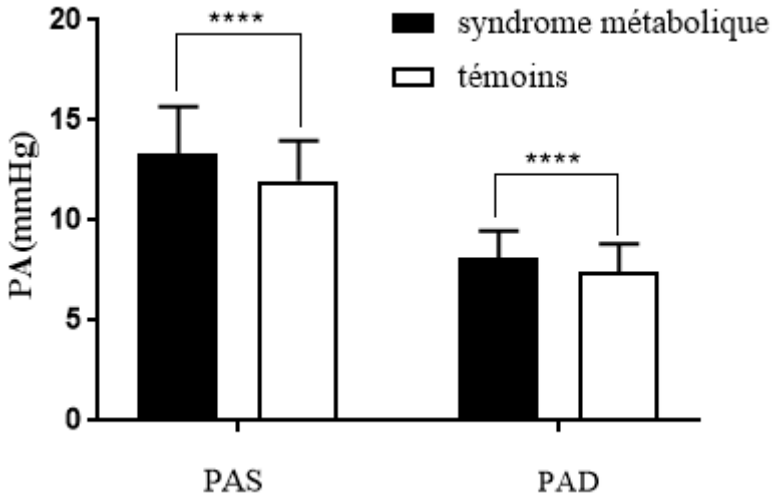
qui exercent divers effets néfaste sur les cellules bêta-pancréatique :l'activation de PKC, modulation de canaux ioniques, acylation de protéines, induction d'une apoptose induite par les céramides ou le monoxyde d'azote (NO) et liaison à des facteurs de transcription nucléaires **(Lafontan 2013).**

2.2. Hypertension artérielle

Elle est définie par une valeur de pression systolique (PAS) supérieur ou égale à 104 mmHg, et une pression artérielle diastolique (PAD)supérieur ou égale à 90 mmHg chez 'adulte.

Dans la population syndrome métabolique 62.16% des participants répondent aux critères de définition de l'hypertension artérielle ; avec un pourcentage plus important de femmes que les hommes (60,89 % vs 39,13 %) Nos résultats similaire avec l'étude de (Raposo L et *al*., 2017)

Les moyennes de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) était hautement significatives plus élevées chez les malades que chez les témoins (PAS : 13.31±0.2741 vs 11.09±0.2474) (PAD : 8.122±0.1586 vs 6.406±0.2099) p<0.0001.Tableau II fig.20



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001. **PAS** : la pression artérielle systolique. **PAD** : la pression artérielle diastolique.

Figure 20 : La comparaison de la pression artérielle entre les patients atteint de syndrome métabolique(74) et les témoins(32).

L'hypertension artérielle est un constituant important du syndrome métabolique. Cependant, les mécanismes sous-jacents pour le développement de l'hypertension dans le syndrome métabolique sont très compliqués. L'obésité viscérale, la résistance à l'insuline, le stress oxydatif, le dysfonctionnement endothélial, la libération massive des médiateurs inflammatoires ont été suggérés comme des facteurs possibles pour le développement d'une hypertension artérielle dans le syndrome métabolique (**Hidekatsu et *al.*, 2008).**

A titre d'exemple : le tissu adipeux chez les patients atteints de SM est une source majeure d'angiotensinogène, qui est ensuite convertie en angiotensine II. L'angiotensine II favorise non seulement la rétention de sel par les reins, mais aussi il peut agir sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les monocytes et induit la production de des médiateurs pro-inflammatoires comme : l'IL-6, le TNF-α, MCP-1 et de L'endothéline-1 qui est un puissant vasoconstricteur qui peut contribue à la pathogenèse de l'hypertension artérielle **(Frigolet et *al.*, 2013).**

D'autre part l'inflammation chronique est impliquée dans la pathophysiologie de l'hypertension ,les marqueurs d'inflammation tel que le TNF-α stimule la production de l'endothelin-1 et de l'angiotensinogène qui activent le système renin-angiotensine .d'autre part ils induit un dysfonctionnent endothélial par l'inhibition de eNOS dans les cellules endothéliales , par conséquence la diminution de production de NO et leur biodisponibilité (**Lu Wang et *al.*, 2010**).

Un déséquilibre de la production NO et/ou la production accrue d'espèces réactives d'oxygène (ROS), principalement le superoxyde, peut favoriser un dysfonctionnement endothélial, les ROS inhibent directement l'activité NO via l'activation de voie PI3K / Ras / Akt / MAPK ce qui entraîne une inhibition d'expression del'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), ainsi l'oxydation de la tétrahydrobioptérine (BH4) par ROS induit le désaccouplement d'eNOS, par conséquence, la génération de superoxyde, ce qui réduit la biodisponibilité du NO par la formation de la peroxinitrite ONOO-(**Bleakley et *al.*, 2015**).

$ONOO^-$, favorisant le dysfonctionnement endothélial. En outre, l'activité anormale de l'iNOS peut réguler l'activité de l'arginase, ce qui lui permet de concurrencer l'eNOS pour la L-arginine, ce qui entraîne une réduction de la biodisponibilité des NO. Cela peut également conduire à un désaccouplement eNOS avec une production améliorée d'anions superoxyde au lieu de NO. Toutes ces altérations médiatisées par iNOS contribuent apparemment à l'hypertension et à ses complications (**Oliveira-Paula GH et *al.*, 2014).**

La CRP peut jouer un rôle très important, dans le dysfonctionnement endothélial et la physiopathologie d'hypertension. **(Horiuchi and Mogi, 2015).** En effet, la CRP régule la transcription de l'oxyde nitrique endothélial synthèse (eNOS) dans les cellules endothéliales, ce qui entraîne une diminution de la libération de NO, Cette inhibition de la production de NO facilite l'apoptose des cellules endothéliales. (**Devaraj et *al*., 2010**).

Cependant La CRP Via leur récepteur FcγRIIB et les motifs ITIMs, active le SHIP-1, qui couplent PI3K à Akt, Inhibent l'Akt et l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) dans l'endothélium vasculaire, ce qui entraîne par la suit une diminution de la libération de NO et résistance à l'insuline endothéliale **(Devaraj et *al*., 2010).**

Dans notre population 50% des patients sont obèse, il a été rapporté par **(Aroor et *al*., 2013)** que chaque pris de 10 kg les pressions systolique et diastolique s'élèvent respectivement de 3 et 2 mm Hg inversement l'amaigrissement même partiel abaisse et souvent la tension des obèses.

2.3 Le profil lipidique :

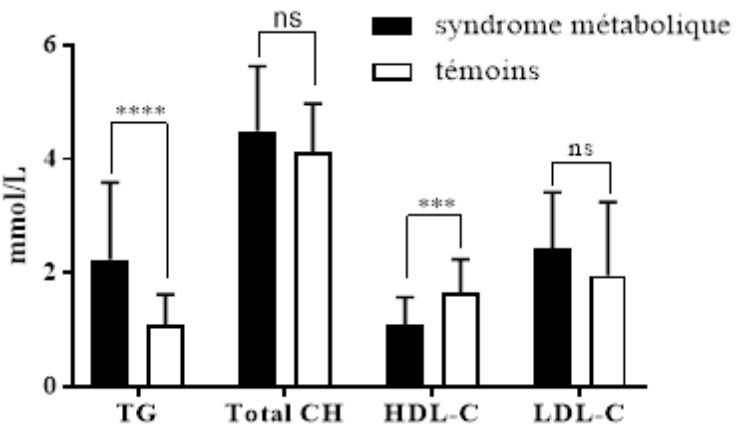
Concernant le profile lipidique, le taux de différents paramètres (les triglycérides, Cholestérol total, HDL- c et LDL-c) sont dosé au niveau plasmatique des 2 groupes, Le tableau II présente ces mesures sous forme de moyenne ± erreur standard à la moyenne.

Concernant notre étude, la majorité de nos patients sont dyslipidémique soit 64.86% ; avec un pourcentage plus important chez les hommes que les femmes (58,33 % vs 41,66). Nos résultats rejoignent les données de la littérature (**Alfredo et *al*.,2010).**

Les moyennes plasmatique des TG ont été hautement significatives plus élevées chez patients comparées aux témoins ($p < 0.0001$).Fig.21

La cholestérolémie et la concentration moyenne de LDL cholestérol étant plus élevées chez patients comparées aux témoins, néanmoins cette différence ne semble pas statistiquement significative soit ($p=0,1068$), ($p=0,1402$) respectivement. Fig.21

Les moyenne du HDL cholestérol ont été hautement significatives ($p =0,0004$) plus basses chez les patients que chez les témoins. Fig.21



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.**TG**: triglycerides. **CH T:** cholesterol total. **HDL:** HDL cholesterol. **LDL:** LDL cholestérol.

Figure 21 : La comparaison des taux plasmatique du bilan lipidiques entre les patients atteint de syndrome métabolique et les témoins.

La dyslipidémie est caractérisée par une augmentation des TG sérique à jeûne et en phase post postprandiale, en combinaison avec la diminution plasmatique de HDL-C et l'augmentation de LDL petite et dense. **(Miller et *al.*, 2011)**

L'hypertriglycéridémie est due principalement et initialement à la surproduction hépatique de particules VLDL riches en TG, induite par l'excès de flux portal des AGL**. (Tenenbaum et *al.*,2014)**

Par ailleurs, l'augmentation de la sécrétion des adipokines et la diminution de l'adiponectine, peuvent aussi jouer un rôle vis à vis des anomalies du métabolisme des VLDL. Ainsi, il a été montré que : le TNF-a et l'IL-6 diminuent l'expression de la LPL dans le tissus adipeux et les muscles squelettique, en augmentent l'expression d'angiopoietin like protein 4 (c'est un inhibiteur des lipoprotéines lipase), ce que entraine par la suit une réduction du catabolisme des VLDL. En plus l'IL-6 et TNF-a induit la synthèse hépatique des TG et participent à l'augmentation la lipolyse dans les tissus adipeux. **(Feingold et *al.*, 2010) (Postigo et *al.*, 2011)**, ainsi retardant la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides. **(Klop et *al.*, 2013).** Toutes ces anomalies se conjuguent pour induire une élévation des TG à jeun et en période postprandiale. Enfin, les patients obeses, leur concentration plasmatique en TG dans la phase postprandiale est beaucoup plus élevée par rapport aux sujets normaux. **(Klop et *al.*, 2013).**

L'hypertriglycéridémie, peut induit également ; un dysfonctionnement endothéliale, une inflammation systémique, une insulino-resistance hépatique et périphérique, est l'activation de la voie de signalisation NFκB au niveau hépatique, ce que participe à la secrétions des nombreuses médiateurs pro-inflammatoire comme : CRP, TNF-α, IL1-β et IL6 **(Mathew et *al*.,2010 ; Barazzoni et *al*.,2012 ; Pasterkamp et *al*., 2009).**

Pendant longtemps des débats ont eu lieu sur les relations entre hypertriglycéridémie et risque cardiovasculaire (**Tenenbaum et *al*.,2014**). Une méta-analyse de 5731 patients atteints d'une maladie vasculaire a montré que chaque augmentation de 1mmol/l des TG plasmatiques à jeun est associée à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire **(Anton et *al*.,2013).**

L'hypertriglycéridémie stimule également la protéine de transfert (CETP), induit une augmentation des échanges entre les particules VLDL riches en TG et de cholestérol estérifié des lipoprotéines (LDL et HDL), conduisant à la formation des lipoprotéines HDL et LDL riche en TG. Les Particules HDL et LDL enrichies en TG sont soumises à un catabolisme accru, par conséquence diminution de taux HDL et augmentation des LDL faible et dense **(Guerin et *al*.,2014)**

L'obésité abdominale est associée avec une réduction des taux plasmatiques de HDL **(Jensen,2015),** et de l'apolipoprotéine majeure des HDL, l'apolipoprotéineA1 (apoA1). Une diminution du HDL est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (**Franceschini, 2015)** . En effet, les HDL jouent un rôle important dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (**Lewis et al.,2015**), mais exercent également des actions directes sur l'endothélium vasculaire, en particulier, des effets anti-inflammatoires, antioxydants, immuno-modulateur et anti-thrombotique. (**Navab et *al*.,2010).**

Plusieurs études ont par ailleurs montré qu'en cas d'obésité et d'insulinorésistance, le catabolisme des HDL est accru (**Pont et al.,2012).** A noter toutefois que des taux bas de HDL-C ont été parfois rapportés chez des patients DT2, même sans élévation des TG plasmatiques. (**Ginsberg et Huang, 2009**) En effet, l'augmentation de l'activité de CETP et LH peuvent contribuer de façon indépendante à la diminution des taux de HDL chez des sujets insulinorésistants (**Jeppesen et *al*.,2010**).

Les cytokines pro inflammatoires, affectent également le métabolisme de HDL-c, par différente mécanisme : D'abord, ils diminuent la production d'Apo A-I, principal constituant protéique du HDL, Deuxièmement, ils diminuent l'expression et la production des : ABCA1, d'ABCG1 et LCAT, ce qui entraînera une diminution de taux des phospholipides et du cholestérol dans les hépatocyte, ce que participe à la formation d'une particule HDL non fonctionnelle. Enfin, ils diminuent l'expression de SR-B1 dans le foie (SR-B1 joue un rôle clé dans le transport de cholestérol inversé par HDL-C). Ensemble, dès ces changements induits par les cytokines pro-inflammatoires, entraînent une diminution du transport de cholestérol inversé. Le transport inversé du cholestérol joue un rôle clé dans la prévention de l'athérosclérose. **(Feingold et Grunfeld, 2010 ; 2015).**

L'inflammation diminue également d'autres fonctions importantes du HDL, comme sa capacité à prévenir l'oxydation des LDL, conduisant à la formation de petites particules de LDL denses qui sont associées à un risque plus élevé des MCV **(Jacobson et *al.*, 2010).**

Les mécanismes à l'origine de l'excès de LDL petites et denses sont proches de ceux rapportés pour les HDL : sous l'action de la protéine de transfert CETP, il existe un excès d'échanges de TG et de cholestérol ester entre les VLDL enrichies en TG et les LDL. De façon intermédiaire sont générées des LDL enrichies en TG qui subissent une hydrolyse par la LH pour conduire aux LDL petites et denses. L'athérogénicité des LDL petites et denses est liée à divers facteurs : diminution de la reconnaissance de ces LDL par les récepteurs spécifiques, augmentation de la susceptibilité à des modifications oxydatives, capacité de perturbé la perméabilité vasculaire, en plus Les LDL denses et petite ont une affinité accrue pour les protéoglycanes artériels, ce qui entraîne augmentation de rétention des lipoprotéines sous-endothéliale. **(Jeppesen et *al*., 2012 ; Knight et *al*., 2011).**

En conclusion, La dyslipidémie peut donc se caractériser par une élévation des TG, une augmentation de la proportion de LDL petites et denses, une diminution du HDL.

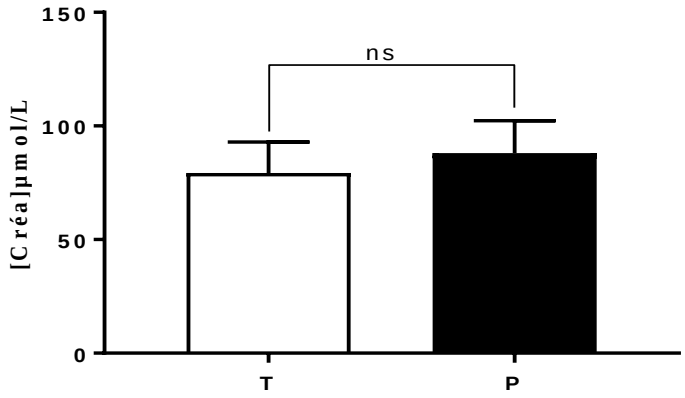
2.5 Evaluation de la production de l'urée et de la créatinine :

2.5.1 - Créatinine

La créatinine est produite par le clivage du pyrophosphate de la créatine pour produire l'énergie essential pour l'activité musculaire. Le taux de créatinine sérique est utilisé pour évaluer la fonction rénale et leur taux est influencé par plusieurs facteurs tels que l'âge, le

sexe, l'alimentation, l'activité physique, la masse musculaire et les affections rénales. (**Amartey et *al.*, 2015).**

La créatininémie moyenne était plus élevées chez malades comparées aux témoins (88,02 ± 2,498 vs 79,36 ± 3,77), néanmoins cette différence ne semble pas statistiquement significative (p=0.0680). Fig.22 et Tableau II



ns : non significative **T : témoins. P : patients syndrome métabolique.**

Figure 22 : Evaluation de taux plasmatique de créatinine (Test de Mann-Whitney) : Représentation detaux plasmatique de créatininechez les témoins(n=13) et les .patients SM(n=33).

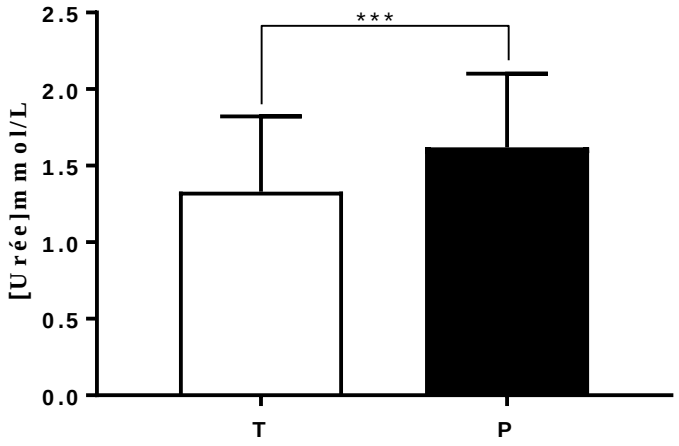
Dans la présente étude les valeurs de créatininémie, elles se situent dans la catégorie d'un bilan normal. (Tableau IV). Ces résultats indiquent une association positive entre le taux plasmatique de créatinine et le syndrome métabolique. Ces résultats sont en accord avec d'autres auteurs qui indiquent que la créatinine sérique élevée était associé positivement avec le syndrome métabolique. La créatinine sérique s'est également révélée être liée à l'obésité, à l'hypertension, au diabète de type 2 et des risques accrus des maladies cardiovasculaires **(Wang J et *al.*, 2015 ; Amartey et *al.*, 2015).**

2.5.2. Etude de la production de l'urée au niveau systémique

Afin de mettre en évidence l'implication de l'urée dans les mécanismes physiopathologiques mis en jeux au cours du syndrome métabolique (SM), nous nous sommes intéressés à l'étude de sa production au niveau plasmatique.

Les taux de l'urée plasmatique ont été recueillis à partir analyse biochimique des patients, ces derniers ne présentaient aucune insuffisance rénale (fonction rénale intacte).

La comparaison statistique des moyenne révèle des concentrations hautement significatives plus élevées de ce métabolite chez malades comparées aux témoins (p=0,0007). Fig.23



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.ns : non significative **T : témoins. P : patients syndrome métabolique.**

Figure 23 : Evaluation de la production de l'urée plasmatique (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de l'urée chez les témoins(n=24)et les patients SM (n=32).

L'urée est la forme principale d'élimination des déchets azotés provenant du catabolisme des protéines chez l'homme. Son cycle se déroule essentiellement dans le foie ; elle est complètement filtrée par le glomérule est réabsorbé partiellement au niveau du tubule rénal de façon inversement proportionnelle au débit urinaire.

Nos résultats montrent une différence hautement significative du taux de l'urée entre les patients SM et les témoins. Ces résultats sont en accord avec d'autre auteur (**Amartey et *al*., 2015)** qui ont trouvé une association positive entre la concentration sanguine d'urée et le syndrome métabolique.

L'hyper uricémie est trois fois plus fréquente chez l'obèses que chez les normo pondéraux, elle peut être asymptomatique ou se complique de manifestations goutteuse ou rénales. (Fricker 1995)

La biosynthèse de l'urée est régulée par différant médiator tel que les hormones, parmi ces hormones l'insuline qui démuni la production de urée par la régulation négative des enzymes clé de cycle d'urée CPS-1 et ARG-1 (Li et al 2004). Chez le modale animale de diabète sucré la génération d'urée est augmenté par la régulation possitive de CPS-1 et de OTP ces effet est due au état d'insulino resistance chez ces rats (jorda et al 2000) ansi l'insulino résistance induit la gluconéogenèse qui entraîne la dégradation des acides aminés pour produire du glucose et par conséquence l'augmentation de taux d'urée (schutz et al 2011)

La troisième partie : les marqueurs d'inflammation

Etude de la production de marqueur d'inflammation au niveau systémique :

Afin de mettre en évidence l'implication de l'inflammation dans les mécanismes physiopathologique mis en jour au cours du syndrome métabolique, nous nous sommes intéressés à étudier la production systémique des marqueurs d'inflammation (la CRP, le fibrinogène, le monoxyde d'azote et la balance NOS/Arginase) entre les patients et les témoins. Les valeurs moyennes et les erreurs standards à la moyenne sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : Les marqueurs d'inflammation

	Patients SM	**Témoins**	**P value**
CRP (mg/l)	5.492 ± 0.97, n=25	2,162 ± 0,23, n=20	0,0065
Fibrinogène (g/l)	2,553 ± 0,12, n=27	2,583 ± 0,15, n=15	0,4951
NO2-(µM)	46,23 ± 2,56, n=50	15,38 ± 0,96, n=24	<0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type et l'effectif (n) au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux populations est effectuée par le test**Mann-Whitney** non paramétrique : Patients syndrome métabolique comparés aux témoins : les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001. **CRP** : La protéine C réactive. **NO 2-** : Dioxyde d'azote.

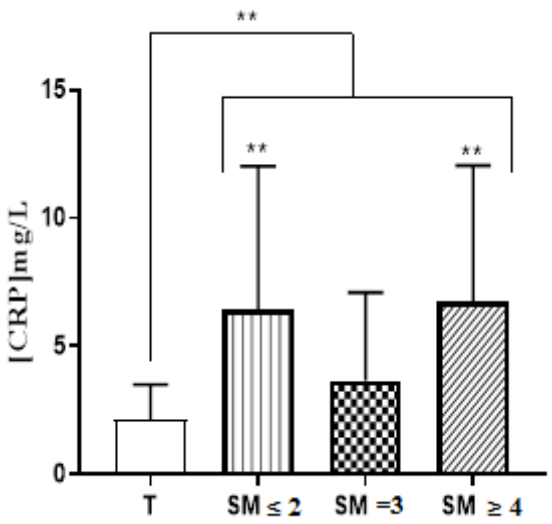
1 .Evaluation de la production des CRP chez les patients et les témoins :

Comme déjà signalé, La CRP ultrasensible (CRP-us), est un marqueur prédictif des troubles métabolique, utilisé comme bio-marqueur très intéressent de l'inflammation**. (Shrivastava et *al.*, 2014)**. Elle est élevée lors d'un processus systémique tel que l'artériosclérose et augmente de manière linéaire avec les facteurs des risque de syndrome métabolique. Les données recueillies suggèrent une association étroite entre le taux sérique de CRP-us et la pathogenèse du syndrome métabolique **(Calabro et *al.*, 2012).**

Il a été démontré par **Yang et *al.*, 2013** , que les taux sériques de CRP-us, augmente de manière linéaire avec les facteurs des risque de SM. Donc notre étude visait à évaluer la concentration sérique de CRP-us en fonction des nombres des facteurs de risque de SM.

Les résulta de notre étude démontre que : La concentration sérique de CRP est significativement très élevés chez les sujets SM par rapport aux témoins (p=0.0065) Fig. 24

Par contre nous n'avons trouvé aucune corrélation significative entre la concentration de CRP sérique et le nombre des composants SM. Nos résultats rejoignent avec l'étude de **Garcia et son équipe 2016.**



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.**T** témoins, **SM ≤ 2**, les sujets avec deux ou moins facteurs de risque, **SM = 3**, les sujets avec trois facteurs de risque,**SM ≥ 4**, les sujets avec quatre ou plus facteur de risque.

Figure 24 : la concentration sérique de CRP-us selon le nombre des facteurs de risque de SM

Nakamura et al., Ont montré que : le périmètre abdominal et la concentration sérique de HDL sont qualifiée comme meilleurs marqueurs pour expliquer cette corrélation entre la concentration sérique de CRP-us et le nombre des composants SM. Plusieurs études ont rapporté que il existe une relation inverse entre les niveaux de cholestérol HDL et CRP chez les personnes en bonne santé et les sujets métaboliquement maladie, ce qui suggère que le faible taux de cholestérol HDL peut favoriser le processus inflammatoire. Pour étudié cette relation nous avons évalué la concentration plasmatique de CRP-us en fonction de périmètre abdominale puis en fonction de taux sérique de HDL.

Nos résultats démontre que, il y a aucun corrélation positive entre la concentration plasmatique de CRP-us et le périmètre abdominale et le taux sérique de HDL. **Figure A4**

Cette contradiction des résultats due probablement à la consommation des médicaments anti-inflammatoire, car la majorité de nos patients prennent des médicaments tel que les

statines,les antihypertenseurs et les antidiabétique,qui peut affecter les concentrations plasmatique du CRP. Pour cette raison on a subdivisé notre population en trois groupe : les témoins, les patients avec et sans traitements. (Fig.25).

L'analyse des données indique un une fort différence significative entre les patients non traités et les témoins (p=0.0043), par contre aucune différence significative n'a été notée entre les patients traités et les témoins (p=0,0824). Le taux moyen de la CRP est plus élevé chez les patients non traités que les patients traités, néanmoins cette différence ne semble pas statistiquement significative (p= 0,0978).

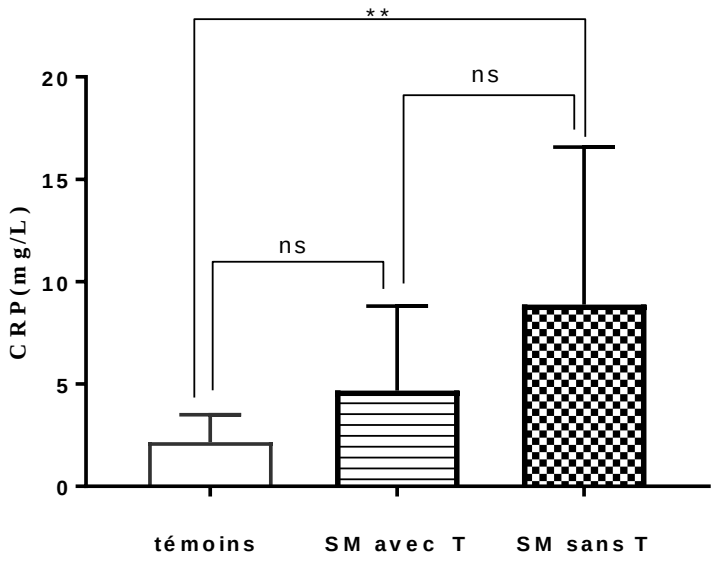


Figure 25 : Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins.

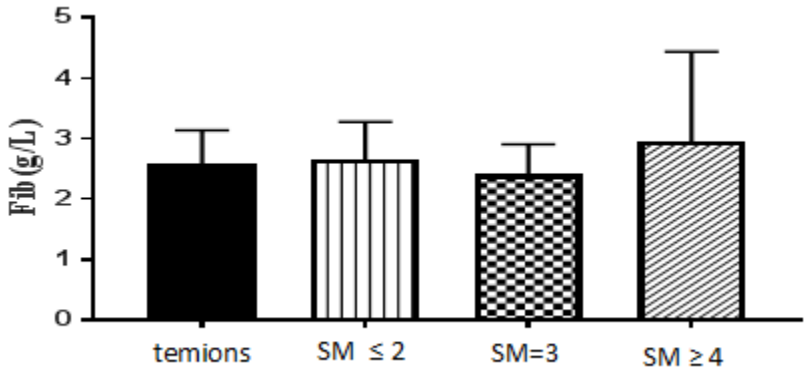
L'analyse des données indique un une fort différence significative entre les patients non traités et les témoins (p=0.0043), par contre aucune différence significative n'a été notée entre les patients traités et les témoins (p=0,0824). Le taux moyen de la CRP est plus élevé chez les patients non traités que les patients traités, néanmoins cette différence ne semble pas statistiquement significative (p= 0,0978).Fig. 25

2. Evaluation de la production du fibrinogène chez les patients et les témoins :

Dans plusieurs études prospectives, le fibrinogène a été identifié comme facteur de risque MCV indépendant, associer plus fortement avec différents composants de SM, À savoir le

diabète de type 2, l'hypertension, l'hypertriglycéridémie et l'hyper insulinémie, y compris la résistance à l'insuline (IR) et l'obésité (**Versteeg et *al.*,2013).** Ceci nous a conduits d'évaluer la concentration sérique de fibrinogène en fonction des nombres des facteurs de risque de SM.

D'après les résultats obtenus (Fig.26), il aucun différence significative entre les composants de SM et la concentration plasmatique du fibrinogène. (P=0.8784).



Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.**T** témoins, **SM ≤ 2**, les sujets avec deux ou moins facteurs de risque, **SM = 3**, les sujets avec trois facteurs de risque,**SM ≥ 4**, les sujets avec quatre ou plus facteur de risque.

Figure 26 : la concentration sérique de fibrinogène selon le nombre des facteurs de risque de SM.

En effet, la majorité de nos patients, prennent des médicaments comme les antidiabétiques, les hypolipémies et /ou des traitements anti*h*ypertenseurs, qui peut affecter les concentrations plasmatique de fibrinogène, pour cette raison on a subdivisé notre population en trois groupe : les témoins, les patients avec et sans traitements. (Fig.27).

L'analyse des données indique une fort différence significative entre les patients non traités et les témoins (p= 0,0305), par contre aucune différence significative n'a été notée entre les patients traités et les témoins (p= 0,8713). Le taux moyen du fibrinogène est significativement (p= 0,0082) plus élevé chez les patients non traités que les patients traités. Fig27

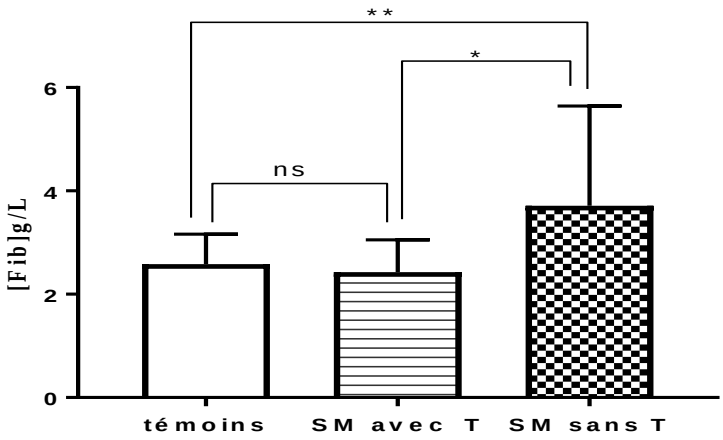


Figure 27 : Evaluation de la production de fibrinogène plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins

Donc les résultats obtenus confirment, que les médicaments peuvent avoir un effet négatif sur la concentration sérique de fibrinogène et la CRP sérique, parmi les médicaments que peut avoir un effet anti-inflammatoire on a :

Le metformine : c'est un médicament utilisée pour le traitement du diabète de type 2, c'est une puissant inhibiteur de la néoglucogenèse hépatique. En plus le metformine possède des effets anti-inflammatoire très puissant, il réduit l'expression et la sécrétion des nombreuses médiateurs pro-inflammatoire par le foie comme : la protéine de la phase aigue CRP, fibrinogène, TNF-a et IL-6. (Woo et al.,2014 ; Saisho,2015 ; Wei et al., 2016).

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) est sans doute l'un des médicaments les plus connus au monde. Ce médicament occupe une place particulière parmi les anti-inflammatoires. L'aspirine a été utilisée comme traitement anti-inflammatoire avant que la mécanique moléculaire de l'inflammation n'ait été découverte; il est maintenant bien caractérisé comme un inhibiteur des enzymes cyclo oxygénase (COX), le blocage de l'enzyme présente dans les plaquettes sanguines entraîne une abolition de la production de TXA_2 (c'est puisant vasoconstricteur). **(Rainer et *al*.,2012). (Ramadan et *al*., 2011).** Il entraîne donc un effet antiagrégant plaquettaire très puissant, qui subsiste pendant toute la durée de vie des plaquettes (≈ 8 à 10 jours).

L'a été scientifiquement démontré que l'aspirine réduit la libération des médiateurs pro-inflammatoire comme : TNF-α, CRP, IL-6 et le fibrinogène, en interfère avec la voie de signalisation NF-κB **(Hohlfeld et *al*., 2015)**

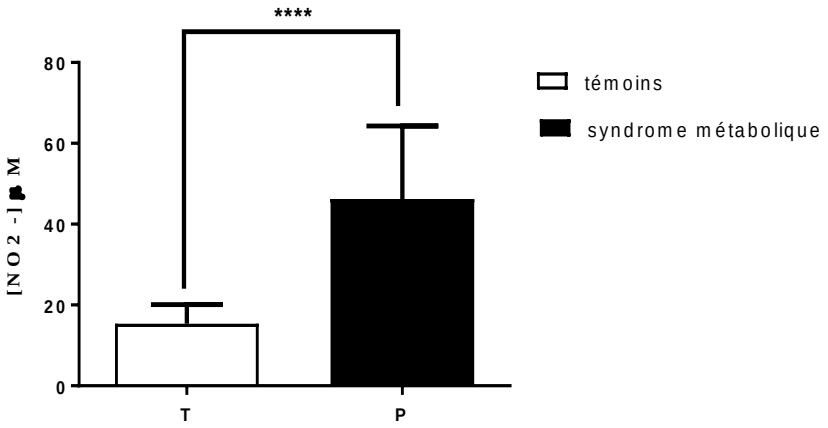
Les statines : sont un groupe des médicaments qui agissent d'une façon particulière pour réduire la production de cholestérol par l'organisme. Leurs propriétés semblent dépasser la seule action sur le cholestérol plasmatique, Elles possèdent également une action anti-inflammatoire très important (**Antonopoulos et *al*., 2012**). Les statines exercent leur effet anti-inflammatoire par diffèrent mécanisme :

1- Elles bloquent le site de liaison des cytokines avec leur récepteur, situe à la surface des monocytes et les macrophages. (**Ascer et *al*.,2010**).
2- Elles réduisent également l'expression des molécules d'adhésion (ICAM, VCAM, E-sélectine) à la surface les cellules endothéliales **(Bulcao et *al*.,2011).**
   Elles diminuent l'expression et la synthèse hépatique, des nombreuses médiateurs pro-inflammatoires comme : la protéine C réactive (CRP), le fibrinogène, IL-6 et TNF-a. **(Antoniades et *al*.,2011).**
3- Elles induiraient également une inhibition du Thromboxane A2, ce qu'entraine une diminution de l'agrégation plaquettaire. (**Schonbeck et *al*.,2012).**
4- Elles diminuant aussi la production du PA1-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) et en augmentant la fibrinolyse, limitent l'accumulation de fibrine au niveau des parois et les lésions vasculaires. **(Landmesser et *al*.,2010).**

3. Evaluation de la production du NO2- résiduels chez les patients et les témoins au niveau systémique :

Afin de situer l'implication de monoxyde d'azote dans la physiopathologie de syndrome métabolique nous avons évalué le taux des nitrites résiduels (métabolites physiologiques stables du NO) au niveau systémique par la méthode de Griess modifiée.

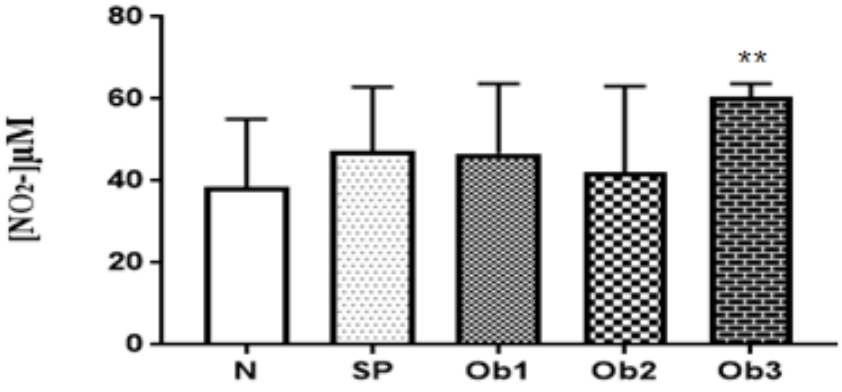
Les résultats de l'étude statistique révèlent une différence hautement significative ($p=<0,0001$) entre les 2 populations SM ($46,23 \pm 2,56$) et témoins ($15,38 \pm 0,96$).fig.28, tableau III.



T : témoins. P : patients syndrome métabolique.

Figure 28 : Evaluation de la production des NO2- résiduels plasmatique (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de NO2- chez les témoins (n=24)et les patients SM (n=50)p<0,0001.

Par ailleurs, nous avons observé, avec intérêt, que les patients SM avec une obésité grade 3 (IMC≥ 40 kg/m²) affichaient une augmentation des taux plasmatiques du NO avec une différence significative p= 0.004 , ceci suggère que le degrés d'obésité était fortement associé à un état inflammatoire important chez les patients SM.(Fig. 29)



N : poids normal **SP** : surpoids **Ob** : obésité de classe 1,2 et 3.

Figure 29 : **Représentation graphique des taux de NO2- chez les patients SM selon IMC.**

Dans la présente étude, les sujets atteints de SM avaient des concentrations plasmatiques de NO2- résiduels significativement plus élevée (p=0.0001). Ces résultats concordent avec ceux de (**Ueyama et *al*., 2008 ; Zahedi et *al.*,2008**) qui rapportent que les concentrations sériques de NO été significativement plus élevées chez les sujets atteints de SM .

L'augmentation de la concentration de NO sérique dans SM pourrait être due à l'inhibition de l'eNOS et à la surexpression de l'iNOS. Le SM est un état d'inflammation chronique caractérisée par la production des adipocytokines pro-inflammatoire telles que le TNFα, IL-1, l'IL-6 et la leptine qui induisent l'activation de iNOS par la voie NF-KB et la voie JAK/STAT (**Caimi G. et *al*., 2014**). Au niveau vasculaire, des taux élevés d'AGNE, d'IL-6, de TNFα et de leptine, en présence d'une insulino-résistance, conduisent à une réduction du niveau d'expression de la NO synthase endothéliale (eNOS), un déficit de production de NO qui vont conduire à des dysfonctions endothéliales. L'adiponectine possède de nombreux effets bénéfiques sur la paroi vasculaire et le fonctionnement endothélial passe par sa capacité à activer de façon complémentaire l'AMPK et la NO synthase endothéliale (eNOS), celle-ci est diminué chez le sujet obèse (**Lafontan 2012).**

Dans notre population SM plus de 50% sont obese, hyper glycémique et dyslipidémique tout ce dysfonctionnement métabolique peut effet la production du NO. Il a également été montré que iNOS pouvait être induit par des facteurs qui se retrouvent augmentés dans l'obésité tels que les céramides, l'hyperglycémie, les AGL et la CRP, entre autres (218-221). Ainsi l'obésité peut affecter les niveaux d'expression de eNOS. Il a été montré que l'expression de cette enzyme était diminuée dans le muscle squelettique et le tissu adipeux de sujets obèses **(Georgescu et *al*., 2011 ;Perez-Matute et *al*., 2009**). Par ailleurs, il a été démontré que les céramides pouvaient inhiber l'activité de ce enzyme en dissociant le complexe formé entre eNOS-Akt et hsp90 (Zhanget *al*., 2012). Des études montrent que la résistance à l'insuline endothéliale diminue la biodisponibilité du NO et contribue au développement de la dysfonction endothéliale (**Duncan et *al*., 2008**).

D'autre part le taux élevé de glucose et des AGL augmenté la production de ROS tel que l'anion superoxyde, L'augmentation de ce dernier entraîne une réduction biodisponibilité du NO par la formation du peroxynitrite (un prooxydant puissant qui empêche la bioactivité de l'eNOS) (**Bleakley et *al*., 2015**).

4. Etude de la balance NOS/Arginase :

L'étude de la balance NOS/Arginase a été réalisée par la mesure de leurs produit respectifs : NO2- et Urée au niveau plasmatique chez la population SM. Cette étude a montré une corrélation négative(r = -0.6148, P = 0.0030**) chez les patient atteint de SM. (Fig.30)

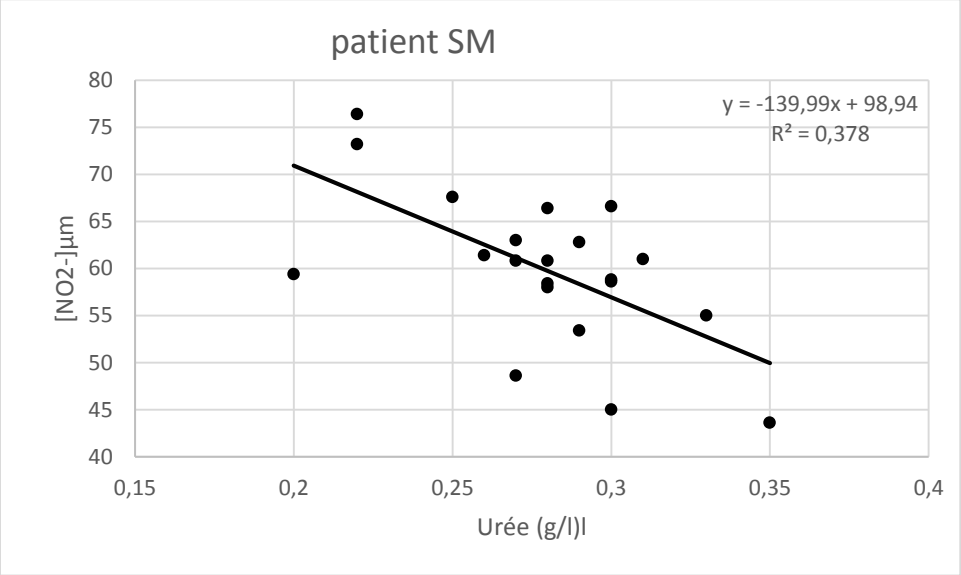


Figure 30 : Analyse de balance NO2-/urée (test de prearson) : représentation de la corrélation entre les taux de NO2- résiduels et de l'urée (n= 21 r = -0.6148, P = 0.0030**)

Plusieurs processus peuvent moduler la production du NO via une régulation de la biodisponibilité de l'arginine. L'utilisation de l'arginine par la eNOS peut aussi être en compétition avec d'autres voies de catabolisme de l'arginine, telles que l'arginase catabolisant l'arginine en ornithine et urée (**Lih kuo et *al*., 2013**). Plusieurs études se sont intéressées à l'éventualité d'une régulation de la production de NO par l'arginase, puisque la NOS et l'arginase possèdent comme substrat commun l'arginine (**Mori ,2007)**

Les Arginases sont des régulateurs négatifs de la production de NO, car ils réduisent la disponibilité intracellulaire d'arginine et donc sa disponibilité pour iNOS. Il existe deux isoformes : arginase I et arginase II. La première est une enzyme cytosolique principalement présente dans les hépatocytes, mais aussi dans les cellules immunitaires telles que les macrophages. La surexpression d'Arginase I se produit dans la phase tardive de l'inflammation **(Breuillard et *al*., 2016**).

La compétition entre les voies NOS et arginase ne se limite pas à la seule compétition vis-àvis du substrat. En effet, lors de la formation du NO, les NOS produisent un intermédiaire de synthèse, le NOHA, qui est le plus puissant inhibiteur endogène de l'arginase (**Ash 2004**). D'autres auteurs ont montré que les nitrites, dérivés oxydés du NO, pouvaient également inhiber l'arginase. Enfin, l'urée est également capable d'activer la production de NO et d'inhiber l'arginase (**Thuraisingham etYaqoob 2003**).

Il est bien connu que le syndrome métabolique (MS) est caractérisé par un dysfonctionnement immunitaire. Diverses modifications ont été observées dans des modèles animaux de résistance à l'insuline, y compris les modifications du phénotype des macrophages, ces changement peut être contrôle par la balance NOS / arginase, le phénotype M2-macrophages avec ces propriétés anti-inflammatoires est caractérisé par une surexpression de l'arginase alors que le phénotype M1 avec leur activité pro-inflammatoire est caractérisé par une surexpression d'iNOS.

Résultat du test DPPH :

Une courbe exprimant le pourcentage d'inhibition du DPPH en fonction de la concentration a été dessinée pour chaque produit, à partir de laquelle l'IC50 a été calculée.

Rappelons que l'IC50 est la concentration qui assure la réduction de 50% du DPPH, une faible valeur d'IC50 correspond à un fort pouvoir antioxydant.

Les figures suivantes présentent les courbes représentant le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des deux produits :

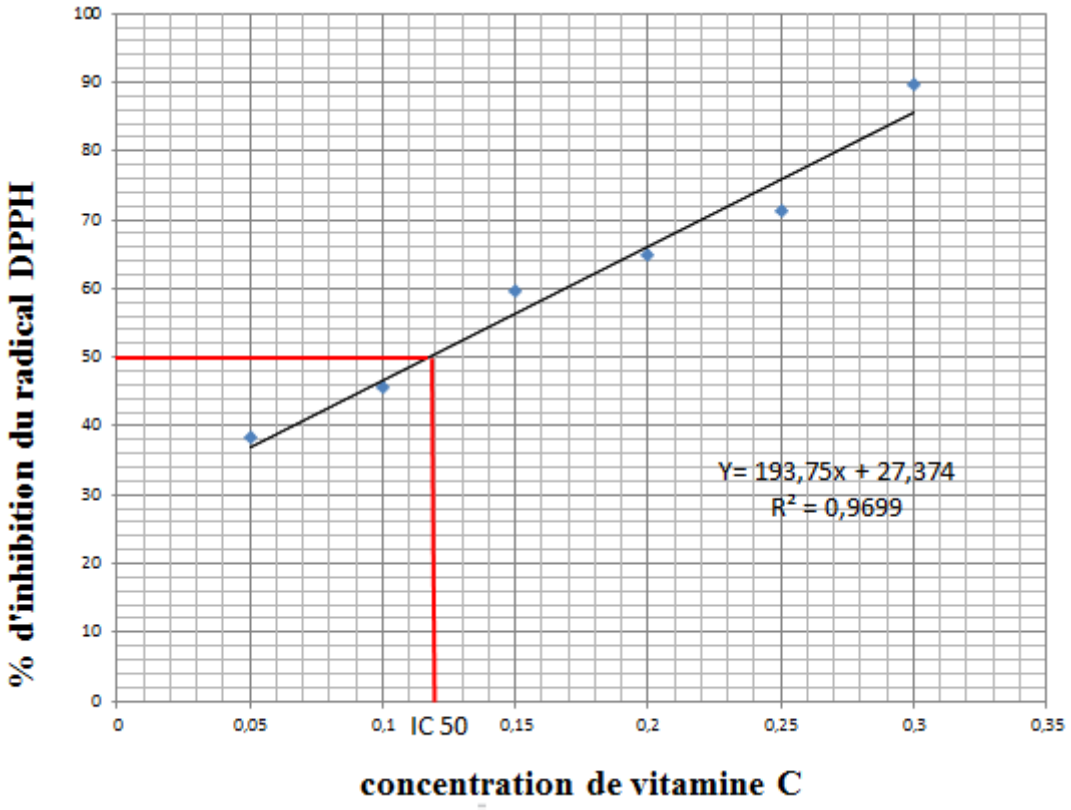


Figure 31: Courbe du % d'inhibition de DPPH en fonction de la concentration de la vitamine C.

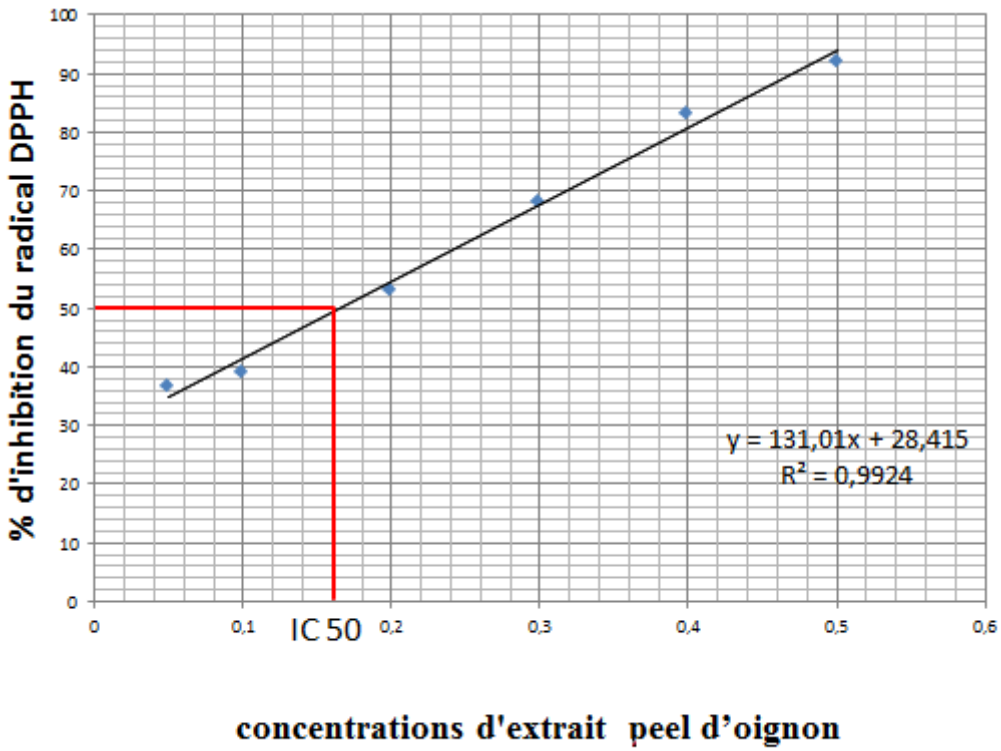


Figure 32 : Courbe du % d'inhibition de DPPH en fonction de la concentration de l'extrait peel d'oignon.

Les résultats obtenus indiquent que la concentration adéquate de Vitamine C, d'extrait de peel d'oignon pour réduire 50% de DPPH est 0,116, 0,164 mg/ml respectivement.

Nous constatons que l'extrait de peel d'oignon possède un très fort effet antioxydant. Néanmoins, il faut noter que le pouvoir antioxydant de notre extrait est très proche de celui de la vitamine C considérée comme l'antioxydant de référence.

CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES

Le syndrome métabolique (SM) représente un majeur problème de santé publique par son expansion alarmante et les coûts de ses traitements, sa prise en charge de façon précoce serait primordiale et d'une importance capitale afin de contrôler l'évolution et limiter les complications liées à ce fléau.

L'étude clinico-biologique chez nos patients SM a permis de mettre en évidence une étroite relation entre le système immuno-inflammatoire et les désordre métaboliques. Elle s'est manifestée par la hausse simultanée de médiateurs inflammatoires (CRP, Fibrinogène et NO) et des paramètres biochimiques et physiques. Ces désordre immuno-métabolique situeraient le système iNOS en amont et en avale des processus sous-jacents.

Ces résultats ajouteraient une composante altérée supplémentaire à la pathophysiologie du SM et pourrait utiliser le NO comme nouveau biomarqueur, susceptible de diagnostiquer de façon précoce les perturbations métaboliques. Sa neutralisation pourrait être une cible thérapeutique potentielle à notre antioxydant naturel (OPE) et par conséquent contribuerait probablement à la prévention des complications CV associées au SM.

En perspective, il serait intéressant de compléter ces résultats préliminaires par les démarches suivantes :

- Étude *in-vivo* de l'effet protecteur que pourrait avoir (OPE) sur un model murin de SM induit par un régime hypercalorique.
- Étude *ex-vivo* sur des cultures de PBMC et d'explants tissulaires pour tenter d'évaluer l'effet préventif et/ou curatif que pourrait avoir OPE sur les différents tissus insulino-résistants (foie, le muscle et le tissu adipeux).
- Évaluer les mêmes marqueurs avant et après modulation négative par (OPE)
- Évaluer d'autres marqueurs inflammatoires comme les cytokines (TNF-α, IL-6….) et adipokines (leptine et adiponectine).

En outre, une investigation plus approfondie sur une cohorte plus élargie est nécessaire pour confirmer les résultats obtenus, élucider certaines zones d'ombre et expliquer les mécanismes sous-jacents.

Il serait également intéressant d'étendre le travail en investiguant le SM chez l'enfant et l'adolescents. Notons que la prévalence de l'obésité chez ces deux tranches d'âge, devient aujourd'hui alarmante dans la région de Médéa.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABDALLA O. M., WASFI I. A. et GADIR F. A., 1988 - The Arabian Race Camel Normal Parameters. Haemogram, Enzymes and Minerals. *Comp. Biochem. and Physiol.*, **90**: 237-239.

ABIMA R. S., PRABAKARAN D., MANTZOROS C., LOWELL B. et MARATOS-FLIER J. S., 1996- Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, **382:** 413-437.

ABRAHAM T.M., PEDLEY A., MASSARO J.M., HOFFMANN U. et FOX C.S., 2015- Association Between Visceral and Subcutaneous Adipose Depots and Incident Cardiovascular Disease Risk Factors, Circulation. 2015 Oct 27; 132(17): 1639–1647.

AGUIL M., BHUKET T., TORRES S. et LIU B., 2015- Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA.* 313(19):1973-1974.

AICHOUNI A., JEBLAWI R., DELLAL A., HAMMOU H., AGGAD H., 2010- Breed variation in blood constituents of the one-humped camel (*Camelus dromedarius*) in Algeria. *J. of Camelid Sc*., **3:** 19-25.

ALESSANDRIS C., LAURO R., PRESTA I., SESTI G. 2014- C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia* 50:840-849.

ALISON F et Eugenie C ., 2010 - Must Impact of Overweight on the Risk of Developing Common Chronic Diseases During a 10-Year Period. *J. Arch Intern Med .,* 161(13):1581-1586.

AL-QARAWI A. A. et MOUSA H. M. 2004- lipids concentrations in erythrocytes membranes in normal, starved, dehydrated and rehydrated camels (Camelus dromedarius and in normal sheep (*Ovis aries*) and goats (*Capra hircus*). *J. Arid. Environ*., **59**:675-683.

AMARTEY N.A.A., NSIAH K. et MENSAH F.O., 2015-Plasma Levels of Uric Acid, Urea and Creatinine in Diabetics Who Visit the Clinical Analysis Laboratory (CAn-Lab) at Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana**.** *J Clin Diagn Res*. 9(2): 05–09.

ANTONIADES C., BAKOGIANNIS C. et LEESON P., 2011 - Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterinmediated endothelial nitric oxide synthase coupling.J. Circulation .,124(3): 335-45.

ANTONOPOULOS S., MARGARITIS M., LEE R., CHANNON K. et ANTONIADES C ., 2012- Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *J. Current Pharmaceutical Design .*, 18:1519-1530.

AROOR A., R. DEMARCO V. G., JIA G., SUN Z., NISTALA R., MEININGER G. A. et SOWERS J. R., 2013-The role of tissue renin angiotensin-aldosterone system in the developments of endothelial dysfunction and arterial stiffinss. *Front. Endocrinol. (Lausanne),*4:161.

ASCER E., BERTOLAMI M C. et VENTURINELLI M L., 2010 - Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients.*J. Atherosclerosis* ., 177(1): 161-6.

ASH D.E. 2004-structure and function of anginas. *j nutr.*134:27605-27645.

AUCOUTURIER J., MEYER M ., THIVEL D., TAILLARDAT M., et DUCHE P., 2010 - Effect of android to gynoid fat ratio on insulin resistance in obese youth. *J. of Pediatrics and Adol Medicine*, 9: 826–831.

AZEVEDO M., 2010 - Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J. of Hindawi Mediators of Inflammation.*, **19** (4): 253- 60.

AZGAOU I., EL MGHARI G. et EL ANSARI N., *2015*- Syndrome métabolique : quel rôle du tissu adipeux et quel traitement ?. *Feuillets de Biologie*.323.

AZIZI F., HADAEGH F., KHALILI D., ESTEGHAMATI A., HOSSEINPANAH F., DELAVARI A., LARIJANI B., MIRMIRANP., ZABETIAN A., MEHRABI Y., KELISHADI R. et AGHAJANI H., 2010- Appropriate definition of metabolic syndrome among Iranian adults: report of the Iranian National Committee of Obesity. *Arch Iran Med.* 13 (5):426-8.

BACHIR CHERIF A., BOUAMRA A., TALEB A., NEDJAR R., BOURAGHDA R., HAMIDA F., TEMMAR M. et BOUAFIA M.T., 2017- Differences in prevalence, treatment and control rates of hypertension between male and female in the area of Blida (Algeria). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 66(3): 123-129.

BACHIR CHERIF A., BOUAMRA A., TALEB A., BOURAGHDA A., RABIA S., IMOULOUDENE N., TEMMAR M. et BOUAFIA M.T., 2016- Les caractéristiques de l'hypertension artérielle chez la femme ménopausée dans la région de Blida (Algérie). *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 65(3) :146-151.

BACHIR CHERIFA A., TEMMARB M., CHIBANEC A., LABATD C., ATIFE M.L., TALEBA A., BENETOSD A. ET BALHARA M. T., 2015-Le syndrome métabolique chez les hypertendus de la population noire du sud algérien. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 64(3) :158-161.

BALHARA,Y.(2012). Tobacco and metabolic syndrome**.** *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 16(1).

BALKAU B .,JOHN E., DESPRÉS J. P., BASSAND J.P., et *al*., 2007- International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000, a primary care patients in 63 countries. *J. Circulation .*, **116**:1942-1951.

BALKAU B., DEANFIELD J ., DESPRES P., BASSAND P., FOX A ., SMITH C ., BARTER P., TAN E ., VANGAAL L ., WITTCHEN U ., MASSIEN C et HAFFNER M ., 2012- What causes the insulin resistance underlying obesity. *J. of Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes .*, 19(2): 81–87.

BASOGLU K. O., SARAC F., SARAC S., ULUER H. et YILMAZ C. 2011- Metabolic syndrome, insulin resistance, fi brinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann. Thorac. Med.*, 6(3):120-125.

BENNETT R ., FERGUSON T., BENNETT F., TULLOCH-REID M ., COLEMAN N., JACKSON M ., VAUGHAN S. et WILKS R ., 2014 - High-sensitivity C-reactive protein is related to central obesity and the number of metabolic syndrome components in Jamaican young adults .*Obesity reviews*, 1 (14).

BLEAKLEY C., HAMILTON P.K., PUMB R., HARBINSON M. ET MCVEIGH G.E.2015- Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 17(8):651-4.

BO S .,GENTILE L ., CICCONE G ., BALDI C ., BENINI L ., DUSIO F ., 2009 - The metabolic syndrome and high c reactive protein: prevelance and difference by sex in a southern European population based *cohort.J Diabetes Metab Res Rev.,* 21(515-24).

BREUILLARD C., MOINARD C., et FARGES M.C. 2016 -Arginine and TNFα Production in Macrophages: A Focus on Metabolism, Aging, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes .Arginine in Clinical Nutrition, *Nutrition and Health*, 11.

BRIAN E., SANSBURYA B., BRADFORD G. et HILLA, 2014- Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radic. Biol. Med*.1:25-30.

BULCAO C., RIBEIRO-FILHO F F., SANUDO A . et ROBERTA FERREIRA S G.,2011- Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* ., 7(3): 219-24.

CABRAL L. A., RIBEIRO S. V. FRANCA C. SALGADO L. et FILHO S.,2012- Hypertriglyceridemic waist and cardiometabolic risk in hypertensive women, *Rev Assoc Med Bras*., 58(5):568-573

CAIMI G., LO PRESTI R., MONTANA M., NOTO D., CANINO B., AVERNA M.R. et HOPPS E. 2014 Lipid peroxidation, nitric oxide metabolites, and their ratio in a group of subjects with metabolic syndrome**.** *Oxid Med Cell Longev.* **2014:824756.**

CALABRO P., GOLIA E ., YEH T., 2012 - Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. *J. Curr Pharm Biotechnol* ., 13(4–16) .

CHAMNAN P., SIMMONS R. K., FOROUHI N. G., LUBEN R., KHAW KY., WAREHAM NJ et *al*. Incidence of type 2 diabetes using proposed HbA1c diagnostic criteria in the EPIC-Norflok cohort: Implication for preventive strategies. Available at http://care.diabetesjournal.org. (Accessed 19th mai 2017).
CHAN S. M. ET WOO J., 2010 -Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach Rut, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7:765-783.

CHANDRASHEKARA S., 2014-C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis, *J. Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology.* 2(1).

CHARBONNEAU A. et MARETTE A. 2010-Inducible nitric oxide synthase induction underlies lipid-induced hepatic insulin resistance in mice: potential role of tyrosine nitration of insulin signaling proteins. *Diabetes* 59: 861-71.

CHIBANE A., MAKHLOUF L., LANASRI N., LAMINE ATIF M., KESSOUS N. et BIAD A., 2011- Prévalence du syndrome métabolique chez la femme dans une banlieue algéroise. *Diabètes et métabolis*, 37 (1) : 58.

CHOI J., JOSEPH L. et PILOTE L., 2014 - Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 14: 232–244

CLAUSSNITZER M., HUI CC. et KELLIS M., 2015- FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *Engl. J. Med.*, 374(2):192-3.

COELHO T. M. et FERNANDES O. R ., 2013- Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ .*Arch Med Sci* .1.

CORNIER, M. A., DABELEA, D., HERNANDEZ, T. L., LINDSTROM, R. C., STEIG, A. J., STOB, N. R. et al. 2008- The metabolic syndrome. *Endocrinology Reviews*.29:777-822.

CYPESS M. ET KAHN A., 2010 -The Role and Importance of Brown Adipose Tissue in Energy Homeostasis Aaron, *Curr Opin Pediatr*. 22(4): 478–484.

CZAJA M., KABAT M. et WASILEWSKI J. 2014- Hemorheological Parameters and Fibrinogen in Atherosclerosis. *Journal of Cardiology and Therapy* ,1(9):206-2011.

DALLONGEVILLE J., 2014- Épidémiologie du syndrome métabolique en France. *La Lettre du Cardiologue* 379 : 25-28.

Del Carmen Gutierrez, M., et *al*. (2014) Evaluation of the Antioxidant Activity of Ethanolic Extracts of Some Varieties of Onions. *Journal of Agricultural Chemistry and Environment*, 3: 26-34.

DEMARCO G. V., AROOR R. A., SOWERS R. J., 2014 -The pathophysiology of hypertension in patients with obesity.*Nat Rev Endocrinol.* 10(6):364-376.

Didier Junquero, Yves Rival 2005 Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) *? MEDECINE/ SCIENCES*. 21 : 1045-53

DIMITRIADISA G., MITROUB P., LAMBADIARIA V., MARATOUB E., SOTIRIOS A. et RAPTISA B., 2011-Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research And Clinical Practice.* 93: 52–59.

DONATH Y. M., 2014-Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start *Nature Reviews Drug Discovery*,1: 1-12

DONG C., ZHOU H., SHEN C., YU L. G., DING Y., ZHANG Y. H., et GUO Z. R., 2015 Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome, *World J Diabetes*, 6(4): 654-661.

DUNCAN E.R., CROSSEY P.A., WALKER S., ANILKUMAR N., POSTON L., DOUGLAS G., EZZAT V.A., WHEATCROFT S.B., SHAH A.M. et KEARNEY M.T. 2008-Effect of endothelium-specific insulin resistance on endothelial function in vivo. *Diabetes* 57: 3307-14.

EGERT S., BOSY-WESTPHAL A., SEIBERL J., KÜRBITZ C., SETTLER U., PLACHTA-DANIELZIK S., et *al*.,2009- Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*.,102:1065–74.

FAWCETT K. A. et BARROSO I. 2010-The genetics of obesity: *FTO* leads the way, *Trends Genet*, 26(6): 266–274.

FEZEU L., CZERNICHOW S., SAFAR M.et BLACHER J., 2010- Le syndrome métabolique : une révolution en médecine cardiométabolique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 419(25).

FRIGLET M. E et al.,2013-The Renin-Angiotensin System in Adipose Tissue and Its Metabolic Consequences During Obesity. *J Nutr Biochem* 24 (12) : 2003-2015.

GARCIA P. V., ROCHA M. H., SALES K .A., ROCHA G. N., et NOBREGA D. C., 2016 -Sex Differences in High Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Risk Factors of Metabolic Syndrome, *Arq Bras Cardiol.* 106(3):182-187.

GEORGESCU A., POPOV D., CONSTANTIN A., NEMECZ M., ALEXANDRU N., COCHIOR D. et TUDOR A. 2011- Dysfunction of human subcutaneous fat arterioles in obesity alone or obesity associated with Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 120: 463-72.

GILLINGHAM L. G., HARRIS-JANZ S et JONES P. J., 2011 - Dietary monounsaturated Fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids.*, 46:209-228.

GOWDAIAH K. P., MAMATHA T. R., NIRGUDE D., HOSAMANI B. P., 2016-High sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome, *Int J Adv Med.* 3(3):607-610.

GOWDAIAH P ., MAMATHA R ., NIRGUDE D . et HOSAMANI P., 2016 - High sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome, International Journal of Advances in Medicine . *Int J Adv Med*., 3(3):607-610.

GREEVENBROEK S. ET SCHALKWIJK M., 2013-Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences, *the jorna. of medicine*,71(4).

HADJ MERABET D. ET BEREKSI_R. K., 2016-Epidemiological Study: Research of Urolithiasis in Those with Metabolic Syndrome in Western of Algeria. *International Journal of Prevention and Treatment* 5(3): 39-45.

HALIMI S., STUDER N., FAURE P., 2010-Le fructose : effet des régimes riches en fructose sur l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 4 (5).

HAMIDA F., ATIF M. L., TEMMAR M., CHIBANE A., BEZZAOUCHA A. et BOUAFIA M. T., 2015- Prévalence de l'hypertension artérielle dans l'oasis d'El-Menia, Algérie, et profil métabolique de la population. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 62(3) : 172-178.

HANS WAHRENBERG, HERTEL K., LEIJONHUFVUD B., PERSSON L G, TOFT E. ET ARNER P.,2005 -use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study 2005 June 11; 330(7504): 1363–1364.

HE Q ., GAO Z ., YIN J ., ZHANG J ., YUN Z ., YE J ., 2011 - Regulation of HIF-1α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *J. Physiol Endocrinol Metab.* 300(5): 877–885.

HIDEKATSU YANAI, TOMONO Y., ITO K., FURUTANI N., YOSHIDA H., TADA N., 2008-The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome.Nutr J. 2008; 7: 10.

Hohlfeld T ., Schrör K., 2015- Antiinflammatory effects of aspirin in ACS: relevant to its cardiocoronary actions. J. Thrombosis and Haemostasis ., 0340-6245.

HORIUCHI N. et MOGI C.,2015 -C-Reactive Protein Beyond Biomarker of Inflammation in Metabolic Syndrome, *j american heart association,* 14.

HOUTI L., HAMANI-MEDJAOUI I., LARDJAM-HETRAFC S. A., OUHAIBI-DJELLOULIC H., GOUMIDIF L., MEDIENE-BENCHEKOR S., 2014-Épidémiologie du syndrome métabolique dans la population urbaine en Algérie. Oran, Algérie. *Revue d'Epidémiologie et de santé publique*. 62(5) :226-227.

HUANG P.L.2009 eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 20:295-302.

HUH J.Y., PARK Y.J., HAM M., KIM J.B., 2014- Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol. Cells* 37:365–71.

IKEDA U., MAEDA Y., YAMAMOTO K. et SHIMADA K. 2002-C-Reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 56: 86-92.

JIANPING Y ., 2013 - Mechanisms of insulin resistance in obesity., *Front Med* 7(1): 14–24.

JOHNSON A.R., MILNER J.J. et MAKOWSKI L. 2012- The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity, *Immunol Rev.* 249(1): 218–238.

JON O., LUNDBERG I., MARK T., GLADWIN et WEITZBERG E. 2015- Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery* 7.

JORDA A., GOMEZ M., CABO J. et GRISOLIA S., 2000- effect of streptozotocin diabetes on some urea cycle enzymes . *biochem biophys. res. commun. 106;37-43*

JUNG JY., LIM Y., MOON SM., KIM JY. ET KWON O.,2011-Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/ streptozotocin-induced diabetic rats . *Nutrition & Metabolism* , 8:18.

JUNG U. J. ET SOOK CHOI M. S., 2014-Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 15:6184-6223.

KANG S., YOON J., AHN H., 2011 - Android fat depot is more closely associated with metabolic syndrome than abdominal visceral fat in elderly people. *PLoS ONE*, 6 (11).

KAPUR S., PICARD F., PERREAULT M., Y DESHAIES Y. et MARETTE A. 2005- Nitric oxide: a new player in the modulation of energy metabolism International Journal of Obesity 24(4): 36-40.

KASSI E., PERVANIDOU P., KALTSAS G. et CHROUSOS G., 2011- Metabolic syndrome: definitions and controversies. *REVIEW BMC Medicine,* **9**:48-55.

KAUR J ., 2014 - A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *J. Hindawi Cardiology Research and Practice .,* 21

KERMATI A.R., FATHZADEH M., GO G.W., SINGH R., CHOI M., FARAMARZI S., MANE S., KASAEI M. et al., 2014-A Form of the Metabolic Syndrome Associated with Mutations in DYRK1B. *N Engl J Med,* 370:1909-19.

KHALFA A. TIALI A. ZEMOUR L. FATAH A. et MEKKI K., 2017- Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in western Algeria**.** *INT J GYNAECOL OBSTET*, 138(2):201-206.

KIM A. K. et YIM E. J., 2015- Antioxidative Activity of Onion Peel Extract in Obese Women: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study. *Journal of Cancer Prevention*, 20(3): 202-207.

KIM OY., LEE SM., DO H., MOON J., LEE KH., CHA YJ. et SHIN MJ., 2012- Influence of quercetin-rich onion peel extracts on adipokine expression in the visceral adipose tissue of rats. *Phytother Res*.26:432-7.

KLEEMANN R., VERSCHUREN L., MORRISON M., ZADELAAR S., VAN ERK MJ., WIELING PY., KOOISTRA T., 2011-Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis* ,218(1):44-52

KLOP B., ELTE W. J. et CABEZAS C. M., 2013-Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets, Nutrients 2013, 5, 1218-1240.

Knight J. A., 2011- Diseases and disorders associated with excess body weight.J. *Ann. Clin. Lab Sci., 41*, 107–121.

KOBORI M., MASUMOTO S., AKIMOTO Y., 2009-Takahashi Y. Dietary quercetin alleviates diabetic symptoms and reduces streptozotocin-induced disturbance of hepatic gene expression in mice. *Mol Nutr Food Res*. 53:859–68.

KOENIG W ., 2009 - Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *J. Thromb Haemost* ., 89(601–609).

KRESSEL G., TRUNZ B., BUB A., HÜLSMANN O., WOLTERS M., LICHTINGHAGEN R., STICHTENOTH DO. et HAHN A. 2009-Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis*, 202 (2010) 263–271.

LAFONTAN M. 2013-Expansion de la masse grasse, acides gras et adipokines: des marqueurs métaboliques et des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires. *Annales Pharmaceutiques Françaises.*71, 13—26

LANDMESSER U., BAHLMANN F., MUELLER M., 2010 - Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans.*J. Circulation* ., 111(18): 2356-63.

LAWANDE K.E.2012-Onion *Handbook of herbs and spices*,1 : 417-429.

LEE A. K., KIM T. K., KIM J. H, CHUNG S. M., CHANG S. P., PARK H. et PAIK D. H., 2014 Antioxidant Activities of Onion (Allium cepa L.) Peel Extracts Produced by Ethanol, Hot Water, and Subcritical Water Extraction. *Food Sci. Biotechnol*. 23(2): 615-621.

LEE JS., CHA YJ., LEE KH. ET YIM JE.,2016-Onion peel extract reduces the percentage of body fat in overweight and obese subjects: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Res Pract*. 10:175–181.

LEIVA E., WEHNINAGER S., GUZMAN L. et ORREGO R.-2015 - hypercholesterolemia, livre. edited by sekar ashok kumar.

LI Z., YARMUSH M.L., CHAN C., 2004- insulin concentration during preconcitioing mediates the regulation of urea synthesis during exposure to animo acide supplemented plasma .*tissue Eng*10: 1737-1746.

LIH KUO, TRAVIS W. et HEIN 2013-vasomotor regulation of coronary microcirculation by oxidative stress: role of arginase. *Front Immunol*. 4: 237.

LIM J. S., MIETUS-SNYDER M., VALENTE A., SCHWARZ J.M., LUSTIG R.H., 2010 -The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat.Rev.Gastroenterol Hepatol.*, 7(5):251-64.

LIND M., HAYES A., CAPRNDA M., PETROVIC D., RODRIGO L., KRUZLIAK P., ZULLI A.,2017- Inducible nitric oxide synthase: Good or bad?. ***Biomed Pharmacother.*** 93:370-375.

LITVINOVA L., ATOCHIN N. D., FATTAKHOV N., MARIIA V., ZATOLOKIN P. et KIRIENKOVA E. 2015-Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome Front. *Physiol*., 17.

LIU J., FOX C.S., HICKSON D.A., MAY W.D., HAIRSTON K.G., CARR J.J. et TAYLOR H.A., 2010- Impact of Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue on Cardiometabolic Risk Factors: The Jackson Heart Study, *J Clin Endocrinol Metab*. 95(12): 5419–5426.

LORRAINE P., TURCOTTE . et JONATHAN S ., 2008 - FISHER Skeletal Muscle Insulin Resistance: Roles of Fatty Acid Metabolism and Exercise. *J. Phys Ther*., 88(11): 1279–1296.

MAHAJANA A., JAISWALA A., TABASSUM R., PODDER A., GHOSH S., MADHU V., 2012 - Elevated levels of Creactive protein as a risk factor for Metabolic Syndrome in India.J. *Atherosclerosis*., 220(275–8) .

MAKKI K., FROGUEL P. et WOLOWCZUK I. 2013- Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013:139239.
MALEK R. 2011- Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. Med Mal Met 3:298–302.

MARK,D. DEKKER, SU Q., CHRIS BAKER C., RUTLEDGE C. A. et ADELI K., 2010- Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism,* 299 (5): 685-694.

MARTINEZ M., PUIG J., MORA M., ARAGON R., DOGHERT P., ANTON L ., 2010- MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid RIesgo Cardiovascular) *Study.J Metabolism*. 57(9):1232-40.

MARTINEZ M.C. et ANDRIANTSITOHAINA 2009- reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxid Rexox signal* 11: 669-702.

MAURY E. ET BRICHARD S.M., 2010-Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 314:1–16.

MCCALL K. D., HOLLIDAY D., DICKERSON E., WALLACE B., SCHWARTZ A. L., SCHWARTZ C., LEWIS C. J., KOHN L. D. et SCHWARTZ FL. 2010-Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. *J Endocrinol*. 207: 343-53.

MICHA R.ET MOZAFFARIAN D., 2009 Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*., 45:893-90

MORI M. 2007-Regulation of Nitric Oxide Synthesis and Apoptosis by Arginase and Arginine Recycling *J. Nutr 137* **:** 1616S-1620S.

MOUJAHIDE, **2008-santé maghreb.**2008 le taux de prévalance du syndrome métabolique au niveau national est de 26.33%, http://www.santemaghreb .com /actus.asp ?id=5775.

MUSCARI A., BASTAGLI L ., POGGIOPOLLINI G ., 2009 - Different associations of C-reactive protein, . brinogen and C3 with traditional risk factors in middle-aged men. *Int J Cardiol* ., 83(63–71) .

NAIR P. M., MAHAJAN S., REYNOLDS L. J., AALINKEEL R., NAIR H., SCHWARTZ A. S. ET KANDASWAMI C., 2006-The Flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF-κβ1 System. *Clinical And Vaccine Immunology*, 8:319–328

NAKAMURA H ., ITO H ., EGAMI Y ., KAJI Y ., MARUYAMA T ., KOIKE G ., 2011 - Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *J. Diabetes Res Clin Pract* .,79(2):330-6.

NAKANO S. , KUBOKI K ., MATSUMOTO T ., NISHIMURA C. et YOSHINO G.,2010- Small, dense LDL and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*.,17(4):410-5.

NIWANTHI W., RAJAPAKSE, GEOFFREY A., HEAD, DAVID M. et KAYESAY. 2016- NO to Obesity-Related Hypertension Role of the l-Arginine–Nitric Oxide Pathway.*hypertension* 67:01-08.

OLEFSKY O M ., 2014 - The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease Olivia. *J . nature medicine* .

OLEFSKY J. M., ET GLASS C. K., 2010- Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 72: 219–246.

OLIVEIRA-PAULA G. H., LACCHINI R. et TANUS-SANTOS J.E., 2014 -Inducible nitric oxide synthase as a possible target in hypertension. *Curr. Drug. Targets.* 15(2):164-74.

OLOKOBA A. B., OBATERU A. O. et OLOKABA L. B.,2012-Type 2 diabetes mullitus : A Review of current trends , *Oman Medical Journal*, 4: 269-273.

ONAT A., OZHAN H., ERBILEN E., ALBAYRAK S., KUCUKDURMAZ Z., CAN G., KELES I. et HERGENC G. 2010- Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels, *International Journal of Cardiology*, 135 : 211–217.

OSBORN O OLEFSKY JM et *al.* 2012- The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nat Med 18(3): 363-74.
OTTAVIANI E, MALAGOLI D, FRANCESCHI C.2011- The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol*, 174: 1-4.

PACHECO M. E., BELTRAN A., REDONDO J., MANSO A. M., ALONSO M.J. et SALAICES M. 2006-High glucose enhances inducible nitric oxide synthase expression. Role of protein kinase C-betaII. *Eur J Pharmacol* .538: 115-23.

PAEPEGAEY A.C., GENSER L., BOUILLOT J. L., OPPERT J.M., CLEMENT K. et POITOU C., 2015- High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 11(1):148-54.

PASCERI V ., WILLERSON T., YEH T., 2009 - Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells.*J. Circulation* ., 102 :2165–2168.

PASTRE J. et MERCIER J. 2012- Le Syndrome métabolique et tolérance à l'exercice. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 4, 223-227.

PEREIRA S.S., et ALVAREZ-LEITE J.I.,2014- Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes. *Curr Obes Rep.* 3(4):422-31.

PEREZ-MATUTE P., NEVILLE M.J., TAN G.D., FRAYN K.N. KARPE F. 2009-Transcriptional control of human adipose tissue blood flow. *Obesity (Silver Spring)* 17: 681-8

PRAVIN V. et DEVANG M., 2011 - C- REACTIVE PROTEIN IN VARIOUS DISEASE CONDITION – AN OVERVIEW, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. , 4(1) : 0974-2441.

RAINER A., BERNHARD A., PESKAR ., 2012 - Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate . *J. European Journal of Pharmacology* ., 447 (1 – 9) .

RAMADAN E ., CHEN M., STANLEY I., 2011- Anti-Inflammatory Effects of Chronic Aspirin on Brain Arachidonic Acid Metabolites Mireille Basselin. *J. Neurochem Res* ., 36(139–145).

RAPOSO L., SEVERO M., BARROS H., SANTOS A. C., 2017- The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS *study.BMC Public Health*, 17(1): 55-63.

RASOOLY R., KELLEY D. S., GREG J., MACKEY B., 2010-Dietary trans 10, cis 12-conjugated linoleic acid reduces the expression of fatty acid oxidation and drug detoxification enzymes in mouse liver. *Br. J. Nutr*. 97, 58–66.

REZ-GREGORIO R. P., GARCI´A-FALCO´N. SM., RODRIGUES S. A., DOMINGOS P. F. et ALMEIDA, 2010-Identification and quantification of flavonoids in traditional cultivars of red and white onions at harvest. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23:592–598.

Ro Y. J., Ryu H. J., Park J. H. et CHO J. H., 2015- Onion (allium cepa L.) peel extract has anti platelet effect in rat platelets . *SpringerPlus* 4:17 .

SAISHO Y.,2015- Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect.*J. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* .,15(196–205).

SAMSELL L., M REGIER N., CWALTON R. ,et COTTRELL L., 2014 - Importance of Android/Gynoid Fat Ratio in Predicting Metabolic and Cardiovascular Disease Risk in Normal Weight as well as Overweight and Obese Children. *J.* of Obesity.4

SCHLIENGER J. L. et MONNIER L., 2016- Le syndrome métabolique a déjà une histoire. *Médecine des maladies Métaboliques,* 10 (1):75-80.

SCHONBECK U et LIBBY P., 2012 - Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents?.*J. Circulation* ., 109(1): II18-26.

SHIFA K., JITHESH T.K., PARWATHI K., WARRIOR et LIJI K.2015- A Comparative Study on Plasma Fibrinogen and hs-CRP in Metabolic Syndrome, *International Journal of Clinical Biochemistry and Research.* 2(3):162-165.

SHRIVASTAVA K ., SINGH V ., RAIZADA A ., SINGH S ., 2014 - C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease.*J. The Egypt Heart* .

SHRIVASTAVA K. A., SINGH V. H., RAIZADA. A. et singh k,. 2014- C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease , *The Egypt Heart J* .67(2): 89-97.

SPRUSS A., ET BERGHEIM M., 2009 I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Nutr. Biochem*. 20:657–662.

SUN S., JI Y., KERSTEN S., QI L. 2012- Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Ann Rev Nutr*.32:261-86.

SURENDARA J., ARAVINDHANA V., RAOA M. M., GANESANA A., MOHANA V., 2011- Decreased serum interleukin-17 and increased transforming growth factor–β levels in subjects with metabolic syndrome. *Metabolism,* 60(4):586–591

TATEYA S., KIM F. ET TAMORI Y. 2013-Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4.

TCHOUKALOVA D ., VOTRUBA B ., TCHKONIA T. , 2010 - Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *J. Proc Natl Acad Sci U S A*., 107: 18226–18231.

TENENBAUM ، A., KLEMPFNER R . et FISMA E.,2014 - Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor.*J. Cardiovascular Diabetology* ., 13:159

TETRI, L. H., BASARANOGLU M., BRUNT M., YERIAN L. M. ET NEUSCHWANDER-TETRI A., 2011- Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 295, G987–G995 (2011).

THURAISINGHAM R.C. et YAQOOB M. M. 2003-oxidative consumption of nitric oxide apotential mediator of urimic vascular disease .*kideny int suppl* :s29-32.

UEYAMA J., KONDO T., IMAI R., KIMATA A., YAMAMOTO K., SUZUKI K., INOUE T., ITO Y., MIYAMOTO Y., HASEGAWA T. et HAMAJIMA N., 2008-Association of serum NOx level with

clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general populations in Japan.Environ Health *Prev Med* 13:36–42.

VERSTEEG H. H., HEEMSKERK J.W., LEVI M., REISMA P. H., 2013-New fundamentals in hemostasis . *Physiol Rev*. 93(1): 327-58.

WANG J., LI X., HAN X., YANG K., LIU B., LI Y., PEIPEI WU., XUEZHEN LIU. et al., 2015 Serum creatinine levels and risk of metabolic syndrome in a middle-aged and older Chinese population. *Clin Chim Acta.* 440:177-82.

Wei C., Xiaojie L et Shandong Y.,2016 - Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J. of Inflammation* ., 13:34.

WIERNSPERGER N. et BOUSKELA C. 2010- Microvascular haemodynamic reactions to insulin, *J Physiol.* 587: 5289.

WON J.S., IM Y.B., KHAN M., SINGH A.K. et SINGH I. 2004. The role of neutral sphingomyelinase produced ceramide in lipopolysaccharide-mediated expression of inducible nitric oxide synthase. *J Neurochem* 88: 583-93.

WOO S L ., XU H ., LI H., ZHAO Y., HU X., ZHAO J., GUO X., GUO T., BOTCHLETT R., QI T.,2014 - Metformin ameliorates hepatic steatosis and inflammation without altering adipose phenotype in diet-induced obesity.*J. PLoS ONE.*, 9: 91-111.

XIA H et REDMAN C ., 2010 - Oxysterols suppress constitutive . brinogen expression. *J.Thromb Haemost* ., 90: 43–51.

XIUZHEN HAN, TAO SHEN et HONGXIANG LOU 2007- Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *Int. J. Mol. Sci. 8*(9), 950-988.

YAHIA-BERROUIGUET A., BENYOUCEF M., MEGUENNI K. et BROURI M., 2009-Enquete sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaire à Tlemcen (Algerie). *Médecine des maladies métabolique*, 3(3): 313-319.

YANG T ., CHU C ., HSIEH P C ., HSU C H ., CHOU Y C., YANG S H., 2013- C-reactive protein concentration as a significant correlate for metabolic syndrome: a Chinese population-based study. *J. Endocrine*., 43(2):351-9.

YANG T., CHU H., Hsieh C., Hsu H., Chou C. et Yang H ., 2013 - C-reactive protein concentration as a significant correlate for metabolic syndrome: a Chinese population-based study.*J. Endocrine*. 43(2):351-9.

Yen GC., Chen YC., Chang WT. et Hsu CL.,2011- Effects of polyphenolic compounds on tumor necrosis factor-α (TNF-α)-induced changes of adipokines and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *J Agric Food Chem.* 59:546-51.

ZAHEDI S., GHASEMI A. et AZIZI F. **2008**-Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 41 (16):1342-7.

ZENDJABIL M, ABBOU O., et CHELLOUAI Z., 2016- Association entre syndrome métabolique et hyperhomocystéinémie dans une population algérienne**.** *Ann Pharm Fr***,**75(1) :54-58.

ZHA B. S. ET ZHOU H. 2012- ER Stress and Lipid Metabolism in Adipocytes. *Biochem. Res. Int.*

ZHANG Q.J., HOLLAND W. L., WILSON L., TANNER J. M. 2012-Ceramide mediates vascular dysfunction in dietinduced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex. *Diabetes* .13.

Zhou B., Pan Y., Yu Q., Zhai z.,2013- Fibrinogen facilitates atherosclerotic formation in Sprague-Dawley rats: A rodent model of atherosclerosis, *Experimental And Therapeutic Medicine* 5(3): 730-734.

ANNEXES

Tableau A1 : Critères de diagnostic clinique du syndrome métabolique selon les différents organismes de santé **(Fezeu et *al*., 2010).**

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATP III (2001)	AACE (2003)	AHA/NHLBI (2004)	FID (2006)	FID/AHA/NHBI (2009)
Obésité	- IMC ≥30 Kg/m² ou - Rapport T/H: H>0,90 F>0,85	Tour de taille (cm) H≥94 F≥80	Tour de taille (cm) H≥102 F≥88	IMC (Kg/m²) ≥25	Tour de taille H≥102 F≥88	Tour de taille (cm) H≥94 F≥80	Tour de taille (cm) H≥94 F≥80
Bilan lipidique (g/L)	- TG≥1,50 ou - HDL : H≤0,40 F≤0,50	- TG ≥1,50 ou - HDL≤0,39	- TG≥1,50 ou - HDL: H≤0,40 F≤0,50	- TG≥1.50 ou - HDL : H≤0,40 F≤0,50	- TG≥1,50 ou - HDL : H≤0,40 F≤0,50	- TG≥1,50 ou - HDL : H≤0,40 F≤0,50 ou -Traitement hypolipémiant en cour	- TG≥1.50 - HDL : H≤0,40 F≤0,50 ou
Glycémie (g/L)	- DT2 ou - Intolérance au glucose ou - Gly. ≥1.00	- Insulinémie >75 percentile ou - Gly ≥1.10g/l	DT2 ou gly≥1.10g/l	intolérance au glucose gly≥1.00g/l n'inclus pas DT2	DT2 ou gly≥1.00g/l	DT2 ou gly≥1.00g/l	DT2 ou gly≥1.00g/l
Pression artérielle (mmHg)	PAS ≥ 140 PAD ≥90	PAS ≥ 140 PAD ≥90	PAS ≥ 130 PAD ≥85	PAS ≥ 130 PAD ≥85	PAS ≥ 130 PAD ≥85	PAS ≥ 130 PAD ≥85	PAS ≥ 130 PAD ≥85
Autre	Albumine urinaire ≥ 20 µg/min	-	-	-	-	-	-
Critères de diagnostique	3 Critères sur 5		3 Critère sur 5	Intolérance au glucose +2 autre critère	3 Critère sur 5	Tour de taille + 2 autres critères	3 Critère Sur 5

IMC : L'indice de masse corporelle. **H** : Homme. **F** : femme, **Rapport T/H** : périmètre des hanches/périmètre de la taille, **PAS** : la pression artérielle systolique. **PAD** : la pression artérielle diastolique. **TG** : Les triglycérides**. HDL CH** : Lipoprotéine de haute densité Cholestérol**. LDL CH** : Lipoprotéine de basse densité Cholestérol. **DT2** : diabètes de type 2

Tableau A2 : Prévalence du syndrome métabolique dans certaines wilayas d'Algérie.

Wilayas	**Auteurs**	**La prévalence (%) de SM selon les définitions**								
		NCEP/ATP III							FID		
		Total			H		F		Total	H	F
Alger	Chibane et al., 2011.	26.4			/		/		28.3	/	/
Blida	Bachir Cherifa et *al*., 2017 ,2015, 2016	17.9			13.2		57.8 21.7		/	/	/
Oran	Houti et *al*.,2014 Khalfa et al**.,** 2017	20			13.7		29.9 57.9		/	/	/
Tlemcen	Yahia-Berrouiguet et et *a*.,*l* 2009.	17.4			14.5		19.6		25.7	20.4	29.7
Sidi Bel Abbes	Hadj Merabet et *al*. , 2016	42.66			15.66		27		/	/	/
Oasis d'El-Menia Sahara	Hamida et *al*.,2015	38			Noirs	Blanche	Noirs	Blanche	/	/	/
					28	24	51	41			
sud algérien	Bachir Cherifa et *al*., 2015.	20.8	Noirs	Blanche	15.1		28.4		/	/	/
			20,4	24,7							

H : homme, **F** : femme, **FID** : la Fédération International du Diabète, **NCEP/ATP III** : a National Cholestérol Education Program Adult - Third Traitement Panel III

, **SM** : **S**yndrome Métabolique.

Tableau A3 : **Systématique de Allium cepa L**. L'oignon appartient à la famille des *Alliaceae* et au genre *Allium*. La caractéristique principale de cette famille est la présence d'un bulbe formé par le renflement plus ou moins important de la base des feuilles l'espèce *Allium cepa* est subdivisée en trois groupes horticoles : common onion, proliferum et aggregatum groups. Il existe une très grande diversité variétale, classée selon la couleur, la forme et la taille des bulbes. Lawande **(**2012) classe le oignon comme suit :

Règne	Plantae
	Tracheobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Classe	Liliopsida
Ordre	Liliales
Famille	liliacées
Genre	*Allium*
Espèce	*Allium cepa L*

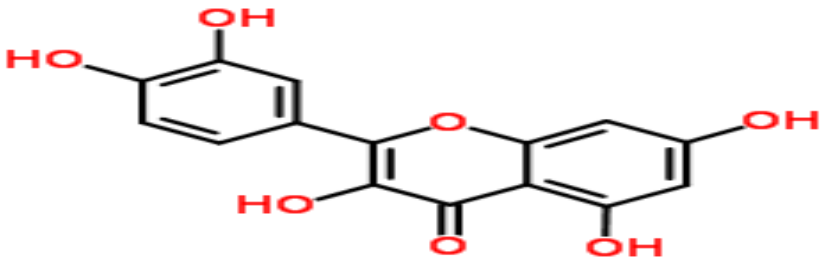


Figure A1 : structure de quercetine .

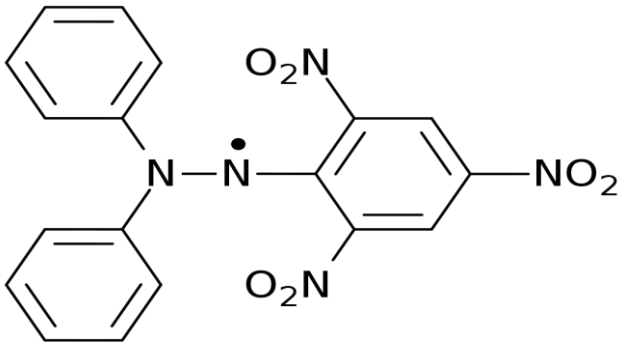


Figure A2 : structure de DPPH

Tableau A4 : La fiche de renseignement

Le fiche de renseignement des femmes :

La date	……/……/2017
Le nom/ prénom:	-……../-……
âge	-……..
Le numéro de téléphone	-fixe :…… /-mobile :……
Etat sociale	- marié ☐ - divorcée ☐ -célibataire ☐
Nombre des enfants	- filles……../garçons……..
Profession	-Femme au foyer ☐ - travail: ☐ ……
L'ethnie :	Médéa ☐ ……
Démenant	Médéa : ☐ ……
cycle menstruel	- régulier ☐ irrégulier ☐ Ménopausées ☐ grossesses ☐ -la pilule (oestroprogestatif.) ……
Sommeil équilibré :	-oui ☐ -non ☐ perturbée ☐
1. la pratique des activités sportives et/ou physique : 2. Moyen de transport : 3. temps moyen passé devant la télévision (min) : Utilisation d'ordinateur :	**Moyen** ☐ **Faible** ☐ **intense** ☐ sport :- …… -voiture ☐ -bus ☐ -vélo ☐ -marche à pied ☐ 3- …… 4. oui ☐ temps : ……min non ☐
Les habitudes alimentaires :	-le régime : oui ☐ non ☐ -les antioxydants ……..
HTA **:**	-Consommation des graisses ☐ sel ☐ - hérédité : -oui ☐ -non ☐ père ☐ mère ☐ -HTA gestationnelle : -oui ☐ - non ☐ **-** la date de diagnostic :…… -traitement :…… -les causes :…… -Des complications :……
Diabète :	-consommation de sucre : boissons gazeuse, gâteaux, jus - hérédité : -oui ☐ -non ☐ père ☐ mère ☐ -Diabète gestationnelle : oui ☐ non ☐ - la date de diagnostic :…… -traitement :…… -les causes :…… Des complications :…… - les maladies auto-immunes : …… -diabète iatrogène :……
MCV :	Les causes :……

	- hérédité : -oui ☐ -non ☐ père ☐ mère ☐ la date de diagnostic :…….. -traitement :……..
Dyslipidémie / cholestérol	--Consommation des graisses : oui ☐ non ☐ - histoire pondérale : oui ☐ non ☐ La date de diagnostic :…….. Traitement :……
La notion d'autre pathologie en parallèles	Type de pathologie : -…… Le traitement : ……..
Vie stressante.	-…… ……
Hospitalisation :	-……

Le poids$_F$	**-……Kg**
La taille $_F$	-……cm
Le prématre abdominale	-……cm
IMC= poids (kg) / [taille (m)]^2 $_F$	-……Kg/m^2
la pression artérielle$_F$	**-**PAS$_1$: ……..**mm Hg** -DAS$_1$ **:……mm Hg** - PAS$_2$: ……..**mm Hg** -DAS$_2$ **:……mm Hg**

Le fiche de renseignement des hommes :

La date :	**-……./……./2017**
Le nom/ prénom :	-……../……
Age	-……
Le numéro de téléphone	-fixe :…… /-mobile :……
Etat civile	- marié ☐ - divorcé ☐ -célibataire ☐
Nombre des enfants :	-filles……/garçons **:**……
Profession	oui ☐ non ☐ travail:…… retraité ☐ depuis : ……..
L'ethnie :	Médéa ☐ ……
Démenant	Médéa : ☐ ……
Sommeil équilibré :	-oui ☐ -non☐ perturbée ☐
Consommation tabagisme :	oui ☐ non ☐
1.la pratique des activités sportives et/ou physique : **2. Moyen de transport :** **3. temps moyen passé devant la télévision (min) :** **4. Utilisation d'ordinateur :**	**aucune** ☐ **moyen** ☐ **Faible** ☐ **intense** ☐ sport :- …… -voiture ☐ -bus ☐ -vélo ☐ -marche à pied ☐ 3- …… 4. oui ☐ temps : ……min non☐
Les habitudes alimentaires :	-le régime : oui ☐ non ☐

	-les antioxydants ……..
-HTA :	-Consommation des graisses ☐ sel ☐ - hérédité : -oui ☐ -non ☐ père ☐ mère ☐ -HTA gestationnelle : -oui ☐ - non ☐ - la date de diagnostic :…….. -traitement :…… causes :……. -Des complications :……
-diabète :	-consommation de sucre : boissons gazeuse, gâteaux, jus - hérédité : -oui ☐ -non☐ père ☐ mère ☐ - la date de diagnostic :……. -traitement :…… -les causes :..... Des complications :…… - les maladies auto-immunes : …… -diabète iatrogène :.....
-MCV :	- depuis : âge ……/ la date :……. -traitement :……. -……. -……. -la date :…… AVC : oui ☐ non ☐ date : traitement :
Dyslipidémie	--Consommation des graisses : oui ☐ non ☐ - histoire pondérale : oui ☐ non ☐ La date de diagnostic :……. Traitement :……
La notion d'autre pathologie en parallèles	Type de pathologie : -…… Le traitement -……..
Vie stressante.	……
Hospitalisation :	-……

Le poids$_H$	**-……kg**
La taille $_H$	-……cm
Le prémetre abdominale	-taille ……cm
IMC= poids (kg) / [taille (m)]^2 $_H$	-……Kg/m^2
la pression artérielle$_H$	**-**PAS$_1$: ……**mm Hg** -DAS$_1$ **:……mm Hg** **-**PAS$_2$: ……**mm Hg** -DAS$_2$ **:……mm Hg**

Tableau A5: Appareillage et matériel nécessaires pour l'étude biochimique

	MATERIELE	MARQUE
APPAREILLAGE	• Centrifugeuse réfrigérée	ALC 4237 R (Italy)
	• Multipipette	EPPENDORF
	• pH mètre (pH)	JENWAY
	• Conductimètre (CE)	HANAH
	• Analyseur biochimique automatique	Pictus 200
PRODUITS ET REACTIFS	▪ **Glycémie**, ▪ R1:Tamponphosphate/enzymes:GOD-POD/amino-4phénazone/phénol)	BIOMAGHREB
	▪ **Triglycéridémie**, ▪ R1: Tampon PIPES; Mg^{++}; Cholate de sodium /chloro-4 phénol/enzymes : lipoprotéine lipase, GK, GPO et peroxydase.	BIOMAGHREB
	Créatinémie :	BIOMAGHREB
	▪ **Urémie**	BIOMAGHREB
	▪ **Fibrinogene**	BIO-FIBRI
	▪ **CRP**	Turbilatex CRP
	Griess A : Naphtyléthylène Diamine Dichloride **Griess B :** Acide Sulfanilique ▪ NaNO2 : Nitrite de sodium	SIGMA-ALDRICH
	Tampon PBS (pH = 2,2 - 2,4): pour 200mL il faut : • **NaCl =** 1,6 g • **Na2 HPO4**= 0,228 g • **KCL**= 0,04 g **KH2PO4**= 0,04 g	SIGMA-ALDRICH

GOD : Glucose-oxydase ; POD : Peroxydase ; PIPES : acide pipérazine-1,4-diéthanesulfonique ; GK: Glycérokinase; GPO: Glycérophosphate-oxydase

Tableau A 6 : Principes de dosage des paramètres biochimiques

Paramètre	Principe
Gly	La méthode enzymatique colorimétrique du glucose oxydase peroxydase
TG	Méthode enzymatique colorimétrique utilisant (CHOD/POD methode)
CHO	La méthode enzymatique colorimétrique
UREE	Méthode colorimétrique et enzymatique
CREA	Méthode colorimétrique
NO	La méthode de Griess modifiée

Tubes	(Na NO2)	DO
Blanc	0	0
Tube 1	2	0,012
Tube 2	4	0,015
Tube 3	8	0,041
Tube 4	16	0,088
Tube 5	32	0,167
Tube 6	64	0,337
Tube 7	128	0,623

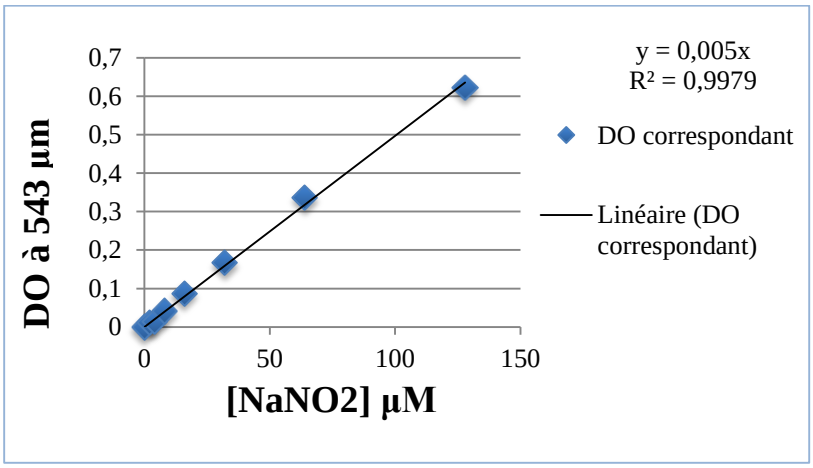


Fig A3.Courbe étalon du dosage des nitrites résiduelles par la méthode Griess modifiée.

Tableau A7 : Appareillage et matériel nécessaires pour l'extraction

	MATERIELE	MARQUE
APPAREILLAGE	Moulin électriques	CLATRONIC
	Etuve ventilée	MEMMERT
	Vortex	p SELECTA
	Centrifugeuse	HETTICH EBA21 ZENTRIFUGUN
	Rotavapor	STUART
	spectrophotométre	p SELECTA
	Blance	OHAUS
PRODUITS ET REACTIFS	Ethanol	CHIMICALS VWR PROLABO
	DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl)	……
	vitamine C	……

Tableau A8: **Répartition selon le sexe :**

	Homme n(%)	**Femme n(%)**
Syndrome métabolique	35 (47.29%)	39(52.7%)
témoins	15 (46.88%)	17(53.12%)
total	50(47.17%)	56(52.83%)

Tableau A9: Répartition selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	**Syndrome métabolique n(%)**	**Témoins n(%)**	**Total n(%)**
30-44	12(16.21%)	17(53.12%)	29(27.35%)
45-59	32(43.24%)	9(28.12%)	41(38.67%)
60-74 ou plus	30(40.54%)	3(18.75%)	33(33.96%)
Total n(%)	74(100%)	32(100%)	106 (100%)

Tableau A10: **Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID**

	Total n(%)	**Homme n(%)**	**Femme n(%)**
obsétiy abdominal	74(100%)	35(47,30%)	39(52,70%)
diabetes type 2	55(74,32%)	27(36,39%)	28(37,84%)
hyertriglcéridimie	48(64,86%)	28(37,84%)	20(27,03%)
hypoHDLimie	47(63,51%)	19(25,67%)	28(37,84%)
hypertension artérielle	46(62,16%)	18(24,32%)	28(37,83%)

Tableau A11: La distribution de la population selon les classes de l'IMC.

IMC kg/m²	**Syndrome métabolique n(%)**			**Témoins n(%)**			**Total n(%)**
	homme	femme	totale	homme	femme	Totale	
<25	2(2.70)	8(10.81)	10(13.51)	10(31.25)	11(34.37)	21(65.62)	31(29.24)
25-30	17(22.97)	10(13.51)	27(36.48)	5(15.62)	4(12.5)	9(28.12)	36(33.96)
>30	16(21.62)	21(28.39)	37(50.01)	0	2(6.25)	2(6.25)	39(36.79)

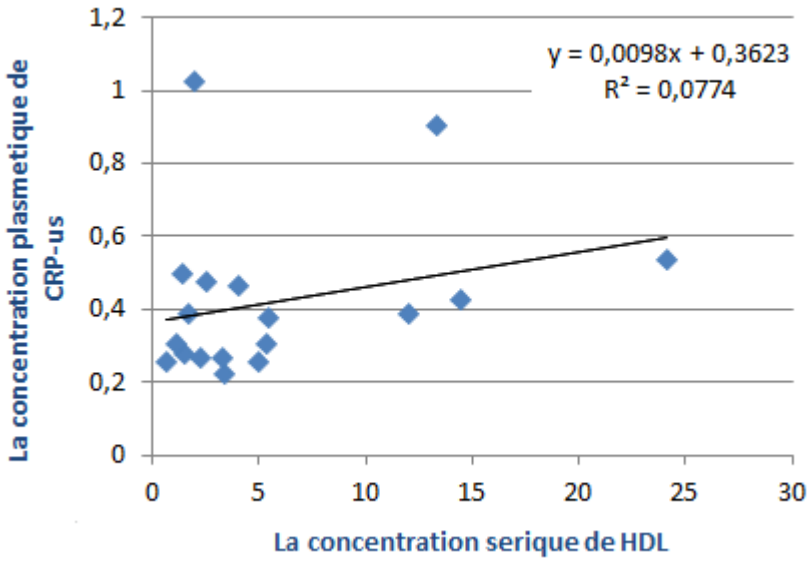


Figure A4 : Représentation de la corrélation entre les taux de CRP résiduels et de concentration sérique de HDL.

INDEX DES FIGURES

Index des figures

N°	Titre des figures	Page
1	**Les adipokines et médiateurs pro-inflammatoires libérées par le tissu adipeux**	6
2	**Modifications du composition cellulaire du tissu adipeux au cours de l'obésité.**	7
3	**Implication de l'inflammation dans la physiopathologie de l'insulinorésistance**	9
4	**Rôle de l'obésité dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA**	11
5	**Les mécanismes de dyslipidémie**	12
6	**Les événements de signalisation proximale médiatisant l'antagonisme de CRP et l'eNOS dans l'endothélium**	13
7	**l'implication de CRP dans la physiopathologie de l'athérosclérose**	14
8	**les mécanismes d'implication de fibrinogène dans l'athérosclérose**	15
9	**Les effets systémiques du NO sur l'obésité et le métabolisme**	16
10	**L'effet anti-inflammatoire et antioxydant de l'oignon rouge**	**1**9
11	**schéma générale de la démarche expérimentale**	27
12	**Protocole de préparation d'extrait peel d'oignon**	29
13	**Réaction de test DPPH (2.2 Diphenyl 1 picryl hydrazyl).**	30
14	**Répartition selon le sexe.**	32
15	**La distribution de la population selon les tranches d'âge.**	33
16	**Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID**	33
17	**Evaluation des paramètres anthropométrique**	34
18	**la concentration plasmatique de CRP selon les classes de l'IMC (Kg/m^2).**	35
19	**Evaluation de la glycémie**	38
20	**La comparaison de la pression artérielle entre les patients atteint de syndrome métabolique(74) et les témoins(32).**	39
21	**La comparaison des taux plasmatique du bilan lipidiques entre les patients atteint de syndrome métabolique et les témoins.**	42
22	**Evaluation de taux plasmatique de créatinine**	45
23	**Evaluation de la production de l'urée plasmatique**	46
24	**la concentration sérique de CRP-us selon le nombre des facteurs de risque de SM**	49

25	**Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins.**	50
26	**la concentration sérique de fibrinogène selon le nombre des facteurs de risque de SM**	51
27	**Evaluation de la production de fibrinogène plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins.**	52
28	**Evaluation de la production des NO2- résiduels plasmatique**	54
29	**Représentation graphique des taux de NO2- chez les patients SM selon IMC.**	54
30	**Analyse de balance NO2-/urée (test de prearson): représentation de la corrélation entre les taux de NO2- résiduels et de l'urée**	56
31	**Courbe du % d'inhibition de DPPH en fonction de la concentration de la vitamine C.**	58
32	**Courbe du % d'inhibition de DPPH en fonction de la concentration de l'extrait peel d'oignon**.	59
A.1	**structure de quercetine .**	A3
A.2	**structure de DPPH**	A3
A.3	**Courbe étalon du dosage des nitrites résiduelles par la méthode Griess modifiée**	A8
A.4	**Représentation de la corrélation entre les taux de CRP résiduels et de concentration sérique de HDL**	A11

INDEX DES TABLEAUX

Index des tableaux

N°	Titre des tableaux	Page
I	les caractéristiques cliniques et anthropométriques de la population.	34
II	les caractéristiques cliniques et biochimiques de la population.	37
III	les marqueurs d'inflammation	48
A.1	Critères de diagnostic clinique du syndrome métabolique selon les différents organismes de santé	A1
A.2	Prévalence du syndrome métabolique dans certaines wilayas d'Algérie.	A2
A.3	Systématique de *Allium cepa L*	A3
A.4	La fiche de renseignement	A4
A.5	Appareillage et matériel nécessaires pour l'étude biochimique	A8
A.6	Principes de dosage des paramètres biochimiques	A9
A.7	Appareillage et matériel nécessaires pour l'extraction	A10
A.8	Répartition selon le sexe	A10
A.9	Répartition selon les tranches d'âge.	A10
A.10	Tableau A10: Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID	A11
A.11	Tableau A11: La distribution de la population selon les classes de l'IMC.	A11

RESUMES

Le syndrome métabolique (SM) décrit un concept ou un état pré-pathologique qui augmente le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (MCV).Les composantes classiques de cet état sont l'obésité abdominale, l'hypertension, dyslipidémie et la résistance à l'insuline, alors que l'inflammation de plus en plus considérées comme un élément nouveaux de ce cluster.

L'obésité joue un rôle crucial et probablement central pour le développement et l'installation des autres composantes du SM. L'accumulation excessive de la masse grasse, particulièrement abdominale, entraine une inflammation systémique de faible niveau. En effet, le tissu adipeux secrète des médiateurs pro-inflammatoire, comme : la protéine de la phase aigue CRP, NO, IL-6 et le TNF-a, qui sont impliquées dans le processus d'inflammation. Pour cela nous avons étudié les conséquences de perturbation de balance immuno-métabolique dans la progression de syndrome métabolique.

L'étude que nous avons entrepris est de type Patients/Témoins et a concerné une cohorte de 107 sujets de la population de la wilaya de Médéa non apparentés et appariés selon l'âge, le sexe, l'IMC, le poids et le périmètre abdominale. Le contrôle a consisté à remplir un questionnaire orienté, complété par un examen clinique incluant le poids, le périmètre abdominal et la mesure de la pression artérielle (PA). Un bilan biologique a été réalisé (glycémie à jeun, triglycérides, HDL, cholestérol total, créatinine, urémie, CRP-us et le fibrinogène). Le traitement des données recueilles a été réalisé à l'aide du logiciel Grap Pad Prism (7.03). La comparaison des moyennes a été réalisée chez certains groupes d'étude par le test (Student.), (Mann-Whitney) et (le test de Pearson). Le test est considéré comme significatif lorsque $P<0.05$.

Les résultats obtenus révèlent clairement que les patients métaboliquement malade présent une élévation plasmatique : des triglycérides, glycémie à jeun, cholestérol, LDL, créatinine, urée, CRP-us, NO et une diminution de HDL) en comparaison avec des sujets sains.

Les mots clés : syndrome métabolique, CRP, NO, diabète type2, MCV, obésité.

.

Abstract:

Metabolic syndrome (MS) describes a concept or pre-pathological condition that increases the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease (CVD). The classic components of this condition are abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance, while inflammation is increasingly seen as a new element of this cluster.

Obesity plays a crucial and probably central role in the development and installation of other components of DM. Excessive accumulation of fat, particularly abdominal, leads to systemic inflammation of low level. Indeed, adipose tissue secretes pro-inflammatory mediators, such as: the protein of the acute phase CRP, NO, IL-6 and TNF-a, which are involved in the process. For this we studied the consequences of immune-metabolic balance disturbance in the progression of metabolic syndrome. For this, we studied the consequences of immuno-metabolic balance disturbance in metabolic syndrome progression.

The study that we undertook is of the type Patients / Witnesses and concerned a cohort of 107 subjects of the population of the wilaya of Médéa unrelated and matched according to the age, the sex, the BMI, the weight and the perimeter abdominal. Control consisted of completing an oriented questionnaire, supplemented by a clinical examination including weight, abdominal perimeter and blood pressure (BP) measurement. A biological assessment was performed (fasting glucose, triglycerides, HDL, total cholesterol, creatinine, uremia, CRP-us and fibrinogen). The data collected was processed using the Grap Pad Prism software (7.03). The comparison of the means was performed in some study groups by the test (Student.), (Mann-Whitney) and (the Pearson test). The test is considered significant when $P < 0.05$.

The results obtained clearly show that metabolically ill patients have elevated plasma levels: triglycerides, fasting glucose, cholesterol, LDL, creatinine, urea, CRP-us, NO and a decrease in HDL) in comparison with healthy subjects.

Keywords: metabolic syndrome, CRP, NO, diabetes type 2, CVD, obesity.

ملخص

المتلازمة الايضية هي حالة قبل مرضية تزيد من خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والاوعية الدموية المكونات الكلاسيكية لهذه المتلازمة هي السمنة البطنية، ارتفاع ضغط الدم، اضطرابات في دهنيات الدم، مقاومة الإنسولين وأيضا الالتهاب حيث أصبح أحد مكونات الجديدة لهده المتلازمة

السمنة تلعب دورا حاسما وربما مركزي في تطور وظهور المكونات الأخرى لمتلازمة الايضية حيث ان التراكم المفرط لدهون وخاصة على مستوى البطن يؤدي إلى نشوء التهاب عام من مستوى منخفض. الانسجة الدهنية تفرز وسائط كيمائية وعامل تنخر الأورام الفا التي تشارك في نشوء هذه متلازمة. انتر لوكين6 ، أكسيد النيتريت ، التهابية مثل البروتين المتفاعل سي لهذا سبب قمنا بدراسة عواقب اضطراب التوازن الأيضي المناعي في تطور هذه المتلازمة النتائج التي تم وصول اليها تظهر .بوضوح علاقة إيجابية بين علامات الالتهاب ومكونات متلازمة الايضية.

الدراسة التي أجريناها هي من نوع المرضى / الشهود، تتكون من 107 متطوع من سكان ولاية المدية غير ذات صلة ومن نفس الطبقة العمرية والجنس ومؤشر كتلة الجسم والوزن والمحيط البطن. تتألف الدراسة من استكمال استبيان موجه، و الفحص السريري بما في ذلك الوزن، محيط البطن وقياس ضغط الدم. تم إجراء تحاليل بيوكيميائية (نسبة سكر في دم ، الدهون الثلاثية، ، الكوليسترول ، الكرياتينين، نسبة البولة في دم ،بروتين تفاعلي سي و الفيبرينوجين)لكل من شواهد ومرضي . تمت معالجة البيانات التي تم جمعها باستخدام برنامج احصائي.

النتائج التي تم الحصول عليها تكشف بوضوح أن المرضى الذين يعانون من الارتفاعات في مكونات الأيضية: الدهون الثلاثية، نسبة سكر في دم ، والكوليسترول، ، الكرياتينين، اليوريا، بروتين تفاعلي سي ، أكسيد نتريت وانخفاض في كوليسترول الجيد) مقارنة مع شواهد .

الكلمات المفتاحية

أكسيد النيتريت ، السكري نوع الثاني، امراض القلب والاوعية الدموية ، البروتين المتفاعل سي ، المتلازمة الايضية ، السمنة.