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 de la balance Th17 et Treg dans le Syndrome métabolique

Présenté par :

HAMROUCHE Amira et NAIMI Zhor

Soutenu publiquement le 15/09/2018, devant le jury composé de :

Président : **Mr KHAMES.M**	Maître assistant	(université Dr Farés yahia)
Promotrice **: Mm BENAMARA R .R**	Maître assistante	(université Dr Farés yahia)
Co-Promotrice **: Dr AREZKI. H**	MEDCIN	Assistante en physiologie
Examinateur : **Mr BENHAFRI.N**	Maître assistant	(université Dr Frés yahia)
Examinateur : **Mr ANIES.M**	Maître assistant	(université Dr Frés yahia)

Promotion : 2017/2018

LOUAGE À DIEU LE TOUT PUISSANT DE NOUS AVOIR DONNÉ LA PATIENCE ET LA VOLONTÉ DE RÉALISER CE TRAVAIL

NOUS DEDIONS CE TRAVAIL

A TOUS CEUX QU'ON AIME ET QUI NOUS LE REDENT BIEN

Dédicaces

A MA CHERE MERE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices
Que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Que ce modeste Travail soit l'exaucement de vos vœux formulés, le fruit de vos innombrable sacrifices. Puisse Dieu, le très Haut, vous accorder santé, Bonheur et longue vie.

A MON CHER PAPA

Ce travail est dédié à mon père, secrets de ma force .Vous serez toujours le modèle
Papa, dans ta détermination, ta force et ton honnêteté. Gui ma toujours poussé et motivé dans mes études .
J'espère que , vous allez apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de ta fille.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE MOKHTAR

Pourtant vous m'avais promis de venir , décédé trop tôt , c'est vous qui ma amener la première fois a l'école j'oublierai jamais ce jour. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet modeste geste comme preuve de reconnaissance de la part de ta nièce qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu ,le tout, l'avoir dans son paradis.

A MES CHERS ET ADORABLE FRERE ET SŒUR

Imene et Hichem En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.



Zhor

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut…

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance…
Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie ce modeste travail …

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me console quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A MON CHER MARI :

Depuis le jour où je t'ai connu, ma vie est comblée de bonheur.

Ta présence m'inspire la sérénité et la tranquillité de l'âme.

Merci pour tes encouragements, tu as toujours su trouver les mots qui conviennent pour me remonter la morale dans les moments pénibles, grâce à toi j'ai pu surmonter toutes les difficultés.

Tu m'as aussi aidé à réaliser ce travail que j'espère sera témoignage de mon profond amour pour toi.

Que dieu nous bénisse, protège notre amour et nous aide à réaliser tous nos rêves partagés.

A MES CHERS ET ADORABLE FRERES ET SOEUR :

Fatima, Islam, Mohammed, Wail mon petit frère que j'adore. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma grande famille :

Mes grands-pères, mes grands-mères, mes tantes, mes oncles ainsi
Que mes cousins et cousines.

Aux familles :
Mahmoudi, Belkhiri, Rabhi
Merci de m'avoir accueillir parmi vous.
Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma
Sincère estime.

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce Travail,
Veuillez accepter tous mes remerciements et gratitude

Amira

Remerciements

Un travail de mémoire est le fruit d'un travail collectif, *nous adressons nos sincères remerciements à : le bon Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste 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

Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention de Madame, Radia BENAMARA .Vous avez aimablement accepté de nous encadrer scientifiquement pour le temps précieux qu'elle nous a consacré, vous avez su nous donner le goût de la recherche en nous transmettant le plus grand héritage pour l'orientation, la confiance la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années des études.

A Toute l'équipe de laboratoire E.P.H Blida.

Nous tenant également à remercier toute l'équipe de laboratoire et services de médecine interne de l'hôpital **E.P.H Blida** pour son aide et ses très précieux conseils, pour ses bonnes explications qui nous ont éclairé le chemin de la recherche et sa collaboration avec nous dans l'accomplissement de ce modeste travail.

A Monsieur Dr.Benhellal

Nous remercie très chaleureusement **Dr.benhellal** pour son accueil, son aide, son attention et sa gentillesse tout au long du stage. Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de prés ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

A Dr.AREZKI.H

Nous voudrions présenter nos remerciements à notre Co-promotrice**« Dr.AREZKI.H** ».
Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port. Merci

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

A nos examinateurs : «***BENHAFERI N***.» Et « ***ANEÏS***» pour avoir accepté de juger notre mémoire.

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

Ce mémoire est aussi le votre.et il

Est terminé ! Mais, la recherche, elle est continue

Liste des abréviations

AACE American Association of Clinical Endocrinologists

AGL Acide gras libre

AGPI Acide gras poly-insaturée

AHA American Heart Association

AII Angiotensine II

Akt protein kinase B

AMPK mitogen-activated protein kinase

AP-1 Angiotensine de type 1

ATP Adénosine Triphosphate

AVC Accident Vasculaire Cérébral Ischémique

BH4 la tétrahydrobioptérine

Ca2+ Calcium

Ch cholestérol

COX cyclo oxygénase

CRP C- réactive protein

CRP-us C-réactive de haute sensibilité

DAG diaclyglycérol

DO densité optique

DT2 diabète type 2

EDTA Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique

EGIR European Group for the Study of Insuline Résistance

eNOS Synthase du monoxyde d'azote endothéliale

EPH Etablissement publique hospitalier

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

HGPO Hyperglycémie provoqué par voie oral

HTA Hypertension Artérielle

ICAM-1 Intercellular adhesion molecule

IFN-y interféron gamma

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

iNOS Synthase du monoxyde d'azote inductible

IR résistance à l'insuline

IRS Protéines substrats du récepteur de l'insuline

ISH international society of hypertension

ITIMs immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

iTReg TReg inductible

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

NH3 ammonium

NHLBI the National Heart .Lung and Blood institute

nNOS Synthase du monoxide d'azote neuronale

NO Monoxde d'azote

NO2- les nitrites

NOS Synthases du monoxide d'azote

nTReg TReg naturel

O2- les ions superoxydes

Ob Obésité

OMS organisation mondiale de la santé

ONOO- l'anion peroxynitrite

Ox-LDL: LDL-oxydées

PA Périmètre Abdominal

PAD pression artérielle diastolique

PAI-1 inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PAS pression artérielle systolique

PI3K phophatidyl-inositol-3 kinase

PIP3 Phosphatidylinositols

PPAR-y peroxisome proliferator activated receptor gamma

RAAS le système rénine-angiotensine-aldostérone

ROS reactive oxygen species

SM syndrome métabolique

SNS Système Nerveux Sympathique

TA tissu adipeux

TAV tissu adipeux viscerale

TG triglycerides

TGF-β facteur de croissance de transformation β

TH17 lymphocyte T helper 17

TLR toll like receptor

TNF-α tumor-necrosis factor-alpha

TPA activator de plasminogen tisulaire

TReg lymphocyte T regulateur

TXA2 Thromboxane A2

VCAM-1 vascular cell adhesion molecule

VLDL very low density lipoprotein

Index des Figures

N°	Titre des figures	page
1	**Les Adipokines et les médiateurs pro-inflammatoires libérés par le tissu adipeux.**	12
2	**Hypertrophie et hypoxie adipocytaires au cours de l'obésité**	13
3	**Modifications de la composition cellulaire du tissu adipeux au cours de l'obésité.**	15
4	**l'obésité est une maladie inflammatoire systémique.**	15
5	**Implication de l'inflammation dans la physiopathologie de l'insulinorésistance**	23
6	**Les mécanismes de dyslipidémie.**	26
7	**Rôle de l'obésité dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA**	29
8	**Les événements de signalisation proximale médiatisant l'antagonisme de CRP et l'eNOS dans l'endothélium.**	34
9	**l'implication de CRP dans la physiopathologie de l'athérosclérose.**	35
10	**les mécanismes d'implication de fibrinogène dans l'athérosclérose.**	37
12	**Les effets systémiques du NO sur l'obésité et le métabolisme.**	40
13	**Les trois signaux nécessaires à l'activation et la différentiation de lymphocytes T CD4+ auxiliaires, ici exemple Th1 et Th2.**	42
14	**Polarisation des Th17 chez l'humain.**	44
15	**Principales actions des cytokines Th17.**	46
16	**Principaux mécanismes d'action immuno-suppressive des Treg.**	47
17	**Résumé le l'activation des différentes voies des lymphocytes T.**	48
18	**Le principe du dosage ELISA sandwich.**	63
19	**Répartition selon le sexe.**	65
20	**La distribution de la population selon les tranches d'âge.**	66

21	**Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID.**	67
22	**Evaluation des paramètres anthropométrique.**	68
23	**la concentration plasmatique de CRP selon les classes de l'IMC (Kg/m2).**	70
24	**Evaluation de la glycémie.**	73
25	**analyse de la corrélation entre la glycémie et le périmètre abdominale.**	74
26	**La comparaison de la pression artérielle entre les patients atteint de syndrome Métabolique(147) et les témoins(41).**	76
27	**La comparaison des taux plasmatique du bilan lipidiques entre les patients Atteint de syndrome métabolique et les témoins.**	78
28	**Evaluation de taux plasmatique de créatinine.**	82
29	**Evaluation de la production de l'urée plasmatique.**	83
30	**la concentration sérique de CRP-us selon le nombre des facteurs de risque de SM.**	86
31	**Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients avec et Sans traitement et les témoins.**	87
32	**la concentration sérique de fibrinogène selon le nombre des facteurs de risque de SM.**	88
33	**Evaluation de la production de fibrinogène plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins**	89

Table des matières

Dédicace

Remerciements

Liste des abréviations

INDEX DES FIGURES

Table des matières

RESUMES

I.INTRODUCTION…….....1

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Syndrome métabolique

1. Définition ……..5

2. Historique ……6

3.Épidémiologie et l'impact du SM sur la santé publique dans le monde en général et en Algérie en particulier……..7

4. Etiopathologie……8

4.1 Facteurs génétiques ……8

4.2. Facteurs environnementaux ……8

5. La physiopathologie de syndrome métabolique.....10

5.1. L'obésité ……10

5.1.1 L'inflammation chronique à bas grade du tissu adipeux et l'initiation du processus physiopathologique……11

5.1.2 Hypertrophie et hypoxie adipocytaires……13

5.1.3 Lien immunologique……14

5.1.4 Cellules immunitaires du tissu adipeux et polarisation pro-inflammatoire dans le tissu adipeux obèse……16

5.1.5 La balance Th17 et Treg dans l'obésité……17

5.2. Le diabètes type 2 21

5.2.1. L'insulino-résistance 21

5.2.2 Intolérance au glucos 23

5.2.3. Déficit insulino-sécrétoire pancréatique 24

5.2.4 La balance Th17 et Treg dans Le diabéte 24

5.3. La Dyslipidémie.....25

5.3.1 La balance Th17 et Treg dans la dyslipidémie.....27

5.4. L'hypertension. 28

5.4.1. La balance Th17 et Treg dans l'HTA.....30

6. Les marqueurs d'inflammation 31

6.1. C-RÉACTIVE PROTÉINE (CRP).....31

6.1.1 Origine de la CRP 31

6.1.2 Rôle de la CRP 32

6.1.3 Symptômes de la CRP.....32

6.2. Implication du CRP dans la physiopathologie du syndrome métabolique.....33

6.3. Implication du fibrinogène dans la physiopathologie du syndrome métabolique.....36

6.3.1 Qu'est-ce que le fibrinogène.....36

6.4 Implication du monoxyde d'azote dans la physiopathologie du syndrome métabolique...38

6.4.1 Les synthases du monoxyde d'azote 38

6.4.2 Quelques Rôles physiologiques du NO.....39

6.4.3 Le NO dans le SM.....40

II. Activation et polarisation des sous-populations de lymphocytes T CD4+.....41

1. Généralités.....41

2. Activation et polarisation des sous-populations de lymphocytes T CD4+.....41

2.1 Les lymphocytes Th1.....42

2.2 Les lymphocytes Th2……..…….…..43
2.3 Les lymphocytes Th17……..……..….....43
2.3.1 Caractéristiques inflammatoires des cytokines Th17 …….……44

2.4 Les lymphocytes T régulateurs……...…….46

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel …….…….....51

I.1. Population d'étude …….…….....51

I.1.1. Patients SM …….51

I.1.2. Témoins sains……...…52

I.2. Collecte de sang …….……..……...……..…..52

II. Méthode ……..……...……..52

II.1. La fiche de renseignement ……...……...……...…52

II.2. Evaluation des paramètres anthropométriques et clinique ……...…..53

II.3. préparation du plasma ……...……..53

II.4. Matériel de laboratoire ……54

II.4.1.Verrerie..……..…….…….54

II.4.2. Appareillage, produits et réactifs utilisés……....…...…54

II.5. Méthodes et techniques analytiques……..….....55

II.5.1.1 Principe des dosages par spectrophotométrie……...….....55
II.5.1.2 Automate d'analyses médicales…….....…55

II.5.2. Dosages biochimiques des paramètres du bilan énergétique……..…….……..56

II.5.2.1. Glycémie …….....56

II.5.2.2. Triglycéridémie ……..…..…....…...56

II.5.1.3. Cholestérolémie…….…….……..57

II.5.1.4. HDL-C …….…….……...58

II.5.1.5. Calcul du LDL-C plasmatique ……...……..58

II.5.3. Dosages des paramètres du bilan rénal ……59

II.5.3.1. urémie ……59

II.5.3.2. créatininémie ……..60

II.5.4. Dosages des paramètres inflammatoires……60

II.5.4.1. CRP ……..60

II.5.4.2. fibrinogène ……...60

II.5.4.3. nitrites (NO2-) résiduels par la méthode de Griess modifiée…….60

II.6. Analyse statistique……..…61

II.7. Dosage par Elisa des cytokines IL-17/TGF-b……..62

RESULTATS ET DISSCUSION

Première partie :

I. Description de notre population d'étude

1. Répartition selon le sexe ……...65

2. Répartition des patients selon l'âge ……66

3. Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID (2005) 67

4. Étude des paramètres anthropométrique ……..…67

Deuxième partie :

II. Statut Biochimique et Clinique des patients

1.Étude des variations de la glycémie entre les populations……..…71

2. Hypertension artérielle ……..…75

3. le profile lipidique ……..78

4. Evaluation de la production de l'urée et de la créatinine…….…81

4.1. La créatinine ……..81

4.2 Etude de la production de l'urée au niveau systémique ……83

III.La troisième partie :

Les marqueurs d'inflammation

1. Evaluation de la production des CRP chez les patients et les témoins…….…….85

2. Evaluation de la production du fibrinogène chez les patients et les témoins ……...…88

3. Evaluation de la production de (NO2-) résiduels chez les patients et les témoins au niveau systémique…….…….91

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES…..……..…….……..…95

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES …….....

ANNEXES…….....A1

INDEX DES TABLEAUX…..…….……

Résumé

Le syndrome métabolique (SM) décrit un concept ou un état qui augmente le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (MCV). Il est initialement associé à l'obésité, particulièrement au niveau abdominale). Ile SM comprend une perturbation de l'homéostasie du glucose et de l'insuline ainsi que la présence d'une dyslipidémie athérogène, d'hypertension artérielle, d'un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique. Chez les sujets souvent en surpoids, développant un SM s'installe un stress oxydant non contrôlé. Qui est à la foie cause et conséquence d'un état d'une insulinorésistance, qui est la caractéristique majeure du SM., ce stress oxydant peut entraîner des dommages cellulaires et vasculaires. D'autre part une inflammation à bas grade médiée par les lymphocytes Th17 et certaines cytokines (TNF-α, IL- 6, 17) ou adipokines (leptine) participent également à la physiopathologie du SM. D'autres cellules, telles que les lymphocytes T régulateurs semblent, quant à elles, être des facteurs protecteurs pour la pathologie. Ce travail consiste Dans un premier temps, à évaluer la prévalence du SM, chez notre population d'étude, Puis étudie l'évolution des différents paramètres de ce syndrome en fonction de l'obésité et des facteurs de risques cardiovasculaire chez ces sujets. Notre travail s'agit d'une étude prospective, s'étalant du février 2018 au septembre 2018, regroupant 188 patients, d'âge moyen de 51,8±10 ,85 ans. Chaque individu a bénéficié d'un interrogatoire minutieux, d'un examen clinique approprié et d'un bilan biologique comportant la glycémie à jeûn, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides, créatinine, fibrinogènes,CRP et le NO. Les résultats obtenus ont montré une prévalence du SM chez les femmes (70.74%) que chez les hommes (29.25%). Elle augmentait avec l'âge, le degré d'obésité et le tour de taille. Les composantes du SM les plus fréquents étaient le tour de taille élevé, HDL-cholestérol bas. Une étude complémentaire a concerné la corrélation entre l'obésité viscérale et hyperglycémie a montré des résultats statistiquement significatifs ($P<0.001$). 36,8% des sujets avaient au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires.

Mots clés : syndrome métabolique ; obésité viscérale ; insulinorésistance ; stress oxydant

Abstract

The metabolic syndrome (SM) described a concept or pre-pathologique condition that increases the risk of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes. It is closely associated with obesity, especially abdominal obesity (visceral adiposity). It includes a disruption of homeostasis of glucose and insulin as well as the presence of Dyslipidemia withatherogenic, high blood pressure, a proinflammatory and pro-thrombotic condition. Patients often overweight and developing metabolic syndrome moved from uncontrolled oxidant stress. Cause or consequence of insulin resistance, which is the major feature of metabolic syndrome, oxidative stress causes cellular and vascular damage. And other inflammation to low-grade medier by Th17 cells and some cytokines (TNF - α, he - 6, 17) or the adipokines (leptin) participate as well in the physiopathology of the SM. Other cells, such as T cells appear to be about them, be protective factors for pathology. As a first step, our goal is to evaluate the prevalence of metabolic syndrome in obese subjects, studying the evolution of the various parameters of this syndrome based on obesity and cardiovascular risk in these subjects. In a second step we showed that in obese patients who have a waistline more than 80cm in women and 94 cm in men (FID), present disturbances of the biochemical parameters (blood glucose, cholesterol, triglycerides, urea and creatine). Our work practice it is a prospective study, extending February 2018-September 2018, gathering 188 patients, average age of 51, 8±10, 85, with gaps of 21 to 84. Each individual has received a thorough interrogation, an appropriate clinical examination and a biological assessment with glucose fasting, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, creatinine, fibrinogenes , CRP and NO. Results the prevalence of the metabolic syndrome was in women (70.74%) and among men (29.25%). It increased with age, the degree of obesity and waist size. The most frequent metabolic syndrome criteria were a high waist, low HDL-cholesterol. Study of the parameters of this syndrome has shown that waist size, blood sugar on an empty stomach, is correlated with obesity. 36.8% of subjects had at least two cardiovascular risk factors.

Keywords: metabolic syndrome; visceral obesity; insulin resistance; oxidative stress

الملخص:

تعتبر متلازمة الأيض مفهوم أو حالة ما قبل المرضية التي تزيد من خطر الإصابة بالسكري من النوع الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية، التي ترتبط ارتباط وثيقا مع السمنة، وخاصة السمنة في منطقة البطن حيث تؤدي إلى اضطراب الغلوكوز وعدم استقرار الأنسولين، بالإضافة إلى ارتفاع نسبة الدهون في الدم والضغط الدموي الشرياني مع التهابات مزمنة، والتي تكون سببا و/أو نتيجة لمقاومة خلايا الجسم للأنسولين مما يترتب عنها حالة اختلال توازن في نظام العوامل المؤكسدة والعوامل المضادة للتأكسد، المتسببة في تلف الخلايا والأوعية الدموية من جهة، ومن جهة أخرى الالتهابات المزمنة على درجات غير حادة المسيرة من طرف الخلايا اللمفاوية Th17، وبعض من السيتوكينات. إن هدفنا الأول يتجلى في تقييم مدى انتشار متلازمة الأيض لدى المرضى الذين يعانون من السمنة مع دراسة تطور المعايير المختلفة لمتلازمة الأيض، بناءا على عوامل البدانة ومخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية لدى هؤلاء المرضى، أما بالنسبة للهدف الثاني يتمحور في تبيان أن المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة ذوي حجم خصر زائد عن 80 سم بالنسبة للنساء و 94 سم بالنسبة للرجال حسب المنظمة العالمية لمرضى السكري، توصلنا إلى أن هؤلاء المرضى لديهم إضرابات في نسبة المعايير البيوكيماوية (السكر في الدم، الكوليسترول، الدهون الثلاثية). حيث بحثنا الميداني انطلق من دراسات ابتداء من فبراير 2018 إلى غاية سبتمبر 2018 شملت 188 مريض تم تحصيلهم في خدمة الطب الداخلي / الغدد الصماء والمخبر المركزي للمؤسسة الاستشفائية العمومية بالبليدة، الذي يتراوح متوسط عمرهم في 51.8 ± 10.85 مع انحراف معياري من 21 إلى 84 سنة. لقد تم تعريض كل مريض إلى استجوب دقيق وتحاليل مخبرية المتمثلة في سكر الدم الصائم، الكولسترول، الكولسترول الحميد، الكولسترول الضار، الدهون الثلاثية، الكرياتنين، الفبرينوجين، والبروتين المتفاعل-C، والنتائج المتحصل عليها تبين أن نسبة انتشار متلازمة الأيض عند النساء تعد بـ 70.74٪ و29.25٪ عند الرجال، والتي هي في تزايد مستمر مع التقدم في العمر وارتفاع درجة السمنة ومحيط الخصر، مع انخفاض نسبة الكولسترول الحميد. كما أشارت دراستنا أن معايير متلازمة الأيض لها علاقة طردية بين حجم الخصر ونسبة السكر في الدم، حيث كان 36.8٪ من المرضى لديهم على الأقل عامل أو عاملين من عوامل خطر الإصابة بمرض متلازمة الأيض.

الكلمات المفتاحية: متلازمة الأيض، السمنة، مقاومة الأنسولين، الضغط الأوكسيدي.

INTRODUCTION

Introduction

Le syndrome métabolique est un problème de santé publique. Il constitue une entité qui regroupe chez le même individu plusieurs anomalies métaboliques qui prédisposent chacune au risque cardiovasculaire et /ou de diabète de type 2.

La fréquence de ces complications rend compte de la gravité de ce syndrome qui devient actuellement un centre d'intérêt des professionnels **(Boursier V, 2006).**

Plusieurs définitions ont été proposées, ce qui rend l'estimation de sa prévalence réelle difficile à préciser **(Delarue J, Allain G, Guillerm S, 2005).**

En général, le syndrome métabolique correspond à l'association d'une obésité dite « viscérale », de perturbations lipidiques (élévation des triglycérides, diminution de l'HDL-Cholestérol), de perturbations glucidiques (élévation de la glycémie), d'insulinorésistance et d'une hypertension artérielle **(Hervé lejeune et al 2007).**

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. 2014 ; Choi et al. 2013).**

La prise en charge du syndrome métabolique repose principalement sur l'application des règles hygiéno-diététiques et la pratique de l'exercice physique régulièrement. En cas d'apparition d'anomalies métaboliques tel que le diabète ou l'hypertension artérielle, un traitement médicamenteux serait nécessaire.

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.

Notre contribution à ces recherches se résume en une étude prospective réalisée au service de Médecine interne et service Diabèto / endocrinologie de l'hôpital Etablissement publique hospitalier **(E.P.H)** ou faubourg de Blida. Cette étude a duré 4 mois (février 2018 - Mai 2018) et a porté sur des patients concernées par le Syndrome métabolique.

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposés de :

- Déterminer la prévalence du syndrome métabolique au sein de la population recrutée et vérifier le processus immunophysiopathologique impliquant l'engagement des deux voies Th17 et Treg dans le syndrome métabolique.

Le présent document sera scindé en deux parties :

1/ - une revue de littérature qui mettra le point sur le syndrome métabolique, son épidémiologie, sa physiopathologie ainsi que les complications cardiovasculaires et anomalies associées.

2/ Notre travail pratique.

- 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 en fonction du sexe de l'âge et du stade évolutif de la maladie.

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 énergétique (Glycémie, Cholestérolémie, Triglycéridémie, urémie créatininémie)
- Analyse de la production plasmatique des paramètres inflammatoires : CRP et Fibrinogène et NO

Rappels bibliographiques

Syndrome métabolique

1. Définition

Plusieurs définitions du SM ont été proposées par différents organismes :

- Selon l'OMS :

Correspondant à l'existence d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 6,1 mmol/l ou d'une insulinémie à jeun dans le quartile supérieur associée à 2 au moins des critères suivants :

-BMI-IMC supérieur ou égal à 30 kg/m2 ou rapport taille / hanche supérieur à 0,9 chez l'homme ou 0,85 chez la femme.

-HDL cholestérol inférieur à 0,9 mmol/l pour les hommes (1,0 mmol/l pour les femmes) ou triglycérides supérieurs à 1,7 mmol/.l

-Pression artérielle supérieure ou égale à 140 / 90 mm Hg ou traitement anti-hypertenseur.

-Une HGPO sur 75 gr de glucose avec un seuil pour la glycémie à 2 heures fixé à 7,8 mmol/l.

- Selon la FID :

Le syndrome métabolique est défini par la Fédération Internationale du Diabète par l'association :

1. D'une obésité, définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) > 30 kg/m2 , ou, pour les IMC < 30 kg/m2 un tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes européens et ≥ 80 cm pour les femmes européennes
2. A au moins 2 des facteurs de risque cardiovasculaires suivants :

-Triglycéridémie ≥ 1,5 g/dl (ou traitement spécifique de ce trouble lipidique).

- HDL cholestérol ≤ 0,4 g/dl chez les hommes et ≤ 0,5 g/dl chez les femmes (ou traitement spécifique de ce trouble lipidique).

- Pression artérielle systolique (PAS) ≥ 130 mmHg ou diastolique (PAD) ≥ 85 mmHg (ou traitement spécifique d'une hypertension artérielle (HTA) diagnostiquée précédemment).

-Glycémie veineuse à jeun ≥ 1 g/dl ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment.

2. Historique

Dès 1923, Kylin observa une association entre hyperglycémie, hypertension et la maladie de la goutte (maladie chronique liée au métabolisme de l'acide urique) **(Kylin,1923).**

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 fut pas incluse. En 1988, apparait la première définition officielle du SM, proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS), suivie de 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*., 2015).**

Actuellement 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 et l'impact du SM sur la santé publique dans le monde en général et en Algérie en particulier

La prévalence du syndrome métabolique augmente en particulier dans les pays développés oú L'obésité et la sédentarité sont les deux principaux facteurs qui prédisposent au syndrome métabolique. L'augmentation de leur incidence explique la prévalence croissante du syndrome métabolique.

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. **(Surendara et al., 2011).**

Elle pose un problème majeur de santé publique et représente un fardeau socio-économique pour les systèmes de santé. La prévalence du syndrome métabolique augmente également dans les pays concernés par des problèmes de malnutrition et d'accès à une information médicale de qualité. Fortement dépendante de l'âge de la population étudiée, elle risque également de progresser avec l'allongement de l'espérance de vie. **(Didier Junquero, Yves Riva., 2005).**

Aux Etats-Unis (USA), les données de la NHANES montrent une réduction de la prévalence du SM (selon la définition de la FID et l'AHA / NHLBI), passant de 25.5% en 1999-2010 à 22.9% en 2009-2010.Mais ces chiffres sont faussement rassurant ; bien quel' hypertriglycéridémie, l'hypertension soient effectivement en baisse, elles sont corrélées à une augmentation de la consommation de médicaments hypolipémiants et antihypertenseurs. De plus, les prévalences de l'hyperglycémie et surtout l'obésité abdominale ont quant à elles augmenté **(Beltràn.S *et al*.,2013).** Par la suite, **(Aguil .M et *al.*, 2015)** démontrent que 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

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).**

En ce qui concerne l'Asie la chine, révèle que la prévalence du syndrome métabolique est de 7.9 et 10.8 selon la NCEP-ATP III et de la FID respectivement. En Inde portait sur 548 personnes âgées de plus 20 ans **(Sawant *et al*.,2011).**

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

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 ; Mark.D et *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 dyslipidémies et une hyperglycémie **(Balhara et *al.* 2012** L'obésité, L'hypertension et l'hyperlipidémie **(Fauci et *al*. 2010).**

- La sédentarité Le manque d'activité physique est un comportement hautement pourvoyeur de syndrome métabolique et de pathologie cardio-vasculaire. C'est un facteur de risque indépendant de même importance que le diabète **(Blair, S.et al. 1996 ; Gill, J., Malkova, D. 2006) .** La sédentarité est un risque pour un certain nombre des facteurs associés au SM tels que 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)**

- L'alimentation quelques études récentes ont examiné le rôle du régime alimentaire et sa relation avec l'apparition du syndrome métabolique. Les résultat s, en général, ont montré qu'un régime alimentaire sain (qui comprend notamment des céréales, du poisson, des légumineuses, des légumes et des fruits) est inversement associé à la survenue du syndrome métabolique chez l'adulte **(Sonnenberg et al., 2005 ; Panagiotakos et al., 2007 ; Lutsey et al., 2008 ; Leite et Nicolosi, 2009)**. En revanche, la consommation d'aliments de haute densité énergétique (c'est à dire de haute teneur en graisses et/ou riches en glucides) peut contribuer à un apport excédentaire de calories ce qui favorise le surpoids et l'obésité, ainsi que le développement de maladies chroniques au fil du temps

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.R 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, Insulino-résistance, 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 :

L'obésité est un problème mondial de santé publique qui concerne les pays développés et plus récemment les pays émergents. Selon l'OMS 35% de la population mondiale est en surpoids ou atteinte d'obésité **(Global Health Risks,2009).**

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/m2). Celui-ci est calculé par la formule suivante : IMC (kg/m²) = Poids (kg) / Taille² (m²).

La topographie de distribution des masses grasses joue un rôle important dans l'apparition des risques métaboliques et cardiovasculaires chez l'homme **(Lamarche B et Desroches., 2004).**

-En effet, c'est l'obésité abdominale (obésité androïde) qui est associée à ce risque contrairement à l'obésité des hanches (obésité gynoïde) **(Kissebah AH et *al*.,1982).**Ceci a été confirmé par de nombreuses études épidémiologiques au cours des ces dernières années **(Janssaen. I et *al*., 2004 ; Penno .G et *al*., 2006).**

5.1.1 L'inflammation chronique à bas grade du tissu adipeux et l'initiation du processus physiopathologique

Le tissu adipeux apparaît comme un des acteurs majeurs du syndrome métabolique, mais sa physiologie est complexe.

En effet, le métabolisme adipocytaire est contrôlé par un grand nombre de facteurs hormonaux et de cytokines, celles-ci étant en partie sécrétées par le tissu adipeux lui-même (leptine, TNFalpha) **(Fain, 2006 : Fain *et al*., 2004).**

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)

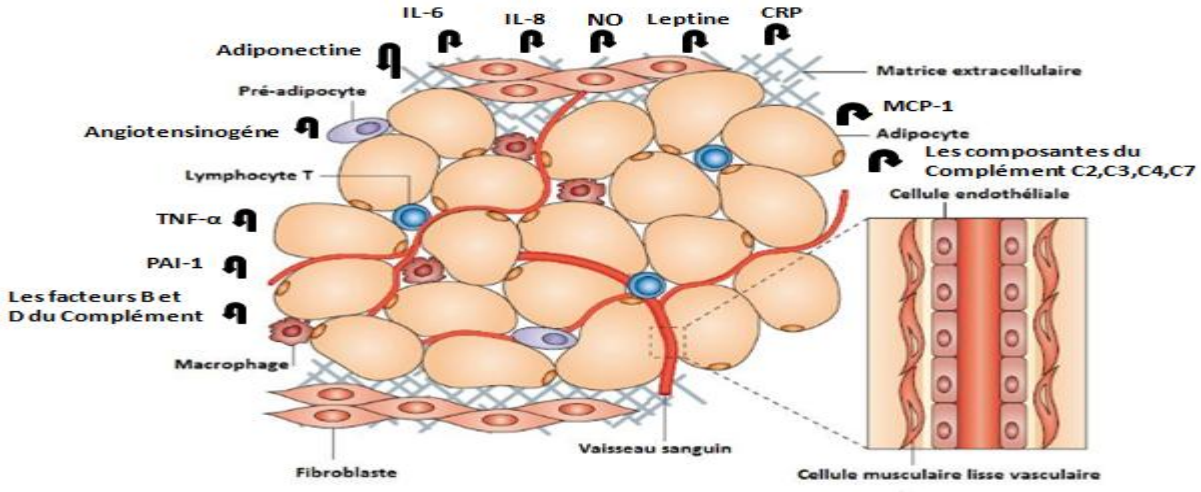


Figure 1 : Les Adipokines et les médiateurs pro-inflammatoires libérées par le tissu adipeux (Originale)

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)**

5.1.2 Hypertrophie et hypoxie adipocytaires

Lors de l'obésité, le TA subit une expansion importante résultant principalement de l'augmentation de la taille des adipocytes, c'est l'hypertrophie adipocytaires Cependant l'hypertrophie adipocytaire induit une augmentation de la sécrétion de diverses chimiokines et cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, la CCL2, l'IL- 6 et l'IL-8 **(Jernås et al., 2006; Skurk et al., 2007; Sopasakis et al., 2004).**

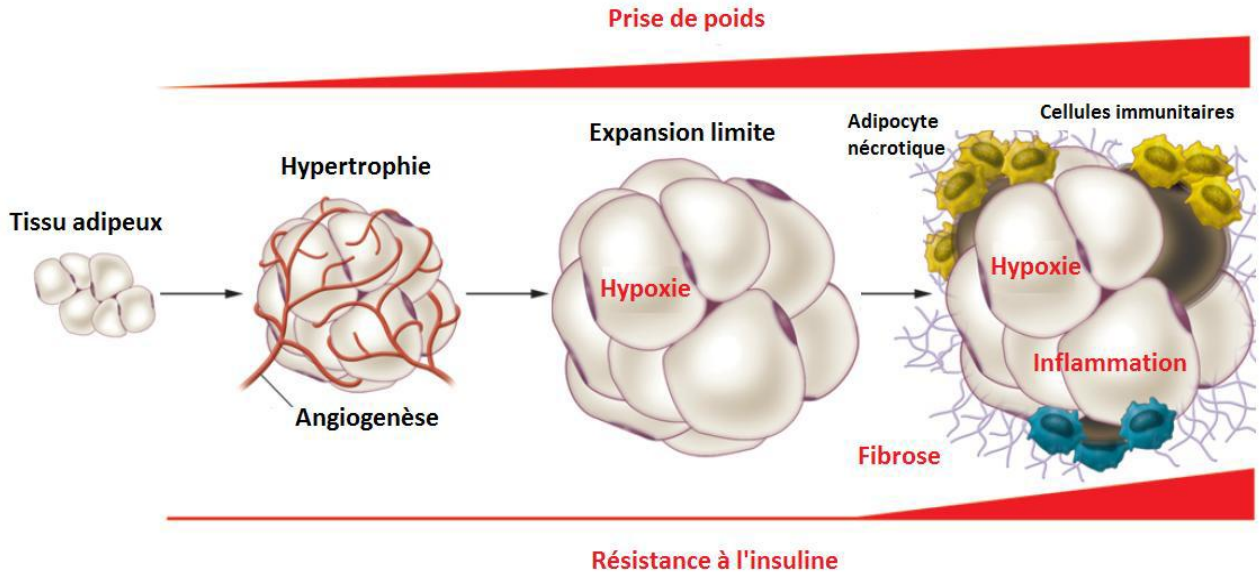


Figure 2 : Hypertrophie et hypoxie adipocytaires au cours de l'obésité (D'après **: (Sun et al., 2011)**).

5.1.3 Lien immunologique

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 TNFαet 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).**

- ✓ Le rôle des adipokines chez les obèses :

- La leptine, est une adipokine qui active les monocytes, produit des cytokines pro inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-6 et l'IL-12. (Figure 4).
- Sa production est augmentée chez les patients obèses **(Cerman. AA et *al*., 2008)**
- La leptine stimule le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et la production de radicaux libres.
- Elle active et induit la prolifération et la différenciation des cellules NK. En activant la voie NFkB, elle induit la maturation des CD **(Levavasseur.M., 2016).**

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. 3)

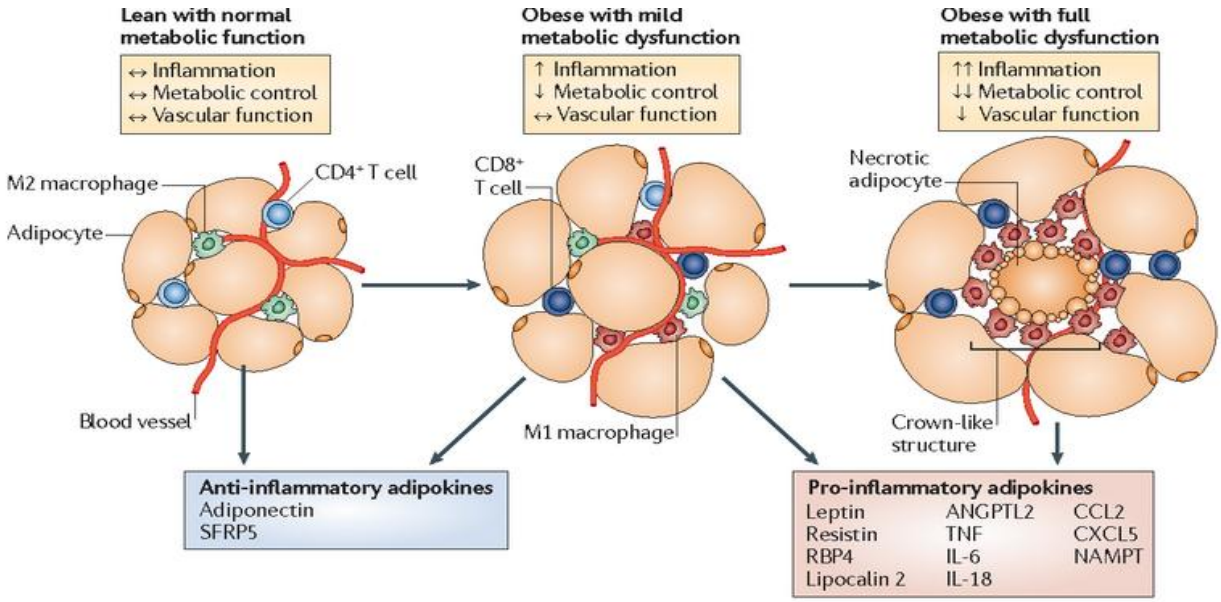


Figure 3 : Modifications de la composition cellulaire du tissu adipeux au cours de l'obésité. (Noriyuki et Parker,2011).

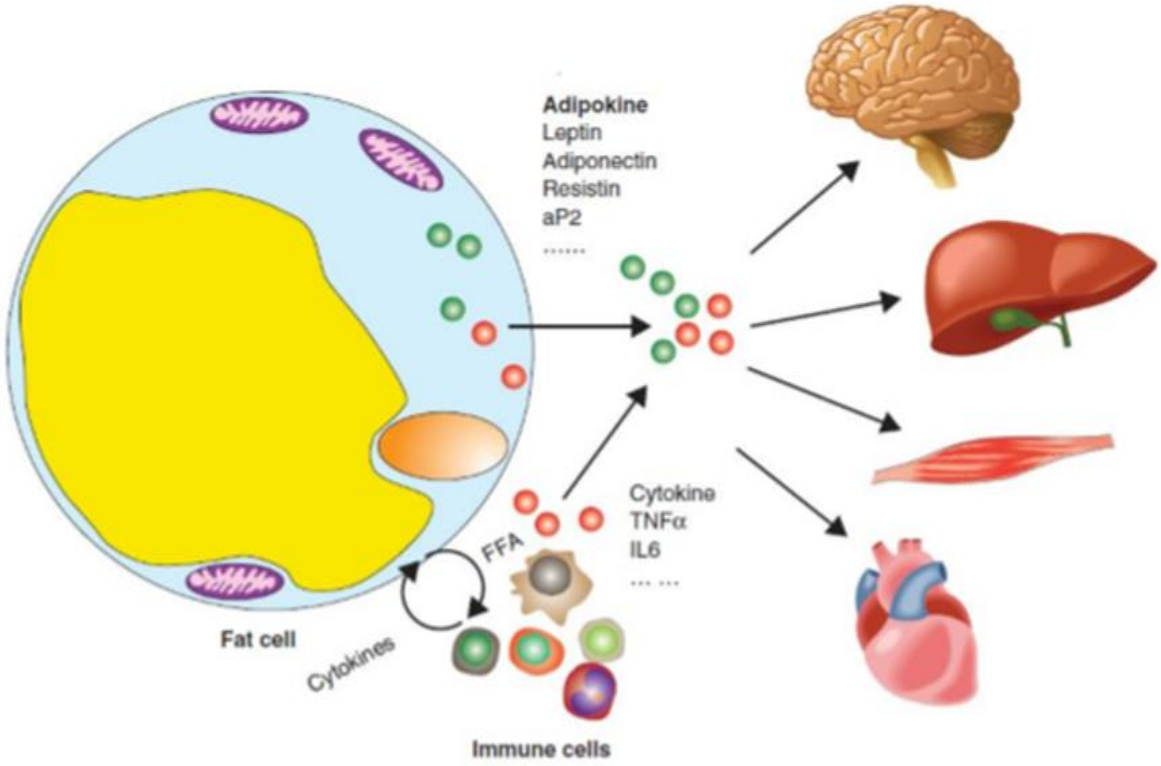


Figure 4 : l'obésité est une maladie inflammatoire systémique (Cao .H.,2014).

- ✓ **Rôle du TNF-α.**

Le TNF-α est l'une des premières cytokines identifiée dans le tissu adipeux des obèses Un déficit en TNF-α ou en son récepteur protège de l'obésité et de l'insulino-résistance **(Uysal. KT et *al*., 1997).**

Dans l'obésité, la plus grande partie du TNF-α est produite par les macrophages. Une moindre proportion est produite par le tissu adipeux **(Levavasseur.M., 2016).**

Les acides gras libres stimulent la production de TNF-α, qui à son tour, stimule la lipolyse et la libération d'acides gras libres par les adipocytes **(Wang .L et *al*., 2008).**

Le TNF-α stimule également l'expression des récepteurs de la leptine et favorise l'insulino-résistance **(Gan.L et *al*.,2012).**

- ✓ **Rôle de l'IL-6.**

L'IL-6 est une cytokine produite dans 30 % des cas par le tissu adipeux. l'IL-6 est produite en grande quantité chez les patients obèses et favorise l'insulino-résistance **(Levavasseur.M., 2016).**

5.1.4 Cellules immunitaires du tissu adipeux et polarisation pro-inflammatoire dans le tissu adipeux obèse.

- Il existe plusieurs sous-populations de macrophages caractérisées par leurs phénotypes et leurs rôles immunitaires **(Gordon and Taylor, 2005)**, qui sont polarisés en fonction du microenvironnement cytokinique entre autres.

- En outre, il a été montré que les PPAR-γ et-δ régulent la transcription de nombreux gènes des M2, comme l'arginase 1, le récepteur de mannose 1 et le récepteur antagoniste de l'IL-1 (IL-1Ra) **(Kang et al., 2008; Odegaard et al., 2007, 2008).**

- Or les macrophages M1 produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α et l'IL-6, expriment l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) **(Gordon, 2003).**

- au cours de l'obésité, l'augmentation de l'interféron (IFN)-γ, principalement sécrété par les cellules NK et les Th1 **(Mosser et Edwards, 2008)** le résumée de l'implication des différentes populations immunitaires dans L'inflammation (tableau 1).

5.1.5 La balance Th17 et Treg dans l'obésité.

La leptine freine la polarisation Th2 ainsi que la prolifération des LT régulateurs dont on connaît, au contraire, le rôle protecteur **(Versini. M et *al*.,2014).**

L'adiponectine stimule la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et augmente le nombre de LT régulateurs **(Versini. M et *al*.,2014).**

L'adiponectine diminue donc la production d'IL-17 par les Th 17 ce qui explique son rôle protecteur mais son taux est diminué chez les obèses **(Levavasseur.M., 2016).**

- Les lymphocytes T régulateurs.

Les LT régulateurs (Tregs) sont une sous-population des LT CD4+ impliqués dans l'homéostasie lymphoïde, la tolérance du « soi », et le contrôle des maladies auto-immunes. Les Tregs peuvent être de deux origines : d'une part, les Tregs « naturels » (nTregs) générés au cours de la maturation thymique des LT effecteurs et d'autre part, les Tregs « inductibles » (iTregs) générés lors de la polarisation de LT CD4+ naïfs **(Josefowicz et al., 2012).**

Chez l'humain, cependant, il y a peu d'études et des résultats contradictoires. Une étude a montré que le ratio Th1/Tregs du TA viscéral représenté par le ratio de l'expression T-bet/Foxp3 augmente avec l'obésité et est corrélé avec l'IMC (sur

seulement 6 individus) **(Winer et al., 2009).** Cependant, une autre étude a montré que l'expression de Foxp3 augmente dans les TA sous-cutané et viscéral des individus obèses, et que le ratio Th1/Tregs a même plutôt tendance à diminuer **(Zeyda et al., 2011).**

Finalement, ces études indiquent que les Tregs sont bénéfiques pour l'homéostasie du TA mince et peuvent inhiber l'inflammation induite par l'obésité grâce à leur sécrétion d'IL-10 et à l'induction de macrophages M2. Mais au cours de l'obésité, le nombre de Tregs ne diminue pas, voire même, augmente afin de réguler l'inflammation incontrôlée. Cependant la chronicité de cette pathologie et l'accumulation simultanée de nombreuses cellules immunitaires induisent une altération de la balance anti-inflammatoire/pro-inflammatoire et ainsi submergent l'immunorégulation des Tregs **(Caër.C.2016).**

- Les lymphocytes Th17.

Plus récemment, une troisième sous-population de LT CD4+ effecteurs a été identifiée, les Th17 **(Aggarwal et al., 2003).**

Chez l'humain, il a été mis en évidence que l'expression de l'IL-17 est augmentée dans les LT du TA sous-cutané obèse **(Bertola et al., 2012).**

De plus, une autre étude a montré que le pourcentage des LT CD4+IL-17+ et des LT CD4+IL-22+ augmente dans le TA sous-cutané des individus obèses insulinorésistants comparé aux individus minces et aux individus obèses insulinosensibles (**Fabbrini et al., 2013).**

En outre, il a été souligné que l'expression de CCL20 augmente dans les adipocytes du TA sous-cutané obèse, suggérant un potentiel recrutement accru des Th17 qui expriment le récepteur CCR6 spécifique à cette chimiokine **(Duffaut.a et al., 2009).** Une étude a montré que les cellules souches du TA obèse pouvaient induire un phénotype Th17, résultant à un environnement proinflammatoire qui inhibe l'adipogenèse et la sensibilité à l'insuline **(Eljaafari et al., 2015).** Plus récemment,

une étude a mis en évidence une augmentation du pourcentage des Th17 et de l'expression de marqueurs spécifiques des Th17 tels que RORC, l'IL-17 et l'IL-23R dans le TA viscéral d'individus obèses « non sains métaboliquement » comparé aux individus obèses « sains métaboliquement » et aux individus minces **(Pandolfi et al.,2016).**

Ces résultats suggèrent un rôle pathologique des Th17 dans l'obésité, avec un effet délétère plus prononcé chez les individus obèses DT2

Ainsi, le TA est composé et infiltré par différentes populations de cellules immunitaires impliquées aussi bien dans l'immunité innée que l'immunité adaptative. Les proportions de ces populations cellulaires sont modifiées lors de l'obésité aboutissant schématiquement à une augmentation des populations pro-inflammatoires alors que les populations anti-inflammatoires prédominent dans le TA mince.

Les cellules immunitaires interagissent avec les cellules métaboliques telles que les pré-adipocytes, les cellules endothéliales et les adipocytes matures, et influent leur métabolisme. Les adipocytes influent également la fonction de ces cellules immunitaires indiquant qu'immunité et métabolisme sont intrinsèquement reliés et ouvrant un nouveau champ d'investigation dans le domaine des maladies métaboliques : l'immuno-métabolisme.

Finalement, l'accumulation de toutes les cellules immunitaires, principalement les macrophages et les lymphocytes pro-inflammatoires, au sein du TA obèse va induire un état inflammatoire chronique local et systémique de bas grade et ainsi entraîner les complications métaboliques liées à l'obésité (**Caër.C.2016).**

Cellules immunitaires	Profil de sécrétion	Proportion dans le TA obèse
Macrophages M1	**Pro-inflammatoire** : TNF-α, IL-6, IL-12, NOS2	Humain : ↑
Macrophages M2	**Anti-inflammatoire** : IL-10, IL-1Ra, Arginase 1	Humain : ↑
Cellules dendritiques	**Pro-inflammatoire** : IL-12, IL-15, IL-18	Humain : ↑
Eosinophiles	**Anti-inflammatoire** : IL-4, IL-10, IL-13	Humain : **?**
Neutrophiles	**Pro-inflammatoire** : NE, MPO, TNF-α, IL-1β, IL-8	Humain : **?**
Mastocytes	**Pro-inflammatoire** : Histamine, PGE2, TNF-α, IL-1β,	Humain : ↑
Cellules NK	**Pro-inflammatoire** : Perforines, granzymes, IFN-γ	Humain : **?**
Lymphocytes B	**Pro-inflammatoire** : IgG2c	Humain : **?**
Lymphocytes T CD8+	**Pro-inflammatoire** : Perforines, granzymes, IFN-γ	Humain : ↑
Lymphocytes Th2	**Anti-inflammatoire** : IL-4, IL-5, IL-13	Humain : ↑
Lymphocytes Treg	**Anti-inflammatoire** : IL-10, TGF-β	Humain : ↑
Lymphocytes Th1	**Pro-inflammatoire** : IFN-γ	Humain : ↑
Lymphocytes Th17	**Pro-inflammatoire** : IL-17, IL-22	Humain : ↑

Tableau 1 : Résumé de l'implication des différentes populations immunitaires dans L'inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité (Caër.C.2016).

5.2. Diabète type 2

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définie le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance).**(ORS ,Réunion.,2015 ; Haute Autorité de Santé,2014).**

Le diabète de type 2, non insulinodépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes.).**(ORS ,Réunion.,2015)**

Une étude montre que des hommes ayant 4 ou 5 composantes du syndrome métabolique ont 24 fois plus de risque de faire un diabète **(Sattar et al., 2003**). La plupart des patients diabétiques ont présenté une insulino-résistance et un syndrome métabolique avant l'apparition de leur diabète **(Reaven, 2005).** En effet, une insulino-résistance, une hyperinsulinémie, une dyslipidémie et une obésité précèdent l'apparition du diabète de type-2 dans 75 à 85% des cas **(Meigs et al., 2007)** et environ la moitié des nouveaux cas de diabètes étaient porteurs du syndrome métabolique (défini selon le NCEP) **(Wilson et al., 2005).**

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 insulinorésistance 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 sécrétion 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.5)

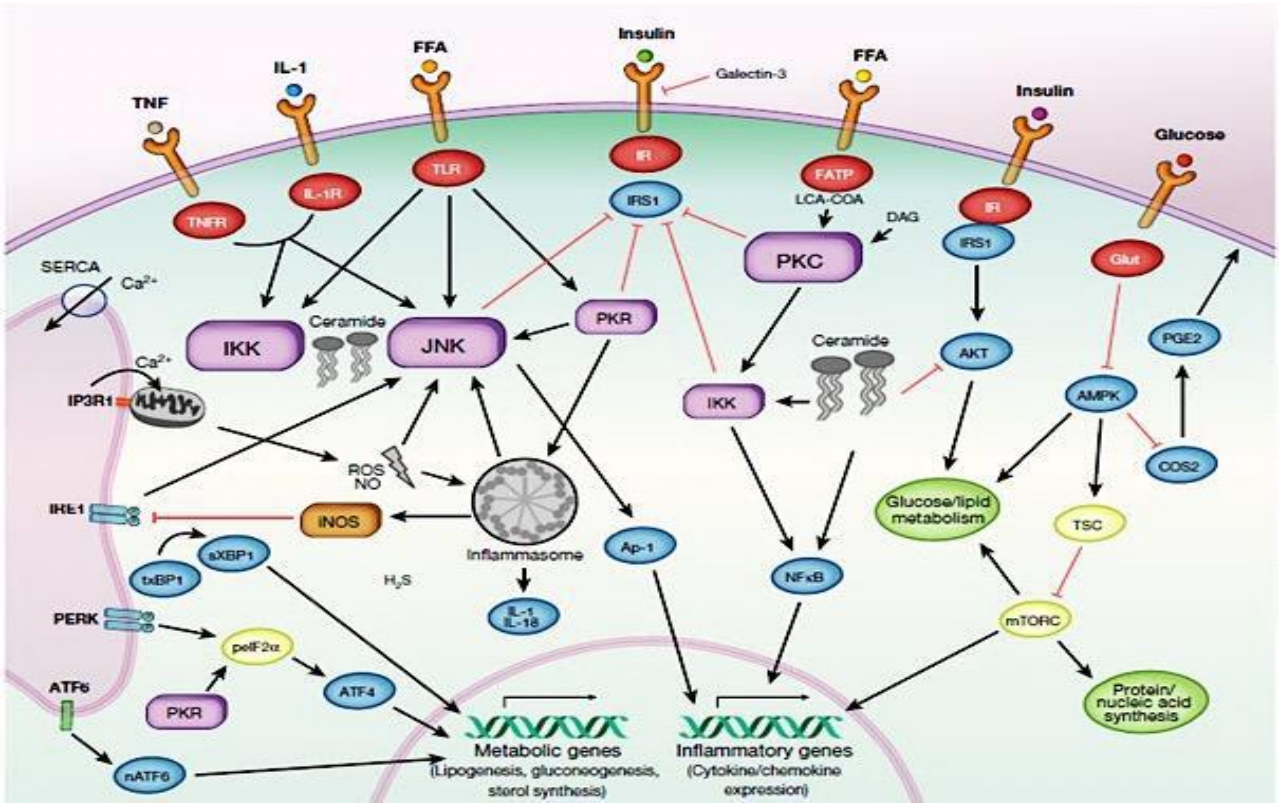


Figure 5 : Implication de l'inflammation dans la physiopathologie de l'insulinorésistance (Gökhan et Hotamisligi, 2017)

5.2.2. Intolérance au glucose

L'intolérance au glucose est définie comme une dysglycémie qui comprend à la fois le prédiabète et le diabète. Elle correspond à des troubles de la glycémie à jeun et de la tolérance au glucose et du diabète sucré. Les personnes atteintes de ces maladies présentent un risque accru de développer un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire (MCV). L'OMS recommande d'utiliser le terme hyperglycémie intermédiaire plutôt que pré-diabète pour éviter la stigmatisation associée au diabète. **(Rajeev et Ishwarlal, 2018)**

En outre, tous les cas ne sont pas destinés à évoluer vers le Diabète sucré. En fait, le taux de conversion annuel semble se situer entre 5% et 10% avec le taux le plus élevé pour de la glycémie à jeun**(Rajeev et Ishwarlal, 2018)**

The American Diabetes Association (ADA) déclare que le risque de développer un diabète est continu et s'étend au-dessous de la limite inférieure de l'intervalle, tout en devenant disproportionnellement plus élevé à la limite supérieure de l'intervalle de trois tests diagnostiques:

-Glycémie plasmatique à jeun
-Le test de tolérance au glucose oral de 75 g (GTT, valeur de 2 heures)
-Hémoglobine glyquée (A1C)

5.2.3. 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).**

5.2.4 La balance Th17 et Treg dans le diabète.

Dans le diabète de type 2, l'insulinorésistance est associée à une production importante d'IL17, à une production stable d'IL-4 et à une baisse des LT régulateurs **(Levavasseur.M., 2016).** Ces résultats plaident en faveur d'un rôle important des cellules Th17 dans la physiopathologie du diabète de type 2 **(Jagannathan-Bogdan.M et *al*., 2011)**

- Les lymphocytes T régulateurs

La proportion de cellules Treg chez les patients DT2 a diminué par rapport au groupe témoin surtout chez les patients diabétique a un stade avancé de 34% pour les témoins et 17% pour les patients DT2 **(Sameh.A et Nevine.S.,2015).**

- Les lymphocytes Th17.

L'adiponectine diminue la production d'IL-17 par les Th 17 ce qui explique son rôle protecteur. Et plusieurs observations confirment le rôle de l'adiponectine dans le diabète de type 2. Mais chez les patients DT2, les taux sériques d'adiponectine sont plus faibles que chez les patients non diabétiques **(Li S, Shin HJ et *al*., 2009).**

La proportion de cellules Th17 chez les patients DT2 a été augmentée par rapport au groupe témoin de 30.7 % pour les témoins et 71.5 % pour les patients DT2 **(Sameh.A et Nevine.S.,2015).**

Tandis que le rapport Th17 / Treg était plus élevé parmi les patients DT2 que chez les témoins de 42.98 % et 9.33 % respectivement **(Sameh.A et Nevine.S.,2015)** Ont montré l'importance des cellules T régulatrices dans la protection contre les complications dans le DT2 et l'implication des Th17 dans le développement et la progression du DT2).

5.3. Dyslipidémie :

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

Par une augmentation des triglycérides, des LDL accompagné d'une diminution du HDL-cholestérol et des anomalies qualitatives des LDL qui deviennent petites et denses **(Slama. G et *al*., 2003).**

De plus, l'insuline joue un rôle essentiel dans le contrôle de la biodisponibilité des AGL ; en régulant l'activité de la lipoprotéine lipase, l'insuline inhibe la lipolyse et réduit l'afflux des

AGL ; en stimulant la ré-estérification des AGL en TG, elle augmente les capacités de stockage des graisses par les adipocytes. Mais Les effets antilipolytiques de l'insuline et la ré-estérification des AGL sont réduits dans les adipocytes omentaux.

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 lipoprotéine (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).**

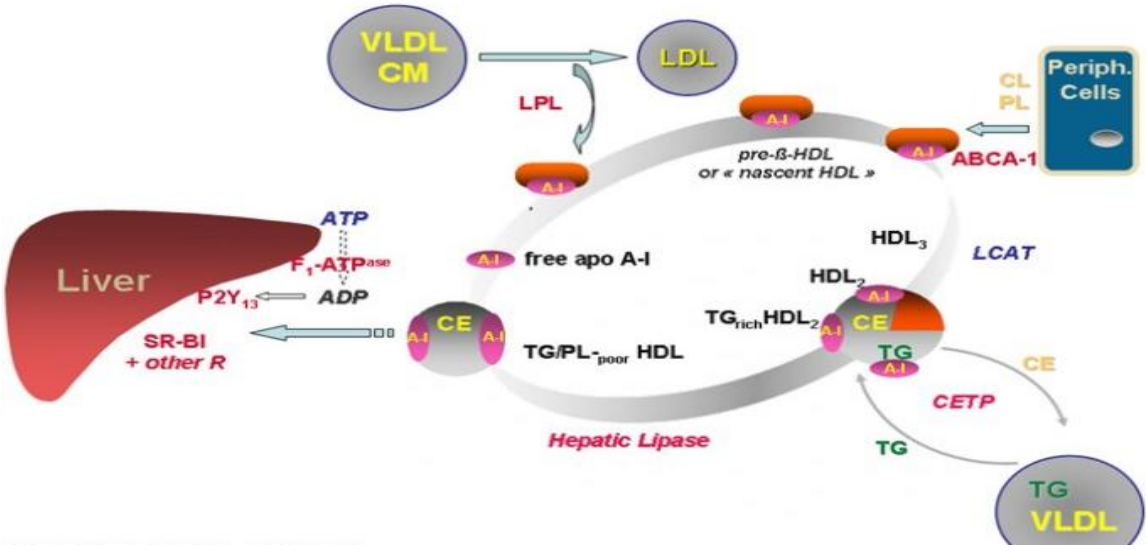


Figure 6 : les mécanismes de dyslipidémie. (Martinez et perret, 2007).

5.3.1 La balance Th17 et Treg dans la dyslipidémie.

De nombreux auteurs ont mis en évidence des voies inflammatoire dans la dyslipidémie, telles que les voies Th1 et Th17 **(Memon.R et *al*., 1993 ; Feingold. KR et *al*., 1992; Fessler. MB, 2015).**

- Les lymphocytes T régulateurs.

Les Treg ont initialement été caractérisés comme des cellules T CD4 + CD25 + pourrait supprimer l'activité des cellules T effectrices **(Sakaguchi .S et *al*., 1995).** D'autres études ont identifié plusieurs variétés de Tregs **(Shevach EM.,2006).** La transcription de la boîte à fourche facteur, FOXP3, a été identifié comme le marqueur de la lignée principale et maître commutateur dans la régulation du développement et de la fonction Treg **(Hori. S et *al*., 2003 ; Fontenot.JD et *al*., 2003 ; Khattr. R et *al*., 2007).**

En revanche, l'épuisement des lymphocytes T CD4 + CD25 + par administration d'un anticorps ciblant

Résultat déplétion de Tregs conduit à une augmentation spectaculaire des lésions athérosclérotiques, mais n'a pas augmenter l'inflammation vasculaire. Cependant, il associé à altération de la clairance des grosses lipoprotéines, entraînant une augmentation de 70% dans le cholestérol plasmatique, avec une forte augmentation des niveaux de VLDL. Celles-ci les données identifient une fonction précédemment inconnue de Tregs en tant que modulateurs du métabolisme des lipides **(Roland Klingenberg et *al*., 2013).**

- Les lymphocytes Th17.

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin de mieux comprendre le rôle de l'immunité dans la Régulation du métabolisme lipidique. Certains auteurs avancent que les cytokines produites Par les cellules Th17 augmenteraient le taux sérique de lipides par activation de la Production hépatique d'acides gras **(Feingold. KR et *al*., 1994).**

La proportion de cellules Th17 chez les patients dyslipidémiques a été augmentée par rapport au groupe témoin de 49 µL pour les témoins et 80 µL pour les patients dyslipidimiques **(Pereira.M et *al*.,2018).**

5.4 L'hypertension.

L'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie et le facteur de risque cardiovasculaire le plus important. Elle touche environ 20% de la population Mondale **(WHO, Harvard school of Public Health, World Bank.,2014).**

L'hypertension, ou tension artérielle élevée, est une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins subissent en permanence une pression élevée exercé par le sang, ce qui peut les endommager Selon l'Organisation Mondiale du Santé (OMS) et l'International Society of Hypertension (lSH).1999 les limites inférieures de l' HTA à 140mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD, en l'absence de traitement anti-hypertenseur, **(Chalmers. J et coll.1999)**

Dans la grande majorité des cas, il est difficile de trouver une cause précise à une hypertension artérielle, cependant, certains facteurs peuvent favoriser son apparition :

• Une alimentation riche en sel, et pauvre en fruits et légumes.

• Une consommation trop importante d'alcool.

• Une activité physique insuffisante ; un excès de poids ; le tabac ; une vie stressante.

• Le facteur génétique plus le risque d'hypertension artérielle augmente avec l'âge.

• La prévalence de l'hypertension artérielle augmente avec la sévérité de l'obésité et l'excès de graisse abdominale, la physiopathologie permettant d'expliquer l'hypertension artérielle associée à l'obésité et au syndrome métabolique est complexe **(National Healh Service (NHS). High blood pressure (hypertension). Site internet : NHS choices. Londres ; 2012).**

D'autre part 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**).

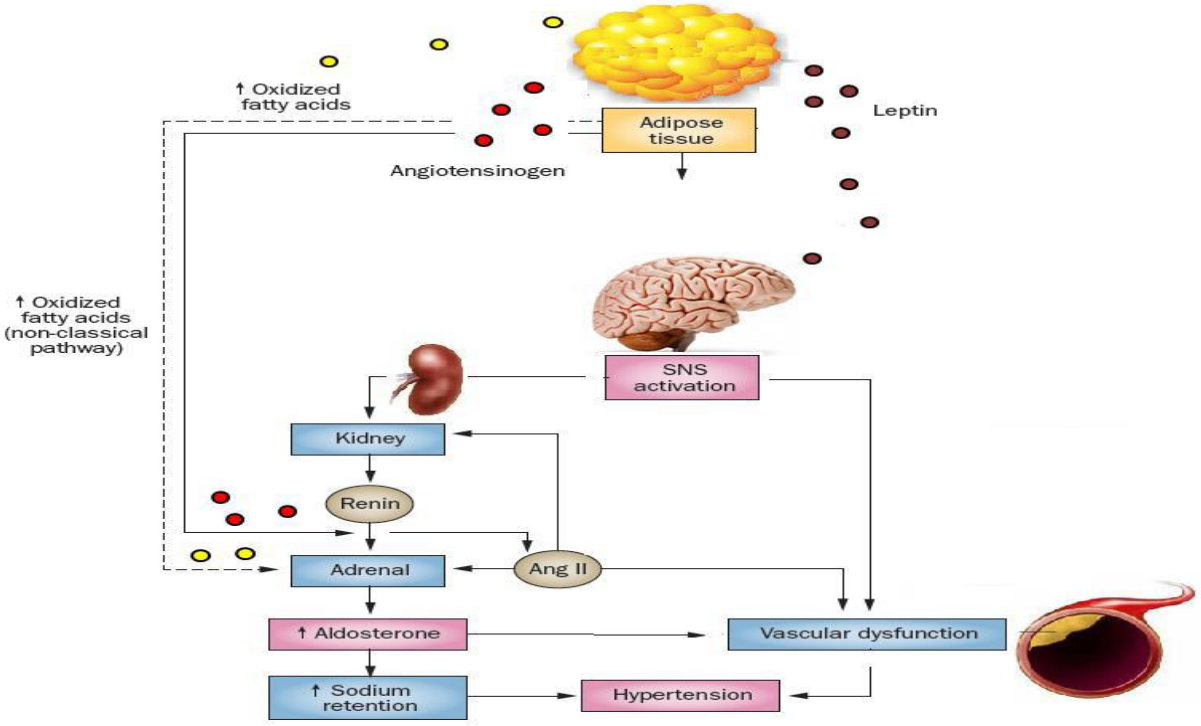


Figure 7: Rôle de l'obésité dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA (Demarco et *al*., 2014)

5.4.1 La balance Th17 et Treg dans l'HTA.

L'hypertension implique le remodelage et l'inflammation de la paroi artérielle. Les interactions entre les cellules vasculaires et inflammatoires jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la progression de la maladie. Les lymphocytes T effecteurs et régulateurs, membres du système immunitaire adaptatif, jouent des rôles contrastés dans l'hypertension. Des signaux provenant du système nerveux central et des cellules présentatrices d'antigène du système immunitaire inné activent les lymphocytes effecteurs T et favorisent leur différenciation vers les phénotypes pro-inflammatoires T helper (Th) 1 et Th17. Th1 et Th17 cellules effectrices, via la production de médiateurs pro-inflammatoires, participent à l'inflammation de bas grade qui conduit à l'élévation de la pression artérielle et des dommages aux organes cibles. T régulatrices

D'autre part, les lymphocytes régulatrices neutralisent les effets hypertensifs en supprimant les réponses immunitaires innées et adaptatives **(Noureddine Idris-Khodja et *al*., 2014)**

- Les lymphocytes T régulateurs

Le transfert adoptif (transfert passif des cellules dans un nouvel organisme dans le but de transférer les fonctionnalités et les caractéristiques immunologiques) des Treg réduit considérablement l'activation et l'infiltration des macrophages. Il réduit également la libération des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α) .Ceci montre que les Treg ont un rôle important dans le développement de la dysfonction endothéliale coronaire dans l'hypertension **(Matrougui.K et *al*. ; 2011).**

- Les lymphocytes Th17.

Les cellules Th17 semblent être particulièrement impliquées dans l'HTA induite par l'Ang II **(Marvar et al. 2010; Vinh et al. 2010).**

Plusieurs études identifiant l'augmentation des cytokines inflammatoires chez des individus hypertendus, y compris l'interleukine IL-17a **(Madhur.MS et *al*., 2010).**

Des études récentes indiquent un déséquilibre des Th17 et réponses Treg comme un contributeur majeur de la maladie. Ce déséquilibre est centré sur le rôle du facteur de croissance transformant-ß (TGFß) conduite de la différenciation des cellules Treg et Th17 à partir de CD4 + naïfs cellules T. En présence de IL-6, la différenciation des Tregs immunosuppresseurs, productrices d'IL-10 par le TGFß est bloquée, faveur des cellules Th17, qui perpétuent les réponses inflammatoires par la production d'IL-17, IL-21 et IL-22 **(Weaver .CT et *al*., 2006).**

Tandis que le rapport Th17/Treg chez des patients DT2 associer ou non d'une hypertension artérielle été de 34.47 % et 23.47 % respectivement. **(Sameh.A et Nevine.S.,2015).**

6. les marqueurs d'inflammation

6.1. C-RÉACTIVE PROTÉINE (CRP)

La protéine C-Réactive (ou CRP) est une protéine synthétisée par le foie à la suite d'une inflammation de l'organisme. Elle apparaît dans les six heures suivant l'agression, et disparaît presque aussitôt après son éradication**. (passeportsante).**

6.1.1Origine de la CRP

L'organisme est souvent confronté à des agressions, qu'elles soient d'origine extérieure (une bactérie, un virus, un traumatisme) ou intérieure (pathologies auto-immunes, cancers…). Lorsque c'est le cas, il met en place une stratégie de défense : c'est la réaction inflammatoire. De nombreux composants cellulaires et chimiques sont alors libérés pour lutter contre l'agression, parmi lesquelles des messagers que l'on appelle, les cytokines. Ceux-ci vont provoquer de multiples signes clinico-biologiques ayant un effet sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur les vaisseaux sanguins, mais aussi sur le foie qui va synthétiser les protéines de l'inflammation (dont les CRP font partie). **(passeportsante).**

6.1.2 Rôle de la CRP

Les CRP ont un rôle important dans la réponse immunitaire. Ils permettent la mobilisation et l'activation des leucocytes (ou globules blancs), ainsi que la stimulation de la phagocytose, processus bien connu de la destruction cellulaire.

En réponse à une agression, **le taux de protéines C-Réactive peut être rapidement multiplié par 1000**. **(passeportsante).**

6.1.3 Symptômes de la CRP

Les signes généraux qui accompagnent habituellement une réaction inflammatoire aiguë sont la rougeur, le gonflement, la sensation de chaleur et la douleur. Parfois, elle est accompagnée aussi de fièvre, d'asthénie, de troubles du sommeil et d'anorexie

Un faisceau d'arguments suggère l'existence d'une inflammation à bas bruit au cours de l'obésité, avec une élévation des concentrations plasmatiques de CRP, de TNF-a, d'IL-6 et d'autres marqueurs de l'inflammation.

L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, stimule la production hépatique de CRP, ce qui explique l'association observée entre l'élévation du contenu en IL-6 du tissu adipeux et l'élévation de la CRP chez les individus obèses.

Il existe aussi une corrélation entre l'IMC et la valeur de la CRP chez des individus en bonne santé. Par ailleurs, une valeur augmentée de CRP chez un individu obèse majore d'au moins deux fois le risque de survenue de diabète de type 2 dans les trois ou quatre ans qui suivent.

De plus, en situation d'hypertrophie adipocytaire, la sécrétion locale de chimiokines et de cytokines pro- inflammatoires induit un recrutement de cellules macro-phagiques qui vont amplifier cette sécrétion : TNF a, IL-6, l'interleukine 1- b en particulier. **(Zerifi.R *et al.,* 2008)**

6.2. 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., 2016).***

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 et 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.

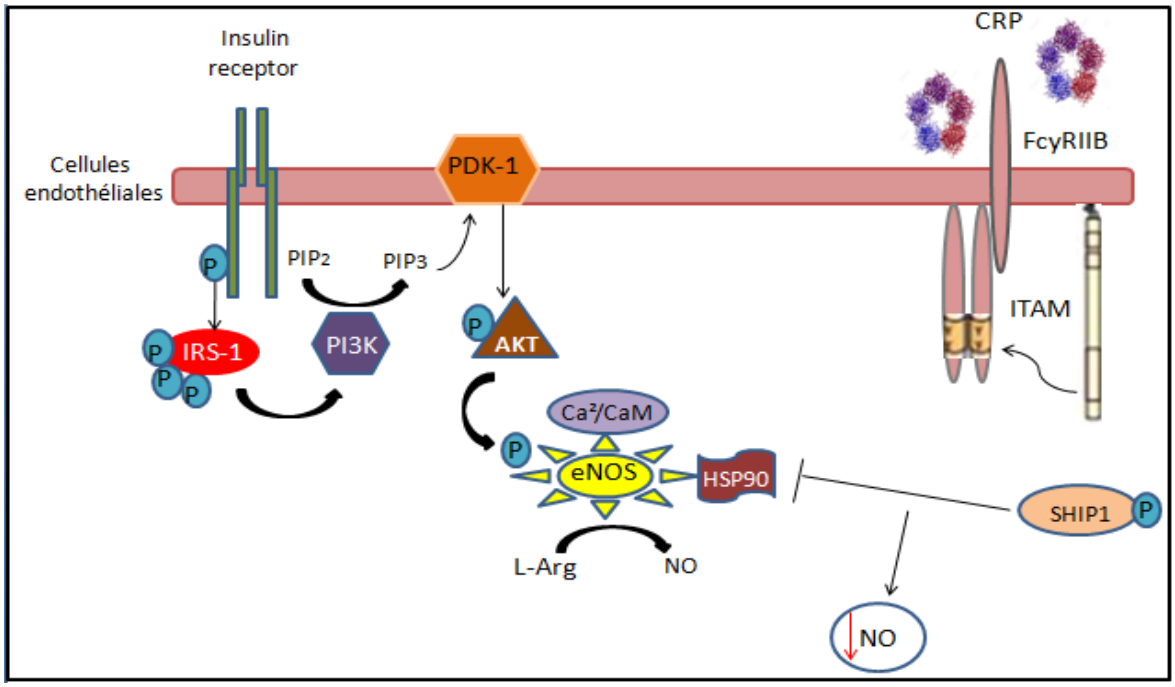


Figure 8: Les événements de signalisation proximale médiatisant l'antagonisme de CRP et l'eNOS dans l'endothélium. L'un des rôles physiologique de l'insuline, c'est de stimule la production de NO dans les cellules endothéliale vasculaire, par l'interaction de son récepteur dans l'endothélium, conduisant 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 :

-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).**.

- 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).**.

-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).**

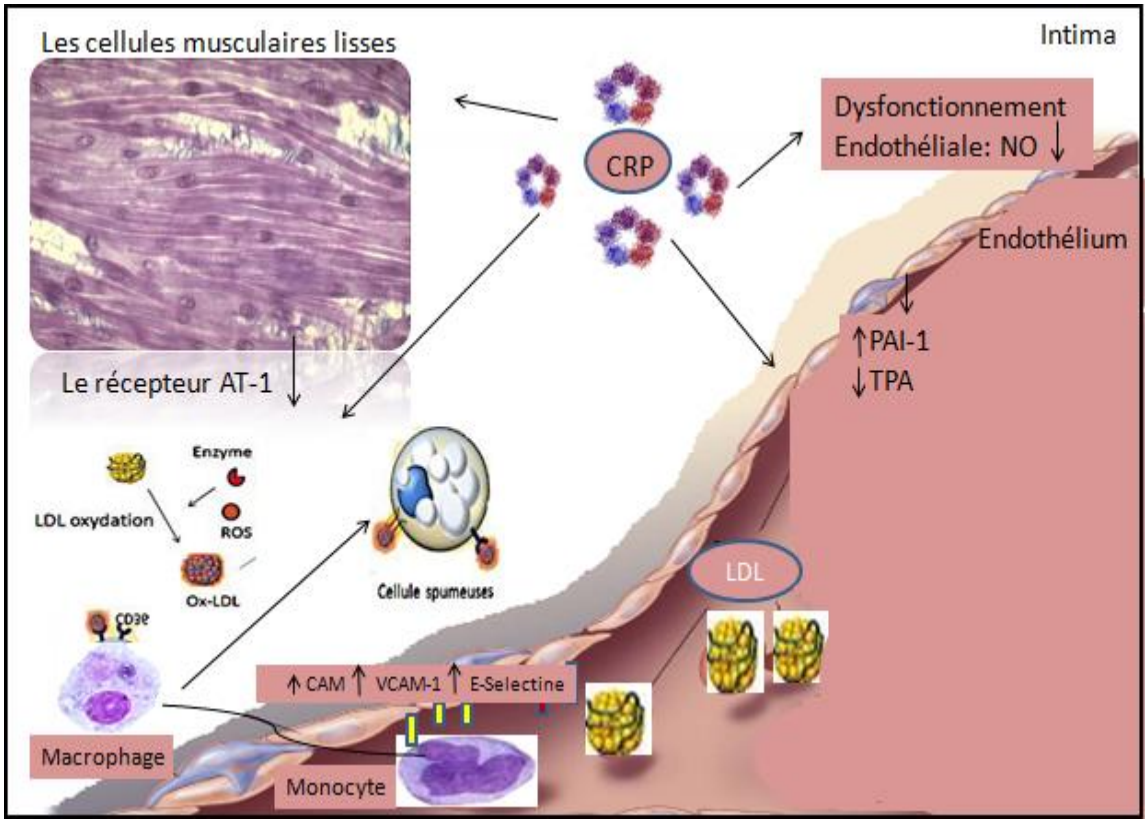


Figure 9 : l'implication de CRP dans la physiopathologie de l'athérosclérose. (Originale)

6.3. Implication du fibrinogène dans la physiopathologie du syndrome métabolique

- **Qu'est-ce que le fibrinogène ?**

Le fibrogène est une protéine présente dans le plasma sanguin dont les taux augmentent dans les états inflammatoires. Sous l'action de la thrombine, le fibrogène se transforme en fibrine, une protéine insoluble essentielle à la coagulation du sang.

Le fibrogène joue un rôle important dans la formation de caillots et module l'activité des plaquettes sanguines et des cellules des vaisseaux (maintien de l'intégrité de la paroi vasculaire, de la viscosité sanguine…). Il intervient aussi dans les inflammations et les infections de l'organisme.

Synthétisé par les cellules du foie, le fibrinogène est délivré dans le sang selon les besoins, avec d'autres facteurs de coagulation. Si un vaisseau sanguin est

endommagé, ces facteurs sont mobilisés : le fibrinogène soluble dans le sang est transformé en fibrine insoluble qui forme un sorte de filet qui adhère à la zone endommagée pour former un caillot sanguin capable de stopper la fuite sanguine**.(doctissimo).**

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. 10).

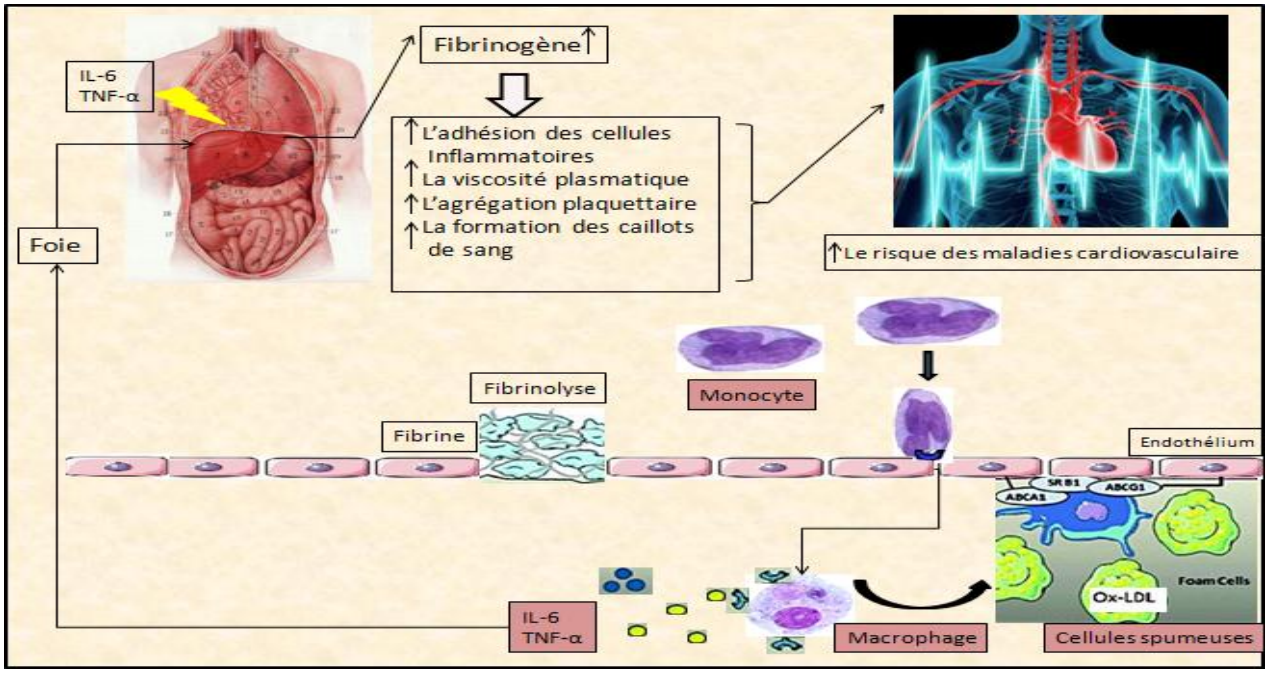


Figure 10: les mécanismes d'implication de fibrinogène dans l'athérosclérose (originale). Les macrophages présent dans l'espace sous endothélial de foyer inflammatoire, libéré nombreuse type des cytokines pro-inflammatoires tel que : IL-6 et TNF-a, qui a son tour stimule la production de fibrinogène par le foie, par conséquence augmentation de concentration sérique de fibrinogène

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

Le NO est un radical libre ubiquitaire qui se présente sous forme gazeuse dans des conditions normales de température et de pression **(Kerwin. JF et *al*.,1995).**

Différents types de cellules sont capables de produire du NO chez les mammifères dont notamment les cellules du système immunitaire, les cellules endothéliales, les plaquettes, les leucocytes, les hépatocytes, les fibroblastes, les myocytes, les adipocytes et les cellules du système nerveux. **(Centeno Báez.C ,2015).**

Le NO est synthétisé à partir d'une molécule de L-arginine, en présence de co-substrats tels que l'oxygène (O2) et le nicotinamide dinucléotide phosphate (NADPH), dans une réaction d'oxydation séquentielle. Cette réaction est catalysée

par les synthases du NO (NOS) en présence de cofacteurs tels que la flavine (FAD), la flavine mononucléotide (FMN) et la tétrahydrobioptérine (BH4). Le NO a une demi-vie très courte pouvant aller de 4 jusqu'à 50 secondes **(Furchgott .RF et *al*.,2007)** et peut diffuser facilement à travers les membranes plasmiques.

Lorsqu'il y a une quantité insuffisante de cofacteurs ou de substrats, il se peut que les NOS produisent de l'anion superoxyde
(O2•-) au lieu du NO, phénomène connu sous le nom de découplage des NOS (122). Le O2•- produit réagit avec le NO pour former du peroxynitrite (ONOO-), molécule très réactive et oxydante, capable d'affecter le fonctionnement de plusieurs protéines **(Ischiropoulos .H, et *al*.,1992).**

6.4.1 Les synthases du monoxyde d'azote

Les synthases du monoxyde d'azote (NOS) catalysent la synthèse du NO à partir de la L-arginine. Il existe trois isoformes distinctes situées sur des chromosomes différents la NOS inductible (iNOS), la NOS endothéliale (eNOS) et la NOS neuronale (nNOS). Ces enzymes diffèrent les unes des autres par leur régulation, leur localisation et leurs propriétés catalytiques. Il existe 51-57% d'homologie entre les isoformes 24 humaines **(Alderton.WK et *al*.,2001).**

Parmi ces enzymes, il y en a deux qui sont exprimées de façon constitutive, eNOS et nNOS, et qui synthétisent du NO en réponse à l'augmentation de Ca2+ intracellulaire **(Nathan C et Xie QW. 1994).**

La NOS inductible est synthétisée en réponse à des stimuli inflammatoires et joue un rôle très important dans le système immunitaire **(Nathan.C , 1997).**

RÉACTION CHIMIQUE DE SYNTHÈSE DU MONOXYDE D'AZOTE. A DAPTÉE DE (Radomski. MW *al*.,1992). (Annexe A3).

6.4.2 Quelques Rôles physiologiques du NO .

Au niveau cardiovasculaire, le NO joue un rôle important dans le maintien du tonus basal vasculaire via son effet relaxant sur les cellules musculaires lisses. **(Centeno Báez.C ,2015).**

Au système nerveux central, le NO joue divers rôles en tant que neuromédiateur dont notamment la régulation de la sécrétion hormonale et de plusieurs fonctions cognitives, le maintien de la plasticité synaptique ainsi que le contrôle de l'appétit, de la température corporelle et du cycle éveil-sommeil. **(Centeno Báez.C ,2015).**

Au niveau pulmonaire, il a été montré que le NO pouvait agir en tant que bronchodilatateur via la stimulation des fibres nerveuses du système non adrénergique-non cholinergique inhibiteur de l'appareil bronchopulmonaire **(Bai.TR et Bramley.AM, 1993).**

Les effets du NO dans le système immunitaire sont divers. Le NO peut avoir des effets antiviraux, antimicrobiens, immunostimulants, immunosuppresseurs, cytotoxiques et cytoprotecteurs. La production de NO semble nécessaire au fonctionnement adéquat des lymphocytes NK et influence considérablement la production de cytokines impliquées dans l'immunité innée **(Bogdan.C *al*.,2000).**

6.4.3 Le NO dans le SM

Le NO jouer un rôle importants dans le développement des composants de SM 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.12)***

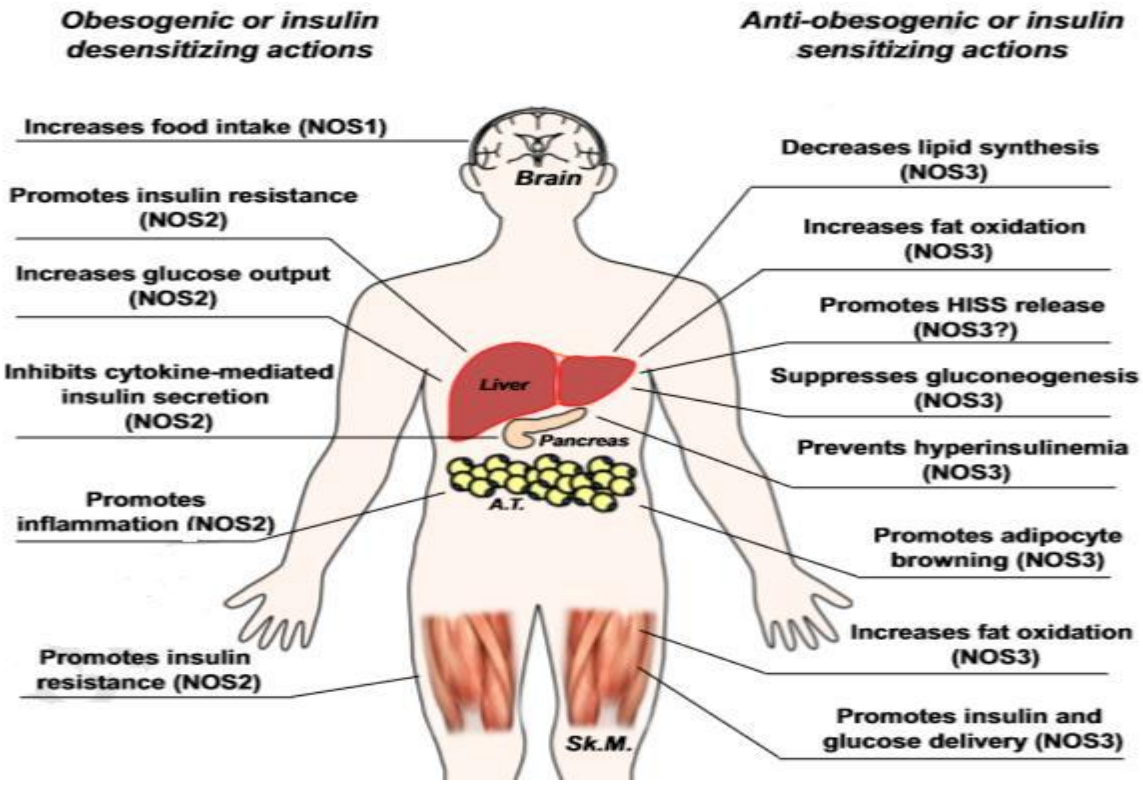


Figure 12 : Les effets systémiques du NO sur l'obésité et le métabolisme (Brian et *al.*, 2014).

II. Activation et polarisation des sous-populations de lymphocytes T CD4+

1. Généralités

L'identification de deux sous-populations de lymphocytes T CD4+ helper (TH) par Coffman et Mossman, TH de type 1 (TH1) et TH de type 2 (TH2), dans les années 1980, a permis une avancée formidable dans la compréhension des fonctions des cellules T et de leur rôle en pathologie **(Mosmann. TR et al.,1986).**

Ces deux sous populations sont incriminées dans plusieurs pathologies, notamment les maladies auto-immunes pour le lymphocyteTH1 et les allergies pour le lymphocyte TH2 **(McGeachy MJ et Cua. DJ.,2008 ; Locksley.RM.,2008).**

Depuis, la famille des lymphocytes T CD4+ s'est élargie et compte quatre sous-populations : TH1, TH2, TH de type 17 (TH17) et T régulateur (Treg).

Les trois sous-populations de lymphocytes TH1, TH2 et TH17 sont des sous-populations effectrices alors que la sous-population de lymphocytes Treg est une sous-population régulatrice. La différenciation vers l'une des sous-populations dépend du mode de stimulation, du type d'antigènes, de l'intervention des molécules de Co-stimulation et des cytokines présentes dans le milieu **(Afzali B et al.,2007).**

2. Activation et polarisation des sous-populations de lymphocytes T CD4+

Les LT CD4+, qui expriment le co-récepteur CD4 sur leur TCR. Après leur maturation dans le thymus, les LT dits naïfs doivent subir une série d'événements afin d'acquérir leurs fonctions effectrices. Cela passe par trois signaux lors de leur interaction avec une CPA. Tout d'abord l'engagement du TCR sur le complexe CMH-II/peptide antigénique présent à la surface de la CPA (signal 1), ensuite la costimulation de différentes molécules présentes à la membrane des deux cellules (signal 2), enfin la présence de certaines cytokines spécifiques (signal 3) (Figure 13). Ces trois signaux vont conduire à l'activation, la prolifération et la différenciation des LT CD4+ **(Kapsenberg, 2003).**

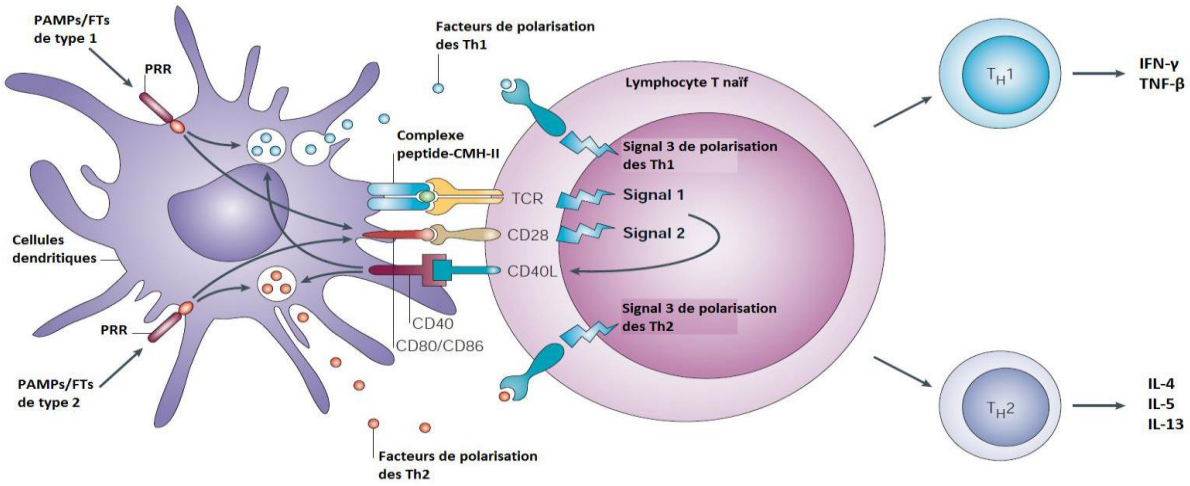


Figure 13 : Les trois signaux nécessaires à l'activation et la différentiation de lymphocytes T CD4+ auxiliaires, ici exemple Th1 et Th2 (D'après : (Kapsenberg, 2003))

2.1 Les lymphocytes Th1

Les LT CD4+ naïfs peuvent être polarisés en Th1 en présence d'IL-12 et d'IFN-γ, ils expriment les facteurs de transcriptions T-bet et STAT4, et sécrètent principalement des cytokines connues pour être pro-inflammatoires telles que l'IFN-γ, le TNF-α et la lymphotoxine-α (ou TNF-β). Ainsi, les Th1 peuvent induire la polarisation des monocytes en macrophages M1, activer les macrophages et augmenter la prolifération des LT CD8+. Ils jouent donc un rôle crucial dans la défense immunitaire contre les bactéries intracellulaires et les virus, mais également dans les maladies inflammatoires chroniques **(Zhu et Paul, 2008).**

Chez l'humain, plusieurs études ont clairement mis en évidence une accumulation des Th1 et une augmentation de l'IFN-γ dans le TA obèse, principalement dans le TA viscéral, bien que peu d'études fonctionnelles aient été réalisées **(Duffaut et al., 2009a; McLaughlin et al., 2014; O'Rourke et al., 2009; Zeyda et al., 2011b).**

Finalement, ces résultats indiquent un rôle crucial des Th1 dans la régulation de la réponse inflammatoire et de la résistance à l'insuline dans le TA au cours de l'obésité. Pour cela l'IFN-γ peut agir directement sur les adipocytes, mais surtout

induire une polarisation des macrophages M1 qui à leur tour sécrètent de l'IL-12 nécessaire à la polarisation des Th1, créant ainsi une boucle proinflammatoire qui maintient le microenvironnement dans un état d'inflammation chronique et d'insulinorésistance **(Caër.C.2016).**

2.2 Les lymphocytes Th2

Les LT CD4+ naïfs sont polarisés en Th2 en présence d'IL-2 et d'IL-4, ils expriment les facteurs de transcriptions GATA3 et STAT6, et sécrètent principalement des cytokines connues pour être antiinflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-25. Ils favorisent ainsi un microenvironnement cytokinique pour leur propre polarisation et celle des macrophages M2. Finalement les Th2 limite l'inflammation aiguë et chronique, ce qui est cohérent avec l'accumulation de ces cellules à des stades tardifs de la réponse immunitaire **(Zhu et Paul, 2008).**

Ainsi, jusqu'à présent, les résultats sur le rôle des Th2 dans le TA au cours de l'obésité sont peu nombreux et contradictoires chez l'humain. Cependant, les Th2 et leur sécrétion d'IL-4 peuvent induire une homéostasie tissulaire et un microenvironnement anti-inflammatoire, ce qui pourrait contribuer à augmenter la sensibilité à l'insuline **(Caër.C.2016).**

2.3 Les lymphocytes Th17

Plus récemment, une troisième sous-population de LT CD4+ effecteurs a été identifiée, les Th17 **(Aggarwal et al., 2003).**

Chez l'humain, la polarisation des LT CD4+ naïfs en Th17 a plutôt lieu en présence d'IL-6 et d'IL-1β, mais peut aussi avoir lieu en présence d'IL-21 et de TGF-**β (AcostaRodriguez et al., 2007; Yang et al., 2008).**

l'IL-23 est nécessaire au maintien du phénotype Th17 **(Korn et al., 2009; Wilson et al., 2007).** Les Th17 sécrètent des cytokines proinflammatoires telles que l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22 qui, selon la cellule cible, induisent l'expression de

cytokines inflammatoires (IL-6, TNF-α, IL-1β) et de chimiokines (CXCL8, CXCL1, CXCL10) permettant ainsi le recrutement de cellules de l'immunité innée et notamment des neutrophiles **(Korn et al., 2009**). De plus, l'ensemble des données actuelles chez l'humain montre un rôle majeur des Th17 dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires **(Noack and Miossec, 2014)**. En outre, les Th17 expriment le récepteur CCR6 qui est spécifique de la chimiokine CCL20 **(Baba et al., 1997; Hirota et al., 2007; Singh et al., 2008).**

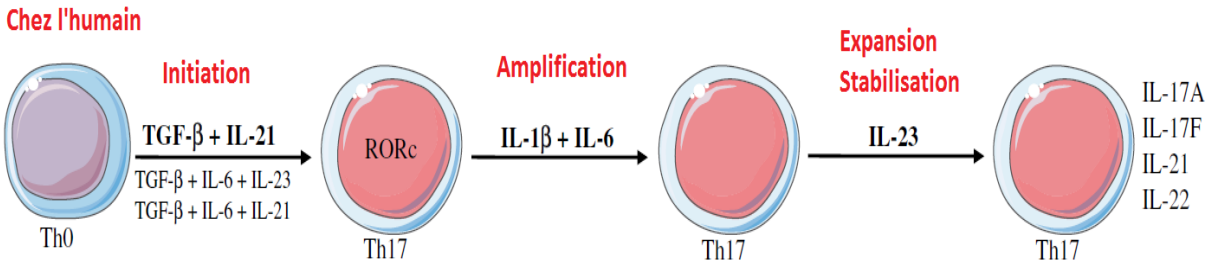


Figure 14 : Polarisation des Th17 chez l'humain (D'après : (Noack et Miossec, 2014)) la différenciation est majoritairement déclenchée par le TGF-β et l'IL-21 qui induisent le facteur de transcription RORC. Puis, l'IL-1β et IL-6 permettent l'amplification de la différenciation des Th17. Enfin, l'IL-23 sert à l'expansion et au maintien de la sous-population Th17)

2.3.1 Caractéristiques inflammatoires des cytokines Th17

L'IL-17A et l'IL-17F appartiennent à une famille de 6 cytokines (IL-17A à IL-17F) possédant la caractéristique de présenter 5 résidus cystéines conservés en N-terminal. L'IL-17A (ou IL-17) et l'IL-17F sont les seules sécrétées par les Th17. Elles peuvent fonctionner soit en homodimère (IL-17A/IL-17A ou IL-17F/IL-17F) soit en hétérodimère (IL-17A/IL-17F).

L'IL-17 agit sur ses cibles via deux récepteurs : IL-17RA et IL-17RC.

L'hypothèse la plus probable est que l'IL-17 exerce un pouvoir d'activation cellulaire supérieur lorsqu'elle se fixe sur l'hétérodimère IL-17RA/RC. L'IL-17F lie aussi cet hétérodimère. Chez la souris l'IL-17RA est ubiquitaire alors que l'IL-17RC est exprimé sur les cellules non hématopoïétiques **(Yao et al., 1995; Hu et al., 2010).**

Les cibles de l'IL-17 sont alors multiples : cellules immunitaires, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules épithéliales, etc (Figure 8).

L'IL-21 fait partie des cytokines ayant pour composant de son récepteur la chaîne commune gamma. L'autre chaîne étant l'IL-21R **(Spolski and Leonard, 2008a).** Cette cytokine agit sur les lymphocytes T et B, les cellules NK, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules épithéliales (Figure 8).

L'IL-22 appartient à la famille de l'IL-10. Ses transcrits ont aussi été retrouvés dans des cellules NK.

Les récepteurs de l'IL-22 sont situés essentiellement sur les cellules résidentes des tissus d'origine épithéliale.

L'IL-22 serait impliquée dans les défenses de l'hôte, l'inflammation et la réparation tissulaire **(Ouyang et al., 2008).**

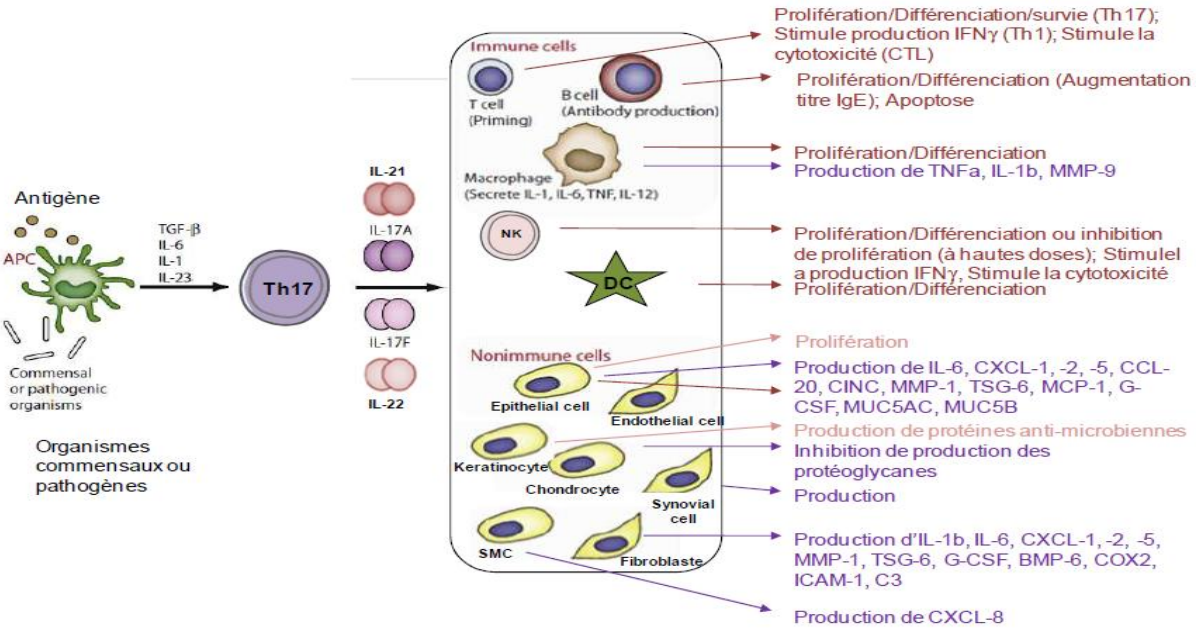


Figure 15. Principales actions des cytokines Th17.

A la suite de la reconnaissance de micro-organismes, les Th17 sont activés. Les cytokines sécrétées par les Th17 murins sont l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-21. Ces cytokines agissent sur des cibles multiples de manière pro-inflammatoires. Les mécanismes en découlant sont indiqués en violet pour l'IL-17A, en rouge pour l'IL-21 et en rose pour l'IL-22. Adaptée **(d'Iwakura *et al.*, 2011).**

2.4 Les lymphocytes T régulateurs

Les LT régulateurs (Tregs) sont une sous-population des LT CD4+ impliqués dans l'homéostasie lymphoïde, la tolérance du « soi », et le contrôle des maladies auto-immunes. Les Tregs peuvent être de deux origines : d'une part, les Tregs « naturels » (nTregs) générés au cours de la maturation thymique des LT effecteurs et d'autre part, les Tregs « inductibles » (iTregs) générés lors de la polarisation de LT CD4+ naïfs **(Josefowicz et al., 2012).** En effet, les LT CD4+ naïfs peuvent être polarisés en iTregs en présence d'IL-2 et de TGF-β, ils expriment le facteur de transcriptions Foxp3 et sécrètent principalement des cytokines connues pour être anti-inflammatoires et immunorégulatrices telles que l'IL-10 et le TGF-β **(Vignali et al.,**

2008) . Ainsi, une déficience en Tregs a été impliquée dans de nombreuses maladies auto-immunes **(Dejaco et al., 2006),** et au contraire un nombre élevé de Tregs est délétère pour l'immunité anti-tumorale **(Mougiakakos et al., 2010).**

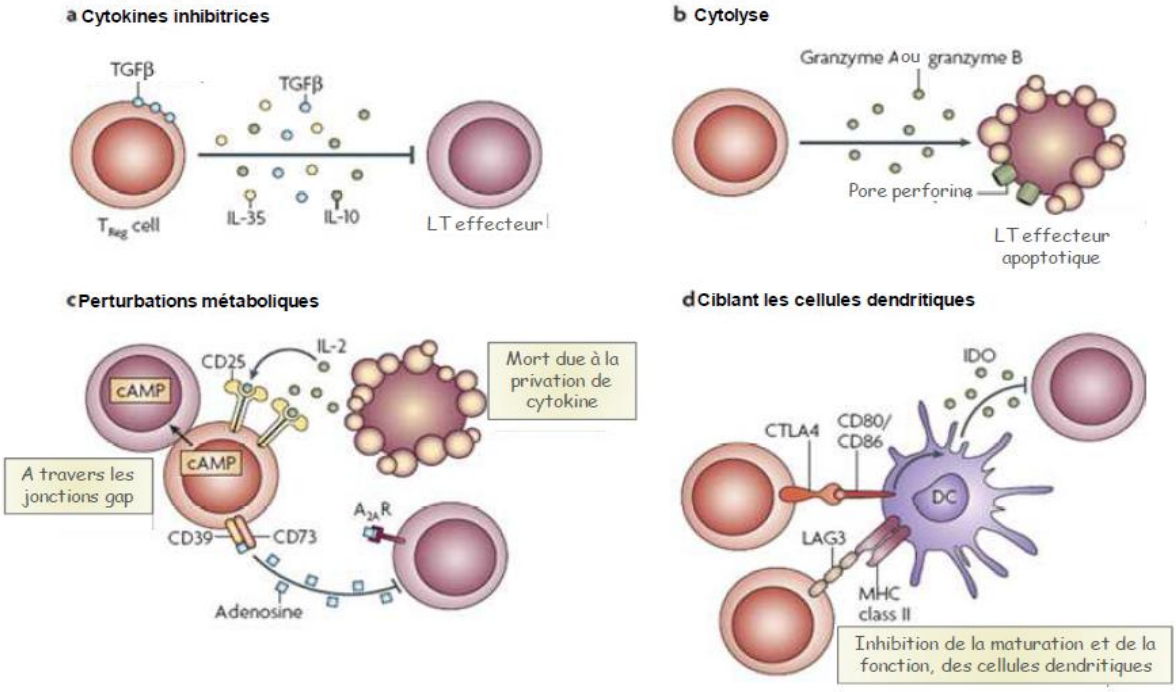


Figure 16. Principaux mécanismes d'action immuno-suppressive des Treg.

Les Treg agissent à distance (a) via la sécrétion de cytokines immuno-régulatrices ou (b) via la sécrétion de granzymes. Par contact cellulaire, ils induisent (c) une perturbation métabolique de leur cible impliquant l'AMP cyclique ou le CD39 et CD73 et (d) inhibent les actions des cellules dendritiques. Adapté de **(Vignali et al., 2008).**

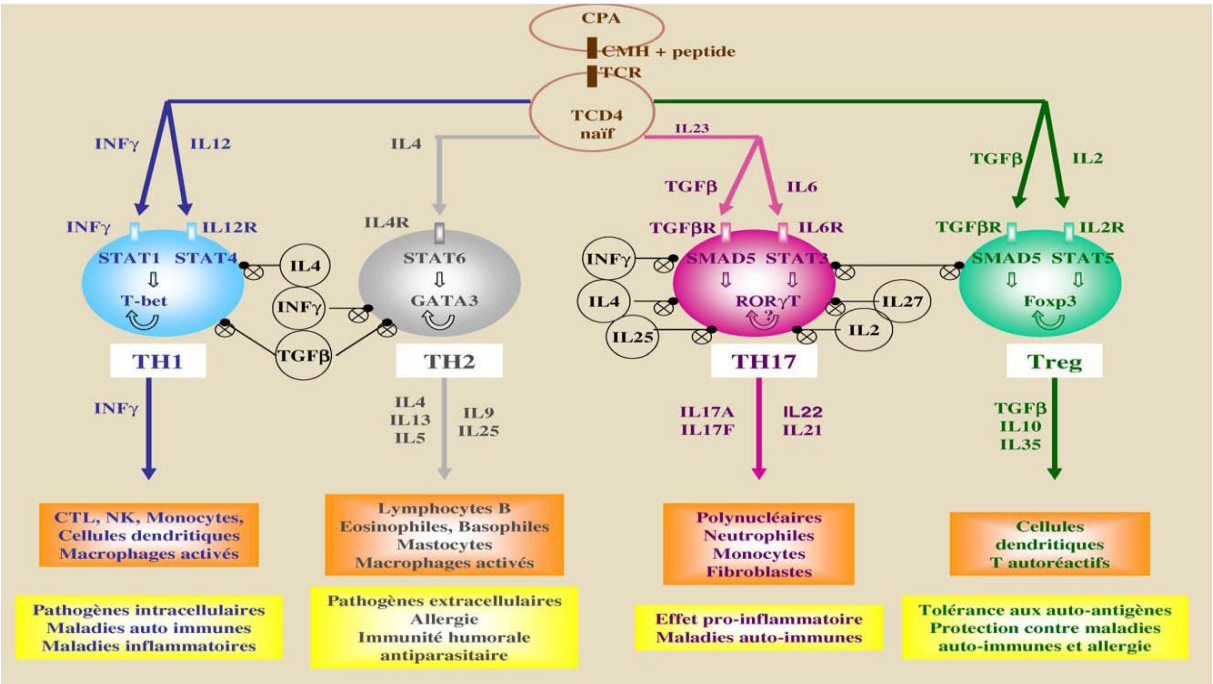


Figure 17 : Résumé le l'activation des différentes voies des lymphocytes T (Essakalli.M et al., 2010).

Différenciation des lymphocytes T CD4+. Le lymphocyte T CD4+ naïf reçoit le premier signal d'activation dès que son TCR (récepteur T de l'antigène) se lie au complexe CMH-peptide (complexe majeur d'histocompatibilité [CMH]) de la cellule présentatrice d'antigène (CPA). Sous l'influence de différentes cytokines il se différencie en l'une des quatre sous-populations de lymphocytes T CD4+. Le lymphocyte TH1 : l'interféron g (INFg) et l'interleukine (IL) 12 se lient à leurs récepteurs respectifs (INFgR, IL12R) pour activer la voie de STAT1 et STAT 4 (transducer and activator of transcription) et le facteur de transcription T-bet (T-box expressed in T cells). Le lymphocyte TH1 sécrète alors de l'INFg et agit sur les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), les natural killer (NK), les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages. Un contrôle négatif est exercé sur le lymphocyte TH1 par l'IL4 et le transforming growth factor b (TGFb). Le lymphocyte TH1 intervient dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires, dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Le lymphocyte TH2 : l'IL4 se lie à son récepteur (IL4R) pour activer la voie de STAT6 et le facteur de transcription guanosine adenosine thymidine adenosine 3 (GATA3).

Le lymphocyte TH2_sécrète alors l'IL4, l'IL5, l'IL13, IL9, IL25 et agit sur les lymphocytes B, les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes et les macrophages activés. Un contrôle négatif est exercé par l'INFg et le TGFb. Le lymphocyte TH2 intervient dans la lutte contre les pathogènes extracellulaires, dans l'allergie et dans l'immunité humorale antiparasitaire. Le lymphocyte TH17 :

le TGFb et l'IL6 se lient à leurs récepteurs respectifs (TGFbR, IL6R) pour activer la voie de SMAD5 et STAT3 et le facteur de transcription retinoid related orphan receptor (RORgt).

L'IL23 intervient dans le maintien des lymphocytes TH17. Un contrôle négatif est exercé par l'INFg, l'IL4, l'IL25, l'IL2, l'IL27 et le lymphocyte T régulateur (Treg). Le lymphocyte TH17 sécrète alors l'IL17A, l'IL17F, l'IL22, l'IL21 qui agissent sur les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les fibroblastes. Il a un effet pro-inflammatoire et intervient dans les maladies auto-immunes. Le lymphocyte Treg : le TGFb et l'IL2 se lient à leurs récepteurs respectifs (TGFbR, IL2R) pour activer la voie de SMAD5 et STAT5 et le facteur de transcription forkhead box p3 (Foxp3). Un contrôle croisé est exercé par le lymphocyte TH17. Le lymphocyte Treg sécrète alors TGFb, IL10 et IL35 et agit sur les cellules dendritiques et les T autoréactifs. Il intervient dans la tolérance aux autoantigènes, dans la protection contre les maladies auto-immunes et l'allergie.

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel

Le présent travail a été réalisé au sein du laboratoire de l'hôpital **(E.P.H)** de Blida en collaboration avec le service de Médecine Interne de l'hôpital. 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 de l'hôpital **(E.P.H)** de Blida et pour les paramètres biochimique et au laboratoire privés « Dr.Benhellal » pour le dosage de CRP, fibrinogènes et HDL.

I.1. Population d'étude

L'étude que nous avons entrepris est de type Patients/Témoins et a concerné une cohorte de 188 sujets de la population de la wilaya de Blida non apparentés et appariés selon l'âge, le sexe, l'IMC, le poids et le périmètre abdominale. Leur recrutement et prélèvement sanguins a débuté au mois de février jusqu'à Mai 2018. 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 (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'étique de la recherche et l'intégrité scientifique.

Cette étude est portée sur 147 patients SM dont 104 femmes et 43 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 85 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 41 sujets volontaires présumés sains, dont 30 femmes et 11 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 6).

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 / taille² (kg/m²).** Il permet d'apprécier le surpoids et le degré de l'obésité.

- 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. **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.

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 tube sec pour le dosage de la CRP.

- Un tube héparine (héparinate de lithium) pour le dosage de la glycémie, la cholestérolémie, le triglycéride, l'urémie, la créatinémie ainsi que le dosage du Nitrites résiduelles.

- Un tube a EDTA pour le dosage de HDL.

- Un tube citraté pour le dosage du fibrinogène.

- Tout 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 immédiat aux laboratoires de l'hôpital **(E.P.H) de Blida et la**

boratoir du Dr.Benhellal 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 7 Annexe).

II.5. Méthodes et techniques analytiques

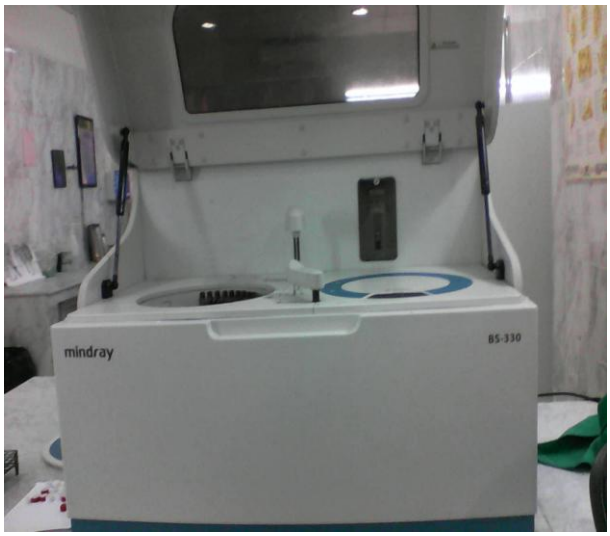
II.5.1.1 Principe des dosages par spectrophotométrie

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.5.1.2 Automate d'analyses médicales.

Les automates d'analyses médicales permettent de réaliser un certain nombre d'analyses médicales en un temps limité. L'augmentation des demandes de diagnostics biologiques favorise l'apparition d'automates de plus en plus rapides et fiables au sein des laboratoires des analyses médicales





II.5.2. Dosages biochimiques des paramètres du bilan énergétique

II.5.2.1. 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 :

Glucose Oxydase

Glucose + ----------→ O_2 acide gluconique + H_2O_2

Péroxydase

2 H_2O_2 + amino-4 phénazone + phénol ----------→ (mono-imino-p-benzoquinone)-4 phénazone +4 H_2O

II.5.2.2. 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 :

Lipoprotéine-lipase

Triglycérides + 3 H_2O----------→ glycérol + 3 acide gras

Glycérol kinase

Glycérol + ATP----------→ glycérol-3-phosphate + ADP

Mg++

Glycérol-3-phosphate oxydase

Glycérol-3-phosphate + O_2----------→ dihydroxyacétone phosphate+H_2O_2

Péroxydase

H2O2 + amino-4phénazone +chloro-4 phénol ----------→(mono-imino-p
benzoquinone) 4phenazone+4H2O

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 cholestéroloxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ4-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 :

Cholestérol estérase

Ester de cholestérol + H_2O----------→ Cholestérol + acide gras

Cholestérol Oxydase

Cholestérol + O_2 ----------→Δ_4 - cholesténone + H_2O_2

Peroxydase

2 H_2O_2 + amino-4-phénazone+ phénol→---------- (mono-imino-p-benzoquinone

4phenazone+4H_2O

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 (NH3) et le CO2. 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

$$\text{Urée} + H_2O \xrightarrow{\text{Uréase}} 2\,NH_3 + CO_2$$

$$NH3 + \text{salicylate} + NaClO \xrightarrow{\text{nitroprusside}} \text{Dicarboxyl I indophenol}$$

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**

Une 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 $P<0.05$.

II.7. Dosage par Elisa des cytokines IL-17/TGF-b

L'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sandwich : un anticorps spécifique de la cytokine à doser sera adsorbé sur un support solide (plaque plastique de 96 puits). L'échantillon à analyser, contenant la cytokine à doser, est ensuite ajouté dans la plaque, permettant la fixation de la cytokine sur l'anticorps spécifique.

La révélation de la réaction antigène-anticorps est assurée par l'ajout d'un anticorps secondaire spécifique de la cytokine à doser, et marqué par une enzyme. Enfin, l'ajout d'un substrat de l'enzyme de type chromogène permet la production d'un produit coloré dont l'absorbance est mesurée et sera d'autant plus grande que la quantité de cytokine dans l'échantillon est importante.

Le dosage est quantitatif grâce à l'utilisation d'une gamme de concentrations connues de la cytokine à doser.

L'ELISA est une technique sensible et facilement automatisable qui est commercialisée sous forme de kits permettant d'augmenter la reproductibilité des

Résultats

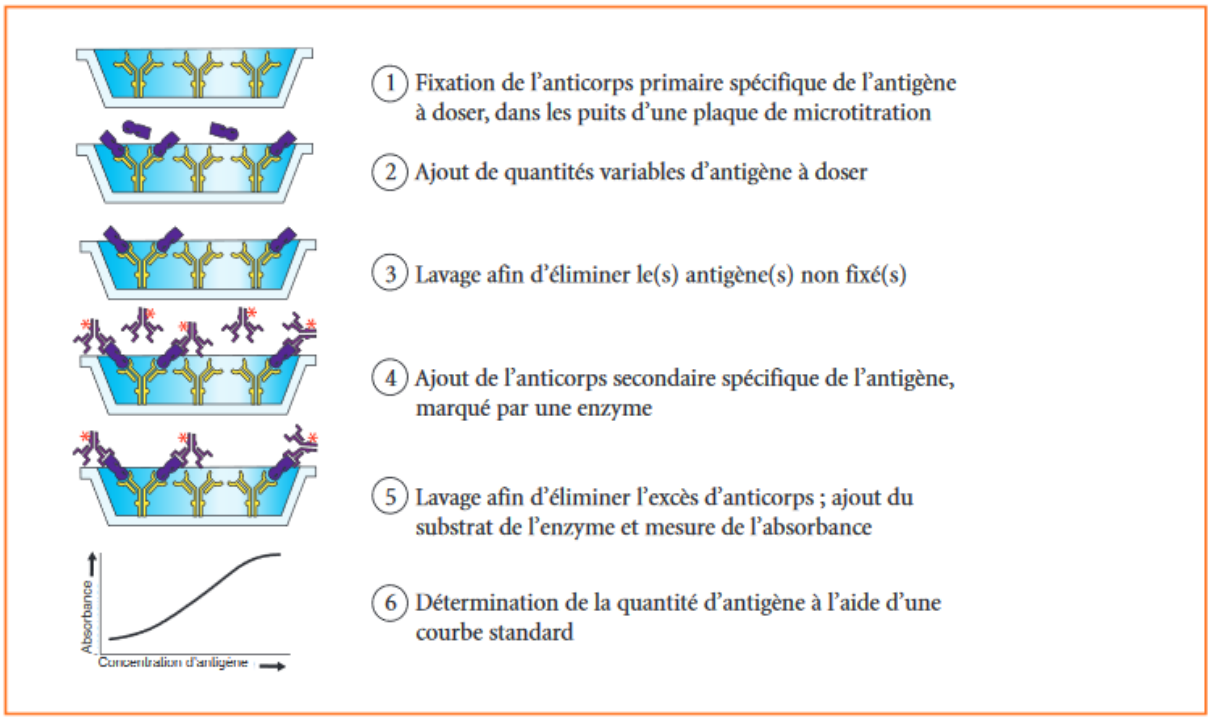


FIGURE 18 - Le principe du dosage ELISA sandwich

RESULTATS 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.

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.

I. Première partie: Description de notre population d'étude

1. Répartition selon le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe, a évoqué une prédominance du sexe féminin (70.74%) par rapport au sexe masculin (29.25%) soit une sex-ratio M/F de 0,89..Fig 19

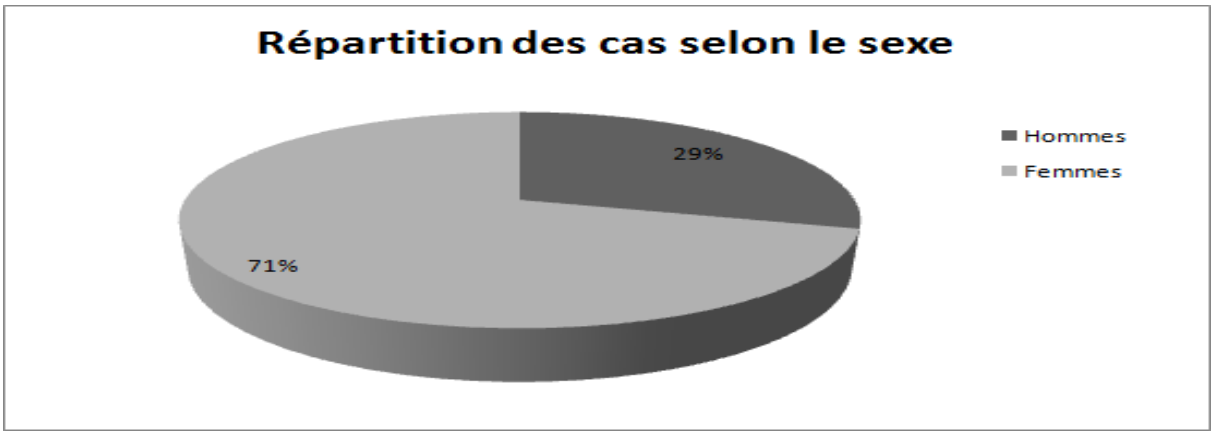


Figure 19 : Répartition selon le sexe.

Houti et al(2014) et **Bachir Cherifa et *al* (2015)** Démontrent qu'en Algérie le SM touchent majoritairement les femmes. Ainsi **Hadj Merabet1et *al* (2016),** observe que l'incidence de SM a été 1,7 fois plus fréquente chez les femmes. (**Tableau A8**)

Tandis que chez les témoins ; on a enregistré 71,23% du sexe féminin Vs 29,45% 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 démontre que :

Dans le groupe malade les tranche d'âge qui varie entre 45 - 59 ans et de 60-74 ans sont les plus touché par le syndrome métabolique soit (37.67%) et (40.41%) 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.20** et Tableau A9).

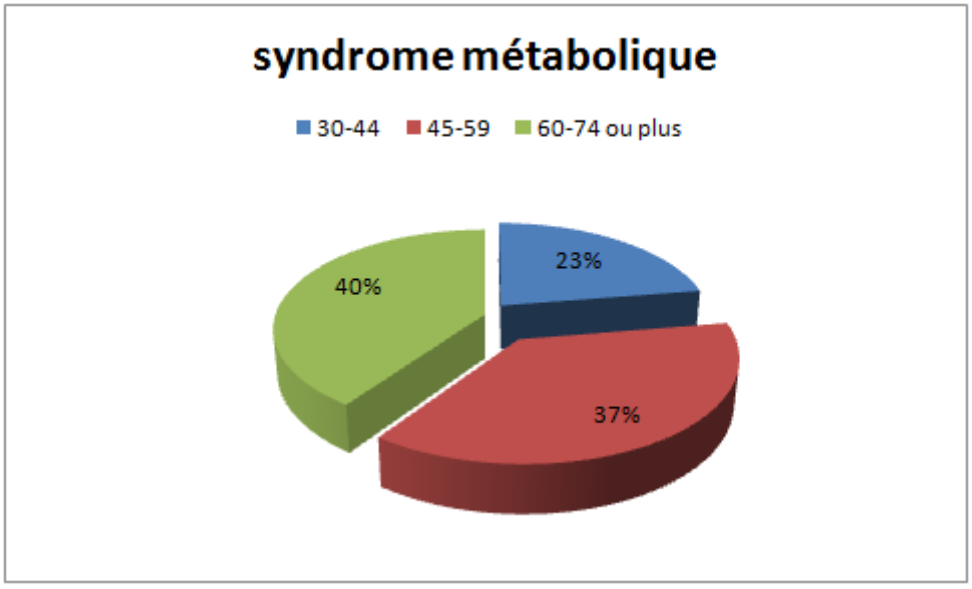


Figure 20 : La distribution de la population selon les tranches d'âge.

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

Sur l'ensemble de la population malade étudiée, la composante la plus rencontrée est l'obésité abdominale et représente 100% de l'effectif ; vient ensuite le DT2 avec 50%, le reste des paramètres sont à des proportions relativement similaires avec 46% des TG élevés, 20% d'HDL-C faible et un taux de 68% de la pression artérielle élevée. (**Tableau A10**, Fig. 21).

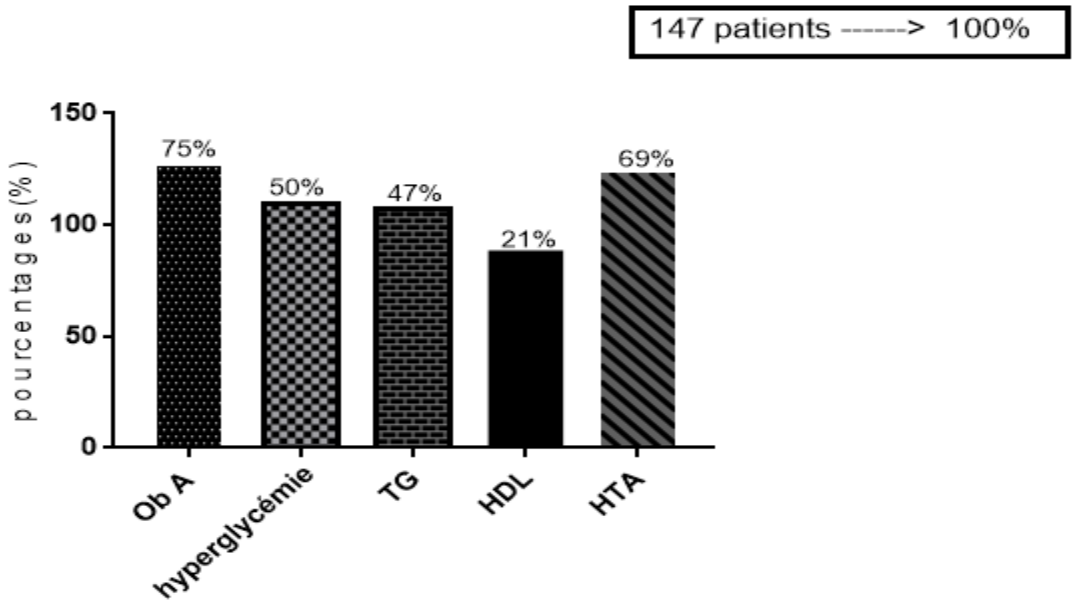


Figure 21 : Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID (2005).

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

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.

	Patients SM	Témoins	P value
Poids (kg)	80,08 ± 1.62, (n=147)	71.70 ±2.12, (n=41)	<0,0001
Le périmètre abdominal (cm)	107,05 ±1.59, (n=147)	96,51 ±1.53, (n=41)	<0,0001
IMC (kg/m²)	30,1 ±0.50, (n=147)	26,4 ±0.64, (n=41)	<0,0001

Tableau II : Les caractéristiques anthropométriques de la population.

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 (80,08 ± 1,62vs 71,70 ± 2,12), Périmètre abdominal (107,05 ± 1,59 vs 96,51 ± 1,53) et IMC (30,1 ± 0,50 vs 26,4 ± 0,64) p=<0,0001 (Fig. 22)

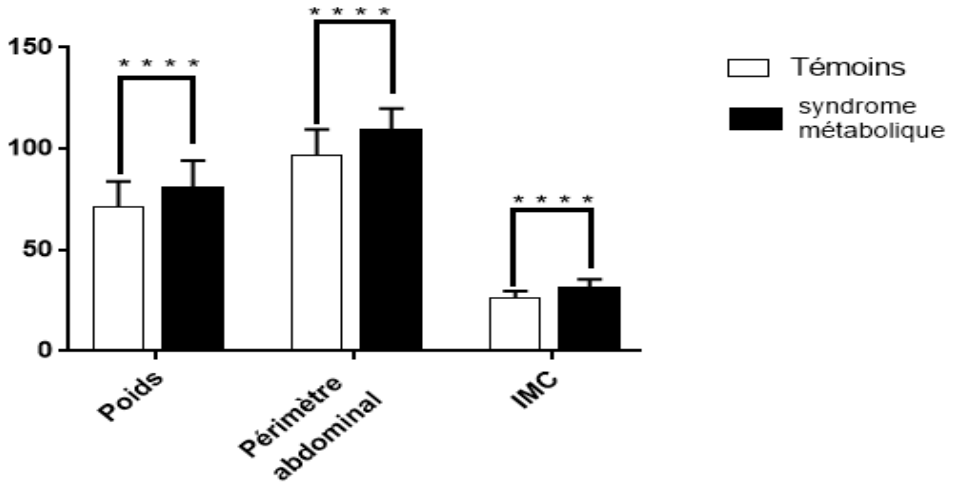


Figure 22: Evaluation des paramètres anthropométrique (test de Mann-Whitney) : représentation des paramètres anthropométrique entre les témoins et les patients.

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.

Dans le groupe SM la proportion des obèses étaient la plus présents avec 79.82%, suivi par les sujets en surpoids avec 78.24% et les sujets normaux avec une fréquence de 35.75%, ainsi l'obésité est plus observée chez les femmes (51.92 % vs 27.90 %) 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 73.02 %, suivi par les sujets en surpoids avec 80.6% et les obeses 46.36%. **(Tableau A11)**

Ces dernières années, plusieurs études démontrent 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*.,2013)** 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, plus élevé en comparaison avec les sujets de poids normal. (Fig.23)

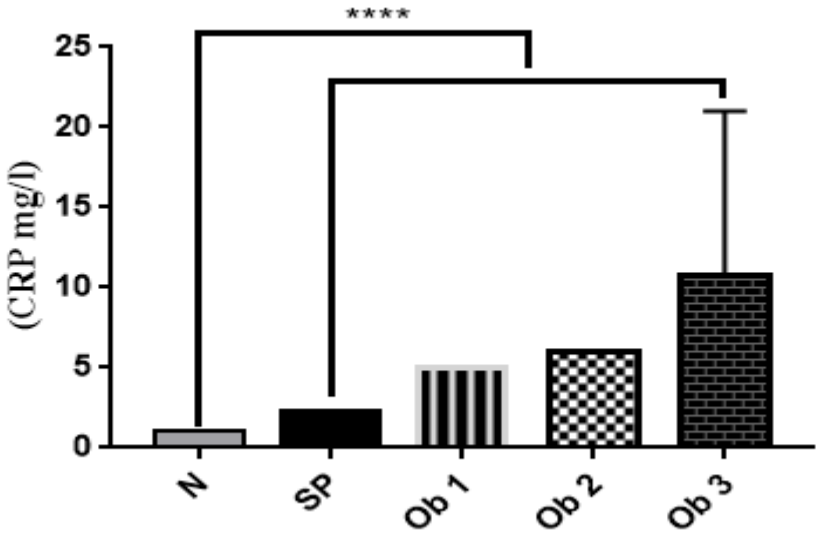


Figure23 : la concentration plasmatique de CRP selon les classes de l'IMC (Kg/m2).

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.

N : Poids normal avec IMC ≤ 24.9 kg/m2; **SP :** surpoids avec IMC varie entre 25.0–29.9 kg/m2;**Ob :**obésite Classe I avec IMC compris entre 30.0–34.9 kg/m2; class II IMC varie entre 35.0–39.9 kg/m2 et class III IMC>40.0 kg/m2.

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 obèses, présentent un taux plasmatique de CRP-us, quatre fois plus élevé en comparaison avec les sujets normaux.

L'élévation de CRP-us est associée 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 diminué 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'estérifications (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)**

II.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 III.

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

	Patients SM	**témoins**	**P value**
PAS (mmHg)	12,82 ± 0,2741(n=147)	11,70± 0,2474 (n=41)	<0,0001
PAD (mmHg)	7,80± 0,1586(n=147)	7,±0,2099 (n=41)	<0,0001
TG (mmol/L)	1,82± 0,158, (n=147)	1,70 ± 0,09377 (n=41)	<0,0001
CH T (mmol/L)	4,78± 0,1326, (n=147)	4,46±0,1508 (n=41)	0,1068
HDL CH (mmol/L)	2,20± 0,0614, (n=63)	1,09± 0,1599 (n=41)	0,0006
LDL CH (mmol/L)	2,63 ± 0,1259, (n=63)	2,65± 0,3573 (n=41)	0,1402
Glycémie (mmol/L)	7,36± 0,4499, (n=147)	5,42± 0,1422 (n=41)	<0,0001
Urée (mmol/L)	1,97±0,0849, (n=147)	1,52± 0,1002 (n=41)	0,0007
Créatinine (µmol/l)	92,79± 2,498, (n=147)	73,74± 3,77, (n=41)	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 0.98 g/L(5.44 mmol/L) et 1.31g/L (7.28 mmol/L). Les moyennes de glycémie ont été significativement plus élevées chez Malades comparées aux témoins (p <0.0001). (Fig.24)

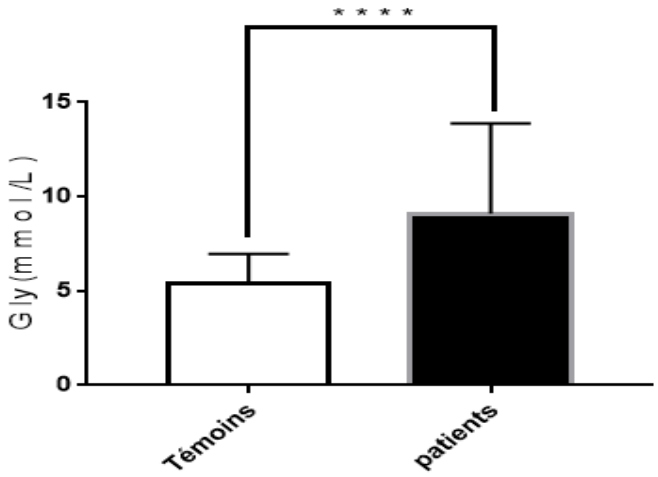


Figure 24: Evaluation de la glycémie (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux De la glycémie chez les témoins (n=35) et les patients SM (n=64).

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.**

Ainsi nos résultants démontrent que, la glycémie est corrélée positivement avec le tour de taille (r =0,4781), cette relation est statistiquement très significative (p < 0,0001 ****) (test de pearson).Fig25

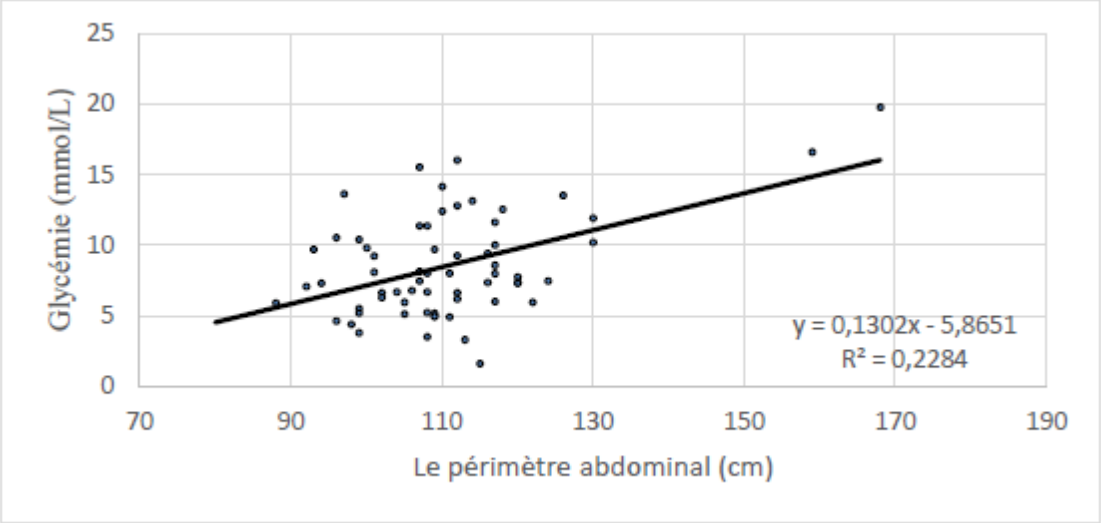


Figure 25 : **analyse de la corrélation entre la glycémie et le périmètre abdominale (test De pearson) : Représentation de la corrélation chez les patients SM (n= 147 ; r=** 0,4781 p< 0,0001)

Nos résultats sont corrélés avec, **Hans Wahrenberg (2005)** qui rapporte que le périmètre abdominal était le facteur prédictif d'insulino-résistance et d'hyperglycémie.

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 tissu adipeux péri-viscéral 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 d'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. 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 l'adulte.

Dans la population syndrome métabolique 67.34% des participants répondent aux critères de définition de l'hypertension artérielle ; avec un pourcentage plus important de femmes que les hommes (71.71 % vs 28.28 %) 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 : 12.82±0.2741 vs 11.70±0.2474) (PAD : 7.80±0.1586 vs 7.01±0.2099) $p<0.0001$.Tableau III fig.26

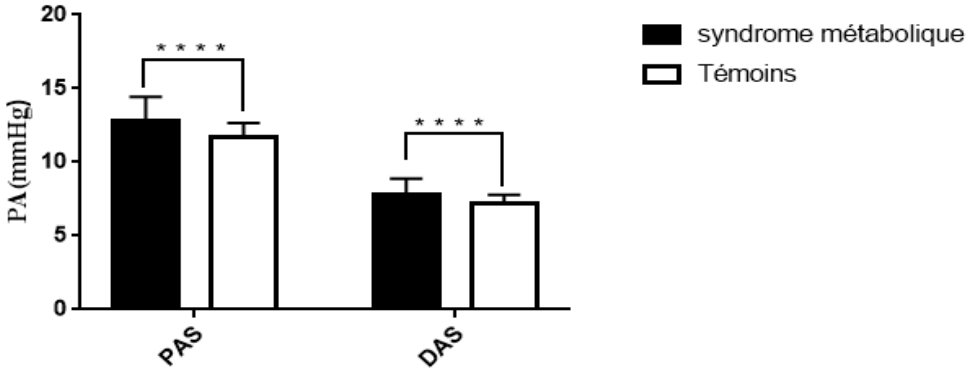


Figure 26 : La comparaison de la pression artérielle entre les patients atteint de syndrome Métabolique(147) et les témoins(41)

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.

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).**

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 il 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.

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 III 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.26

Les moyenne du HDL cholestérol ont été hautement significatives (p =0,0004) plus basses chez les patients que chez les témoins. Fig.27

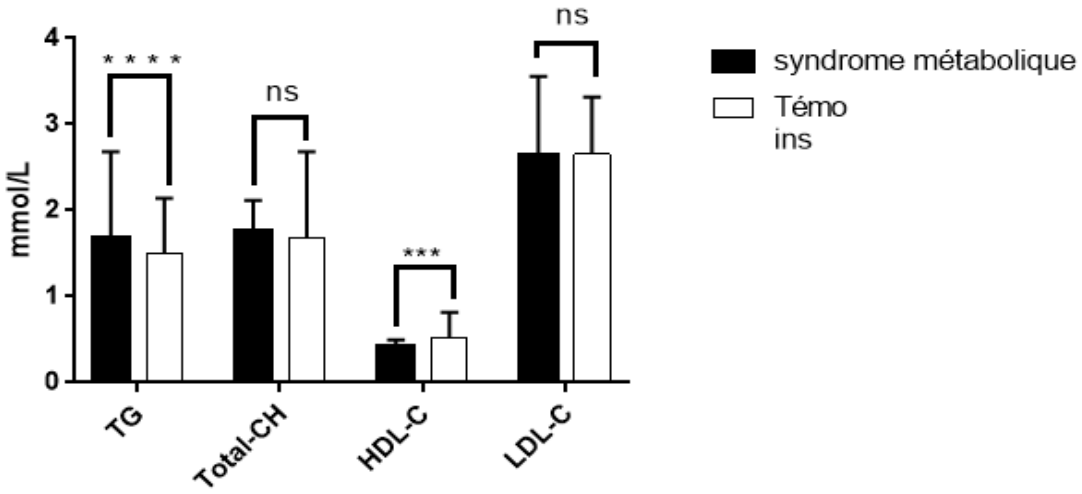


Figure 27 : La comparaison des taux plasmatique du bilan lipidiques entre les patients Atteint de syndrome métabolique et les témoins.

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.**TG**: triglycerides. **CH T:** cholesterol total. **HDL:** HDL cholesterol. **LDL:** LDL cholestérol

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.

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 insulino-résistants (**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.

4. Evaluation de la production de l'urée et de la créatinine :

4.1.- 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.28 et Tableau II

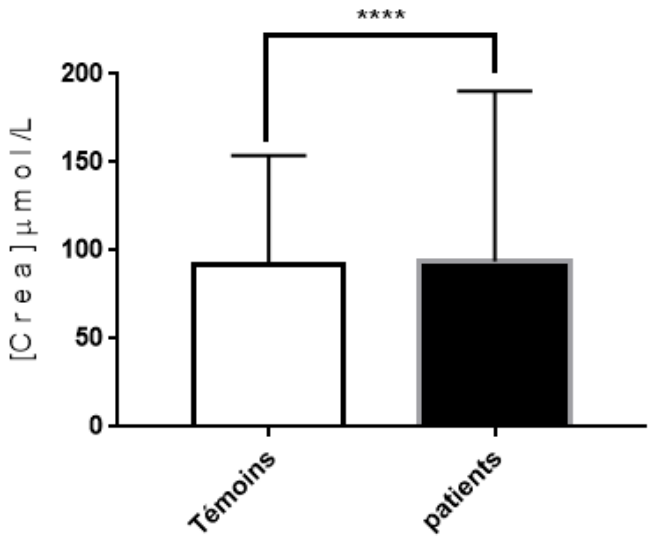


Figure 28 : Evaluation de taux plasmatique de créatinine (Test de Mann-Whitney) :
Représentation de taux plasmatique de créatinine chez les témoins (n=41) et les .patients SM (n=147).

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

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).**

4.2. 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.29

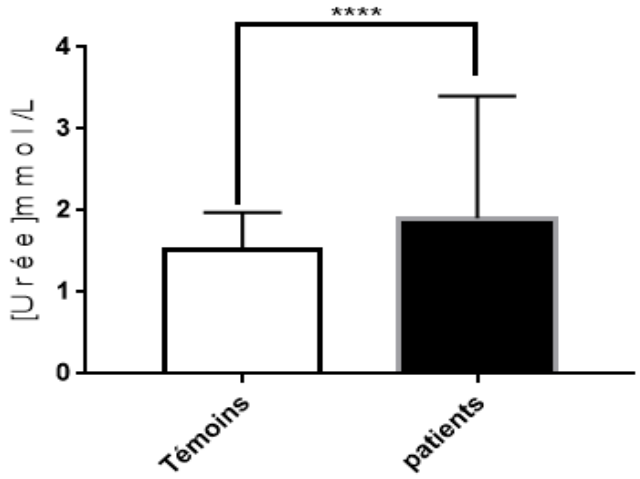


Figure 29 : Evaluation de la production de l'urée plasmatique (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de l'urée chez les témoins (n=41) et les patients SM (n=147).

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.**

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).**

II. 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)	15± 0.97, n=67	2,162 ± 0,23, n=41	0,0065
Fibrinogène (g/l)	2,612, ± 0,12, n=59	2,52± 0,15, n=41	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.

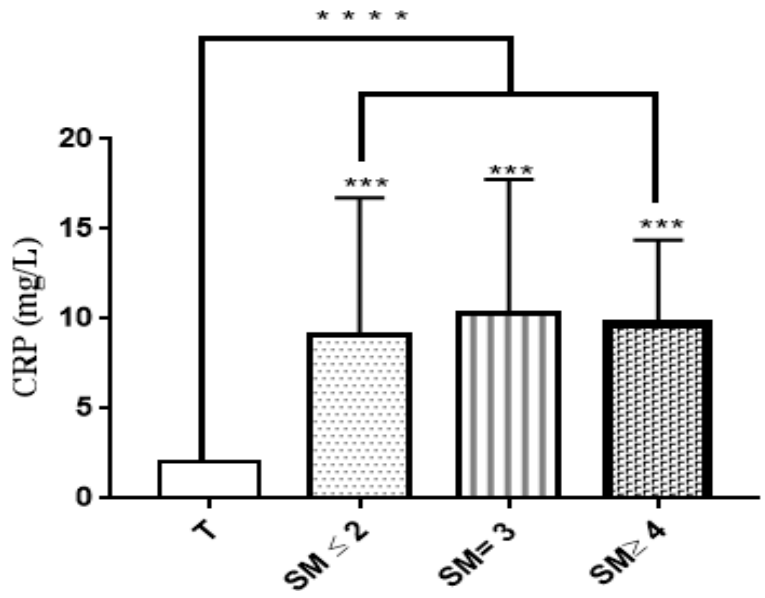
1 .Evaluation de la production des CRP chez les patients et les témoins :

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 prouvé 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. 30

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 30 : 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 démontrent que, il n'y a aucune 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.31).

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).

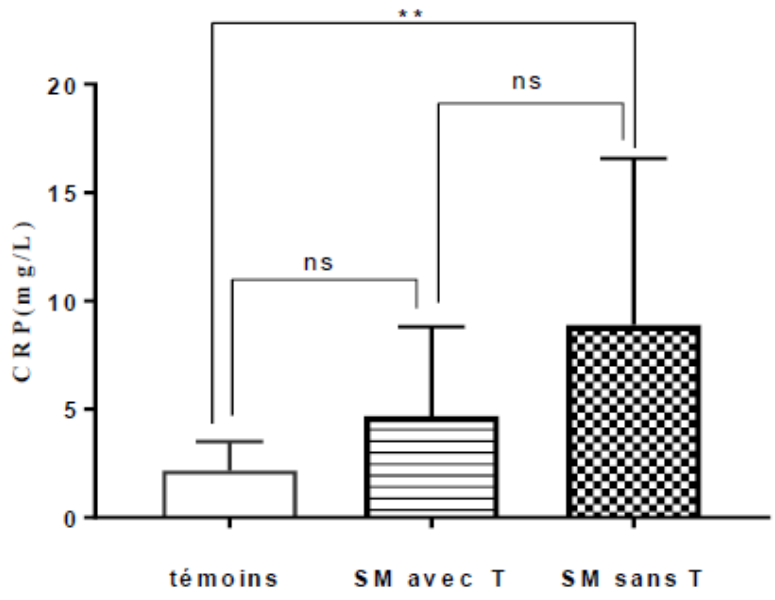


Figure 31 : Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients avec et Sans traitement et les témoins.

L'analyse des données montre 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. 31

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.32), il aucun différence significative entre les composants de SM et la concentration plasmatique du fibrinogène. (P=0.8784).

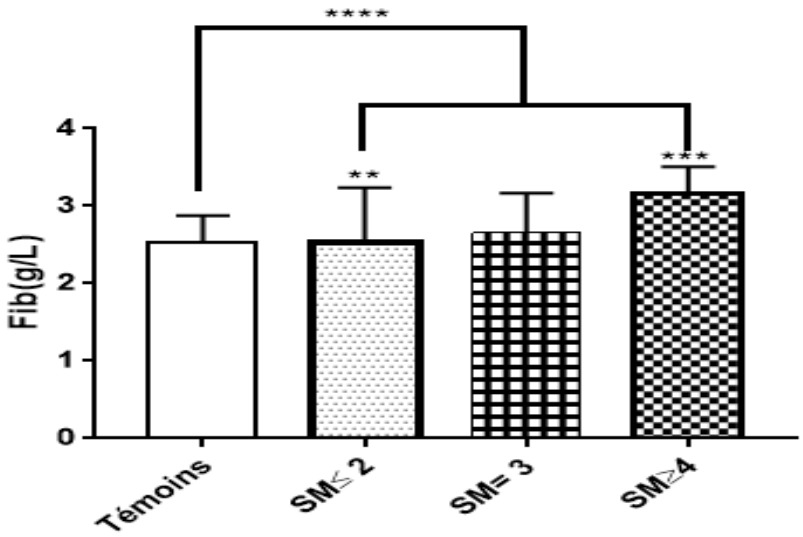


Figure 32 : la concentration sérique de fibrinogène selon le nombre des facteurs de risque de SM.

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.

En effet, la majorité de nos patients, prennent des médicaments comme les antidiabétiques, les hypolipémies et /ou des traitements antihypertenseurs, 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.33).

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.

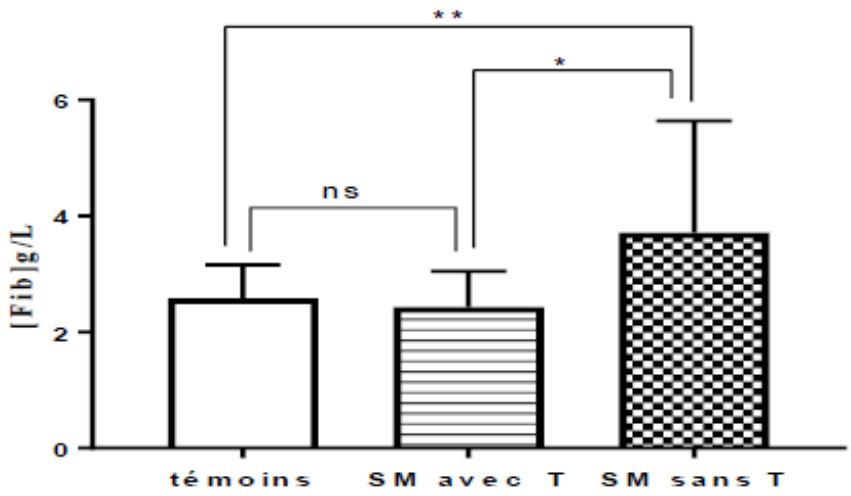


Figure 33 : Evaluation de la production de fibrinogène plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins

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).

La 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 diminuer 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, Esélectine) à la surface les cellules endothéliales **(Bulcao et *al*.,2011).**
Elles diminuent l'expression et la synthèse hépatique, des nombreux 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 ± 2,56) et témoins (15,38 ± 0,96).fig.34, Tableau III.

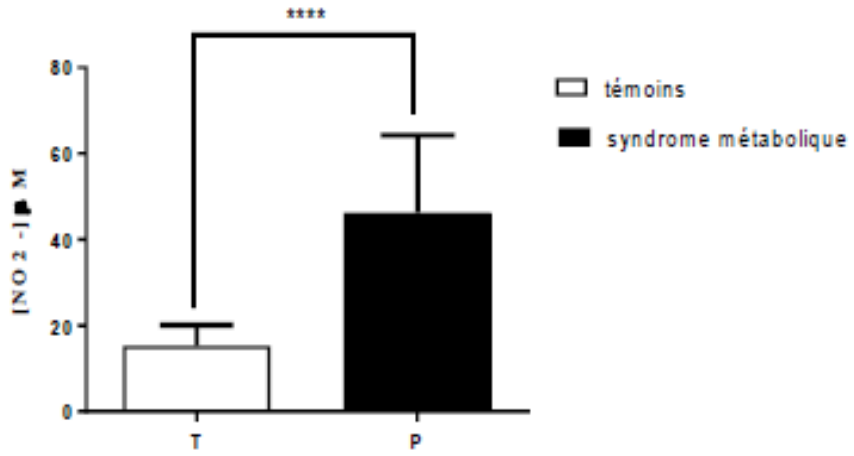


Figure 34 : Evaluation de la production des NO2- résiduels plasmatique (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de NO2- chez les témoins (n=24) et les patients SM (n=50)p<0,0001.

T : témoins. P : patients syndrome métabolique.

les patients SM avec une obésité grade 3 (IMC≥ 40 kg/m²) affichaient une augmentation des taux plasmatiques du NO, ceci suggère que le degrés d'obésité était fortement associé à un état inflammatoire important chez les patients SM.(Fig. 35)

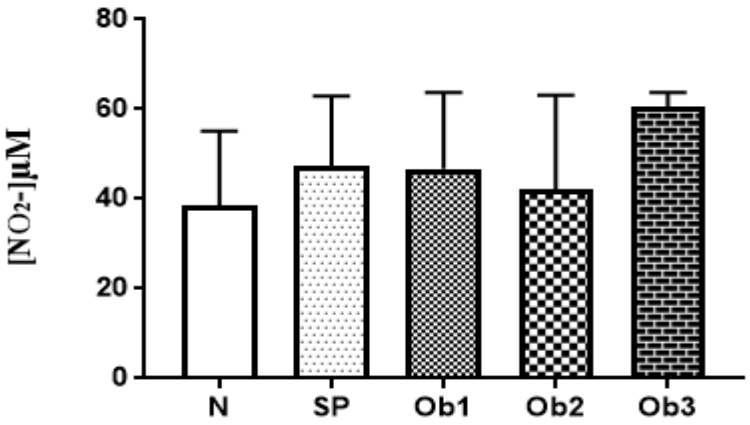


Figure 35 : **Représentation graphique des taux de NO2- chez les patients SM selon IMC** **N** : poids normal **SP** : surpoids **Ob** : obésité de classe 1,2 et 3.

Dans la présente étude, les sujets atteints de SM avaient des concentrations plasmatiques de NO2- résiduels significativement plus élevée (p=0.0001).

(**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.

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**).

Conclusion Général
& perspectives

Le syndrome métabolique constitue une entité pathologique qui concerne une partie importante de la population. Son incidence de plus en plus élevée.

Bien que cette pathologie soit peu symptomatique à un stade précoce, elle expose ces individus à des complications redoutables. Parmi ces complications, les plus fréquents sont les accidents cardiovasculaire et le diabète de type 2.

Durant ce travail de recherche, nous nous sommes intéressés à l'étude de la physiopathologie du SM en relation avec la balance Th17 et Treg et l'inflammation Le champ d'étude de ce syndrome est très vaste, nous avons ciblé un domaine, celui de la pré-pathologie,

La pré-pathologie est l'étape dite intermédiaire/de transition entre l'état sain et l'installation de la pathologie, mais aussi les individus avec des facteurs aggravés (obésité sévère, hypertension sévère...). Cet état caractérise une grande part de la population générale et justifier l'intérêt de l'étude.

Dans le but de déterminer la prévalence du syndrome métabolique dans la wilaya de Blida qui constitue un problème majeur de la santé publique en Algérie. Nous avons effectué une étude prescriptives sur des patients qui présentent une obésité viscérale qui représente l'élément clé de ce syndrome.

Nos résultats rapportent des points importants concernant le SM.

Premièrement, le rôle du sexe. Nous avons observé une prédominance du sexe féminin (70.74%) par rapport au sexe masculin (29.25%) où les tranches d'âge qui varie entre 45 - 59 ans et de 60-74 ans sont les plus touché par le syndrome métabolique

Deuxièmes, le rôle de l'obésité en particulier l'obésité viscérale qui est l'élément crucial et central pour les développements et l'installation des autres composantes du SM.

Troisièmement l'étude sur ces patients montre qu'il y a une perturbation des paramètres biochimique représentant une augmentation de celles des normes dont : la glycémie, le

cholestérol, triglycérides, urée, créatinine. Et aussi celles des paramètres inflammatoires CRP, fibrinogène et le NO.

Ces résultats permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives qui doivent être complétées et élargies à d'autres populations, mettent en évidence de nouveaux éléments de la physiopathologie du SM.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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.

Acosta-Rodriguez, E.V., Napolitani, G., Lanzavecchia, A., and Sallusto, F. 2007- Interleukins 1betaand 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17- producing human T helper cells. Nat. Immunol. *8*, 942–949.

Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. 2007-The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and auto-immune disease. Clin Exp Immunol 148:32–46.

Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M.-H., de Sauvage, F.J., and Gurney, A.L. 2003- Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. J. Biol. Chem. *278*, 1910–1914.

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.

Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC.1974- Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem. 20(4):470-5.

Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. 2001-Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition.*Biochem J* 357: 593-615

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

AMARTEY N.A.A. ? NSIAH K. ET MENSAH.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.

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

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.

Baba, M., Imai, T., Nishimura, M., Kakizaki, M., Takagi, S., Hieshima, K., Nomiyama, H., and Yoshie, O.1997- Identification of CCR6, the specific receptor for a novel lymphocyte-directed CC chemokine LARC. J. Biol. Chem. *272*, 14893–14898.

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.

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.

Bai TR, Bramley AM. 1993-Effect of an inhibitor of nitric oxide synthase on neural relaxation of human bronchi. *Am J Physiol* 264: L425-30

Beltraàn.S *et al*-2013.prevalence and trends of Metabolic syndrome in the adult US population.J Am Coll cardiol ,62’8à, 697-703

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).

Bertola, A., Ciucci, T., Rousseau, D., Bourlier, V., Duffaut, C., Bonnafous, S., Blin-Wakkach, C., Anty, R.,Iannelli, A., Gugenheim, J., et al. 2012- Identification of adipose tissue dendritic cells correlated withobesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. Diabetes *61*,2238–2247.

Blair, S.N., Kampert, J.B., Kohl, H.W., et al. 1996-Influences of Cardiorespiratory Fitness and Other Precursors on Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Men and Women. JAMA, 276, (3),205-210.

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.

Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A. 2000-The role of nitric oxide in innate immunity. *Immunol Rev* 173: 17-26

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

Boursier V., 2006 -Le syndrome métabolique. - Journal des Maladies Vasculaires. 31(4) : 190-201.

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.

Byrne et al., 1995- Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: A possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality . Metabolism . 46(10).1171-1177.

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

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) .

CHOI J., JOSEPH L. et PILOTE L., 2013 - 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.

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.

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.

Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşi MO, Ergun T. 2008- Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. Br J Dermatol.159 (4):820-6.

Cao .H .2014- Adipocytokines in obesity and metabolic disease. J Endocrinol

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).

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

CZAJA M., KABAT M. et WASILEWSKI J. 2014- Hemorheological Parameters and Fibrinogen in Atherosclerosis. *Journal of Cardiology and Therapy* ,1(9):206-2011. lipid-induced hepatic insulin resistance in mice: potential role of tyrosine nitration of insulin signaling proteins. *Diabetes* 59: 861-71.

Charles caër.2016- inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine : implication des lymphocytes Th17. DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE.

ChaImers J et coll.1999- WorId Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension 1. Hypertens. 1999,17(2):151-183

Delarue J, Allain G, Guillerm S., 2005- Le syndrome métabolique, VI Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » .Nutrition clinique et métabolisme. 2006 ; 20 :114-117.

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

DOCTICIMO(http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_proteines08.htm)

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.

Duffaut, C., Zakaroff-Girard, A., Bourlier, V., Decaunes, P., Maumus, M., Chiotasso, P., Sengenès, C.,Lafontan, M., Galitzky, J., and Bouloumié, A. 2009a-. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. *29*, 1608–1614.

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.

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.

Devara Sridevi j, Simona Valleggi, David Siegel, and Ishwarlal Jialal.2010- Role of C-Reactive Protein in Contributing to Increased Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome. Curr Atheroscler Rep. 12(2): 110–118.

Duffaut, C., Zakaroff-Girard, A., Bourlier, V., Decaunes, P., Maumus, M., Chiotasso, P., Sengenès, C., Lafontan, M., Galitzky, J., and Bouloumié, A.2009a- Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. *29*, 1608–1614.

Dejaco, C., Duftner, C., Grubeck-Loebenstein, B., and Schirmer, M. 2006- Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. Immunology *117*, 289–300.

Eljaafari, A., Robert, M., Chehimi, M., Chanon, S., Durand, C., Vial, G., Bendridi, N., Madec, A.-M., Disse, E., Laville, M., et al. 2015- Adipose Tissue- Derived Stem Cells From Obese Subjects Contribute to Inflammation and Reduced Insulin Response in Adipocytes Through Differential Regulation of the Th1/Th17 Balance and Monocyte Activation. Diabetes *64*, 2477–2488.

Fain, J.N. 2006- Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells.. Horm. 74, 443477.

Fain, J.N., Madan, A.K., Hiler, M.L., Cheema, P., and Bahouth, S.W. 2004-Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adiposetissues of obese humans. Endocrinology 145, 2273–2282.

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

Fabbrini, E., Cella, M., McCartney, S.A., Fuchs, A., Abumrad, N.A., Pietka, T.A., Chen, Z., Finck, B.N.,Han, D.H., Magkos, F., et al.2013- Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. Gastroenterology *145*, 366–374.e1–e3.

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

Fredenrich et al., 2010. Dyslipidémies secondaires. Service de diabétologie-endocrinologie, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Pasteur, BP 1069, 06002 Nice cedex 1, France

Feingold KR, Grunfeld C.1992- Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. Diabetes. 41 Suppl 2:97-101.

Fessler MB.2015- Regulation of Adaptive Immunity in Health and Disease by Cholesterol Metabolism. Curr Allergy Asthma Rep. 15(8):48.

Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY.2003- Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*. 4(4):330–336.

Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C.1992- Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc.14(11):1866-72.

Furchgott RF, Vanhoutte PM. 1989- Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3:2007-18.

Janssen .I, Katzmarzyk .PT, Ross. R .2004-Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk.. Am J Clin Nutr.79(3):379-84.

Jernås, M., Palming, J., Sjöholm, K., Jennische, E., Svensson, P.-A., Gabrielsson, B.G., Levin, M., Sjögren, A., Rudemo, M., Lystig, T.C., et al. 2006-. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 20, 1540–1542.

Jernås, M., Palming, J., Sjöholm, K., Jennische, E., Svensson, P.-A., Gabrielsson, B.G., Levin, M.,Sjögren, A., Rudemo, M., Lystig, T.C., et al. 2006- Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. *20*,1540–1542.

Josefowicz, S.Z., Lu, L.-F., and Rudensky, A.Y. 2012- Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. Annu. Rev. Immunol. *30*, 531–564

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.

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.

Josefowicz, S.Z., Lu, L.-F., and Rudensky, A.Y. 2012- Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. Annu. Rev. Immunol. *30*, 531–564.

Haute Autorité de Santé.2014- Guide de parcours de soins: Diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS

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).

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.

Hervé lejeune MD, PhD°, Descazeaud A., 2007- Le syndrome métabolique : épidémiologie et physiopathologie. Sexologie.16: S1-S5.

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

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

Hori S, Nomura T, Sakaguchi S.2003- Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*.299(5609):1057–1061.

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.

Hirota, K., Yoshitomi, H., Hashimoto, M., Maeda, S., Teradaira, S., Sugimoto, N., Yamaguchi, T.,Nomura, T., Ito, H., Nakamura, T., et al.2007- Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. J. Exp. Med. *204*,2803–2812.

Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. 2011- Functional specialization of interleukin-17 family members. Immunity. 2011 Feb 25;34(2):149-62. doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.01

Ischiropoulos H, Zhu L, Chen J, Tsai M, Martin JC, Smith CD, Beckman JS. 1992-Peroxynitrite-mediated tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase. *Arch Biochem Biophys* 298: 431-7.

Gan L, Guo K, Cremona ML, McGraw TE, Leibel RL, Zhang Y.2012- TNF-α up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. Endocrinology. 153(12):5821-33.

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.

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).

Gordon, S., and Taylor, P.R. 2005- Monocyte and macrophage heterogeneity. Nat. Rev. Immunol. *5*, 953–964.

Gordon, S. 2003- Alternative activation of macrophages. Nat. Rev. Immunol. *3*, 23–35.

Global Health Risks,2009-Mortality and burden of disease attributable to selected major risks World Health Organization report. Genève

Gökhan et Hotamisligi.2017-Targeting lipid chaperones may hold promise for lifelong preservation of metabolic health.Havard.school of public health.

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

Gill, J., Malkova, D. 2006- Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. Clinical Science110, (5), 409-425

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.

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.

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

Kissebah. AH, Vydelingum N, Murray R, *et al. 1982*- Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 54: 254-60.

Kang, K., Reilly, S.M., Karabacak, V., Gangl, M.R., Fitzgerald, K., Hatano, B., and Lee, C.-H. 2008-Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARdelta regulate macrophage polarization andinsulin sensitivity. Cell Metab. *7*, 485–495.

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).

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

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

Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F.2003- An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol*. 2003;4(4):337–342.

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.

Kerwin JF, Lancaster JR, Feldman PL. 1995-Nitric oxide: a new paradigm for second messengers. *Journal of medicinal chemistry* 38: 4343-62

Kapsenberg, M.L. 2003- Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. Nat. Rev. Immunol. *3*, 984–993.

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., and Kuchroo, V.K. 2009- IL-17 and Th17 Cells. Annu. Rev. Immunol. *27*, 485–517.

Kylin, E.1923- Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin. 44: 105-127

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.

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.

Lahl K, et al.2007- Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med*.204(1):57–63

Lamarche. B et Desroches S.2004- Metabolic syndrome and effects of conjugated linoleic acid in obesity and lipoprotein disorders : the Quebec experience. *Am J Clin Nutr* ; 79(Suppl. 6) : 1149s-1152s.

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.

Levavasseur.M, 2016-psoriasis et comorbidités métabolique : mécanisme physiopathologique commus . FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG.
UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE.

Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM.2009-Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA.302(2):179-88.

Leite M.L., Nicolosi A. 2009- Dietary patterns and metabolic syndrome factors in a non-diabetic Italian population. Public Health Nutr, 12, 1494-1503.

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

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.

Locksley RM.2008- The roarineg twenties. Immunity 28:437–9.

Lutsey P.L., Steffen L.M., Stevens J. 2008-. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation, 117, 754-761.

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.

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.

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

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.

Mosser, D.M., and Edwards, J.P. **2008-** Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat. Rev. Immunol. *8*, 958–969.

Meigs JB,Wilson PW, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr.2007-Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. Arch Intern Med. 2007 May 28;167(10):1068-74.

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

Madhumita Jagannathan-Bogdan , Marie E. McDonnell, Hyunjin Shin, Qasim Rehman, Hatice Hasturk, Caroline M. Apovian, and Barbara S. Nikolajczyk.2011-Elevated Proinflammatory Cytokine Production by a Skewed T Cell Compartment Requires Monocytes and Promotes Inflammation in Type 2 Diabetes.National institutes of health. 15; 186(2): 1162–1172.

Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR.1993- Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. Endocrinology. 132(5):2246-53.

Mariana de Menezes Pereira, Taciana Pereira Sant'Ana Santos, Milena Santana Cabral, Geraldo Pedral Sampaio, Roque Aras Jr., Paulo Ribeiro, Ajax M. Attad.2018- Th17 immune responses in Brazilian dyslipidemic patients with atherosclerosis. International Immunopharmacology. 1567-5769.

Martinez.L., perret.b., 2007-HDL AND REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT:PONTENTIAL TARGETS OF PHARMACOLOGICAL MODULATIONS ,nSFA

Matrougui, K., Abd, E.Z., Kassan, M., Choi, S., Nair, D., Gonzalez-Villalobos, R.A.,Chentoufi, A.A., Kadowitz, P., Belmadani, S., Partyka, M. 2011.- Natural regulatory T cells control coronary arteriolar endothelial dysfunction in hypertensive mice. Am. J. Pathol. **178**(178): 434-441. doi:S0002-9440(10)00081- 7 [pii];10.1016/j.ajpath.2010.11.034 [doi]. PMID:PMC3069876.

Marvar, P.J., Thabet, S.R., Guzik, T.J., Lob, H.E., McCann, L.A., Weyand, C., Gordon, F.J., Harrison, D.G. 2010-Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. Circ. Res. **107**(107): 263-270.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.1986- Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol.136: 2348–57.

McGeachy MJ, Cua DJ.2008- Th17 Cell Differentiation: The long and winding road. Immunity 28:445–53.

McLaughlin, T., Liu, L.-F., Lamendola, C., Shen, L., Morton, J., Rivas, H., Winer, D., Tolentino, L., Choi, O., Zhang, H., et al. 2014-T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. *34*, 2637–2643.

Mougiakakos, D., Choudhury, A., Lladser, A., Kiessling, R., and Johansson, C.C. 2010-Regulatory Tcells in cancer. Adv. Cancer Res. *107*, 57–11

M. Essakalli ,C. Brick , N. Bennani , N. Benseffaj , S. Ouadghiri , O. Atouf .2010-The latest TH17 lymphocyte in the family of T CD4+ lymphocytes.Pathologie Biologie 58 (2010) 437–443.

Noureddine Idris-Khodja, Muhammad Oneeb Rehman Mian, Pierre Paradis, and Ernesto L. Schiffrin.2014- Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. European Heart Journal (2014) 35, 1238–1244.

Nathan C, Xie QW. 1994-Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 269: 13725-8

Nathan C. 1997-Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 100: 2417-23

Noack, M., and Miossec, P. 2014- Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun. Rev. *13*, 668–677.

Noriyuki.O , Parker.L-2011-Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews Immunology, DOI:10.1038/nri2921

Observatoire Régional de la santé Réunion.2015- Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS

OTTAVIANI E, MALAGOLI D, FRANCESCHI C.2011- The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol*, 174: 1-4.

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.

Odegaard, J.I., Ricardo-Gonzalez, R.R., Goforth, M.H., Morel, C.R., Subramanian, V., Mukundan, L.,Red Eagle, A., Vats, D., Brombacher, F., Ferrante, A.W., et al. 2007- Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. Nature *447*, 1116–1120.

Odegaard, J.I., Ricardo-Gonzalez, R.R., Red Eagle, A., Vats, D., Morel, C.R., Goforth, M.H., Subramanian, V., Mukundan, L., Ferrante, A.W., and Chawla, A. 2008- Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. Cell Metab. *7*, 496–507.

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.

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.
O'Rourke, R.W., Metcalf, M.D., White, A.E., Madala, A., Winters, B.R., Maizlin, I.I., Jobe, B.A., Roberts, C.T., Slifka, M.K., and Marks, D.L. 2009- Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. Int. J. Obes. 2005 *33*, 978–990.

Ouyang, W., Kolls, J. K., and Zheng, Y. 2008- The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity *28*, 454–467.

Paepegaey AC, Genser L, Bouillot JL, Oppert JM, Clément K, Poitou C.,2014- High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery. soard.06.010.

Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Skoumas Y., Stefanadis C. 2007- The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA Study. J Am Diet Assoc, 107, 979-987

Pandolfi, J.B., Ferraro, A.A., Sananez, I., Gancedo, M.C., Baz, P., Billordo, L.A., Fainboim, L., and Arruvito, L. 2016- ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. J. Immunol. Baltim. Md 1950 *196*, 3287–3296.

PASPORTSANTE en ligne :
https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=c-reactive-proteine

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

Pou S, Pou WS, Bredt DS, Snyder SH, Rosen GM. 1992- Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 267: 24173-6.

Rajeev. G., Ishwarlal. J.2018-Glucose Intolerance.bookshelf.NCBI en ligne. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499910/

Radomski MW, Rees DD, Dutra A, Moncada S. 1992-S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 107: 745-9

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.

Reaven.G. 2005-Insulin Resistance, Type2 Diabetes Mellitus,and Cardiovascular Disease.The End of the Beginning.Circulation ;112 :3030-3032

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.
Roland Klingenberg,Norbert Gerdes, Robert M. Badeau, Anton Gisterå, Daniela Strodthoff, Daniel F.J. Ketelhuth, Anna M. Lundberg, Mats Rudling, Stefan K. Nilsson, Gunilla Olivecrona, Stefan Zoller, Christine Lohmann, Thomas F. Lüscher, Matti Jauhiainen, Tim Sparwasser, and Göran K. Hansson.2013- Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 123(3):1323–1334.

R. Zerifi.et all Ann Biol Clin 2008 - Syndrome métabolique : physiopathologie et impact sur la lithogenèse Metabolic syndrome: pathophysiology and impact on lithogenesis 66 (1) : 9-17.
SAISHO Y.,2015- Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect.*J. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* .,15(196–205).

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

Sonnenberg L., Pencina M., Kimokoti R., Quatromoni P., Nam B.H., D'Agostino R. et al .2005- Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and non-obese Framingham women. Obes Res, 13, 153-162.

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.

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.

Skurk, T., Alberti-Huber, C., Herder, C., and Hauner, H. 2007-. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92, 1023–1033.

Sopasakis, V.R., Sandqvist, M., Gustafson, B., Hammarstedt, A., Schmelz, M., Yang, X., Jansson, P.-A., and Smith, U. 2004- High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. Obes. Res. 12, 454–460.

Sun, K., Kusminski, C.M., and Scherer, P.E. 2011- Adipose tissue remodeling and obesity. J. Clin. Invest. 121, 2094–2101.

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J.2003-Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.Epub.;108(4):414-9.

Sameh.A et Nevine.S.2015- Role of alteration in Treg/Th17 cells' balance in nephropathic patients with Type 2 diabetes mellitus. Electronic Physician.7(8) : 1613-1618.

Slama G, Picard S.2003- Syndrome d'insulinorésistance : observer ou agir ?*Diabetes Metab* 29 : 3S5-3S10. (répéter page 1)

Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M.1995- Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*.155:1151–1164

Sawant A *et al* .2011-prevalance of metabolic syndrome in urban India.Cholesterol, Article ID 920983, 7 pages.

Shevach EM.2006- From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity*. 25(2):195–201.

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.

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

Singh, S.P., Zhang, H.H., Foley, J.F., Hedrick, M.N., and Farber, J.M. 2008- Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. J. Immunol. Baltim. Md 1950 *180*, 214–221.

Spolski, R., and Leonard, W. J. 2008a- Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. Annu. Rev. Immunol *26*, 57–79.

TETRI, L. H., BASARANOGLU M., BRUNT M., YERIAN L. M. ET NEUSCHWANDERTETRIA., 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).

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

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

Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS.1997- Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. Nature. 389(6651):610-4.

Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y.2014- Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. Autoimmun Rev. 13(9):981-1000.

Vinh, A., Chen, W., Blinder, Y., Weiss, D., Taylor, W.R., Goronzy, J.J., Weyand, C.M.,Harrison, D.G., Guzik, T.J. 2010- Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. Circulation **122**(122): 2529-2537.

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

Vignali, D.A.A., Collison, L.W., and Workman, C.J. 2008- How regulatory T cells work. Nat. Rev. Immunol. *8*, 523–532.

Wang L, Lim E-J, Toborek M, Hennig B.2008- The role of fatty acids and caveolin-1 in tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell activation. Metabolism. 57(10):1328-39.

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 proinflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J. of Inflammation* ., 13:34.

Winer, S., Chan, Y., Paltser, G., Truong, D., Tsui, H., Bahrami, J., Dorfman, R., Wang, Y., Zielenski, J.,Mastronardi, F., et al. 2009a- Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. Nat. Med. *15*, 921–929.

Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB.2005- Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus.Epub. 15;112(20):3066-72.

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

Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, and Murphy KM.2006- Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 24: 677-688, 2006.

Wilson, N.J., Boniface, K., Chan, J.R., McKenzie, B.S., Blumenschein, W.M., Mattson, J.D., Basham, B.,Smith, K., Chen, T., Morel, F., et al.2007- Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat. Immunol. *8*, 950–957.

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.

Yang, L., Anderson, D.E., Baecher-Allan, C., Hastings, W.D., Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K., and Hafler, D.A.2008-IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. Nature *454*, 350–352.

Yao, Z., Painter, S. L., Fanslow, W. C., Ulrich, D., Macduff, B. M., Spriggs, M. K., and Armitage, R. J. 1995- Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. J. Immunol 155, 5483–5486.

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.

Zeyda, M., Huber, J., Prager, G., and Stulnig, T.M.2011a-. Inflammation correlates with markers of Tcell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. Obes. Silver Spring Md *19*, 743–748.

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 vasculardysfunction in dietinduced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex.*Diabetes* .13.

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 ou ≥30 Kg/m² -Rapport T/H: H>0,90	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≤0,4 0 F≤0,5 0
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 Critères sur 5	Intolérance au glucose +2 autre critère	3 Critères sur 5	Tour de taille + 2 autres critères	3 Critè res 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 28	Blanche 24	Noirs 51	Blanche 41	/	/	/
sud algérien	Bachir Cherifa et *al.*, 2015.	20.8	Noirs 20,4	Blanche 24,7	15.1		28.4		/	/	/

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.

Qu'est que c'est un diabète de type II sur le plan clinique ?

- Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultante d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou de l'association des deux.

-Le diabète de type II est une maladie caractérisé par une hyperglycémie chronique exposant à un risque de complication vasculaire. Cette maladie survienne généralement chez les adultes avancent en âge et touche d'avantage les personnes obèses ou ayant été obèse. Actuellement le diabète le type II touche environs 347 millions de personnes dans le monde ,85% des diabétiques sont de type II.

- Le diabète de type II se manifeste souvent après l'âge de 40 ans. Il important de dépister le diabète avant le survient des complications lié à cette maladie hélas on peut être atteint de diabète de type II sans le savoir, ces chiffres sans important est inquiétant de temps plus que le début réel du diabète précède de 8 à 10 ans le diagnostique de la maladie ce derniers est favorisé par plusieurs facteurs, des facteurs génétiques (antécédents familiaux, des mutations génétique ont été identifier chez des familles souffrant d'une forme sévère de diabète non insulinodépendant) et aussi des facteurs environnementaux (sédentarité , manque d'activité physique). Et l'‘obésité surtout une obésité de type androïde c'est pour ça le diabète de type II et considérer comme une épidémie à cause de l'augmentation de l'obésité et sédentarité on voit l'augmentation de la prévalence du DT2 en parallèle.

-Ce dernier se manifeste dans plusieurs étapes commencent par l'insulinorésistance suivie par l'insulinopénie relative (début d'épuisement du pancréas) en réponse a des taux élevé de la glycémie jusqu'à l'insulionorequérence (plus de production d'insuline). On absence de dépistage et traitement du DT2 la maladie ce révéleras par une complication ex ; des complications d'ordre vasculaire (insuffisance coronarienne, ACV et Artérite des membres inférieurs), une atteinte rénales qui peut allez jusqu'à une insuffisance rénales terminal, une atteinte de la rétine, une neuropathie et une infection d'une plaie, une dyslipidémie et une hypertension artérielle.

Les symptômes et manifestations du diabète de type II

Le diabète non insulinodépendant ne se traduit souvent par aucun symptôme et est découvert de façon fortuite lors d'un examen ou d'une complication découlant d'un diabète déjà installé, le plus souvent neuropathie (lésion des nerfs périphérique) es infection cutanomuqueuse ; la maladie est alors suspect »e lorsque des antécédents familiaux de diabète non insulinodépendant

existent. Il peut également être suspecté à l'occasion de la naissance d'un enfant de plus de 4 Kg (une quantité excessive de glucose transmise au fœtus entraine un developpement plus rapide que la normale) ou se traduire par des symptômes d'hyperglycémie importante : le syndrome polyuro polydipsie, la pollakiurie et une hyperphagie accompagné d'amaigrissement.

Comment fait-on le diagnostic du diabète de type II ?

- Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie, L'OMS indique que le diagnostic de diabète peut être retenu dans les quatre situations différentes :

-Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et la glycémie (sur plasma veineux)

≥ 2.00 g/l.

- glycémie (sur plasma veineux) à jeun ≥ 1.26 g/l.

- glycémie (sur plasma veineux) mesurée en n'importe quand ≥ 2.00 g/l.

- glycémie (sur plasma veineux) deux heurs après ingestion de 75g de glucose (teste d'HGPO) ≥ 2.00 g/l.

Pour que le diagnostic de diabète soit retenu en pratique clinique, il convient d'obtenir confirmation par une 2eme mesure glycémique montrant un nouveau résultat anormal, sauf s'il existe des symptômes clinique. Dans ce seul cas, une unique mesure anormale suffit à porter le diagnostic de diabète. Enfin, deux types d'anomalies de la glycorégulation sont définis, qui constituent des situations à risque de développer un diabète. Il s'agit de l'intolérance au glucose, reposant sur le test d'HGPO, et de l'hyperglycémie modérée à jeun, reposant sur la glycémie à jeun

Les médecins recommandent aussi : L'hémoglobine glyquée (HbA1c) une estimation de la glycémie moyenne au cours des trois derniers mois de suivi d'un patient, Un bilan rénal (urée sanguine, la créatinine…).Un métabolisme lipidique (cholestérols, LDL, HDL, TG), un bilan hépatique (ASAT, ALAT, et GGT), un bilan inflammatoire (CRP, Fibrinogène).

Le diagnostic du diabète durant la grossesse (diabète gestationnel) toute femme enceinte ayant une intolérance au glucose. Ce point de vue est discuté, par l'American Diabetes Association (ADA).

Qu'est que c'est la dyslipidémie sur le plan clinique ?

La dyslipidémie : anomalie du taux de lipides dans le sang. Les lipides sanguins sont représentés par le cholestérol, les triglycérides, les phospholipides et les acides gras libres. Non solubles, ils ne peuvent circuler dans le sang qu'associés à des protéines spécifiques (apoproteines), l'ensemble ainsi formé constituant une lipoprotéine. Il existe ainsi quatre sortes de lipoprotéines : les chylomicrons , les VLDL , les LDL et les HDL.

Les différents types de dyslipidémie

1- **Les hyperlipidémies** sont principalement représentées par l'hypercholestérolémie, l'hyperchylomicronémie etl' hypertriglycéridémie.

2- **Les hypolipidémies** sont principalement représentées par l'hypocholestérolémie. Excepté quelques maladies héréditaires très rares, Les hypolipidémies sont dues à des insuffisances alimentaires importantes ou à des maladies du tube digestif.

- L'hyperlipidémie est un trouble métabolique correspondant à un taux élevé de cholestérol, Triglycéride et LDL accompagné d'une baisse des taux de HDL sanguin.

-ces valeurs sont déterminées par un grand nombre de facteurs notamment l'âge (le taux de cholestérol augmente avec l'âge), la consommation d'alcool, le régime alimentaire (la consommation d'aliment en forte teneur en graisses saturés), le sexe (les hommes ont un taux de cholestérol plus élevé que les femmes), l'hérédité, le niveau d'activité physique et également le poids corporel.

-dans certains cas les taux de cholestérols élevé est lié a un trouble génétique désigné sous le terme d'hypercholestérolémie familiale ce trouble vas rendre le patient d'avantage apte à contacter une maladie cardiaque quant il est encore très jeune mais également aussi d'autre trouble médicaux comme le diabète, ou certaines maladies du foie et des reins peut causer cette anomalie.

- Ces substances graisseuses dont le corps a besoin pour constituer ses cellules et fabriquer certaines hormones. Mais lorsqu'il y a un taux élevé de ces dernières peut entrainer des complications, le cholestérol et les LDL véhiculé dans la circulation sanguine peuvent former des dépôts graisseux sur la paroi interne des vaisseaux sanguins, avec le temps ils vont constituer

des plaques en outre les LDL stimule la prolifération de l'intima (la paroi interne des vaisseaux sanguins) qui entraine la diminution de leurs diamètres celas vas endommager et obstrués les artères notamment les artères coronaires (qui irrigue le cœur) ce processus est appelé l'athérosclérose

-L'athérosclérose peut provoquer ; une angine de poitrine (douleurs thoracique), une crise cardiaque ou un AVC.

Un taux élevé de cholestérols et LDL accélère la formation de la plaque et donc accroit ainsi le risque de maladies cardiovasculaires.

- Les *chylomicrons* sont des lipoprotéines qui se forment en période de digestion. Elles sont responsables du transport des lipides exogènes de l'intestin grêle vers les tissus adipeux périphériques où ils sont retraités

-Les apolipoprotéines : la mesure des apolipoprotéines A-I et B comme marqueurs des atteintes coronariennes a été proposée dès 1979-1980. Différentes études cas-contrôles avaient montré une plus grande différence entre patients et témoins sains avec des mesures d'apoB ou d'apoA-I, par rapport à celles de cholestérol-LDL ou HDL.

1. **L'apolipoprotéine B** est présente dans les VLDL, les IDL, les LDL et tout particulièrement dans les LDL petites et denses. l'apoB permet le transport du cholestérol et des triglycérides vers les tissus et, est le ligand de reconnaissance du récepteur des LDL.

Habituellement plus de 90 % de la quantité totale d'apoB dans le sang se trouve dans les LDL c'est pourquoi il y a une forte corrélation positive entre l'apoB et le cholestérol-LDL. Pour des valeurs basses ou moyennes de cholestérol-LDL, une augmentation de l'apoB signe une augmentation des LDL petites et denses. Ce type de LDL est le plus athérogène car elles ont une affinité plus grande pour la matrice de l'intima de la paroi artérielle.

Une fois déposées dans l'intima les lipoprotéines contenant l'apoB sont sujettes à des modifications enzymatiques ou chimiques et les produits de ces modifications sont capables d'entraîner une réponse inflammatoire qui est ensuite elle-même responsable du développement des plaques d'athérosclérose. Les particules plus larges contenant de l'apoB, comme les VLDL ou les IDL, peuvent également interférer dans les différents processus liés aux risques

d'athérothrombose. En résumé, toutes les particules contenant de l'apoB ont un potentiel athérogène surtout si elles sont en excès.

2. **L'apolipoprotéine A-I** est l'apolipoprotéine majeure dans les particules HDL et a un rôle central dans le transport inverse du cholestérol depuis les cellules périphériques jusqu'au retour vers le foie. Les particules d'HDL contenant l'apoA-I peuvent récupérer l'excès de cholestérol de ces cellules périphériques grâce surtout au système membranaire transporteur ABCA1. L'enzyme LCAT activée par l'apoA-I, estérifie le cholestérol libre provenant des cellules périphériques et capté par l'apoA-I, formant des esters de cholestérol. Les particules HDL deviennent alors des particules HDL de type 3 qui se transforment ensuite en particules plus larges HDL2.

Le rapport ApoB/ApoA-I : La mesure simultanée des concentrations plasmatiques d'apoB et d'apoA-I est un indicateur des 2 systèmes majeurs de transport du cholestérol et des triglycérides dans le sang. La balance apoB sur apoA-I est un index qui décrit de façon simple la situation de ce processus de transport. Les valeurs hautes de ce rapport indiquent que plus de cholestérol peut être déposé dans les tissus comme la paroi artérielle et de ce fait augmentent le risque d'athérogénèse.

Les symptômes et manifestations de la dyslipidémie

-Dans certaines formes de dyslipidémie, notamment dans les hypercholestérolémies familiales, des tâches sur la peau, appelées « xanthomes » peuvent apparaître. Ce sont des formations jaunes ou orange, de petite taille, réalisant des petites protubérances sous-cutanées, et qui témoignent d'un excès de cholestérol sanguin. De même, les « xanthomes tendineux » correspondent à la formation de petits nodules, durs et mobiles, pouvant apparaître au niveau des tendons extenseurs des doigts, sur les poignets ou sur les tendons d'Achille principalement. Les « xanthélasmas » sont de petites tuméfactions jaunâtres, en relief, sur les paupières. Le dépôt de cholestérol LDL peut également se voir au niveau oculaire avec l'apparition d'un « arc cornéen ». En dehors des xanthomes, xanthélasmas et arcs cornéens les dyslipidémies appartiennent au groupe des « maladies silencieuses ». Elles évoluent à bas bruit.

Comment fait-on le diagnostic une dyslipidémie ?

-Le dépistage d'une dyslipidémie repose donc essentiellement sur la réalisation d'un bilan biologique (EAL = exploration d'une anomalie lipidique) qui détermine les concentrations de cholestérol total, de triglycérides et de HDL-C. Celui-ci doit être impérativement réalisé à jeun (au moins 12 heures de jeune) pour être interprétable. Le diagnostic de l'hypercholestérolémie est posé lorsque le taux de LDL-C est supérieur ou égal à 1,60 g/L. Celui-ci est calculé grâce à la formule de FRIEDWALD, qui n'est valable que pour un taux de triglycérides inférieur strictement à 4g/L. De même, une hypertriglycéridémie est définie par un taux de triglycéride supérieur ou égal à 1,50 g/L. A l'inverse, le HDL-C a un effet protecteur lorsqu'il est supérieur à 0,45 g/L chez l'homme et 0,55 g/L chez la femme, Les médecins recommandent aussi Un bilan rénal (urée sanguine, la créatinine), un bilan hépatique (ASAT, ALAT, et GGT), un métabolisme glucidique (glycémie a jeun), un bilan inflammatoire (CRP, Fibrinogène). Et un bilan thyroïdien pour éliminer une hyperlipidémie secondaire (la concentration plasmatique des lipoprotéines, et par conséquent celles du cholestérol, des triglycérides et des fractions du cholestérol (LDL et HDL) sont déterminées par l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement. Il est essentiel, avant d'envisager le diagnostic d'une hyperlipidémie primitive, d'éliminer systématiquement, devant une hypercholestérolémie une hypothyroïdie, et devant une hypertriglycéridémie, un diabète, puis de chercher un facteur en particulier médicamenteux (hormonothérapie contraceptive ou substitutive, ß-bloquants, diuriques, corticothérapie, rétinoïdes) susceptible de provoquer ou le plus souvent de démasquer ou d'aggraver une hyperlipidémie). La classification des hyperlipidémies primitives est : A3

- La classe A sujet normonolipidémique : Si la [cholés- Trig] est < 2.300 g/l

- La classe B : hypercholestérolémies modérées Si la [cholés : 2.40 g/l – Trig : 1.50g/l]

- La classe C : Si la [cholés : < 2.0 g/l – Trig : 2.00 à 5.00 g/l] hyperglycémie provoquée par voie orale : intolérance au glucose, diabète, surpoids, obésité et consommation d'alcool

- La classe D : Si la [cholés : 2.00 à 3.00 g/l – Trig : 2.00 à 5.00g/l]

- La classe E : Si la [cholés : > 3.00 g/l et/ ou Trig : >5.00g/l]

Qu'est que c'est hypertension artérielle sur le plan clinique ?

-L'hypertension artérielle c'est une élévation anormale, permanente ou paroxystique, de la tension artérielle au repos.

La TA s'élève normalement lors d'un effort physique, ou suite à l'absorption de certains médicaments, entre autre, mais les médecins s'accordent à parler d'HTA lorsque au repos les valeurs de la pression dépassent régulièrement 14 cmHg pour la pression systolique (au moment ou le cœur se contracte) Et 9 cmHg pour la pression diastolique (pression lorsque le cœur est au repos).les hypertensions purement systolique sont surtout émotives ou liées au stresse.par ailleurs, ces seuils peuvent êtres dépassés chez une personnes âgée , car la pression sanguine augmente avec l'âge. À l'inverse, chez un enfant, ces chiffres sont inférieurs.

A3

-Les différentes formes d'hypertension artérielle sont : plus de 90% hypertension essentielle due a des causes ne sont pas identifiées, plusieurs facteurs peuvent être impliqués Hérédité, âge, sexe et mode de vie (surpoids, alimentation trop salée, consommation excessive d'alcool, manque d'activité physique, tabagisme, stress…).

Dans une minorité des cas il existe des formes d'hypertension artérielle secondaires qui peuvent être d'origine rénale, surrénalienne ou hormonale.

-Cet excès de pression exercé sur la paroi artérielle des modifications de la morphologie des artères qui vont s'épaissir se rigidifier et parfois se délatté .cette modification des artères en réponse a l'élévation chronique de pression va entrainer des défauts de perfusion de tout les organes qui sont irrigué par ces artères.

-L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquent comme provoquant des maladies cardiovasculaire sont existences vas favoriser la survenus des complications graves comme et fréquentes que sont : ACV ; infarctus du myocarde, des lésions rénales e, des anévrismes des hémorragies méningée et des poussée hypertensive sévère peut entraîner une confusion mentale et des convulsions.

Les symptômes et manifestations de L'hypertension artérielle

- Ce sont les symptômes cérébraux qui sont le plus fréquemment révélateurs : maux de tête, surtout pendant la 2éme moitié de la nuit ou au réveil, déséquilibre debout ou a la marche, perte de mémoire, fatigue, trouble oculaire (éblouissement, perte transitoire de la vue.. etc). Les

symptômes cardiaques (gêne respiratoire, angine de poitrine) ou rénaux tels qu'une polyurie ou une pollakiurie (fréquence exagérée des mictions), sont plus rarement révélateurs. Mais, bien souvent l'hypertension artérielle ne provoque aucun signe ; elle est en général découverte à l'occasion d'un examen de routine.

Comment fait-on le diagnostic de L'HTA ?

- Avant de débuter le traitement il faut confirmer le diagnostique TA ≥140/90 mmHg avec mesures TA en dehors du cabinet (auto-mesure) sauf si ≥180/110 d'emblée

Règle des 3 de l'auto-mesure : dans la semaine précédant la visite, au calme, après quelques minutes de repos, en

Position assise : 3 jours de suite : 3 mesures le matin au petit-déjeuner + 3 mesures le avant le coucher (prises

A quelques minutes d'intervalle).

-Anamnèse avec prise en compte des symptômes, des facteurs de risque et des antécédents familiaux (infarctus du myocarde, accidents cérébraux)

-Mesures répétées de la tension artérielle dans diverses conditions et positions (debout, couché)

-Auscultation du cœur, de l'artère carotide, de l'abdomen

-Examen du fond de l'œil et un ECG (Electrocardiogramme)

-Enregistrement de la tension artérielle sur 24 heures (Holter)

- Examen biologique systématique de : un bilan rénal (urée sanguin, la créatininémie) un métabolisme glucidique (glycémie à jeun) et Un métabolisme lipidique (cholestérols, LDL, HDL, TG).

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

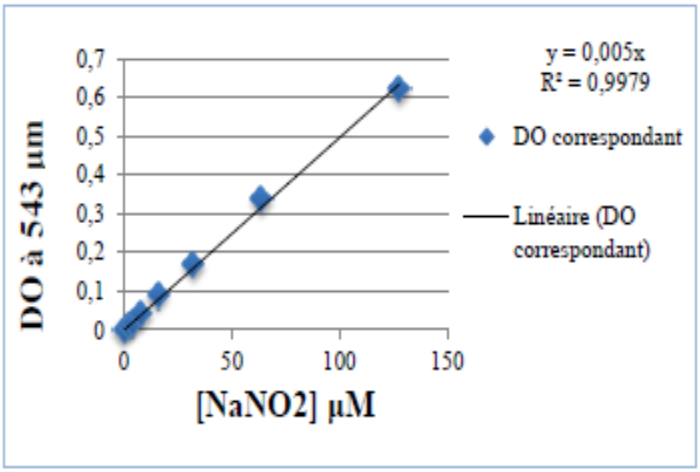
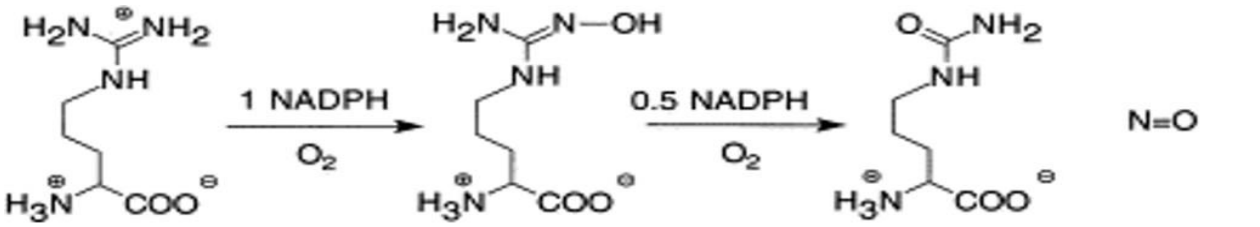


Fig A3.Courbe étalon du dosage des nitrites résiduelles par la méthode Griess modifiée.



L-arginine **Nω-Hydroxy-L-arginine** **L-citrulline** **Monoxyde d'azote**

RÉACTION CHIMIQUE DE SYNTHÈSE DU MONOXYDE D'AZOTE. A DAPTÉE DE (Radomski. MW *al.*,1992). .

Consentement

Je certifie avoir donné mon accord pour participer à cette étude. J'accepte volontairement de participer à cette étude et comprends que ma participation n'est pas obligatoire.

J'accepte que soient recueillies des informations, à répondre au questionnaire et en fournissant des prélèvements sanguins.

J'ai informé que mon identité n'apparaitra aucune rapport ou publication et que tous information me concernent sera traité de façon confidentielle.

Date : …….

Non du volontaire : ……..

Signature….

Le fiche de renseignement des femmes :

A6

Tableau A6 : La fiche de renseignement

La date	……/……/2018
Le nom/ prénom:	-……/-……
âge	-……..
Le numéro de téléphone	-fixe :…… /-mobile :……
Etat sociale	Marié divorcé célibataire
Nombre des enfants	filles……/garçons……
Profession	Femme au foyer……/ travail ……
L'ethnie	Blida …….
Démenant	Blida …….
cycle menstruel	-régulier …. –irrégulier…. –Ménopausées…. -grossesse….. -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….. marché à pieds…. ……temps Oui….. temps …… min non ……
Les habitudes alimentaires	-le régime : oui…… Non…… -les antioxydants……
HTA	-Consommation des graisses sel oui……non…… - hérédité : oui ……non……. Père…… mère -HTA gestationnelle : oui……. Non….. - la date de diagnostic :…… -traitement :…… -les causes….. -Des complications…..
Diabète	Consommation de sucre oui……non…… - hérédité : oui ……non……. Père…… mère -diabète gestationnelle : oui……. Non….. - la date de diagnostic :…… -traitement :…… -les causes…..

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

Le poids	**-……..Kg**
La taille	-…….cm
Le primaitre abdominale	-……cm
IMC= poids (kg) / [taille (m)]	-……Kg/m
la pression artérielle	- PAS1 ……..mmHg-DAS1…….mmHg - PAS2 ……..mmHg-DAS2…….mmHg

Le fiche de renseignement des hommes :

La date	-……/……/2018
Le nom/ prénom	-……./……
Le numéro de téléphone	fixe :…… /-mobile :……
Etat sociale	Marié divorcé célibataire
Nombre des enfants	filles……/garçons……
Profession	oui ……non travail:…… -retraité depuis
L'ethnie	Blida …….
Démenant	Blida …….
Sommeil équilibré	Oui……. Non……perturbée…
Consommation tabagisme	Oui……non……
1. la pratique des activités sportives et/ou physique 2. Moyen de transport	Moyen …….faible ……. Intense …. Sport…….. Voiture….. bus….. vélo….. marché à pieds….

3. temps moyen passé devant la télévision (min) Utilisation d'ordinateur :	……temps Oui….. temps …… min non ……
Les habitudes alimentaires	-le régime : oui……. Non……. -les antioxydants……
HTA	-Consommation des graisses sel oui……non…… - hérédité : oui ……non……. Père…… mère -HTA gestationnelle : oui……. Non….. - la date de diagnostic :…… -traitement :…… -les causes….. -Des complications…..
diabète	Consommation de sucre oui……non…… - hérédité : oui ……non……. Père…… mère -diabète gestationnelle : oui……. Non….. - la date de diagnostic :…… -traitement :…… -les causes….. -Des complications…..
MCV	la date de diagnostic :……. -traitement :……. hérédité : -oui …..-non……. Père…….. mère…….
Dyslipidémie / cholestérol	Traitement La date de diagnostic :…… :……. -histoire pondérale : oui …….non……. -Consommation des graisses : oui…… non….
parallèles La notion d'autre pathologie en parallèle	Type de pathologie : -…… Le traitement : ……
Vie stressante.	-……
Hospitalisation	-……

Le poids	**-……..Kg**
La taille	-…….cm
Le primaitre abdominale	-……cm
IMC= poids (kg) / [taille (m)]	-……Kg/m
la pression artérielle	- PAS1 ……..mmHg-DAS1…….mmHg - PAS2 ……..mmHg-DAS2…….mmHg

A 7: Appareillage et matériel nécessaires pour l'étude biochimique :

Matériels :	Noms :
	***Centrifugeuse***
	**Spectrophotomètre**
	**Pour la lecture d'FNS**
	**Automate d'analyses médicales**
	**Pour la lecture de vs (volume de sédimentation)**

A7

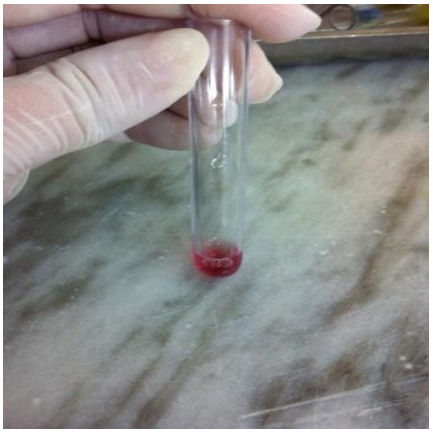
A7 : Des photos originales pour les réactifs

▪ **Glycémie :**	
▪ **Triglycéridémie** :	
▪ **cholestérol total :**	
▪ **Urée :**	
▪ **créatinine :**	

Tableau A 4 : Principes de dosage des paramètres biochimiques

Paramètres	Valeurs usuelles	Méthodes de dosage
▪ **Glycémie :**	0,70 – 1,15 g/l	méthode enzymatique à la glucose oxydase
▪ **Triglycéridémie** :	0,50- 1,50 g/l	méthode enzymatique colorimétrique
▪ **cholestérol total :**	1,50- 2,00 g/l	méthode enzymatique colorimétrique (cholestérol estérase –cholestérol oxydase)
▪ **HDL-cholestérol :**	0,40- 0,60 g/l	méthode enzymatique colorimétrique (cholestérol estérase –cholestérol oxydase)
▪ **LDL-cholestérol :**	0,40- 1,60 g/l	méthode enzymatique colorimétrique (cholestérol estérase –cholestérol oxydase)
▪ **Urée :**	0.10- 0.50 g/l	Méthode colorimétrique et enzymatique
▪ **créatinine :**	**7**- 14 mg/l	Méthode colorimétrique

Tableau A 5 : Méthode de dosage des paramètres biochimiques

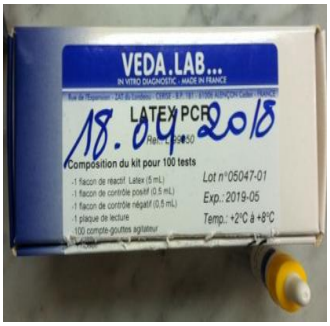
Paramètre	Réactifs	Le mode opératoire
Glycémie :	**Réactifs :** Chaque coffret contient deux flacons de réactifs glucose (2X2l) **Constituants du réactif :** Glucose oxydas 150U/ml Ethanol dénaturé 5% Iodure de potassium 0,04mol/l Molybdate d'ammonium 0,03mol/l	10 ul échantillon + 1000 ul réactif Incubation 10 min puis la lecture 
Triglycéridémie :	**Réactifs :** Chaque coffret contient deux cartouches de réactif TG (2X300 tests) **Constituants du réactif :** Lipase 93UI/L Adénosine triphosphate (ATP) 2,52mmol/l Glycérol kinase (GK) 4KUI/L Glycérophosphate oxydase (GPO) 1,1 KUI/L 4-aminoantipyrine 0,71 mmol/l Acide 3,5-dichloro-2-hydroxybenzènésulfonique (DHBS) 1,54mmol/l Peroxydase de raifort (HPO) 9KUI/L	
cholestérol total :	**Réactifs :** Chaque coffret contient deux cartouches de réactif CHOL (2X300 test) **Constituants du réactif :** 4-aminoantipyrine 0,28 mmol/l Phénol 8,06mmol/l Cholestérol estérase (Candida cylindracea) 211 UI/l Cholestérol oxydase (Brevibacterium maris) 216UI/l Peroxydase (rarifort) 6667UI/l	

créatinine :	**Réactifs :** Chaque coffret contient les composants suivants : ➤ Deux flacons de tampon alcalin (1600ml) ➤ Deux flacons de solution d'acide picrique (400ml) **Constituants du réactif :** Tampon alcalin Hydroxyde de sodium 0,188mol/l Solution d'acide picrique	1 ul échantillon + 1000 ul réactif La lecture immédiate 
Urée :	**REACTIFS :** **Réactif 1** Tampon **Réactif 2** EDTA 2 mmol/l Salicylate de sodium 60 mmol/l Nitroprussiate de sodium 32 mmol/l Uréase 30000 U/l Phosphate pH 6,7 60 mmol/l **Réactif 3** Etalon urée 0,50 g/l 8,325 mmol/l **Réactif 4** Hypochlorite de sodium 40 mmol/l 10 x [ ] Hydroxyde de sodium 150 mmol/	1 ul échantillon + 1000 ul réactif 1 Incubation 5 min Puis ajouté 1000 ul de réactif 2 Incubation 5 min Puis la lecture 

CRP :	**Réactifs :** Chaque coffret contient les composants suivants : ➢ Deux cartouches de réactif CRP (2X200 tests) **Constituants du réactif :** ➢ Anticorps anti CRP (anticorps de chèvre et de souris anti-CRP lié à la particule) ➢ Tampon de réaction ➢ Albumine sérique bovine 0,1% (poids/volume)	

Paramètre	La technique/réactifs	Le mode opératoire
La CRP	Technique : Le dosage de la CRP est réalisé par la technique CRP-LATEX. Réactif : (VEDA.LAB) -Flacon R1 (CRP-Latex) Suspension de particules de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-CRP (origine chèvre). -Flacon R2 (Contrôle Positif) Sérum humain contenant de la CRP. -Flacon R3 (Contrôle Négatif) Sérum humain exempt de CRP Les réactifs sont prêts à l'emploi	- Sérum fraîchement prélevé (par centrifugation de sang coagulé). Le sérum peut être stocké à 2-8°C pendant au maximum 72 heures. Pour une conservation prolongée, congeler le spécimen à -20°C au maximum 6 mois (une fois seulement). - Lame pour agglutination réutilisable et pipettes à usage unique 1. Ramener chacun des composants à température ambiante. 2. Déposer une goutte de contrôle négatif 50µL sur un cercle de la lame. 3. Déposer une goutte de contrôle positif 50µL sur un cercle de la lame. 4. A l'aide d'une pipette à usage unique fournie, déposer une goutte de50µL spécimen(s) sur un autre cercle de la lame de test. 5. Remettre en suspension par retournements le Réactif Latex. 6. Ajouter une goutte de Réactif Latex à coté de chacune des gouttes de contrôles et spécimen(s). 7. Mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test. 8. Balancer doucement la lame pendant 2 minutes et observer l'agglutination dans les cercles de test. Ne pas prolonger l'incubation au delà de 2 minutes pour éviter les phénomènes d'évaporation pouvant conduire à une erreur d'interprétation (faux positifs). 9. A la fin du test, rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air. -Le test semi-quantitatif peut être effectué selon l





e même mode
opératoire que le test qualitatif en réalisant des dilutions du spécimen
dans NaCl 9 g/L comme suit :
Préparer les dilutions dans des tubes à essais:

Dilutions	1/2	1/4	1/8	1/16
NaCl 9 g/L	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
Spécimen	100 µL	-	-	-
	→	100 µL →	100 µL →	100 µL →
Tranférer sur un cercle de la lame de test:				
Spécimen dilué	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Réactif (flacon R1)	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Calculer le résultat selon la formule suivante :				
6 x N° de la dilution	6 x 2	6 x 4	6 x 8	6 x 16
Résultats : mg/L	12	24	48	96

Le fibrinogène	<u>Technique</u> Mesure d'un temps de thrombine, dans des conditions particulières de dilution du plasma, par la technique chronométrique de Von Clauss. <u>Réactif :</u> (BIO-FIBRI) -R 1 Thrombine bovine ≈100 NIH/mL. - R 2 Tampon midazole. - R3 Solution	Plasma obtenu par ponction veineuse, dilué à raison de 1/10 dans une solution de citrate trisodique 3,8 % (105 mmol/L). Mélanger immédiatement le sang avec l'anticoagulant. Eviter la formation de mousse. Centrifuger la mousse à 3 000 x g 10 min et transférer le plasma. 1. Préparer une dilution 1/10 de l'échantillon et les Contrôles dans le Tampon Imidazole : 50 µL échantillon + 450 µL Tampon Imidazole. L'échantillon dilué doit être traité avant 1 heure. 2. Préparer les dilutions du Calibrateur en Tampon Imidazole, comme suit :

kaolin.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE
-Coagulomètre ou chronomètre et bain à
37ºC ± 0,5ºC.
-Équipement habituel de laboratoire



Dilution du Calibrateur	1/40	1/30	1/20	1/10	1/5
Tampon Imidazole (mL)	3,9	2,9	1,9	0,9	0,4
COAGULATION CAL (mL)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Facteur	10/40*	10/30*	10/20*	10/10*	10/5*
Concentration (mg/dL)	0,25* x c	0,33* x c	0,5* x c	1* x c	2* x c

(c = Valeur du Calibrateur)

3. Dans 0,2 mL de chaque dilution, ajouter 20 µL de R3 et mettre à température ambiante à 37oC pendant 4-6 minutes.
4. Ajouter 0,1 mL de réactif R1 et chronométrer la formation de caillots. Ne pas mettre à température ambiante la thrombine R1.

CALCULS

1-Calculer la moyenne des duplications des temps de coagulation, immédiatement après la fin de la réaction. Utiliser les cinq points du calibrateur pour créer une courbe des temps obtenus (s) par rapport aux valeurs de concentration de fibrinogène de chaque dilution du Calibrateur (mg/dL).
2-Tracer la meilleure courbe. Examiner la courbe et, si besoin, omettre les points non linéaires. La courbe finale doit comporter au moins trois points consécutifs. Créer la courbe uniquement avec les points les plus linéaires donnera la meilleure récupération des contrôles et des échantillons de patient.
3-La courbe de calibration suivante a uniquement un caractère d'orientation ; elle varie en fonction du lot , de la concentration du calibrateur et de l'instrument utilisé :

Temps (s)	*Concentration (mg/dL)*	*Concentration (g/L)*
18,1	608	6,08
26,4	304	3,04
49,6	152	1,52
84,7	76	0,76
153	38	0,38

4-La concentration de fibrinogène dans l'échantillon se calcule par interpolation de son temps de coagulation dans la courbe de calibration. La dilution 1/10 du plasma représente 100 % de la valeur assignée.
5-Si les temps de dilution 1/10 sont hors de la courbe linéaire, préparer des dilutions à 1/5 ou 1/20, en fonction des besoins. Si l'échantillon est dilué à 1/5 diviser le résultat de la courbe par 2 ; si l'échantillon est dilué à 1/20, multiplier le résultat par 2 afin d'obtenir
le résultat final.

VALEURS DE REFERENCE

200 - 400 mg/dL1.
Ces valeurs ont un caractère d'orientation. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

paramètre	La technique	Le mode opératoire
vs	-C'est un examen de laboratoire qui consiste à laisser sédimenter les hématies dans un tube vertical. - On mesure la distance parcourue pendant 1 heure (parfois également 2 heures). La méthode de référence est la méthode de Westergreen. -La VS est un examen simple, peu coûteux, reproductible mais très peu spécifique. Il permet surtout de détecter une anomalie des immunoglobulines (hypergammaglobulinémie, gammapathie monoclonale). 	1-Il s'agit de remplir de sang anticoagulé des tubes de diamètres calibrés, disposés verticalement et de laisser reposer le mélange. 2-La vitesse de sédimentation est la hauteur de la colonne de plasma dépourvue de globules rouges après un temps donné. Matériel et réactifs : Sang veineux prélevé sur citrate de sodium dans la proportion de 1 volume de citrate pour 4 volumes de sang. 4Tubes à sédimentation de westergren gradué de 0 à 200 mm, d'une longueur de 300 mm et d'un diamètre de 2,5 mm. θSupport à sédimentation tenant les tubes dans une position parfaitement verticale. . Technique : 1- Le sang veineux est soigneusement mélangé. Le test doit être effectué dans les deux heures qui suivent le prélèvement du sang ; cependant, un retard de six heures est toléré si le sang est conservé à 4° c. 2- Remplir le tube de westergren jusqu'au repère 0 en évitant la formation de bulles d'air. 3- Placer le tube à sédimentation verticalement sur le support. θ4) Laisser en attente. θ Après une heure, lire la hauteur de la colonne de plasma dépourvue de globules rouges directement en millimètres sur le tube. 3- Causes d'erreur : θUne concentration d'anticoagulant trop élevée provoque une V.S faussement basse. θUn défaut de calibrage des tubes peut faire varier les résultats. θSi le tube est incliné, la V.S augmente. 4-Les supports des tubes doivent être à l'abri de toute vibration. Cet examen doit être fait à une température constante (20-22° C). les supports doivent donc être à l'abri des courants d'air et d'un éclairage direct (soleil). Valeurs normales : Apres une heure : Homme = 0-15 mm Femme = 0-20 mm Enfant = 0-10 mm Valeurs pathologiques : On observe une augmentation marquée (> 100 mm après une heure) de la V.S dans les maladies avec modification des protéines plasmatiques

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

	Homme n(%)	Femme n(%)
Syndrome métabolique	43(29.25%)	104(70.74%)
Témoins	11(26.82%)	30(73.17%)
Total	54(28.72%)	134(71.27%)

Tableau A9: Répartition selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Syndrome métabolique n(%)	Témoins n(%)	Total n(%)
30-44	33(22.44%)	16(39.02%)	49(26.06%)
45-59	55(37.41%)	8(19.51%)	63(33.51%)
60-74 ou plus	59(40.13%)	7(17.07%)	66(35.10%)
Total n(%)	147(100%)	41(100%)	188(100%)

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

	Total n(%)	Homme n(%)	Femme n(%)
obsétiy abdominal	130(88.43%)	36(83.72%)	94(90.38%)
diabetes type 2	44(29.93%)	12(27.27%)	32(72.72%)
hyertriglcéridimie	25(17.00%)	9(20.93%)	16(14.95%)
hypoHDLimie	23(15.64%)	3(6.97%)	20(19.23%)
hypertension artérielle	99(67.34%)	28(28.28%)	71(71.71%)

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	10(23.25)	13(12.50)	23(35.75)	4(36.36)	11(36.66)	15(73.02)	38(20.21)
25-30	20(46.51)	33(31.73)	53(78.24)	3(27.27)	16(53.33)	19(80.6)	72(38.29)
>30	12(27.90)	54(51.92)	66(79.82)	4(36.36)	3(10.0)	7(46.36)	73(38.82)

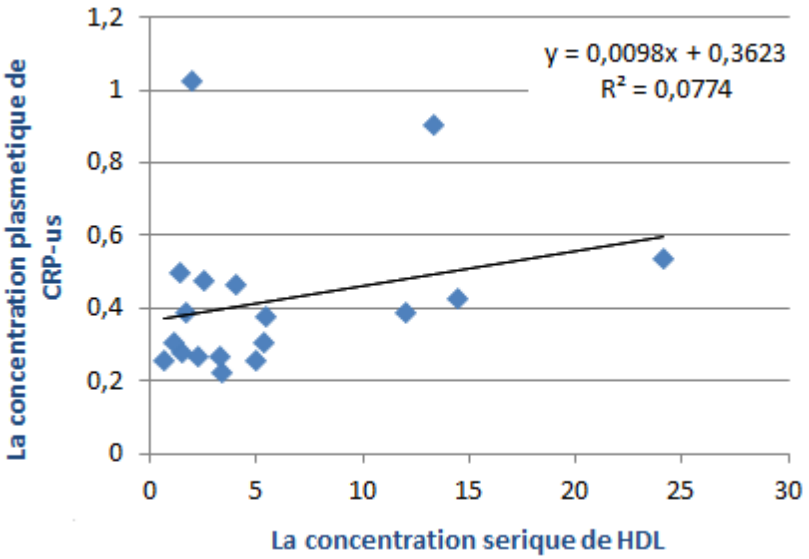


Figure A4 : Représentation de la corrélation entre les taux de CRP résiduels et de concentration sérique de HDL

Index des tableaux

N°	Titre des tableaux	Page
I	les caractéristiques cliniques et anthropométriques de la population.	55
II	les caractéristiques cliniques et biochimiques de la population.	58
III	les marqueurs d'inflammation	68
A1	Critères de diagnostic clinique du syndrome métabolique selon les différents organismes de santé	A1
A2	Prévalence du syndrome métabolique dans certaines wilayas d'Algérie.	A2
A6	La fiche de renseignement	A6
A	Appareillage et matériel nécessaires pour l'étude biochimique	A7
A	Principes ET Méthode de dosage des paramètres biochimiques	A4
A	Répartition selon le sexe	A7
A	Répartition selon les tranches d'âge.	A7
A	Tableau A10: Fréquence des différentes composantes du SM selon la définition de FID	A7
A	Tableau A11 La distribution de la population selon les classes de l'IMC	A7

Médéa le 11/02/2018

BENAMARA Rabea Radia,
E-mail : radia.benamara@yahoo.fr

Maître Assistante à
L'Université Dr YAHIA Farès, Médéa

Chercheur au
Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire (LBCM)
Faculté des Sciences Biologiques (FSB)
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene

A Monsieur le Chef de Service
de Médecine Interne-EPH-Blida

Objet : Demande d'autorisation d'accès au service de Médecine Interne.

Monsieur,

Je viens par la présente, demander de votre haute bienveillance, l'autorisation aux deux étudiantes **HAMROUCHE Amira** et **NAIMI Zhor**, d'accéder à votre service, en vue d'obtenir des prélèvements sanguins provenant de patients atteints de syndrome métabolique.

Je prote à votre connaissance que ces deux étudiantes sont en Master 2 à l'Université du Dr YAHIA Farès, Médéa : en effet, elles préparent, sous ma direction, un projet de fin d'étude dont la thématique porte sur l'Étude de l'Immuno-régulation au cours du Syndrome Métabolique.

Dans l'attente d'une réponse favorable,
Veuillez croire Monsieur le Chef de Service, en l'expression de mon profond respect.

Madame BENAMARA R.R.
Directrice de PFE

Monsieur Aïsamnia D.
Chef de Département SNV
De l'université Dr YAHIA Farès

د. بن سلامة معاوية
طبيب أخصائي في أمراض الباطنية

- 30 - 06 - 2018.
13 - 09 - 2018

Binôme Master Immunologie et Maladies Infectieuses

HAMROUCHE Amira
Tel: 0699087225.
E-mail : miraa.0795@gmail.com
NAIMI Zhor.
Tel: 0552037722.
E-mail : zhor.93@outlook.fr

Blida, le 27/08/2018

Objet : Demande d'orientation sur le thème de PFE par un co-promoteur médecin.

Docteur

Nous venons par la présente, solliciter de votre haute bienveillance, l'acceptation de notre demande d'orientation sur le thème de PFE. En effet, nous souhaiterions travailler sur une maladie métabolique où nous pourrions faire une recherche sur le diagnostic des patients à l'hôpital.

C'est pour cette raison que nous vous écrivons aujourd'hui et vous demandez svp de bien vouloir nous accorder la chance.

Dans l'attente de votre réponse on vous prie Docteur l'expression de nos respectueuses salutations.

Co-promoteur médecin

