République Algérien Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieure et de la Recherche scientifique
Université De Médéa Yahia FARES de Médéa
Faculté Des Sciences



Département des Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Immunologie et Maladies infectieuses
Mémoire Présenté pour obtenir le diplôme de Master

Par :
Ali arous maissa oum enoune .

Sous La Direction De :
DOUAOUI SANA

Co-promoteur
BERKIA .M

THEME :

Impact du syndrome métabolique sur la sévérité de la broncho-pneumopathie obstructive chronique

Examinateur : Mme **elhassani.M** Maitre Assistante (UniversitéYahia,Fares,Médéa)

Examinatrice : Mme DIF.S. Maitre Assistante (UniversitéYahia,Fares,Médéa)

Remerciment :

Je tient tout d'abord à remercier en premier lieu ALLAH, le tout puissant et miséricordieux qui ma a donné la force, la volonté, la patience et le courage pour mener à ce travail.

À ma promotrice de mémoire, Madame Douaoui Sana .

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir été votre étudiante et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

respect.

mes sincères remerciements également à mon Co-promoteur monsieur berkia .M

Je suis très honorées et je tiens à remercier les membres du jury :

- **M**me : **elhassani.M**

Mme : **Dif.S**

J'exprime mes plus vifs remerciements, et ma reconnaissance toute particulière et gratitude, qui ne sera jamais concrètement exprimé à l'égard de tout(e)s mes professeurs pour tous leurs conseils et leurs aide et patience qu'il m'ont apportées au sein de la faculté des sciences tout le long de mon parcours d'étude .

Mes remerciements vont enfin à tous ce qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin à la

réalisation de ce travail.

Dédicace :

À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma

Vie ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années

d'études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance,

courage et sécurité

À mon père qui m'appris le sens la persévérance tout au long de

mes études, pour son sacrifices conseils et ses encouragements

À mes deux sœurs et deux frères qui m'ont toujours comblé d'amour et de soutien et aussi à mes petites anges Amira , Rekia et Hiba que dieu les protège pour moi , ainsi que toute ma famille .

À mes chères sœurs de cœur ,mes meilleures copines qui ont étaient toujours à mes cotés en me poussant vers mon but je vous aime .

À mon âme sœur et mon meilleur ami qui sans son aide je n'aurai jamais pu arrivé a combattre mes peurs et doutes merci de m'avoir trouvé .

À l' âme de mon oncle que dieu l'accepte dans son vaste paradis t'était le premier homme qui a cru en moi et qui m'a appris que seul un bon cœur peut te sauvé .

C'est à vous que je dédie ce modeste travail.

Résumé :

Le syndrome métabolique (SM) possède de différentes définition proposées par plusieurs auteurs et organismes scientifiques en fonction des critères inclus dans son identification. Il représente le résultat des interactions mécanistiques entre les variations des paramètres biochimiques et cliniques. Aussi, il a été décrit comme une comorbidité associée à plusieurs pathologies inflammatoires chroniques telle la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'association entre le SM et BPCO de par sa nature inflammatoire pulmonaire avec des répercussions systémiques constitue un indice de mauvais pronostic dans les mécanismes reste non élucidés

Notre étude a pour objectif d'étudier l'impact de syndrome métabolique sur la sévérité clinique et inflammatoire de la BPCO chez des patients stables en dehors des exacerbations. On a mené une étude descriptive rétrospective des données biochimiques, inflammatoires et cliniques, étudié les différentes associations possibles entre ces paramètres afin de démontrer le lien entre c'est deux entités pathologique.

L'analyse des dossiers a été faite au niveau du CHU de beni-Messous et l'EPH de Rouiba, nous avons recueilli 100 dossiers de patients BPCO stables qui appartenaient tous à la gente masculine. Nous nous sommes intéressés à l'évaluation des facteurs biochimiques (la glycémie, HDL, triglycéride) et inflammatoires (CRPhs, C3) et cliniques (IMC, VEMS)

D'une manière générale, nous avons constaté que 25% de la population étudiée avait le syndrome métabolique comme comorbidité secondaire à la BPCO. L'analyse descriptive des données suggère l'existence d'une inflammation systémique à bas grade chez les patients BPCO même à l'état stable. Cette état inflammatoire s'avère associée à la sévérité clinique de la BPCO selon le GOLD et corrélée à des perturbations du profile biochimique chez les malades. D'une manière intéressante, les patients BPCO ayant le SM comme présentait les signes cliniques plus sévère avec une élévation plus importante de la CRP e de la C3 en circulation par rapport aux malades sans cette comorbidités.

Enfin, le SM semble être une complication très répandu chez les malade BPCO qui pourrait être considérée comme un facteur de mauvais pronostic associé à la sévérité clinique et inflammatoire

Abstract :

Metabolic syndrome (MS) has different definitions proposed by several authors and scientific organizations depending on the criteria included in its identification. It represents the result of the mechanistic interactions between the variations of the biochemical and clinical parameters. Also, it has been described as a comorbidity associated with several chronic inflammatory pathologies such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The association between MS and COPD by its pulmonary inflammatory nature with systemic repercussions constitutes an index of poor prognosis in the mechanisms remains unclear.

Our study aims to study the impact of metabolic syndrome on the clinical and inflammatory severity of COPD in stable patients apart from exacerbations. We conducted a retrospective descriptive study of biochemical, inflammatory and clinical data, studied the different possible associations between these parameters in order to demonstrate the link between it is two pathological entities.

The analysis of the files was made at the level of the CHU of beni-Messous and the EPH of Rouiba, we collected 100 files of stable COPD patients who all belonged to the male gender. We were interested in the evaluation of biochemical (blood sugar, HDL, triglyceride) and inflammatory (CRPhs, C3) and clinical (IMC, FEV1) factors

Overall, we found that 25% of the study population had the metabolic syndrome as a co-morbidity secondary to COPD. Descriptive analysis of the data suggests the existence of low-grade systemic inflammation in COPD patients even at steady state. This inflammatory state is associated with the clinical severity of COPD according to the GOLD and correlated with disturbances in the biochemical profile in patients. Interestingly, the COPD patients with MS presented more severe clinical signs with a greater elevation of circulating C3 e CRP compared to patients without this comorbidities.

Finally, MS seems to be a very common complication in COPD patients which could be considered as a factor of poor prognosis associated with clinical and inflammatory severity.

الملخص :

المتلازمة الأيضية لها تعريفات مختلفة اقترحها العديد من المؤلفين والمنظمات العلمية اعتمادًا على المعايير المدرجة في تحديدها. تمثل نتيجة التفاعلات الميكانيكية بين الاختلافات في المعطيات البيوكيميائية والسريرية. أيضًا ، تم وصفه بأنه مرض مصاحب مرتبط بالعديد من الأمراض الالتهابية المزمنة مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن , لا يزال الارتباط بين مرض التصلب العصبي المتعدد ومرض الانسداد الرئوي المزمن من خلال طبيعته الالتهابية الرئوية مع الانعكاسات الجهازية مؤشرًا على سوء التشخيص في الآليات غير واضح.

تهدف دراستنا إلى دراسة تأثير المتلازمة الأيضية على الشدة السريرية والالتهابية لمرض الانسداد الرئوي المزمن في المرضى المستقرين بصرف النظر عن التفاقم. لقد أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي للبيانات الكيميائية الحيوية والتهابات وسريرية ، ودرسنا الارتباطات المختلفة الممكنة بين هذه المعلمات من أجل إثبات الصلة بينها كيانان مرضيان.

تم تحليل الملفات على مستوى مستشفى بني مسوس و المصلحة الاستشفائية في الرويبة ، قمنا بجمع 100 ملف لمرضى الانسداد الرئوي المزمن المستقر وجميعهم من الجنس الذكري. كنا مهتمين بتقييم العوامل الكيميائية الحيوية (سكر الدم ، الكوريسترول ، الدهون الثلاثية) والالتهابات (البروتين المتفاعل ج و بروتين المكمل ج) والعوامل السريرية (مؤشر كتلة الجسم و حجم الزفير الأقصى في الثانية)-

بشكل عام ، وجدنا أن 25 ٪ من المرضى المعنيين بالدراسة يعانون من المتلازمة الأيضية كمرض ثانوي لمرض الانسداد الرئوي المزمن. يشير التحليل الوصفي للبيانات إلى وجود التهاب جهازي منخفض الدرجة في مرضى الانسداد الرئوي المزمن حتى في حالة الاستقرار. ترتبط هذه الحالة الالتهابية بالحدة السريرية لمرض الانسداد الرئوي المزمن وفقًا للمبادرة العالمية لمرض الانسداد الرئوي المزمن وترتبط بالاضطرابات البيوكيميائية لدى المرضى. ومن المثير للاهتمام ، أن مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين يعانون من المتلازمة الأيضية أظهروا علامات سريرية أكثر حدة مع ارتفاع أكبر في تداول لبروتين المتفاعل ج و بروتين المكمل ج مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من هذه الأمراض المصاحبة.
أخيرًا ، يبدو أن المتلازمة الأيضية من المضاعفات الشائعة جدًا لدى مرضى مرض الانسداد الرئوي المزمن والتي يمكن اعتبارها عاملاً تنبؤيًا ضعيفًا مرتبطًا بالحدة السريرية والالتهابية.

Table des matières :

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tables

Introduction

Chapitre I : rappelles bibliographiques :

I. Le Syndrome Métabolique :

I_1 Définition et diagnostic

I_2 Physiopathologie

I_3 Impact des médiateurs lipidiques dans l'inflammation systémique:

I_3-1. dyslipidémie et inflammation systémique

I_3-2. Cholestérol et inflammation

I_3-3. Triglycérides et inflammation

I_3-4. Médiateurs lipidiques et système du complément

II. Bronchopneumopathie Chronique Obstructive :

II_1 Définition et diagnostic

II_2 Classification et sévérité clinique

II_3 Immunopathologie de la BPCO

II_3-1. inflammation locale pulmonaire

II_3-2. inflammation systémique

II_3-3. impact du système du complément dans la BPCO : point sur le rôle pivot du C3

II_ 3-4. Comorbidités associés : point sur l'association du syndrome métabolique et la BPCO

II_3-5. Impact des médiateurs lipidiques dans la BPCO

Chapitre II : Matériels et Méthodes :

I_ But de travail

II_ Méthodologie :

II_1. Population et type de l'étude

II.2. Les objectifs de l'étude

II.3. Les paramètres statistiques utilisés

II.4. Dosage des paramètres biochimique et inflammatoire

Chapitre III : Résultats et Discussion :

III_1 Description del'âge ,tabagisme , Gold ,stable /exacerbation et BMI.

III_2 Description des parametres inflammatoires par rapport à la clinique

III_3 Description des parametres biochimiques par rapport à la clinique

III_4 Association syndrome métabolique clinique

III_5 Association syndrome métabolique et inflammation

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des Abréviations :

SM = syndrome métabolique

BPCO = broncopneumopathie chronique obstructive

WHO = organisation mondial de la santé

GOLD= Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. En français: Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire chronique obstructive

AAE = association américaine d'endocrinologie

NCEP = programme éducatif national du cholestérol

IDF = fédération international de diabète

IR =l'insulinorésistance

PI = phosphatidylinositol

GLUT-4= gluthation

IRS (1/2) = récepteur de substrat d'insuline (1/2)

TGI= triglycéride

IMC = indice de masse corporelle

CRP hs= protéine réactive c à haute sensibilité

TNF = facteur de nécrose tumorale

IL-6= interleukine 6

ROS= Espèces réactives dérivées de l'oxygène

HDL= high density lipoprotein

LDL= low density lipoprrotein

GLY= glycémie

DT2 = diabète de type 2

EDTA = Ethylénediamine-tétra-acétique

Liste des Figures :

Figure 1: Voies d'activation de l'inflammation et de la résistance à l'insuline

Figure 2 : Les adipokines associés aux fonctions métaboliques du tissu adipeux

Figure 3 : Interaction entre le tissue adipeux et le système immuno- inflammatoire durant l'obésité et ces complication

Figure 4 :Rôle de l'obésité dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA

Figure 5: Les événements de signalisation proximale médiatisant l'antagonisme de CRP et l'eNOS dans l'endothélium.

Figure 6: Métabolisme des lipoprotéines

Figure 7: Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2

Figure 8 : Test de Tiffeneau

Figure 9 : Cellules inflammatoires et immunitaires impliquées dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC)

Figure 10: distribution des patients selon la sévérité clinique

Figure 11 :L'évolution des paramètres cliniques en fonction de l'âge

Figure 12: L'association entre l'obstruction pulmonaire et obésité

Figure 13: L'association entre la sévérité clinique et l'obésité

Figure 14 : Evolution de l'inflammation systémique au cours de la BPCO

Figure 15: Association entre inflammation systémique et obésité chez les patients BPCO

Figure 16: Association entre l'inflammation systémique et obstruction pulmonaire au cours de la BPCO

Figure 17: Association entre inflammation systémique et sévérité de la BPCO

Figure 18: corrélation entre le taux plasmatique des paramètres biochimique et l'obstruction pulmonaire.

Figure 19: Corrélation des paramètres biochimiques lipidiques à l'indice de masse corporel

Figure 20 : fréquence du syndrome métabolique chez les patients BPCO

Figure 21 : Association du syndrome métabolique à l'âge des patients BPCO

Figure 22 : Association du syndrome métabolique à l'obstruction pulmonaire chez les patients BPCO

Figure 23 : Association du syndrome métabolique à l'IMC chez les patients BPCO

Figure 24 : Association du syndrome métabolique à la sévérité selon (A) l'échelle GOLD et (B) en fonction du facteur métabolique

Figure 25: Évolution de l'inflammation systémique en fonction du facteur métabolique

Liste des Tableaux:

Tableau1: Tableau récapitulatif des définitions du syndrome metabolique

Tableau 2 :Principales anomalies des lipoprotéines au cours du syndrome métabolique

Tableu 3 : Classification de la BPCO selon GOLD 2009

Tableu 4: description générale

Tableau 5: Exploration du profil métabolique selon la sévérité de la maladie

Introduction :

Les comorbidités métaboliques sont manifestement fréquentes au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les mécanismes impliqués dans cette association sont plurifactoriels et complexes. **(H.ZAIBI et al ; 2018).** Le Syndrome métabolique (SM) est défini comme une hyperinsulinémie et présence d'au moins deux des facteurs suivants : obésité, hypertension artérielle, une dyslipidémie et des troubles du taux de glucose surviennent chez environ 15 % de la population européenne non diabétique **(Hu et al. 2004)**.

SM correspond à une association de perturbations qui évoluent dans le temps et prédisposent le sujet à plusieurs maladie inflammatoire chronique tels le diabète de type 2, à l'athérosclérose et à leurs complications cardiovasculaires **(Platel et *al.* 2014)**

La maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO) est définie principalement par une maladie inflammatoire chronique des poumons, mais elle est reconnue aussi depuis longtemps comme une maladie systémique entraînant des complications et favorisant le développement ou aggravant de nombreuses maladies associées connues sous le terme de comorbidités. On estime que seulement 6 % des patients atteints de BPCO sont exempts d'autres problèmes de santé chroniques, et que plus de 50 % des patients ont une ou deux affections coexistantes, 17 % ont trois ou plus affections et 7 % ont cinq maladies concomitantes ou plus **(van Manen et al. 2001)**.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à évaluer l'influence du syndrome métabolique sur la sévérité de la maladie respiratoire sur le plan clinique tant que sur le plan inflammatoire systémique pour souligner l'impact de cette comorbidité.

,

Recherche Bibliographique

I- Syndrome métabolique

I_1-Généralités

I_1.1_Définition et diagnostique :

Le syndrome métabolique (SM) a été décrit comme une association de plusieurs facteurs de risque susceptibles d'entrainer des pathologies cardiovasculaires. Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées par plusieurs auteurs et organismes scientifiques.

En pratique, le SM est dépisté en cardiologie par la présence d'au moins trois des cinq critères : l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité et la microalbuminurie **(Steckhan et *al.*,2016)**

D'une manière générale, pour l'identifier la WHO (World Health Organisation) et le AAE (American Assosiation of Endocrinology) ne considère pas l'obésité comme facteur du SM mais plutot c'est la résistance à l'insuline qui est prise en compte, alors que la NCEP (National Cholesterol Education Programme) donne une équivalente importance à tous les composants du SM ; L'IDF (International Diabetic Federation) considèrent que l'obésité et la résistance à l'insuline sont les facteurs causatives les plus importants. Dernièrement l'état d'inflammation chronique de bas grade est incluse comme un facteur majeur dans l'installation du SM **(tableau 1) (Zimmet et al.,2005).**

Tableau 1: Tableau récapitulatif des définitions du syndrome

	WHO	EGIR	NCEP/ATP	AACE	IDF
Critère obligatoire	Troubles du métabolisme glucidique	Hyperinsulinémie à jeun			Obésité abdominale
Nombre de critères secondaires	2 ou +	2	3 ou +	3 ou +	2
Glycémie	Intolérance au glucose, augmentation de la glycémie à jeun ou diabète de type 2	≥ 6,1 mmol/L (110 mg/dl) (excluant diabète)	≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dl)	≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dl)	≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dl) ou diabète de type 2
Hypertension	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg (ou anti-hypertenseur)	≥ 135/80 mmHg	≥ 135/80 mmHg	≥ 135/80 mmHg (ou anti-hypertenseur)
Dyslipidémies	Triglycérides : ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl) ET/OU HDL cholestérol : < 0,9 mmol/L (35 mg/dl) ♂ < 1 mmol/L (39 mg/dl) ♀	Triglycérides : ≥ 2 mmol/L (178 mg/dl) ET/OU HDL cholestérol : < 1 mmol/L (39 mg/dl)	Triglycérides : ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl) HDL cholestérol : < 1 mmol/L (39 mg/dl) ♂ < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) ♀	Triglycérides : ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl) HDL cholestérol : < 1 mmol/L (39 mg/dl) ♂ < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) ♀	Triglycérides : ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl) HDL cholestérol : < 1 mmol/L (39 mg/dl) ♂ < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) ♀
Obésité	Taille/hanche : > 0,9 ♂ > 0,85 ♀ ET/OU IMC>30 kg/m²	Tour de taille : ≥ 94 cm ♂ ≥ 80 cm ♀	Tour de taille : ≥ 102 cm ♂ ≥ 88 cm ♀	Tour de taille : ≥ 102 cm ♂ ≥ 88 cm ♀	Variable en fonction des ethnies
Microalbuminurie	≥ 20 µg/min				

L'avenir de la définition du syndrome métabolique réside donc sûrement dans l'intégration de facteurs complémentaires, non pertinents (marqueurs pro-inflammatoires - CRP, interleukine 6 - ou prothrombotiques - fibrinogène…) et prédictifs du risque cardiovasculaire. **(Zimmet et *al*.,2005)**

I_1_2_Physiopathologie :

I_1-2-1. Syndrome métabolique et résistance à l'insuline :

Elle se manifeste par une diminution de l'assimilation du glucose par les muscles et le tissu adipeux, et par une incapacité de l'insuline à inhiber la néoglucogenèse au niveau du foie, entraînant ainsi une hyperglycémie **(McGarry JD., 2002)**

En situation homéostatique, l'insuline induit l'autophosphorylation de son récepteur, ce qui contribuerait à la phosphorylation des substrats IRS1 ou IRS2 au niveau des résidus tyrosine étape qui activerait à son tour la voie phosphatidylinositol (PI) 3-kinase, ce qui va induire la translocation de GLUT-4 vers la surface cellulaire **(Marette A.,2004)** .

Cependant, en présence d'obésité viscérale ou d'inflammation chronique, certaines voies de signalisation cellulaire seraient activées, ce qui induirait la phosphorylation de l'IRS1 et IRS2 sur un résidu serine plutôt qu'en position tyrosine. Ce processus aurait des effets délétères sur les étapes subséquentes de la translocation de GLUT-4 qui serait moins présent à la surface de la cellule **(Schinner S et al., 2005).** En conséquence, le glucose ne pouvant entrer à l'intérieur de la cellule en raison du manque de transporteurs, demeurera dans la circulation sanguine et contribuera à l'hyperglycémie retrouvée en présence d'obésité viscérale.**(figure1)** .

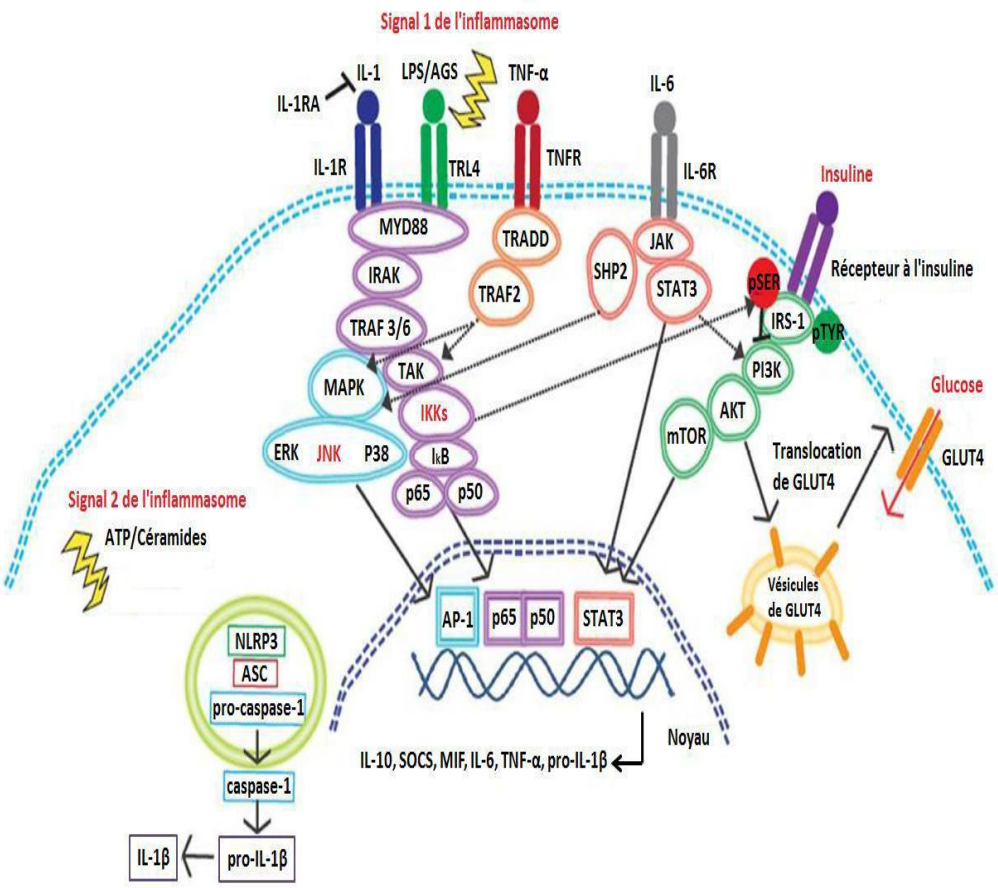


Figure 1 : Voies d'activation de l'inflammation et de la résistance à l'insuline (McArdle et al., 2013)

I_1-2-2. Syndrome métabolique et obésité :

Le principal indicateur de mesure utilisé est l'indice de masse corporelle (IMC). Pour les adultes, IMC (kg/m²) = Poids (kg) / Taille² (m²). Un 18,5 < IMC < 25 est considéré comme normal chez un adulte, Au-delà de 30, on parle d'obésité. De 35 < IMC < 40, on parle d'obésité sévère et, au-delà de 40, d'obésité morbide.

L'obésité est associée à une réponse inflammatoire chronique, caractérisée par une production anormale d'adipokines et l'activation des voies de signalisations pro-inflammatoire ce traduise par une induction de marqueures plasmatiques de l'inflammation. Les cellules adipeuses partagent avec les cellules immunitaires certains nombres de propriétés, telles que l'activation de la voie du complément ou la production de cytokines pro-inflammatoires (sartipy et al., 2003) (figure 2)

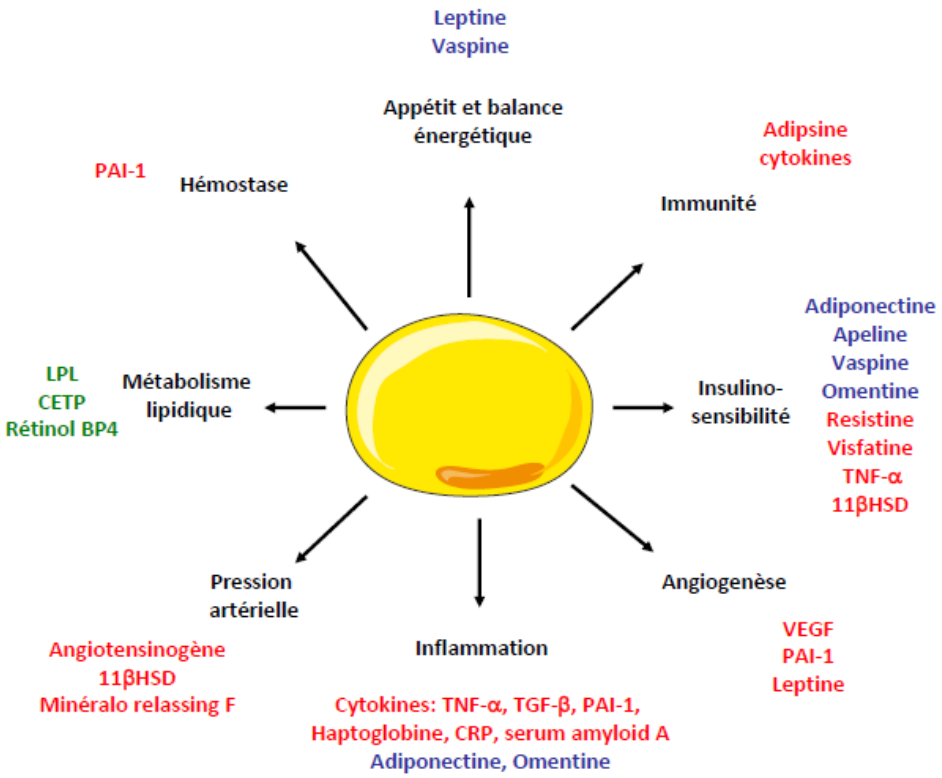


Figure 2 : Les adipokines associés aux fonctions métaboliques du tissu adipeux (Trayhum., 2004)

Un faisceau d'arguments suggère l'existence d'une inflammation au cours de l'obésité (figure 3), avec une élévation des concentrations plasmatiques de CRP, de TNFα , d'IL-6 et d'autres marqueurs de l'inflammation (Mosca et al., 2002). Il existe aussi une corrélation entre l'index de masse corporelle [IMC] et la valeur de CRP chez des individus en bonne santé. Sachant aussi que L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire avec de multiple effets entre autre la stimulation la production hépatique de la CRP (Ford et al., 2003).

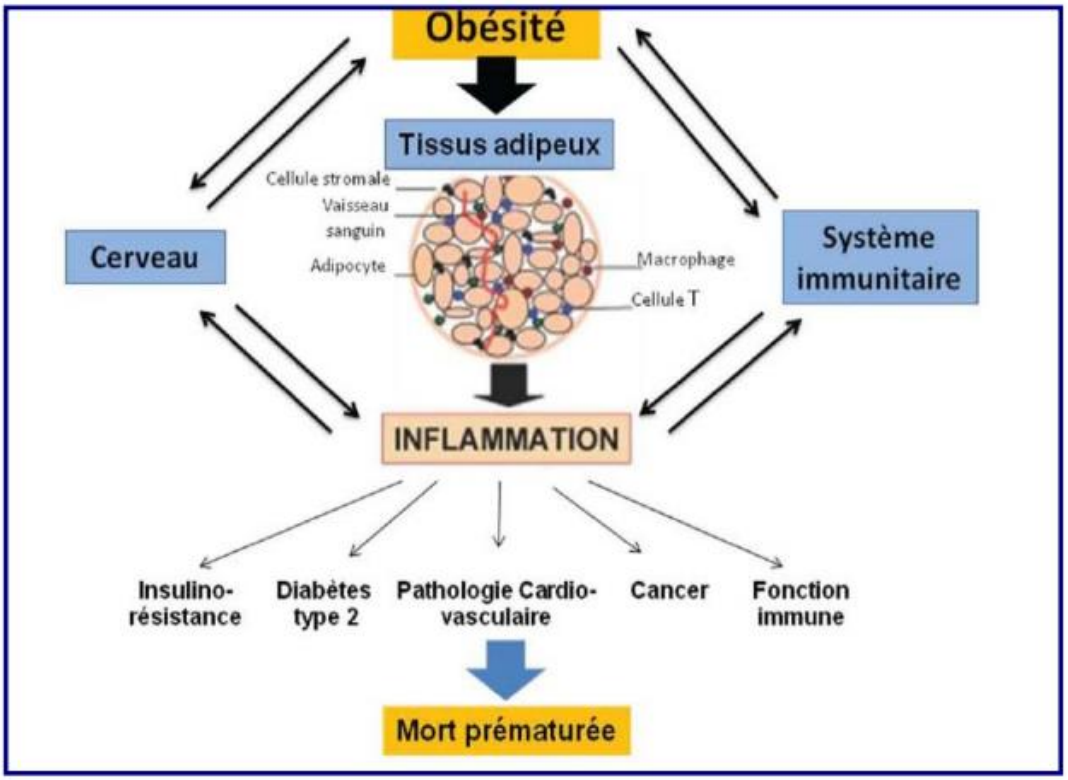


Figure 3: Interaction entre le tissue adipeux et le système immuno- inflammatoire durant l'obésité et ces complication (adapté de Dixit , 2008)

I_ 1-2-3. Syndrome métabolique et hypertension artérielle :

Les cellules adipeuses produisent des adipokines telles que la Leptine (LEP), des espèces réactives d'oxygène (ROS) ainsi qu'un certain nombre de molécules pro et/ou inflammatoires, des facteurs angiogéniques, des composants modulant l'homéostasie et la CRP qui sont à l'origine d'une dysfonction endothéliale. L'activation du système nerveux sympathique par LEP entrainant l'augmentation des niveaux de PA **(FIGURE4).** Elle agit également sur l'endothélium vasculaire en diminuant l'expression de l'oxyde nitrique synthase. A son tour, l'insuline, plus exprimée chez les sujets obèses que chez les sujets minces, est également associée à la dysfonction endothéliale en entrainant la baisse de production d'oxyde nitrique ainsi qu'en favorisant l'effet vasoconstricteur de l'endothéline-1**. (Akroun et Zaouzaou., 2017 ; Kaur. 2014 ; Yanai et al, 2008 ;)**

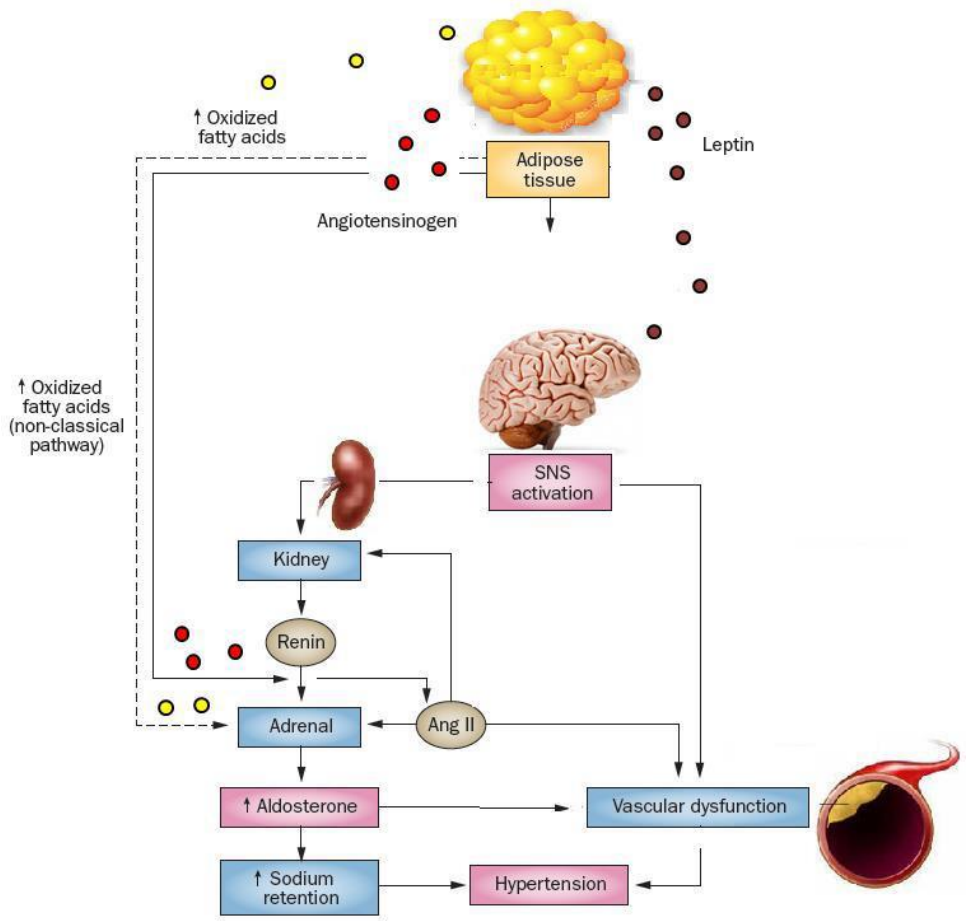


Figure 4: Rôle de l'obésité dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA (Demarco et *al.*, 2014

I_1-2-4. L'inflammation systémique SM :

- ✓ **La CRP**

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-hs), est l'un des bio-marqueurs prédictifs et robuste de cette inflammation. Des nombres études ont démontrées que des concentrations sérique élevées de CRP, est associée à l'obésité abdominale, à l'IR, au DT2, aux événements cardiovasculaires, indépendamment d'autres facteurs de risque traditionnels **(Gowdaiah et *al.*, 2015)**.

Les patients atteints du syndrome métabolique présentent des concentrations élevées de protéine C-réactive (CRP), un marqueur non spécifique de l'inflammation impliqué dans l'athérogenèse et prédictif de la progression de la maladie cardiovasculaire.

La mesure de la CRP est le moyen le plus simple d'identifier un état pro-inflammatoire dans la pratique clinique.

la CRP se lie aux lipoprotéines endommagées et facilite leur élimination par les phagocytes sans activation complète de la cascade du complément. Des niveaux accrus de CRP peuvent avoir des effets directs sur les cellules vasculaires, y compris l'induction de cytokines et de facteurs prothrombotiques, et une réduction de la production de NO par les cellules endothéliales et musculaires lisses, en raison d'une régulation à la baisse de la NO synthase endothéliale et inductible (NOS) .

L'augmentation du stress oxydatif dans l'obésité peut convertir le LDL en forme oxydée (oxLDL). L'absorption d'oxLDL par les macrophages les transforme en cellules spumeuses, dont l'accumulation dans l'endothélium vasculaire est considérée comme le premier stade de l'athérosclérose. 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.

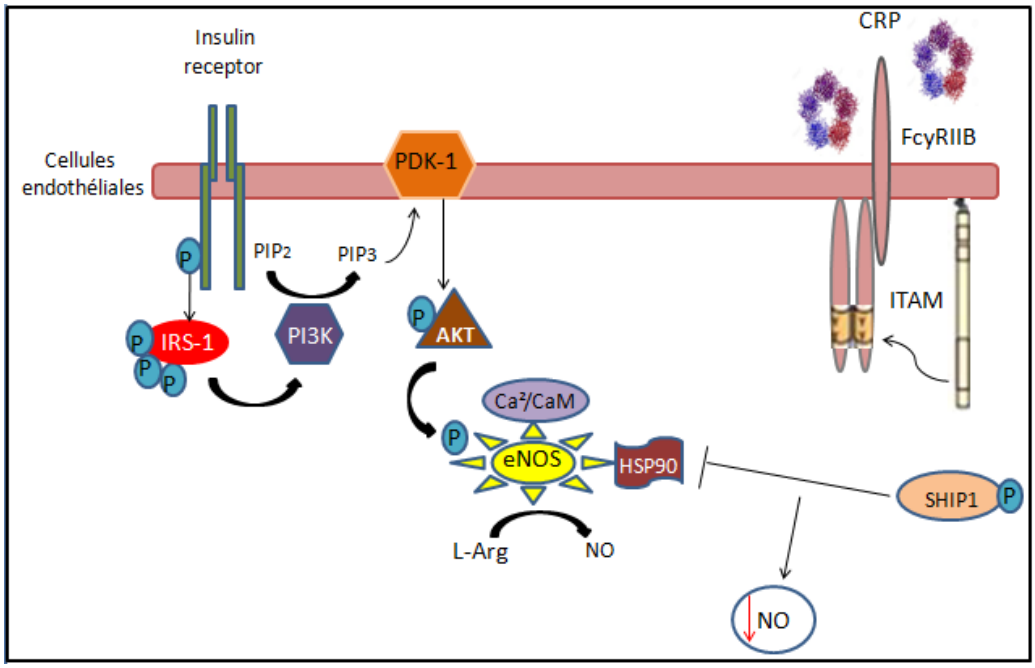


Figure 5: Les événements de signalisation proximale médiatisant l'antagonisme de CRP et l'eNOS dans l'endothélium.

✓ **TNF alpha :**

Le TNF est une cytokine pluripotente produite principalement, mais pas exclusivement, à partir de macrophages **(IS. Conard et al ., 2010).** Il a été suggéré que le TNF-α médie la résistance à insuline dans l'obésité, car il est surexprimé dans le tissu adipeux des rongeurs obèses et des humains et bloque l'action de l'insuline dans les deux**(Kern PA, et al.,1995) (Hotamisligil GS.,1993)**

cellules de culture et animaux entiers a été démontré que la sensibilité à l'insuline s'améliore chez les souris obèses lorsqu'elles sont déficientes en TNF-alpha **(Il Uysal KT, et al .,1997).** Chez les humains obèses, la perte de poids a considérablement diminué les taux de TNF-alpha . Dans cette étude, des taux plus élevés d'expression de l'ARNm dans le tissu adipeux étaient associés à une hyperinsulinémie. Enfin, la réduction du poids corporel chez ces TNF- expression de l'ARNm **(IS. Conard et al ., 2010).** Il convient de noter que cette étude n'a observé aucune corrélation entre le rapport taille/hanche et l'expression de l'ARNm dans le tissu adipeux, ce qui suggère que, dans ce petit groupe de sujets, l'expression du TNF n'était pas étroitement liée aux différences dans les dépôts régionaux de graisse. D'autres études cliniques sont nécessaires pour résoudre ce problème. Autre sujet d'intérêt, les sujets de cette étude n'avaient pas de taux élevés de TNF en circulation. La même chose a été démontrée dans les modèles de rongeurs dans

des études qui ont suggéré que l'action du TNF sur la sensibilité à l'insuline passe probablement par un mécanisme de paracrine autocrine plutôt que par une voie endocrinienne. Le TNF-α peut aussi être lié à la PAI-1. Chez les souris obèses, la neutralisation du TNF- ou la suppression des deux récepteurs du TNF entraîne une réduction significative des niveaux d'antigène PAI-1 et tissu adipeux PAI-1, ainsi que l'insuline plasmatique **.** De plus, il a été démontré que le TNF- régule les niveaux de triglycérides plasmatiques L'homéostasie du glucose chez les souris présentant une perturbation du gène TNF lien commun entre l'obésité, l'insuline résistance et le PAI-1, suggérant ainsi un rôle central pour le TNF- dans le syndrome métabolique. **(Hotamisligil GS.,1994)**

- ✓ **Le système du complément :**

En 2007, une étude de Van Oostrom à laquelle participait une équipe montréalaise a démontré que la protéine C3 semblait être un bon marqueur dans l'indentification des patients atteints d'un syndrome métabolique **(van Oostrom et al .,2007)** . Ces résultats abondent dans le même sens que des résultats précédents montrant une association positive entre les niveaux élevés de C3 et l'obésité ou les niveaux de triglycérides postprandiaux **(Verdeguer et al.,2007).** Une des raisons qui pourrait expliquer ces augmentations proportionnelles réside peut-être dans le fait que les adipocytes (cellules présentes dans les tissus adipeux) peuvent produire la protéine C3.

Une étude intéressante a révélé qu'une hypercholestérolémie sévère est associée avec une augmentation plasmatique du C3 et de son peptide, le C3a. La conclusion de cette étude suggère qu'une augmentation des niveaux de C3 et C3a favorise la prolifération des cellules de la néointima et contribue ainsi au développement de la plaque d'athérome chez les patients avec hypercholestérolémie familiale **(Verdeguer et al.,2007)** .

I_1-2-5. La dyslipidémie et inflammation systémique :

La dyslipidémie se caractérise par des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, hypercholestérol LDLémies et hypocholestérolémies (HDL) et hypertriglycéridémie **(Fredenrich et *al.*, 2010 ; Klop et *al.*, 2013). (tableau 2)**

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production	↗ $VLDL_1$ (grande taille)
LDL	Normal		LDL petites et denses
			Riches en TG
			↗ Oxydation
HDL	↘	↗ catabolisme	Riches en TG

Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production	↗ $VLDL_1$ (grande taille)
		↘ catabolisme	Glycation apolipoprotéines
LDL	Normal (ou légèrement. ↗)	↘ catabolisme	LDL petites et denses
		↘ turn over	Riches en TG
			↗ Oxydation
			Glycation apolipoprotéines
HDL	↘	↗ catabolisme	Riches en TG
			Glycation apolipoprotéines

Tableau 2 : Principales anomalies des lipoprotéines au cours du syndrome métabolique (Vergès, 2003, 2005, 2007)

Dans des conditions de résistance à l'insuline, le flux d'AGL allant du tissu adipeux vers le foie augmente et favorise la synthèse hépatique de triacylglycérols (TG). Il en résulte des modifications du métabolisme des lipoprotéines. On constate alors une augmentation de la production des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), riches en TG, et promptes à former des LDL petites et denses (LDL) appauvries en esters de cholestérol (EC) et enrichies en TG, ainsi qu'une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Le catabolisme des lipoprotéines à apolipoprotéines (apo) B est diminué alors que celui des HDL à apoA-I est augmenté. **(Drouin-Chartier., 2018); (figure 5) .**

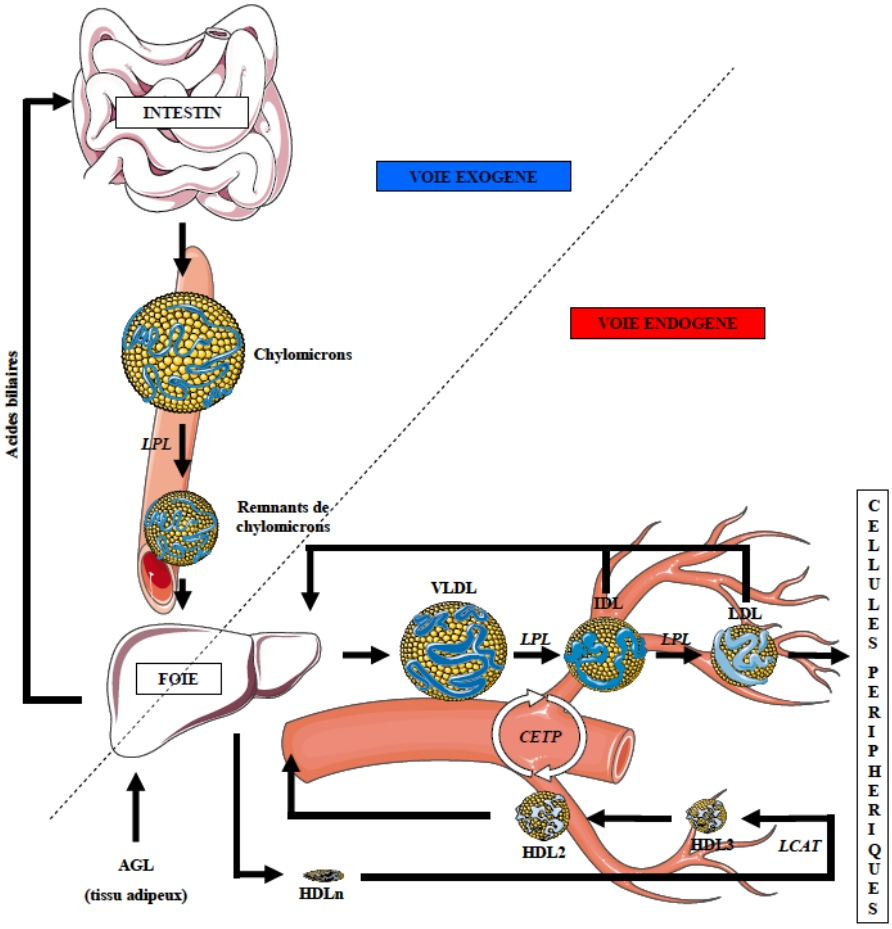


Figure 6 : Métabolisme des lipoprotéines (Colas R, 2011)

- **Cholestérol et inflammation**
  - ✓ **HDL**

Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont associés à une diminution du taux plasmatique d'HDL-cholestérol, prédominant sur la sous fraction HDL2, qui apparaît étroitement corrélée à l'hypertriglycéridémie d'une part, et à l'obésité d'autre part (Vergès et al., 1992). La réduction du HDL-cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme (Duvillard et al., 2000), en partie favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL (Vergès et al., 2006).

L'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, observée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2 favorise via la CETP le transfert des triglycérides vers les HDL et les particules HDL, ainsi enrichies en triglycérides, deviennent

d'excellents substrats pour la lipase hépatique avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme.

- ✓ ***LDL***

Les particules LDL des patients ayant un syndrome métabolique ou un diabète de type 2 présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Il est retrouvé une prédominance de particules LDL de petite taille, enrichies en triglycérides (LDL de classe B), dont le taux apparaît relié à l'hypertriglycéridémie et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL1 (Taskinen, 1992). Il est très vraisemblable que l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (telles les VLDL1), observée dans le diabète de type 2, stimule l'activité de la cholesteryl esters transfer proteins CETP favorisant ainsi le transfert des triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides vers les LDL, donnant ainsi naissance à ces LDL petites et denses enrichies en triglycérides.

De nombreux travaux ont clairement montré que les LDL de petites tailles étaient particulièrement athérogènes et présentaient un risque accru de survenue d'accidents coronaires (Austin, 1990).

En effet, les LDL petites et denses s'accumulent préférentiellement dans les macrophages favorisant la promotion de cellules spumeuses présentent une oxydabilité accrue et une plus grande affinité pour les protéoglycanes de l'intima facilitant ainsi leur rétention de la paroi artérielle. En outre, ils réduisent la vasodilatation endothéliale induite par l'acétylcholine. Une autre modification qualitative importante observée chez le patient diabétique de type 2 est l'augmentation des LDL oxydées (Vergès, 2003).

Ces dernières ont un caractère particulièrement athérogène puisqu'elles favorisent le chimiotactisme vis-à-vis des monocytes, la production par l'endothélium de molécules d'adhésion telles ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule I), la sécrétion par les macrophages de cytokines (TNFα, IL- 1), alimentant la réaction inflammatoire propice au développement de l'athérosclérose.

En outre, les LDL oxydées sont captées préférentiellement par les macrophages, donnant ainsi naissance aux cellules spumeuses. Parmi les autres modifications qualitatives, mentionnons la glycation de l'apo-B susceptible de réduire sa liaison aux récepteurs B/E

et de favoriser la captation des LDL par les récepteurs scavengers des macrophages. De plus, les LDL glyquées seraient oxydées plus facilement (Vergès, 2005).

- **Triglycérides et inflammation**

L'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique est essentiellement due à une augmentation des VLDL et à un moindre degré des IDL. Un des mécanismes en cause dans cette hypertriglycéridémie est une augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL1 **(Taskinen, 2003) (Figure 6).** Celle-ci apparaît liée à plusieurs facteurs dont une augmentation des substrats de la biosynthèse triglycérides (acides gras libres), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement à une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte **(Malmström, 1997)**. L'effet inhibiteur direct de l'insuline sur la production des VLDL est actuellement bien documenté. Il a été montré que l'insuline diminuait le taux de traduction de l'ARN messager de l'apo-B **(Theriault, 1992)** via l'activation de la phospho-inositide-3-kinase, l'insuline inhibe la sécrétion de l'apo-B et la transformation dans l'hépatocyte, des pré-VLDL en VLDL **(Olofsson, 2000)**.

En effet, normalement l'insuline via l'activation de la phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase), stimule la transformation de phospho-inositol biphosphate (PIP2) en phospho-inositoltriphosphate (PIP3). La diminution de PIP2, induite par l'insuline, a pour conséquence une diminution d'activité d'ARF-1 et de la phospholipase D, impliqués dans la transformation des pré-VLDL en VLDL **(Olofsson, 2000)**. Par ailleurs, l'insuline réduit au sein de l'hépatocyte la microsomal triglycéride transfer protein (MTP) intervenant dans l'assemblage des VLDL **(Wetterau, 1997)**, et une augmentation de la MTP est observée chez les hamsters insulinorésistants **(Taghibiglou, 2000)**.

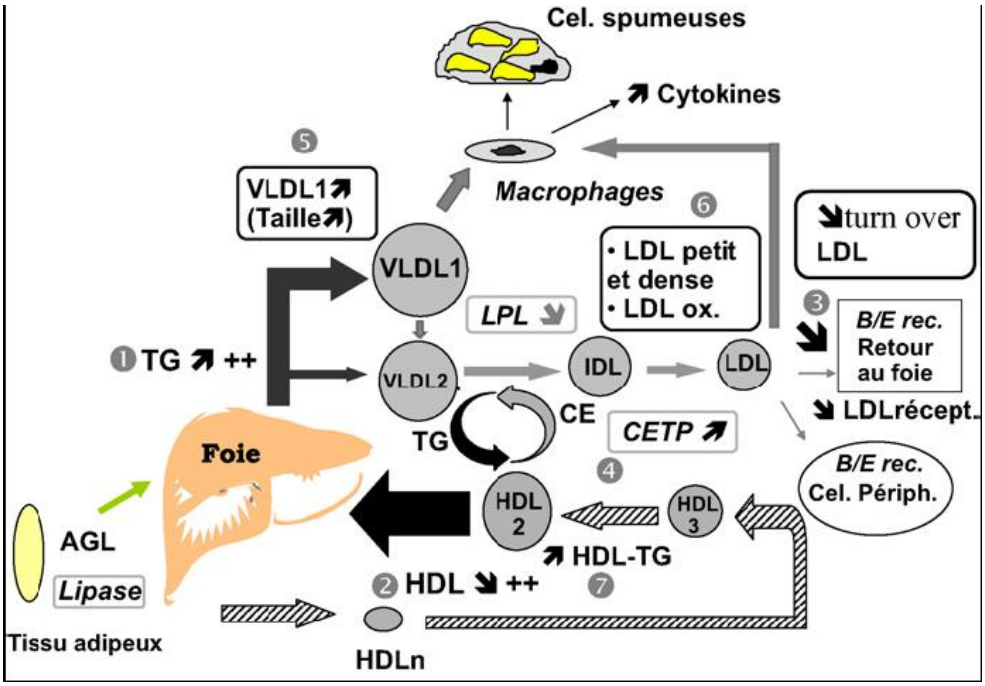


Figure 7: Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2 (Vergés, 2007)

II_ Bronchopneumopathie chronique obstructive

II_1_ Définition et diagnostic :

La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) se définit comme une maladie chronique inflammatoire, lentement progressive, atteignant les bronches. Cette affection est caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens **(Burgel *et al.*2014**).

Elle touche essentiellement les personnes âgées de 45ans et plus, elle a longtemps été considérée comme le stade zéro (0) de la BPCO. Elle est définie par la présence d'une toux et d'une expectoration chronique évoluant pendant plus de 3 mois chaque année. Ces symptômes, généralement banalisés par les fumeurs et parfois également par le corps médical (toux du fumeur), sont souvent les premiers signes d'une BPCO. Ils traduisent l'inflammation des voix aériennes de conduction, et n'impliquent pas d'altération de la fonction respiratoire (**Fuhrman *et al*; 2003) .**

La BPCO est défini maintenant dans l'Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (GOLD) comme « une maladie évitable et traitable due à des particules irritantes ou de gaz nocifs, caractérisée par une baisse progressive et persistante du débit d'air associée à une réponse inflammatoire chronique évolutive au niveau des conduits respiratoires et des poumons » **(Berg and Wright 2016)**. Sa prévalence mondiale est de 5.1 - 16,7% chez les femmes et 8,5 à 22,2% chez les hommes **(Chung and Adcock 2008).**

II_2_ Classification et sévérité clinique

Plusieurs classifications internationales existent. Toutefois, la classification de GOLD semble être la plus fréquemment adoptée. Selon cette dernières (GOLD) on distingue quatre stades de sévérités classés selon la valeur de leur VEMS (GOLD, 2009) illustrés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Classification de la BPCO selon GOLD 2009

Stades	VEMS/CVF*	VEMS après bronchodilatation	Symptômes**
0 : A risque	Normal	Normal	Toux chronique et expectoration
I : BPCO de degré léger	< 70%	≥ 80%	Toux chronique et expectoration
II : BPCO de degré moyen	< 70%	≥ 50% et < 80%	+ dyspnée d'effort
III : BPCO de degré sévère	< 70%	≥ 30% et < 50%	+ dyspnée au moindre effort, exacerbations fréquentes
IV : BPCO de degré très sévère	< 70%	< 30% ou < 50% et PaO_2 < 50 mmHg	+ insuffisance respiratoire et exacerbations fréquentes avec menace vitale

Le rapport de Tiffeneau, parfois exprimé en pourcentage, du volume expiratoire maximal par seconde (V.E.M.S, volume maximal que le patient peut expirer en une seconde) sur la capacité vitale (C.V, volume maximal que le sujet peut inspirer après une expiration maximale), utilisé pour évaluer le degré d'obstruction bronchique. Sa valeur normale est supérieure de 0,75 (soit 75 %). Un abaissement net de ce rapport, au-dessous de 0,65, révèle un trouble respiratoire de type obstructif (dû à une diminution du calibre des bronches), comme l'asthme et la bronchite chronique obstructive **(Id 2015)**.

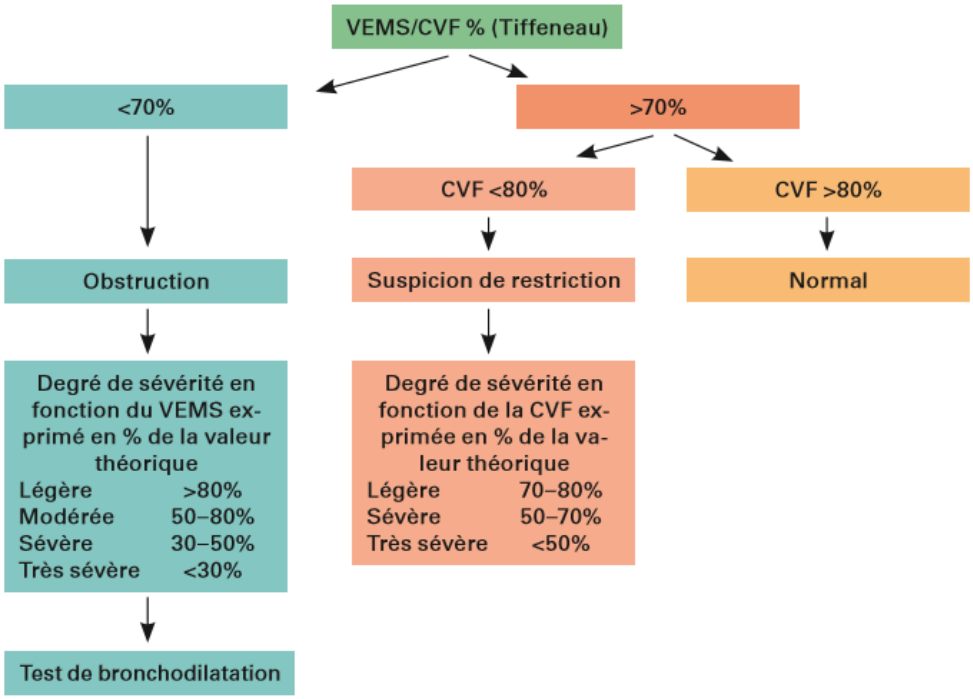


Figure 8 : Test de Tiffeneau (GOLD 2009).

II_3_Immunopathologie de la BPCO

II_3_1. Inflammation locale pulmonaire

La fumée de cigarette inhalée et d'autres irritants activent les cellules épithéliales et les macrophages pour libérer plusieurs facteurs chimiques qui attirent les cellules inflammatoires dans les poumons, y compris le ligand CC-chimiokine2 (CCL2), qui agit sur Récepteur CC-chemokine 2 (CCR2) pour attirer les monocytes, ligand CXC-chemokine 1 (CXCL1) et CXCL8, qui agissent sur CCR2 pour attirer les neutrophiles et les monocytes (qui se différencient en macrophages dans les poumons) et CXCL9, CXCL10 et CXCL11, qui agissent sur CXCR3 pour attirer T helper 1 (TH1) cellules et cellules T cytotoxiques de type 1 (TC1). Ces cellules inflammatoires ainsi que les macrophages et les cellules épithéliales libèrent des protéases, telles que la métalloprotéine matricielle 9 (MMP9), qui provoquent la dégradation de l'élastine **(figure8) .(Similowski et al ; 2004)**

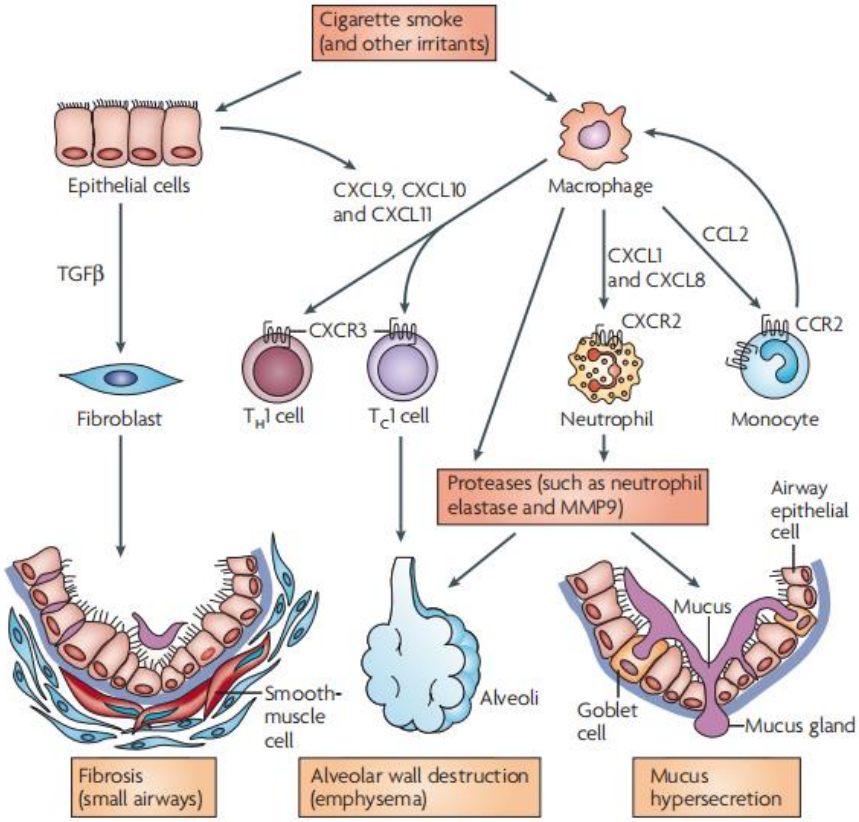


Figure 9: Cellules inflammatoires et immunitaires impliquées dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC).

II_3_2. inflammation systémique

Des travaux déjà anciens ont mis en évidence une augmentation de la concentration plasmatique de marqueurs inflammatoires (TNF-α) ou d'autres médiateurs non spécifiques , comme les protéines de phase aiguë (IL-6...). De plus, la sévérité de cette inflammation systémique augmente avec le temps et lors des exacerbations de BPCO **(Donaldson GC ;. 2005)**

Dès lors, une relation de causalité entre les sites de l'inflammation peut être envisagée dans les deux sens: soit les manifestations respiratoires de la BPCO résultent de la localisation pulmonaire d'une inflammation systémique, soit l'inflammation systémique est la conséquence d'une dissémination de l'inflammation pulmonaire de la BPCO.

La corrélation entre la gravité de l'une et de l'autre ne permet pas de trancher mais la présence de marqueurs spécifiques de l'inflammation pulmonaire dans la circulation, comme la protéine D du surfactant plaide en faveur de la seconde hypothèse. **(Donaldson GC ;. 2005) (Sin DD et al ;. 2007)**

II_3_3. impact du système du complément dans la BPCO : point sur le rôle pivot du C3 :

Il a été démontré que la fumée de cigarette induit la production plasmatique d'anaphylatoxines C3a et C5a et modifie la protéine C3, induisant ainsi l'activation du complément par la voie alterne **(Kew, R.R et al ., 1985)(Perricone, R., et al., 1983).**

De plus, il est connu que, in vitro, la cigarette induit de multiples effets aux cellules endothéliales. Parmi ces effets on note l'induction de l'apoptose, l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1), de l'adhésion des leucocytes et de l'inflammation **(Nordskog, B.K. .,2005)(Witkowska, A.M., 2007)**.

Or, puisque l'on savait que plusieurs récepteurs du complément sont présents à la surface des cellules endothéliales**,** le groupe de Yin a tenté de déterminer si le complément pouvait être relié aux effets néfastes de la cigarette sur les cellules endothéliales. Étonnamment, ce groupe a découvert que le tabagisme augmentait le dépôt de C4 à la surface des cellules endothéliales, mais n'affectait pas la production de peptides activés, probablement à cause de la production de protéines régulatrices du complément par l'endothélium vasculaire. **(Yin, W. et al., 2008)**

II_3_4. Impact des médiateurs lipidiques dans la BPCO :

Les cellules épithéliales des voies aériennes de conduction et les macrophages alvéolaires activés vont alors synthétisés des médiateurs de l'inflammation tels que le leucotriène B4(LTB4) et des chimiokines dont l'interleukine8 (IL-8) (figure 9). Ces deux puissants médiateurs chimiotactiques vont ainsi provoquer le recrutement dans les voies aériennes et le tissu pulmonaire de cellules inflammatoires principalement les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (immunité innée) et les lymphocytes T en particulier CD8+ .

II_3_5. Comorbidités associés : point sur l'association du syndrome métabolique et la BPCO

Le terme syndrome inflammatoire systémique chronique a été proposé pour tenir compte de la nature inflammatoire commune à la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO) et à ses affections extrapulmonaires. L'une de ces maladies possibles est le syndrome métabolique.

La prévalence de la SMet au début de la BPCO n'était pas faible. Les patients atteints de BPCO et de SMet étaient plus âgés, plus obèses, plus fréquemment des femmes et des fumeurs moins fréquents avec plus de comorbidités telles que l'hypertension, PVD,IHD, et la dépression par rapport aux patients non SMet **(Hye Sook Choi et al ;. 2020)**.

De plus, les patients présentaient une limite d'écoulement d'air plus sévère, comme l'indiquent le VEMS et le CVF. De ce fait, La limite d'écoulement d'air est peut avoir des répercussions sur les exacerbations modérées à graves de la BPCO chez les femmes.

La fréquence des hospitalisations et les frais de de prise en charge étaient plus élevés chez les patients atteints de SMet que chez ceux sans SMet, en particulier chez les femmes. La BPCO avec le MetS pourrait être un phénotype différent de la BPCO provoquée par le tabagisme **(R. Rubinsztajn et al;2017)**

Des efforts doivent être faits pour identifier les MetS chez les patients atteints de BPCO, en particulier les femmes, au moment du diagnostic, du traitement et du suivi. Des traitement personnalisé pour les patients atteints de BPCO et SMet doivent etre envisagés et d'autres recherches sur l'impact du SMet dans la BPCO sont nécessaires **(Hye Sook Choi et al ;. 2020)**

Matériels et méthodes

Objectif de l'étude :

La BPCO est une pathologie inflammatoire pulmonaire chronique avec des répercussions systémiques et un large arsenal de comorbidités entre autre le syndrome métabolique. L'association entre ces deux entités pathologiques reste très mal élucidée.

Nous envisageons dans ce travail a étudié l'inflammation systémique chez les patients BPCO comme marqueur associé à la sévérité de cette maladie. Au même titre, nous stipulons que l'inflammation systémique constitue le terrain favorable au développement du SM chez les patients BPCO.

Cette étude est basée sur une exploration descriptive des variations plasmatiques de la CRPhs et de la C3 au cours de la BPCO comme marqueur de l'inflammation systémique. D'un autre côté, nous avons analysé les variations des TG, la glycémie, et le HDL comme facteur métabolique impliqué dans le diagnostic du SM chez les patients BPCO. Enfin, nous avons réalisé une série de corrélation afin d'évaluer le lien entre le SM et l'inflammation systémique chez les malade BPCO.

La population étudiée :

Ce travail est basé sur une exploration rétrospective sur dossiers de patients BPCO stables dans les paramètres biochimiques ainsi que le HTA et l'IMC doivent être mentionnés afin de pouvoir évaluer la prédisposition du syndrome métabolique comme comorbidité.

Nous avons collecté une série de 100 patients BPCO stables entre le CHU de Beni- Messous et le EPH de Rouiba (à Alger) dont l'âge moyen des patients était 66.96±1.58 ans. Le profil tabagique des malades était distribué ainsi : 24 patients sont des fumeurs actifs, 63 des ex fumeurs et 13 sujet non-fumeurs.

Les paramètres statistiques utilisés :

Nous avons utilisé le Microsoft Excel 2010 et le logiciel des analyses statistique le GraphPad Prism7 pour organisation des données et calcule des paramètres statistiques suivantes

- **Calcule de la moyenne:** qui est l'indicateur la le plus simple pour résumer l'information fournie par un ensemble de données statistiques ; elle est égale la somme des variables divisée par leur nombre:
- **Calcule de l'erreur standard de la moyenne (ESM) :** utilisée pour mesurer la précision de la moyenne d'un échantillon : $\boldsymbol{\delta}$ **ESM=**$\sqrt{}$ avec: **δ:** écart-type= $\sqrt{}\sum$**(:** qui est une mesure de la dispersion des valeurs d'un échantillon Avec: **xi :** valeur de la variable; **x:** la moyenne et **N:** effectif total.
- **analyse de corrélation :**

Le calcul du coefficient de corrélation r de Pearson. Notant, que les série de données obtenues ne suivaient pas une distribution selon la loi Normal, c'est la raison pour laquelle nous avons transformé les résultats en Log10 afin de pouvoir calculer ce coefficient.

Les valeurs des paramètres mesurables inflammatoires et biochimiques

Sachant que l'ensemble des données traitées ont été recueilli à partir des dossiers de patients. Néanmoins, nous décrivons la procédure de mesure de chaque paramètre

1- Prélèvement et préparation des échantillons :

Les échantillons sanguins sont prélevés par une ponction veineuse, au niveau du pli du coude, chez les sujets à jeun. Le sang est par la suite recueilli dans des tubes secs préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient. Puis ces échantillons sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. les surnageant ont été transférés dans des tubes Eppendorf, puis stockés et conservés a une température de -4°C .

2- Le principe de dosage de chaque paramètre biologique :

- ✓ **La glycémie :**

Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés. Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à *505* nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose. Les valeurs normales physiologiques sont estimées entre 0.6 à 1.1g/L.

- ✓ ***CRP* :**

Les dosages de CRP sont réalisés sur plasma hépariné, après centrifugation 10 minutes à 3500 tours/min. Tous les dosages sont réalisés sur plasma conservés à température -4°C, et analysés au maximum dans les 4 heures suivant leur centrifugation. Les valeurs normales physiologiques sont estimées à 0-6 mg/l pour la CRP et à moins de 3mg/L pour la CRPhs.

- ✓ **C3:**

Le dosage de c3 se fait par un prélèvement sanguin (Sérum et plasma [EDTA] frais).

Le complément C3 contenue dans l'échantillon à doser réagit spécifiquement avec un antisérum anti-complément C3 humaine et la turbidité induite par la formation du complexe immun antigène-anticorps est mesurée à 340 nm et 700 nm.Température de conservation : Réactif R1 : 2 - 25 °C. Réactif R2 : 2 - 8 °C.

- ✓ **HDL:**

Le dosage d'HDL nécessite un prélèvement de sang veineux. Cette prise de sang est généralement réalisée au niveau du pli du coude.

Extraction de Sérum, plasma recueilli sur EDTA ou héparine obtenue chez le patient après un jeûne nocturne. Centrifuger et recueillir le sérum ou plasma débarrassés des cellules sanguines dans les 3 heures qui suivent la ponction veineuse. Les échantillons doivent être conservés à 4-8ºC pendant 2 semaines ou à –20ºC pour 3 mois.

- ✓ **Triglycéride :**

Le dosage de triglycéride se fait par prélèvement sanguin puis extraction de Sérum ou plasma (sur EDTA ou héparine) prélevés sur sujet à jeun depuis au moins 12 heures. Le sérum doit être séparé des cellules sanguines dans les 2 heures. Les triglycérides sont stables dans le specimen ou 5 à 7 jours à 2-8°C. ou 3 mois à –20°C.

Résultats et discussion

I- Description générale de la population étudiée

Nous nous sommes intéressés à l'exploration d'une série de patients BPCO stables cliniquement en différents stades de sévérité. Notant que dans cette étude, tous les malades inclus sont de sexe masculin. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des données collectées dans cette exploration.

Tableau 4 : Description générale.

100 patients BPCO stables	Valeurs physiologiques	Moyenne±SEM
AGE	**/**	**63.5±2.75**
VEMS1% p	**>70%**	**57.82±5.44**
IMC (Kg/m^2)	**/**	**24.61±2.46**
GLYCEMIE (g/L)	**< 1 g/L**	**1,15±0,03**
HDL	**0.40-0.75 g/L**	**0,53±0,03**
TG	**0.6-1.65 mmol/L**	**1,39±0,05**
CRP	**<3 mg/L**	**7.67±1.33**
C3	**(55-120) mg/dL**	**167.45±10.21**

II- Exploration des paramètres cliniques

II-1. La distribution des patients selon la sévérité clinique

Selon le diagramme ci-dessous présenté, on note que les 100 patients sont distribués selon les 4 grades de sévérité GOLD comme suit : 18 patients en le grade (A), 26 patients en grade (B), 34 patients en le grade (c) et 22 patients le grade (D).

Donc, la fréquence majeure des patients BPCO sont classés en grade (C) caractérisé par une maladie sévère cliniquement.

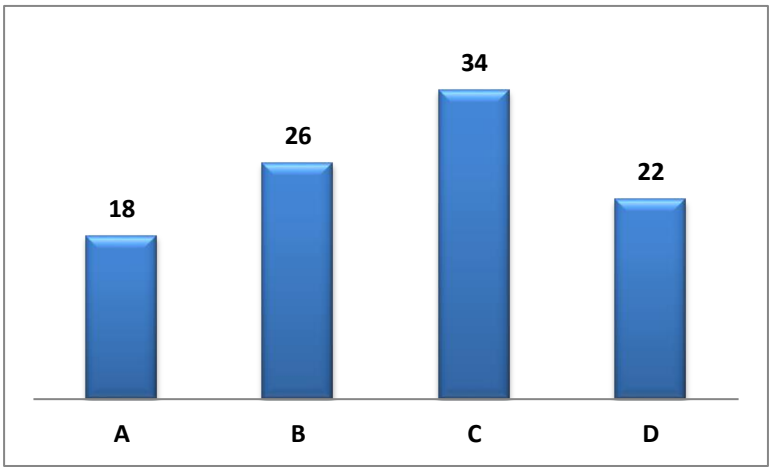


Figure 10 : distribution des patients selon la sévérité clinique

II-2. L'évolution des paramètres cliniques en fonction de l'âge

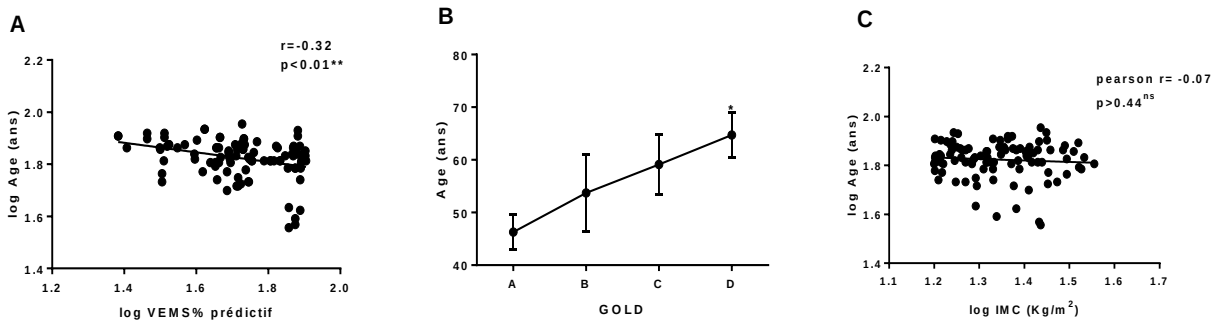


Figure 11 : L'évolution des paramètres cliniques en fonction de l'âge

La BPCO est souvent identifiée comme une pathologie liée au vieillissement, ceci nous pousse à explorer l'association des paramètres clinique à l'âge des patients dans la série analysée.

Selon les résultats obtenus des corrélations représentées dans la figure 12 nous avons noté que

- Une corrélation négative assez intéressante entre le VEMS1% et l'âge des patients avec un r de Pearson évalué à (r=-0.32) (Le graphe (A))
- Une évolution proportionnelle de la sévérité selon la classification GOLD à l'âge a été enregistrée dans la série étudiée. D'une manière générale, le grade A inclus les patients de moins de 45 ans puis le grade B touche les personnes âgé entre 45 et 57 ans puis on a le grade C qui touche les personnes de >60 et au finale le stade D touchant les personnes

âgé de >65 ans. L'association entre l'âge et la sévérité était statistiquement significative entre le grade D et A ($p<0.05^{*}$) (Le graphe (B))

- Enfin, la corrélation entre l'évolution de l'indice de masse corporelle et l'âge ne reflète aucun lien entre ces deux paramètres. Le graphe (c)

II-3. L'association entre la sévérité clinique et l'obésité

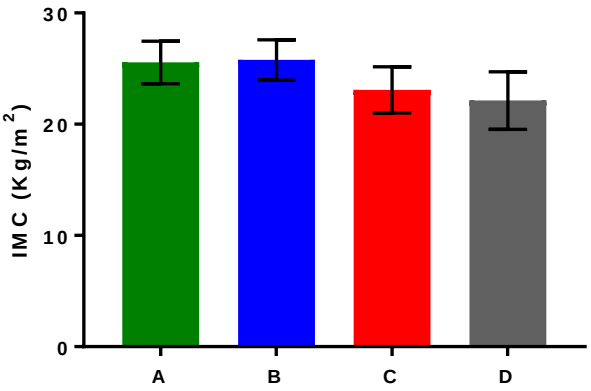


Figure 13: L'association entre la sévérité clinique et l'obésité

Le graphe précédent représente l'association entre la sévérité clinique selon le GOLD et l'obésité. Dans notre travail, un déclin de l'IMC non significatif sur le plan statistique a été observé en fonction de la progression de la sévérité clinique des patients BPCO. Les patients en grade A avait un IMC de 24.33±2.1 kg/m^2 au moment où les patients en grade D, l'IMC était de 21.8±2.61 kg/m^2 avec un ratio de 0.88.

III_Exploration de l'association entre l'inflammation systémique

III_1. Evolution de l'inflammation systémique au cours de la BPCO

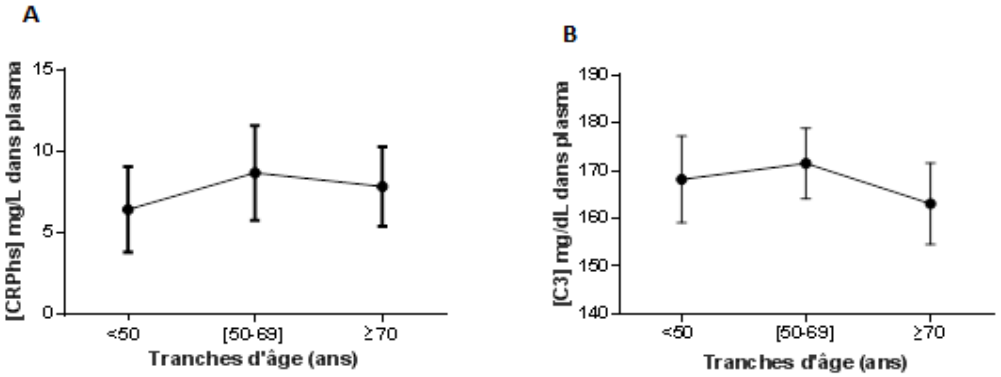


Figure 14: Evolution de l'inflammation systémique au cours de la BPCO

Les graphes représentent l'évolution des paramètres de l'inflammation systémique étudiés dans ce travail, à savoir la CRP et la C3, au cours de la BPCO :

Selon les résultats obtenus des corrélations représentées dans la figure 14 nous avons noté que

- Une évolution de la concentration de CRPhs selon les tranches d'âge a été enregistrée dans la série étudiée. D'une manière générale, les concentrations de CRPhs variaient entre 6,43±2,63 mg/L, 8,68±2,90 et 7,85±2,451mg/L correspond respectivement aux tranches d'age <50, [50_69] et >70 ans. Le graphe (A)

- Ensuite, l'évolution de la concentration de la protéine C3 en fonction de tranches d'âge a été étudiée. Généralement une évolution partielle entre ces deux paramètres a été notée d'où les concentration C3 : 168,2±9,04 mg/dL, 171,5±7,38 mg/dL et 163,1±8,52 mg/dL correspond au tranche d'âge <50, [50_69] et >70 ans respectivment, de même que la CRPhs la tranche d'âge [50_69]ans présente un état inflammatoire plus sévère que les autres tranches. Le graphe (B)

III_2. Association entre inflammation systémique et obésité chez les patients BPCO CRPhs

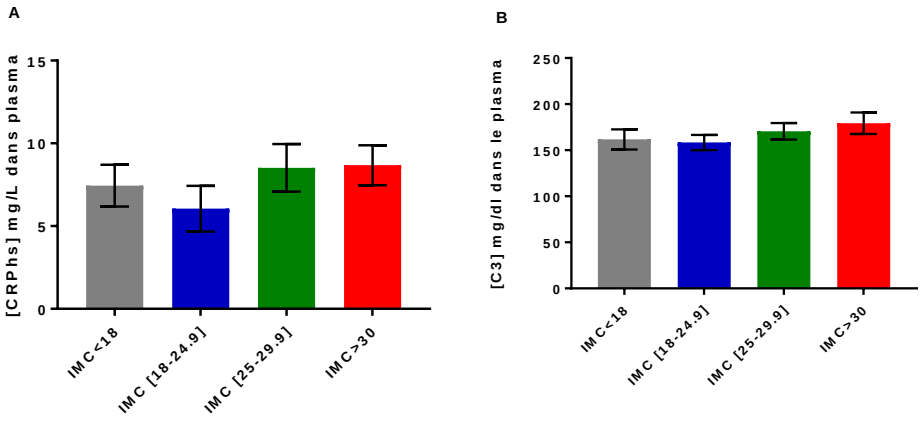


Figure 15: Association entre inflammation systémique et obésité chez les patients BPCO

Les histogrammes de la figure 15 représentent l'association entre inflammation systémique et obésité chez les patients BPCO

Sure ces graphes, on a évalué l'obésité abdominale par l'IMC chez les patients BPCO pour comparer les concentrations des protéines inflammatoires [CRPhs] et [C3] de chaque tranche. Dans notre travail, une augmentation non significatif statistiquement été observé de la concentration de CRPhs ainsi que de la C3 en fonction de l'IMC.

III_3. Association entre l'inflammation systémique et obstruction pulmonaire au cours de la BPCO

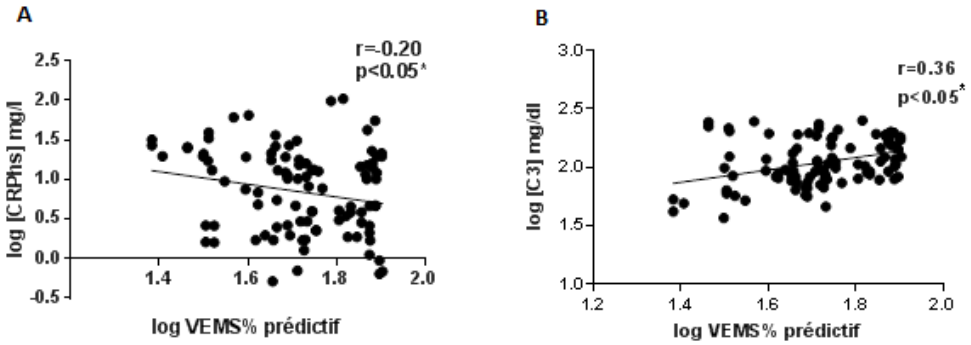


Figure 16: Association entre l'inflammation systémique et obstruction pulmonaire au cours de la BPCO

Les deux corrélations présentées dans la figure 17 démontraient l'association entre l'inflammation systémique et obstruction pulmonaire au cours de la BPCO

- en graphe (A) on démontrait une corrélation négative entre le VEMS1% et la concentration de [CRPhs] plasmatique avec un coefficient r de Pearson non négligeable de (r=-0.20) et un effet statistiquement signifiant estimé de ($p<0.05^{*}$)

- en graphe (B) on démontrait une corrélation positive entre le VEMS1% et la concentration de [C3] plasmatique avec un coefficient r de Pearson non négligeable de (r=-0.36) et un effet statistiquement signifiant estimé de ($p<0.05^{*}$)

III_4. Association entre inflammation systémique et sévérité de la BPCO

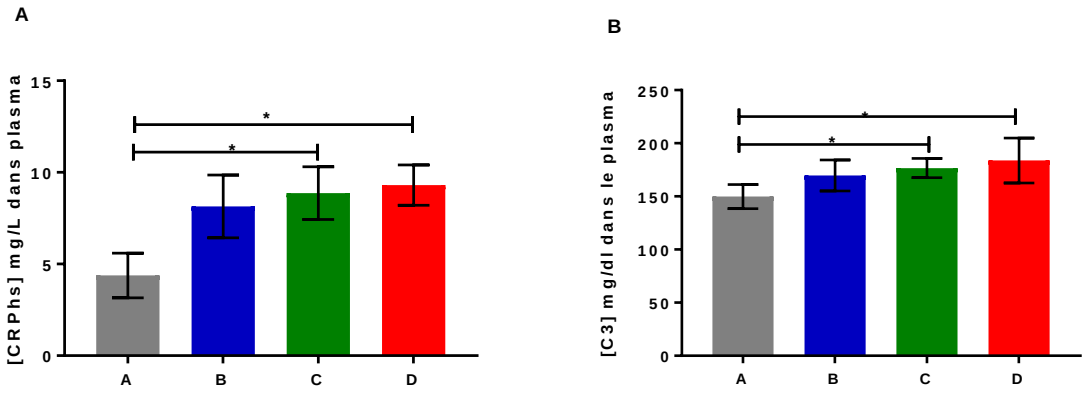


Figure 17 : Association entre inflammation systémique et sévérité de la BPCO

Les diagrammes représentent l'association entre inflammation systémique et sévérité de la BPCO selon la classification GOLD

- Le diagramme (A) représente l'association entre les grades de GOLD et les variations de la concentration de [CRPhs] plasmatique. On a noté une augmentation proportionnelle de cette protéine inflammatoire avec les stades de sévérité avec une différence statistiquement significative entre les stades C et D avec le stade A ($p<0.05^{*}$) . Ainsi, la concentration moyenne de la CRPhs chez les patients en classe A, B, C et D était de 4,38±1,22; 8,144±1,70; 8,87±1,43 et 12± 9,3 mg/L respectivement.

Le diagramme (B) représente l'association entre les grades de GOLD et la concentration de [C3]. On a noté une augmentation proportionnelle de cette protéine inflammatoire avec les stades de sévérité avec une différence statistiquement significative entre les

stades C et D avec le stade A ($p<0.05^{*}$) . Ainsi, la concentration moyenne de la C3 chez les patients en classe A, B, C et D était de **149,8±11,38 , 169,7±14,61, 176,6±9,07 et 183,8±21,19** mg/dl respectivement.

IV- Exploration du syndrome métabolique

IV-1. Exploration du profile biochimique

Description générale du profil biochimique des patients BPCO

Nous nous sommes intéressés à l'exploration l'association de profile biochimique en fonction de différents paramètres (en différents stades de sévérité, VEMS1% , l'IMC) . Notant que dans cette étude, tous les malades inclus sont de sexe masculin. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des données collectées dans cette exploration.

Selon les résultats obtenus nous avons noté une augmentation proportionnelle de la glycémie à jeun et du taux plasmatique des TG chez les patients en fonction de l'échelle GOLD. Par contre, aucun lien entre HDL et la sévérité n'a été observé.

Tableau 5: Exploration du profil métabolique selon la sévérité de la maladie

	Glycémie	**HDL**	**Triglycéride**
Valeurs physiologiques	< 1 g/L	0.40-0.75 g/L	0.6-1.65 mmol/L
GOLD A (n=28)			
Intervalle	0,77- 2,23	0,27 - 1,17	0,39 - 2,33
Moyenne ±SEM	1,08 ±0,04	0,56± 0.03	1,17± 0,09
GOLD B (n=26)			
Intervalle	0,78- 2,33	0,06 -1,01	0,69- 3,1
Moyenne ±SEM	**1,17± 0,06**	0,58 ±0,03	1,39± 0,08
GOLD C (n=26)			
Intervalle	0,92 - 1,97	0,14 - 1.32	0,67 - 2,53
Moyenne ±SEM	**1,22 ±0,07**	0.51± 0,06	1,49 ±0,14
GOLD D (n=20)			
Intervalle	0,7- 2,2	0,62-0,98	0,72 - 2,66
Moyenne ±SEM	**1,18 ±0,09**	0.42 ±0,06	**1,76 ±0,14**
Test ANOVA	NS	P<0.02*	P<0.02*

✓ **Corrélation des paramètres biochimiques lipidiques à l'obstruction pulmonaire**

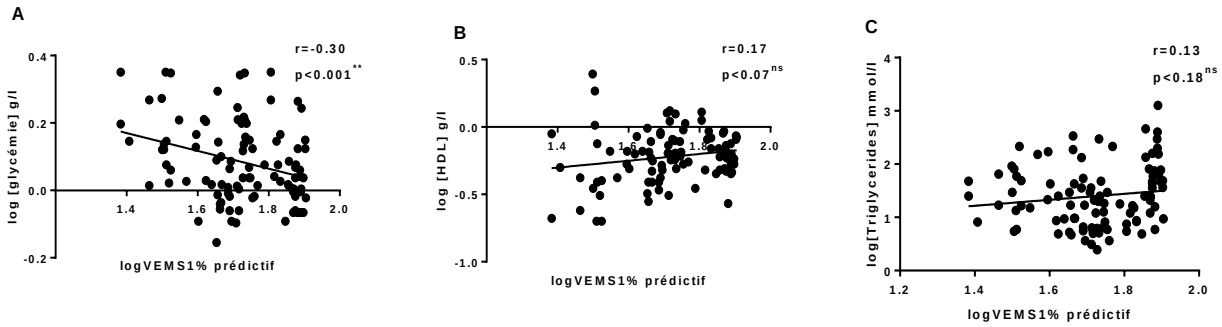


Figure 18 : corrélation entre le taux plasmatique des paramètres biochimique et l'obstruction pulmonaire.

- Une corrélation négative assez intéressante entre le VEMS1% et la glycémie des patients avec un r de Pearson évalué à (r=-0.30) Le graphe (A)
- Une évolution proportionnelle de l'HDL en foction de VEMS1% a été enregistrée dans la série étudiée. Le graphe (B)
- Enfin, l'évolution de la concentration des triglycérides en fonction de niveau de VEMS1% qui semble être non associée avec un faible coefficient de corrélation. Le graphe (c)

✓ **Corrélation des paramètres biochimiques lipidiques à l'indice de masse corporel**

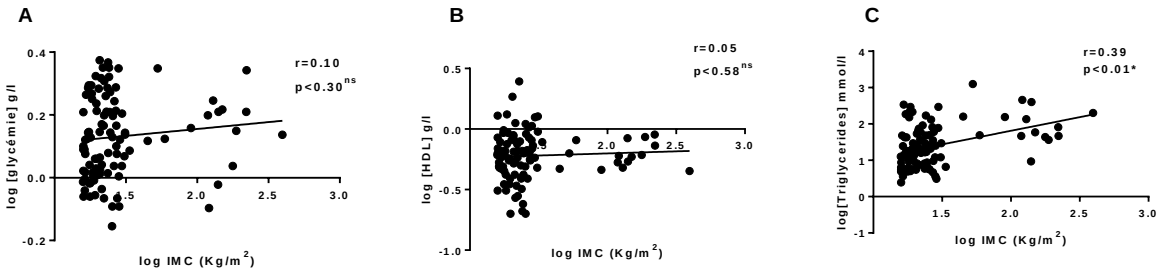


Figure 19: Corrélation des paramètres biochimiques lipidiques à l'indice de masse corporel

- l'évolution de la concentration de glycémie en fonction de niveau de l'IMC qui semble être non associée avec un faible coefficient de corrélation P<0.30 et un r de pearson évalué à (r=0.10) . Le graphe (A)

- Une corrélation non significative de l'HDL en fonction de l'IMC a été enregistrée dans la série étudiée. Avec un coefficient de corrélation non significative P<0.58 et un r de pearson évalué à (r=0.05). Le graphe (B)

- Enfin, Une corrélation positive entre l'IMC et la concentration de triglycéride chez les patients avec un r de Pearson évalué à (r=-0.38) et un $p<0.01^{*}$. Ceci stipule un l'existence d'un lien directe entre le taux des TG et l'obésité chez les malade BPCO. Le graphe (C)

IV_2. Dépistage du SMet chez les patients BPCO

Afin de dépister un syndrome métabolique (SMet) chez les patients BPCO stables dans ce travail, nous avons pris en compte les instructions de WHO, ATP III et IDF. En effet, les facteurs pris en considération dans cette étude sont :

- La glycémie sanguine à juin supérieur à 1 g/L
- Taux élevé des triglycérides> 150 mg/dL
- Taux bas des HDL < 40 mg/dL
- Hypertension artérielle confirmée par le médecin traitant
- IMC> 30 Kg/m^2

Dans ce travail, nous avons classé les patients BPCO stables selon le tableau clinique et les facteurs biochimiques en faveur d'un syndrome métabolique (SMet) ou une susceptibilité à le développé en quatre groupes.

Le groupe zéro facteur: des patients BPCO n'ayant aucun facteur du SMet

Le groupe 1 facteur: des patients BPCO ayant un facteur inclus dans le diagnostic du SMet

Le groupe 2 facteurs: des patients BPCO ayant deux facteurs inclus dans le diagnostic du SMet

Le groupe 3 facteurs : des patients BPCO ayant au moins trois facteurs inclus dans le diagnostic du SMet. Selon la définition générale de ce syndrome, ce dernier groupe inclut les patients BPCO ayant un SMet comme comorbidité confirmée.

D'où, la répartition des patients BPCO stables selon ces critères a démontré que le quart des malades aient un SMet confirmé par la présence d'au moins trois facteurs au moment où 12% seulement de ces sujets n'aient aucun problème métabolique. Notant aussi que 63% des patients BPCO stables présentait un ou deux facteurs liés au SMet ce qui engendre une susceptibilité à le développé s'ils ne seront pas pris en charge.

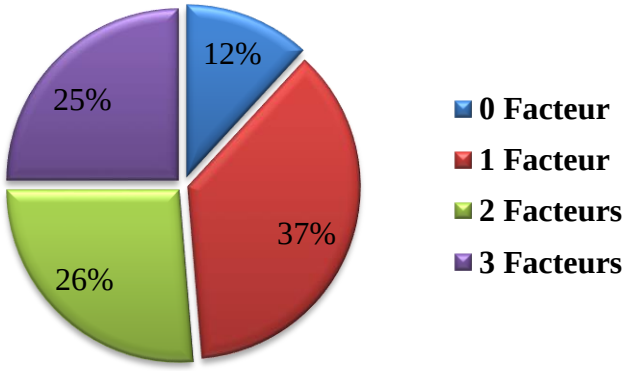


Figure 20 : fréquence du syndrome métabolique chez les patients BPCO

Selon les résultats représentés sur la figure 20, le SM est identifié chez 25% des chez les patients BPCO avec trois facteurs métabolique confirmés. Aussi, on trouve que le pourcentage le plus élevé (37%) constituait des patients de BPCO ayant 1 seul facteur du, suivi par 26% pour deux 2 facteurs du syndrome métabolique. Enfin, seulement 12% pour les patients n'ayant aucun facteur associé au SM.

✓ **Exploration du syndrome métabolique en fonction de l'âge,**

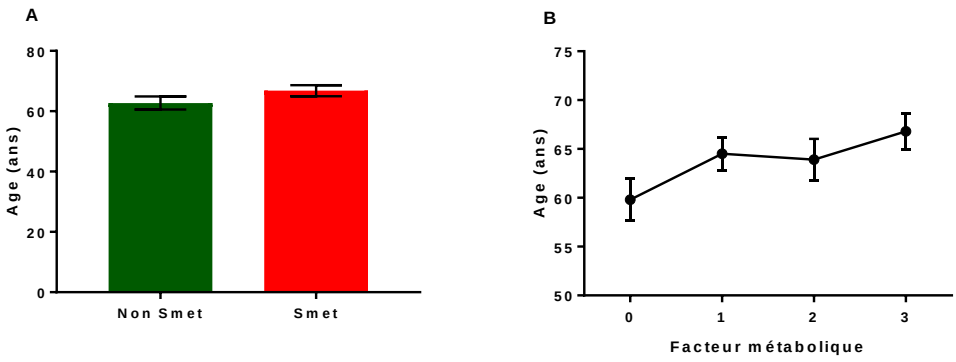


Figure 21 : Association du syndrome métabolique à l'âge des patients BPCO

Le diagramme représente association du syndrome métabolique à l'âge des patients

BPCO

- Le diagramme (A) présente la relation entre syndrome métabolique et l'âge des patients

BPCO. On a trouvé que les malades ayant le SM en association étaient plus âgés que ceux

Non-atteints par cette comorbidité mais ceci reste non statistiquement signifiant.

- La courbe représentée en graphe (B) schématisait l'évolution des facteurs métaboliques

en fonction de l'âge des patients BPCO. Il s'avère qu'avec la progression vers le vieillissement les patients sont plus susceptibles à cumuler plus de facteurs métaboliques favorisant l'installation d'un SMet. Ceci confirme que le SM ainsi que la BPCO sont deux problème de santé liés à l'âge et que l'apparition de telle comorbidité chez les patients atteints de la BPCO est associée aux mécanismes de vieillissement.

✓ **Exploration du syndrome métabolique en fonction obstruction pulmonaire**

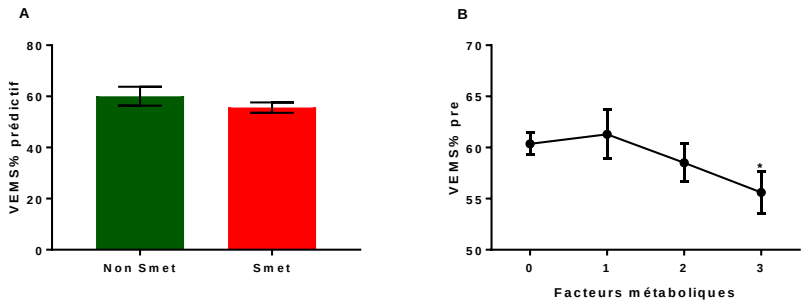


Figure 22 : Association du syndrome métabolique à l'obstruction pulmonaire chez les patients BPCO

Sur la base des résultats représentaient en figure 22, nous avons conclu que

- Les patients BPCO avec un SM semblent avoir une obstruction pulmonaire plus sévère que ceux sans cette comorbidité mais ceci reste non significatif sur le plan statistique. (graphe A)
- La courbe B confirme que l'accumulation des facteurs métaboliques impliqués dans l'installation d'un SM est proportionnelle à la sévérité de l'obstruction pulmonaire évaluée par le VEMS1%. Notant, une intéressante différence significative de la valeur d' l'indice

Tiffeneau a été observée entre les patients avec un SM confirmé et les malades BPCO sans cette complication. ($p<0.05^{*}$)

✓ **Exploration du syndrome métabolique en fonction IMC**

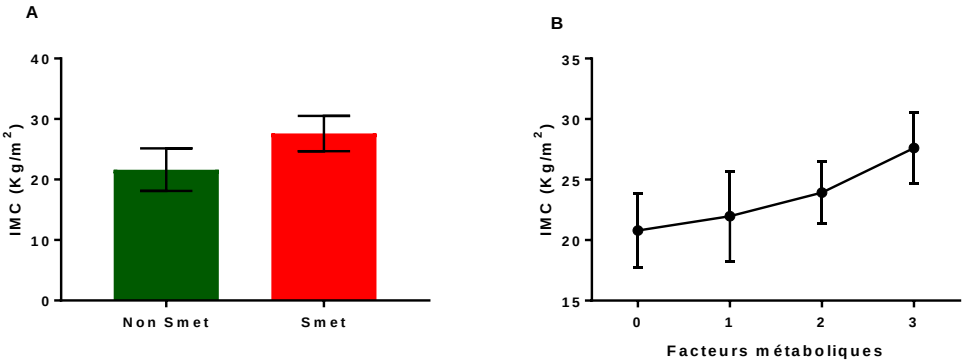


Figure 23 : Association du syndrome métabolique à l'IMC chez les patients BPCO

Le diagramme représente association du syndrome métabolique à l'indice de masse corporelle des patients BPCO:

- Le diagramme (A) présente la relation entre syndrome métabolique et l'obésité abdominale des patients BPCO montre que ces derniers atteint du syndrome métabolique sont plus obèses que ceux non-atteints du syndrome mais ceci reste non statistiquement signifiant
- La courbe représentée en graphe (B) schématisait l'évolution des facteurs métaboliques en fonction de l'IMC des patients BPCO. Il s'avère qu'avec l'augmentation de l'IMC les patients sont plus susceptibles à cumuler plus de facteurs métaboliques favorisant l'installation d'un SM. Ceci confirme que le SM ainsi que la BPCO sont

deux problèmes de santé liés à l'IMC.

✓ **Exploration du syndrome métabolique en fonction de la sévérité**

Tout d'abord, les 76 patients BPCO stables étaient répartis selon le GOLD comme suit: 11, 30, 22 et 11 patients en A, B, C et D respectivement. Nous avons évalué le statut du SMet au sein de chaque classe afin de mettre en évidence une probable association entre ce désordre métabolique et l'évolution de la sévérité clinique de la BPCO. Effectivement, on a noté une augmentation de fréquence du SMet proportionnelle aux stades GOLD avec (15.38%, 22.22%, 24%, 45.55%) pour 2, 6, 6 et 5 patients respectivement. En effet, d'après

ces résultats on a remarqué que la fréquence des patients avec BPCO sévère à tres sévère représentaient ≈70% des patients avec SMet qui lui confère un impact de mauvais pronostic dans l'évolution de cette maladie.

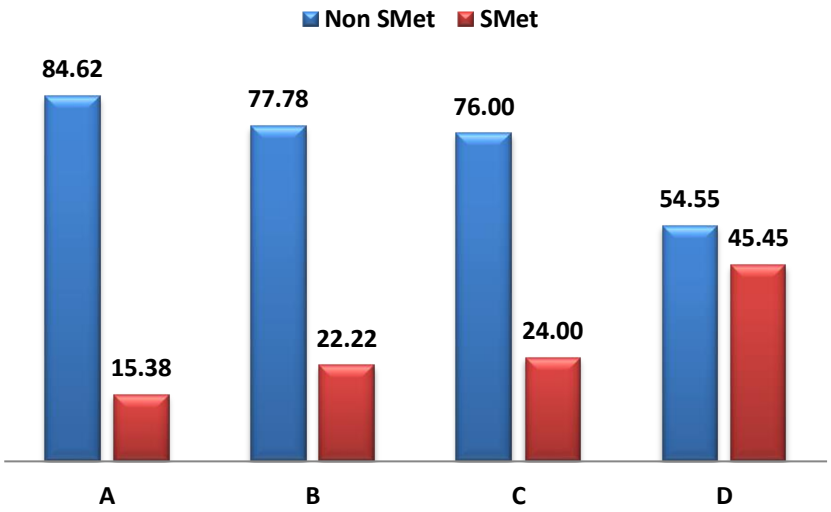


Figure 24 : Association du syndrome métabolique à la sévérité selon (A) l'échelle GOLD et (B) en fonction du facteur métabolique

1-5-2. Évolution de l'inflammation systémique en fonction du facteur métabolique

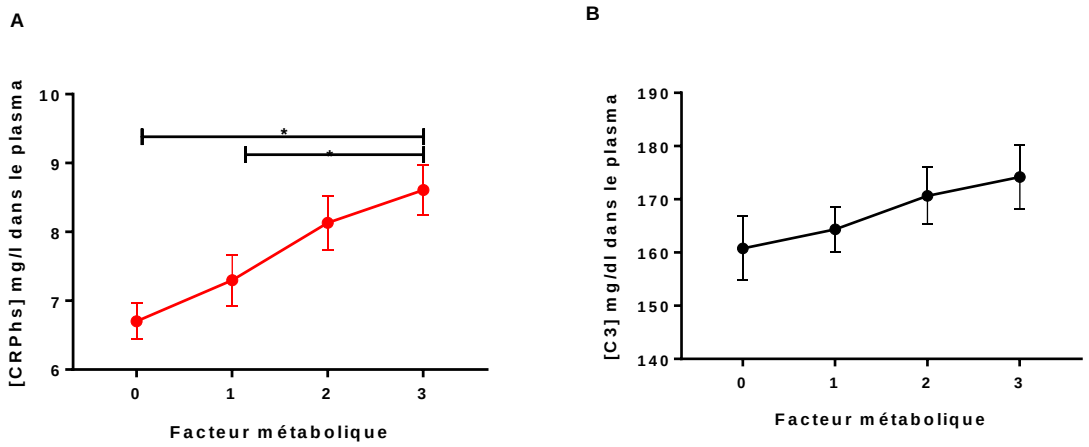


Figure 25: Évolution de l'inflammation systémique en fonction du facteur métabolique

Sur la figure 25, nous pouvons tirer deux grandes conclusions.

- Sur le graphe (A) on a noté que de la concentration de la [CRPhs] plasmatique évoluait exponentiellement en fonction de l'accumulation des facteurs métaboliques. Une différence statistiquement significative a été enregistrée entre les patients BPCO et les malades sans ou avec un seul facteur métabolique ($p<0.05^{*}$).

- De même, sur la courbe B, une augmentation proportionnelle au nombre de facteurs métaboliques mais sans impact considérable statistiquement

Discussion

La maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO) est reconnue depuis longtemps comme une maladie systémique associée au développement ou l'aggravation de nombreuses autres maladies inflammatoires chronique. On estime que seulement 6 % des patients atteints de BPCO sont exempts d'autres problèmes de santé chroniques, et que plus de 50 % des patients ont une ou deux affections coexistantes, 17 % ont trois ou quatre affections et 7 % ont cinq maladies concomitantes ou plus **(van Manen et al. 2001)**. La comorbidité la plus importante sont les suivantes : malnutrition et diminution de la force musculaire, maladies cardiovasculaires, troubles métaboliques, anxiété et dépression **(GOLD 2016)**. Dans ce travail, nous nous intéressons au syndrome métabolique qui est défini comme une hyperinsulinémie et présence d'au moins deux des facteurs suivants : obésité, hypertension artérielle, une dyslipidémie **(Hu et al. 2004)**.

L'impact de l'inflammation systémique sur la sévérité :

A travers nos résultats le taux des paramètres inflammatoires étudiés, [CRPhs] et [C3], augmentait en fonction de la sévérité de la BPCO (A= 4.38±1.22 B= 8.144±1.70 C= 8.87±1.43 D= 12±9.3) (A=149.8± 11.38 B=169.7± 14.61 C=176.6±9.074 D=183.8±21.13) respectivement. Nous avons noté aussi une intéressante corrélation positive de taux de la CRP en systémie et l'obstruction pulmonaire or une association inverse est décrite avec la protéine C3. Ceci confirme l'impact de l'inflammation systémique sur les mécanismes de sévérité clinique de la BPCO entre autre l'obstruction pulmonaire.

Les études réalisées dans d'autres cohortes montrent des résultats similaires, **H. Gharsalliet al** ont trouvé dans leur étude que le taux moyen de la CRP était significativement plus élevé chez les patients BPCO que chez les témoins (p = 0,046)

Il existe une différence selon la gravité de la BPCO d'où les résultats de H.Gharsalliet et al on mentionné que la CRP avait les taux les plus élevés pour les patients classés stade IV selon le GOLD 2009 et pour les patients symptomatiques B et D selon le GOLD 2011 .**(H. Gharsalliet al ;2015)**

- **Le SM au cours de la BPCO**

Nombreuses sont les études cliniques, physiopathologiques et épidémiologiques qui soulignent l'impact de syndrome métabolique sur la sévérité de la BPCO. Dans notre étude l'incidence du syndrome métabolique été proportionnelle à la sévérité. Les patients ayant cette

comorbidité représentaient plus de 45% des patient BPCO avec une clinique très sévère or chez les malade en grade A selon le GOLD sont estimés à moins de 23%. D'une manière générale, ces données sont en accord avec l'aspect global mondial de cette association BPCO-SM, évidemment cela reste dépendant des différents aspects de conception des études et des paramètres pris en considération.

Ces résultats correspondent à celles présentaient par **Parc B.H.** qui s'est basé sur les critères le NCEP-ATP III, a constaté que la prévalence du syndrome métabolique, était significativement plus élevée chez les sujets BPCO (22%) par rapport à la population générale **(B.H. Park et al,2012)**. Aussi, **K.-B.H. Lam** a observé une association entre le risque de syndrome métabolique et la gravité de l'obstruction **(K.-B.H. Lam et al,2010)**

De même, AMEEN et al ont trouvé que l'incidence du syndrome métabolique à différents niveaux de gravité des patients atteints de BPCO était de (11,1 %) dans la BPCO légère, (34,8 %) dans la BPCO modérée, (25 %) dans les cas graves et (50 %) très graves. L'incidence du syndrome métabolique était plus élevée chez les patients BPCO sévères et modérés mais d'une manière moindre chez les BPCO légères. **(AMEEN et al ;2016)**

Cependant, **Akpinar** ont présenté une distribution très hétérogène du SM selon les stades GOLD I-IV (38,5 %, 52,8 %, 30 % et 33,3 %) respectivement **(E.E. Akpinar,et al; 2012)**. Ces observations démontraient un aspect opposé aux résultats précédents, ils stipulent que la distribution de la prévalence du SMet était indépendante de la sévérité. Cette étude n'est pas la seule à admettre que le SM n'est pas un facteur de sévérité de la BPCO, **Waiters** a observé une fréquence mineure du SM chez les patients présentant des BPCO très sévère par rapport aux autres stades. Cette observation pourrait être mieux expliquée par la perte de poids, qui survient fréquemment chez les patients dans les derniers stades de la maladie **(J.A. Walters,etal 2009) .**

- **L'impact des facteurs biochimiques associés au SM dans la sévérité de la BPCO**

L'analyse de l'association des variations des paramètres biochimiques à l'état inflammatoire systémique chez les patients BPCO a révélé des interactions très intéressantes entre ces deux façades de la BPCO. Ainsi, le taux des triglycérides plasmatiques était plus élevé chez les malades en GOLD D par rapport aux patients en GOLD A avec un p hautement significatif ($p<0,02$). Aussi, une corrélation négative entre la glycémie à jeun et le VEMS1% a été notée, ce qui reflète que l'hyperglycémie chez les patients BPCO est associée avec une obstruction plus sévère avec une signification statistique (valeur $p <0,001$).

Ces données corroborent avec les travaux de **Ameen et al**, ils ont mentionné dans leur étude que chez les patients atteints de BPCO la majorité présentaient une hyperglycémie (57,1%) avec une élévation du taux des triglycérides (51,4%) et des HDL (35,7%). Cependant, l'obésité abdominale était les moins fréquents **(AMEEN et al;2016)**. A l'inverse, Lam K.-B.H et ses collaborateurs ont constaté une baisse de taux élevés de triglycérides avec une faible glycémie à jeun et une diminution des taux de HDL-C) **(K.-B.H. Lam et al,2010)**
Des résultats encore contradictoire concernant le taux plasmatique du HDL présentaient par **Waqar A et all.** Ils démontraient que les concentrations de HDL chez les patients BPCO étaient significativement plus élevées que les contrôles **(A. Waqar, 2010).**

D'un autre côté, l'indice de masse corporel des patients dans notre étude était similaire à celui trouvait dans d'autre travaux à l'exemple de celui de **lam k-B.H (K.-B.H. Lam et al,2010).** Aussi, nous avons démontré une intéressante corrélation positive significative entre l'IMC et le taux élevée de triglycéride (valeur de $p<0.001$ et $r=0.39$) donc les patients a l'IMC élevé présentait un taux de triglycéride plus élevé. Aussi pour **Ameen et al** qui ont montré dans leurs étude que la concentration des triglycérides sériques est plus élevés dans la BPCO que le groupe témoin (moyenne 181 vs 101,6) avec une signification statistique (p valeur = 0,001). En étudiant l'incidence dans d'autres études Akpinar a trouvé une incidence plus élevée d'obésité abdominale évalué de (52,2 %) chez les malades BPCO

- **l'impact de l'inflammation systémique comme point commun entre BPCO et SM**

Dans notre étude on a étudié les deux protéines inflammatoires [CRPhs] et [C3] ou une augmentation proportionnelle avec les stades de sévérité a été notée. L'augmentation de la CRP semble avoir un impact majeur sur la sévérité de la BPCO qui pourrait représentée un trait d'union entre cette maladie respiratoire et les autres comorbidités inflammatoire telle le SM. Dans l'étude de Bae et ces collaborateurs, CRPhs étaient le marqueur le plus significatif de la sévérité du SM, (Bae et al 2013). Cette information a été largement acceptée et prouver par d'autres travaux. (Akpinar et al. 2012; Poulain et al.2008)

Conclusion

L’étude que nous avons effectuée nous a permis de faire une évaluation de l’impact des facteurs métaboliques du SM sur la sévérité clinique et inflammatoire de la BPCO.

Ainsi, après avoir analysé les résultats obtenus, nous avons pu avancer certaines conclusions. Tout d’abord, nous avons constaté que le syndrome métabolique est une comorbidité secondaire à la BPCO présente chez une tranche non négligeable des patients. L’analyse descriptive des données suggère l’existence d’une inflammation systémique à bas grade chez les patients BPCO même à l’état stable qui pourrait être le lien commun avec les différentes comorbidités connues tel le SM.

Cette étude démontrait que le syndrome métabolique est une complication qui pourrait être considérée comme un facteur de mauvais pronostic associé à la sévérité clinique et inflammatoire et que son dépistage devrait faire partie d'une évaluation de routine .

Références

_A_

Ameen, N. M., El Deen Mohamed, R. S., El Mageed, N. I. A., & EL Wahab, M. H. A. . The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 65(3), 593–596(2016).

Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. J Glob Health (2015)

AKROUN ,F.,& ZAOUZAOU,L..Évaluation de l'HTA chez les patients en hémodialyse chronique au CHU de Béjaia (Doctoral dissertation, Université de béjaia).(2017)

ALESSANDRIS C., LAURO R., PRESTA I., SESTI G.- 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(2014)

Atsou K., Annesi-maesano I., Chouaid C. BPCO: définition, prévalence, étiologie et évaluation médico-économique. Journal Franco-Vietnamien de Pneumologie.. Vol. 3, Num. 8, p.12-26.). (2012)

_B_

Barnes, Peter J.. "Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." The Journal of Allergy and Clinical Immunology 138(1): 16–27. (2016)

Berg, Kyra, and Joanne L. Wright. . "The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries." Archives of Pathology and Laboratory Medicine 140(12): 1423–28.(2016)

Bracke, Ken R., and Guy G. Brusselle. 2–2 Mucosal Immunology: Fourth Edition *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Fourth Edi. Elsevier. (2015).

Burgel PR., paillasseur JL., Rochen. Identification of Clinical Phenotypes Using Cluster Analyses in COPD Patients with Multiple Comorbidities. BioMed Research International [en ligne]. 10 février 2014. Vol. (2014)

_C_

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

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

COLAS, R..Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines (Doctoral dissertation, INSA de Lyon). (2010)

_D_

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

DENG Y, AND SCERER P. E. (2010). ―Adipokines as novel biomarkers andregulators of the metabolic syndrome,‖ Annals of the New YorkAcademy of Sciences, vol. 1212, pp. E1– E19,(2010).

Després, J., (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann. Med 38, 52-63 (2006).

Despres JP, Lemieux I.Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature

;444:881-7. (2006)

Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome an appraisal of the pro

inflammatory and procoagulant status. Endocrinol. Metab. Clin. North Am.; 33(2):431-453. .(2004)

_F_

Ford ES.. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis. 168: 351-358. (2003)

Fuhrman C., Roche N., Vergnenegrea., Chouhaid C., Zureik M., Delmamc. Bronchite chronique: prévalence et impact sur la vie quotidienne - Analyse des données de l'enquête santé Insee (2002-2003).

_G_

GALIC S, OAKHILL J. S, STREINBERG G, R.—Adipose tissue asan endocrine organ,‖Molecular and Cellular Endocrinology, vol.316, no. 2, pp. 129–139.(2010).

Gao, W E I et al.. "Bronchial Epithelial Cells : The Key Effector Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ?" : 722–29. (2015)

Gharsalli, H., Neffati, O., Yaalaoui, S., Aouadi, S., Masmoudi, M., Mrabet, A., … Douik El Gharbi, L. (2016). Bronchopneumopathie chronique obstructive et marqueurs sériques de l'inflammation. Revue Des Maladies Respiratoires, 33, A35.

Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet (2016)

GOLD (2016) Stratégie globale pour le diagnostic, la gestion et prévention de la MPOC, initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique. http://goldcopd.org. Consulté le 1 février (2017)

GOWDAIAH K. P., MAMATHA T. R., NIRGUDE D., HOSAMANI B. P., -High sensitivity Creactive protein in metabolic syndrome (2016)

_H_

H.Zaibi , R. Fessi, S. Maazaoui, J. Ben Amar, I. Laouini, B. Ourari, H. Aouina
Service de pneumologie, hôpital Charles-Nicole, Tunis, Tunisie (2018)

Ho E, Bray TM: Antioxidants, NFkappaB activation anddiabetogenesis. Proc SocExp Biol Med 222:205-213 (1999)

Holt PG, and Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendretic cells: the respiratory tract as a paradigm. J Allerg Clin Immunol. 105: 421- 429. (2000)

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor–alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science(* 1993)

Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor–alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* ;43:1271–1278.(1994)

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K (2004) Prévalence du syndrome métabolique et sa relation avec la mortalité toutes causes et cardiovasculaire chez les hommes et les femmes européens non diabétiques.Arch Intern Med 164:1066-1076 Fédération Internationale du Diabète (2006) IDF définition mondiale du métabolisme (2017)

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala KPrévalence du syndrome métabolique et sa relation avec la mortalité toutes causes et cardiovasculaire chez les hommes et les femmes européens non diabétiques. (2004)

_K

KC, Rajendra et al. . "The Role of Environmental Exposure to Non-Cigarette Smoke in Lung Disease." *Clinical and Translational Medicine* 7(1).(2018)

Kern PA, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* ;95:2111–2119. (1995)

Kew, R.R., B. Ghebrehiwet, and A. Janoff, Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. J Clin Invest, 75(3): p. 1000-7. 291.(1985).

Khelafi, R., A. Aissanou, S. Tarsift, and F. Skander. . "Epidemiology of Chronic
KLOP B., ELTE W. J. et CABEZAS C. M., -Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets, Nutrients 2013, 5, 1218-1240. (2013)

_L_

Lambrecht, Bart N., and Guy G. Brusselle.. "Dendritic Cells in Asthma and COPD." Asthma and COPD: 121–32. (2009)

Linden, Dermot et al.. "Respiratory Viral Infection : A Potential ' Missing Link ' in the Pathogenesis of COPD. (2019)

Liu, Jinping et al. "Advanced Role of Neutrophils in Common Respiratory Diseases." Journal of Immunology Research (2017).

Lu, Junjuan "Characteristics and Potential Role of M2 Macrophages in COPD." . 2017

LUCHE, É. . Rôle de l'endotoxémie métabolique sur le tissu adipeux blanc au cours du développement des maladies métaboliques (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier). (2011)

_M_

MacNee, William. 2005. "Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." ***Proceedings of the American Thoracic Society*****.**

Mannino, David M., and A. Sonia Buist. "Global Burden of COPD: Risk Factors, Prevalence, and Future Trends." ***Lancet*** **370(9589): 765–73. (2007)**

Marette A., 2002. Mediators of cytokine-induced insulin résistance in obesity and other inflammatory settings. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 5:377-383,(2002)

McGarry JD. Banting lecture.. dysregulation of fatty acid metabo-lism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes 51:7–18). (2002)

Mosca L. . C-reactive protein-to screen or not to screen? N Engl JMed.347: 1615-1617.(2002)

_N_

Nordskog, B.K., W.R. Fields, and G.M. Hellmann, Kinetic analysis of cytokine response to cigarette smoke condensate by human endothelial and monocytic cells.Toxicology, 212(2-3): p. 87-97.(2005).

Nurwidya, Fariz, Triya Damayanti, and Faisal Yunus. "The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." ***Tuberculosis and Respiratory Diseases*** **79(1): 5–13. (2016).**

_P_

Perricone, R., et al., Complement activation by cigarette smoke condensate and tobacco infusion. Arch Environ Health, 38(3): p. 176-9. 292. 1983.

Rendus Biologies. 329(8):562-569. (2006)

_S_

S. Conard, H. Bays, L. A. Leiter, S. Bird, J. Lin, M. E. Hanson, A. Shah, A. M. Tershakovec. . Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12:3, 210-218.(2010)

Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A., . Molecular mechanisms of insulin resistance. Diabet Med;22:674–82(2005)

Shen, Liang Liang et al. "Inhalation of Glycopyrronium Inhibits Cigarette Smoke Induced Acute Lung Inflammation in a Murine Model of COPD." *International Immunopharmacology* (2014).

Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G., Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. Lancet 361:777-780, (INSULINORESIS GLUT 4) (2003)

Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH.,(2004) A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. Obes Res 12:180-186, (2004)

_V_

van Oostrom, A.J., et al., The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. Atherosclerosis,190(1): p. 167-73.(2007).

Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining

predisposition to diabetes, atherosclerosis gont and uric calculous disease.Am J Clin Nutr 1956; 4:20-34. (1956)

Verdeguer, F., et al., Complement regulation in murine and human hypercholesterolemia and role in the control of macrophage and smooth muscle cell proliferation. Cardiovasc Res, 76(2): p. 340-50.(2007).

_W_

Westerterp, M. *et al.* Deficiency of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in macrophages increases inflammation and accelerates atherosclerosis in mice. *Circ. Res.* 112, 1456–1465 (2013).

Witkowska, A.M., Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. Cytokine, 31(2): p. 127-34. 295 .(2005)

_X_

Xu Y, Li H, Bajrami B, Kwak H, Cao S, Liu P, Zhou J, Zhou Y, Zhu H, Ye K, et al. Cigarette smoke (CS) and nicotine delay neutrophil spontaneous death via suppressing production of diphosphoinositol pentakisphosphate. Proc Natl Acad Sci USA;110:7726–7731.(2013)

_Y_

YANAI, H., TOMONO, Y., ITO., K., FURUTANI , N., YOSHIDA, H., & TADA, N. . The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutrition Journal, 7(1), 10 (2008)

Yin, W., et al., Classical pathway complement activation on human endothelial cells. Mol Immunol, 44(9): p. 2228-34. 296 (2007)

Yvan-Charvet, L. *et al.* Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. *Circulation* 118, 1837–1847 (2008)

_Z_

Zimmer N.,Cordess R.1996 , influence des tannins sur la valeur nutritive des alimens des ruminants –INRA Prod, Anim . 167-179p

Zimmet PZ ,Alberti GM , Shaw J ., (2005)Main streaming the metabolic syndrome :a definitive définition .Med J Aust ;183 :175-6.