الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

**Université Dr.Yahia FARES de MEDEA**



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

**FACULTE DES SCIENCES**

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

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

**Sciences de la Nature et de la Vie**

**Spécialité** : **Biologie et Pathologie Cellulaire**

Thème :

# Etude du la balance NOS/Arginase dans le syndrome métabolique

**Présenté par :**

**TAIBI Salima et OTHMANI Meriem**

Soutenu publiquement le 13/09/2018, devant le jury composé de :

| | | |
|---|---|---|
| Président | **Mr. BACHENE M.S** | Maître Assistant (Université Farés Yahia, Médéa) |
| Encadreur | **Mme. BENAMARA R. R** | Maître Assistante (Université Farés Yahia, Médéa) |
| Examinateur | **Mr. BENAFERI N.** | Maître Assistant (Université Farés Yahia, Médéa) |
| Invité | **Mr. KHAMESSE M.** | Maître Assistant (Université Farés Yahia, Médéa) |
| Invité | **Mr. AYNASSE M.** | Maître Assistant (Université Farés Yahia, Médéa) |

Promotion : 2017/2018

# *REMERCIEMENT*

*Louange à **ALLAH**, le Donateur Suprême et le Bienfaiteur glorifié, qui nous a aidés à accomplir cet humble travail et à le mener à bon terme. Ce travail n'aurait pas pu s'accomplir sans Son agrément et Sa Miséricorde.*

*A notre encadreur **Mme BENAMARA Rabea. Radia** Maître Assistante en Biologie (Université Yahia, Farés, Médéa). Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse et votre aide méritent. Nous avons eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles, vous avez toujours été à l'écoute et prête à nous encouragé .Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*Au doyen de notre faculté professeur « **Mr OUMOUNA Mustapha** » et **Mme BENACHOUR Karine.** Vos encouragements, votre gentillesse et votre aide. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

***Aux membres du jury :***

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

*A nos examinateur : «**Mr. BENHAFERI N**» pour avoir accepté de juger notre mémoire.*

*A nos invités **« Mr. KHAMESSE »** et **«Mr. AYNASSE ».***

*Nous remercions tous **les techniciens de laboratoire** de la polyclinique du pôle urbain et laboratoire central d'hôpital du Médéa.*

*Et toute **l'équipe de La Maison du Diabète**, pour leur accueil chaleureux et leur implication au sein de notre travail et leurs encouragements.*

*Aux médecins en particulier*

***Dr.HADJIB, Dr.BENGHARBIA, Dr.GHAZELANNE, Dr.DJADI,***

*Nous vous remercions de votre aide et d'avoir été à tout moment disponibles et serviables.*

*Aux **patients** qui ont accepté de participer à cette étude.*

# Dédicaces

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. Je dédie ce modeste travail aux personnes qui me sont les plus chers au monde.*

## A ma très chère mère BOUATTOU.R

*Tu représentes pour moi la source de tendresse. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## A mon très cher père Mouhamed

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## A mon adorable frère Samir

*Pour le soutien qu'ils n'ont pas cesser de me porter*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

## A ma sœur Mme BENAMARA.Radia.Rabea

*Pour votre encouragement inlassable, votre amabilité, votre gentillesse et votre aide méritent toute admiration, je n'oublie jamais votre générosité et soutien, m'oblige de leur témoigner mon profond respect et mon loyale considération*

**Salima**



# Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut… Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance… Aussi, c'est tout simplement queJe dédie cette modeste travail…?*

**A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : AMI Ruqyah**

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

**A MON TRÈS CHER PÈRE : OTHMANI AZZEDINE**

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils onttoujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude del'esprit et te protège de tout mal.*

**A ma grande famille :** *je cite en particulier, grand-mère Yamina , mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.*

**A mes frères Hamid et Youcef.**
**A mes chères sœurs** *Assia, Nassima ,Hamida, Nezha ,Asmaa.*

*A ma très chère partenaire Salima vous étiez vraiment une formidable copine. Aux personnes qui m'ont toujours aidée et encouragée , qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures*

**A mes aimables amis** *Semia, Nasira,Fatiha, Wassila, Refiada.*
*Aux membres de ma promotion*

*Meriem*



# *Liste des abréviations*

| | |
|---|---|
| **ADN:** | Acide désoxyrubonucléique |
| **ADC** : | Arginine décarboxylase |
| **AGAT :** | Aminotransférase |
| **AGL :** | Acide gras libre |
| **AGNE** : | Acide gras non estérifier |
| **ARG :** | Arginine |
| **ARG I** : | Arginase I |
| **ARG II** : | Arginase II |
| **ASL :** | Arginosuccinate lyase |
| **ASS :** | Argininosuccinate synthase |
| **BH4** : | Tétrahydrobioptérine |
| **CaM :** | Calmoduline |
| **CaMKII** : | Calmodulin-dependent protein kinase II |
| **CAT** : | Cationic Amino-acid Transportors |
| **CRP** : | C-Réactive Protéine |
| **DT2** : | Diabète type 2 |
| **EC** : | Esters de cholestérol |
| **EDTA** : | Acide éthylène-diamine-tétra-acétique |
| **EGIR**: | European group for the study of insulin resistance |
| **eNOS:** | Nitric oxide synthase endothélial |
| **ERO** : | Espèces réactive de l'oxygène |
| **Fib**: | Fibrinogène |
| **FFA** : | Free fatty acid |
| **FID** : | Fédération internationale de diabète |
| **G3P** : | glycérol-3-phosphate |
| **GLUT** : | Protéine de transport du glucose de type |
| **HTA** : | Hypertension artérielle |
| **HDL** : | Cholestérol de lipoprotéines de haute densité |
| **IFSO** : | Fédération Internationale pour la Chirurgie de l'Obésité (IFSO) |
| **IL** : | Interleukine |
| **IMC** : | Indice de masse corporel |
| **iNOS :** | Nitric oxide synthase inductible |
| **IR** : | résistance à l'insuline |
| **IRS** *:* | insulin substrate receptor |
| **LDL** : | low density lipoproteine |
| **LEP :** | Leptine |
| **LPL** : | La lipoproteine lipase |
| **M1** : | Macrophage 1 pro-inflammatoire |
| **M2** : | Macrophage 2 anti-inflammatoire |
| **MCV** : | Maladie cardio-vasculaire |
| **MCP** : | Protéine chimioattractante de monocytes |

| | |
|---|---|
| **MG** : | Masse grasse |
| **NADPH**: | Nicotinamide adénine dinucleotide |
| **NCEP** : | National Cholesterol Education Program |
| **NF-κB** : | Facteur nucléaire kappa B |
| **NO**: | Nitric oxyde |
| **NOHA** : | N G-hydroxy-L-arginine |
| **NOS** : | Nitric oxide synthase. |
| **nNOS** : | Nitric oxide synthase norunalle |
| **OMS** : | Organisation mondiale de santé |
| **ONOO-** : | Peroxynitrites |
| **PA** : | Pression artériel |
| **PI3K** : | Phosphatidylinositol 3-kinase |
| **PKC** : | Protéine kinase C |
| **ROS** : | Espèces réactives de l'oxygène |
| **PPAR** : | Peroxysome proliferator-activated receptor |
| **PP1** : | Phosphatase 1 |
| **SM** : | Syndrome métabolique |
| **SO** : | Stress oxydatif |
| **TA** : | Tissu adipeux |
| **TAV** : | Tissu adipeux viscérale |
| **TASC** : | Tissu adipeux sous cutané |
| **TBARS**: | ThioBarbituric Acid Reactive Substances |
| **TH1** : | T helper 1 |
| **TH2** : | T helper 2 |
| **TG** : | Triglycérides |
| **TLR**: | Récepteur de type Toll |
| **TNF-α**: | Tumor Necrosis Factor alpha |
| **TNFR** : | TNF récepteur |
| **VLDL** : | Lipoprotéine de très basse densité |

# *Index des figures*


| N° | Titre des figures | page |
|---|---|---|
| **1** | Prévalence du SM dans différents pays selon les critères définis par l'ATP III | 4 |
| **2** | Adipokines associées aux fonctions métaboliques du tissu adipeux. | 7 |
| **3** | Dépôts de tissu adipeux blanc chez l'humain. | 8 |
| **4** | Voies d'activation de l'inflammation et de la résistance à l'insuline. | 11 |
| **5** | Métabolisme des lipoprotéines. | 13 |
| **6** | Mécanisme proposés pour le développement de l'hypertension artérielle au cours du SM. | 14 |
| **7** | Mécanisme de biosynthèse du NO. | 15 |
| **8** | Homodimères de l'oxyde nitrique synthase (NOS). | 18 |
| **9** | Oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) peut être activé en calcium-manières dépendantes ou indépendantes. | 19 |
| **10** | Métabolisme de l'arginine. | 21 |
| **11** | Métabolisme cellulaire de l'arginine (originale). | 22 |
| **12** | Effets systémiques du NO sur l'obésité et le métabolisme. | 24 |
| **13** | Compétition entre l'arginase et la NOS. | 26 |
| **14** | Métabolisme de l'arginine via NOS ou arginase est au centre de la polarisation M1/M2 des macrophages. | 27 |
| **15** | Balance iNOS/arginase. | 28 |
| **16** | Distribution en fonction du sexe. | 36 |
| **17** | Répartition des sujets avec SM selon le sexe. | 37 |
| **18** | Distribution de la population selon les tranches d'âge. | 38 |
| **19** | Evolution du syndrome métabolique selon les tranches d'âge. | 39 |
| **20** | Evaluation des paramètres anthropométrique (test de Mann-Whitney) | 41 |
| **21** | Distribution des sujets du groupe d'obèses en fonction de leurs IMC | 42 |
| **22** | Distributions des patients selon les nombres des composantes du SM | 44 |
| **23** | Distribution des patients selon les différentes composantes du syndrome métabolique | 46 |
| **24** | Prévalences des différentes composantes du SM selon sexes. | 48 |
| **25** | Comparaison de la pression artérielle entre notre population | 52 |
| **26** | Analyse de la corrélation entre l'PAS, PAD et le périmètre abdominale (test de pearson) | 53 |
| **27** | Evaluation de la glycémie à jeun et hémoglobine glyquée (Test de Mann-Whitney | 54 |
| **28** | Analyse de la corrélation entre la glycémie et le périmètre abdominale (test de pearson) | 55 |
| **29** | Comparaison des taux plasmatique du bilan lipidiques entre les patients et les témoins. | 56 |
| **30** | Evaluation des moyennes d'indices d'athérogénicité chez les patients, et les témoins. | 58 |
| **31** | Evaluation de la production de l'urée plasmatique (Test de Mann-Whitney). | 60 |
| **32** | Evaluation de taux plasmatique de créatinine (Test de Mann-Whitney). | 62 |
| **33** | Evaluation de taux plasmatique d'acide urique (Test de Mann-Whitney). | 63 |
| **34** | Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients et témoins | 65 |
| **35** | Concentration sérique de CRP selon le nombre des facteurs de risque de SM. | 66 |
| **36** | Evaluation de la concentration plasmatique de fibrinogène chez les patients et les Témoins (Test de Mann-Whitney). | 67 |
| **37** | Concentration sérique de fibrinogène selon le nombre des facteurs de risque de SM. | 68 |
| **38** | Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins. | 69 |
| **39** | Evaluation de la production de fibrinogène plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins. | 70 |

| | | |
|---|---|---|
| **40** | Evaluation de la production des NO2- résiduels plasmatique (Test de Mann Whitney) | 71 |
| **41** | Analyse de balance NO2-/urée (test de prearson) | 72 |

# *Titre des tableaux*


| N° | Titre des tableaux | page |
|---|---|---|
| **1** | Répartition selon le sexe. | 36 |
| **2** | Répartition des patients SM et non SM selon le sexe. | 37 |
| **3** | Répartition selon les tranches d'âge. | 39 |
| **4** | Répartition des patients selon le mode de vie. | 40 |
| **5** | Caractéristiques anthropométriques des groupes d'étude. | 41 |
| **6** | Répartition selon l'IMC. | 43 |
| **7** | Distribution des patients selon le nombre des composants du SM. | 44 |
| **8** | Répartition de la population non syndrome métabolique selon la définition du FID. | 45 |
| **9** | Distribution des patients selon les différentes composantes du syndrome métabolique. | 46 |
| **10** | Distribution des patients selon les différentes composantes du SM selon le sexe. | 47 |
| **11** | Fréquence des profils clinico-biologiques du SM chez les patients SM (n = 182). | 49 |
| **12** | Distribution des patients SM selon les différentes complications observées. | 50 |
| **13** | Caractéristiques cliniques et biochimiques de la population. | 51 |
| **14** | Marqueurs d'inflammation. | 64 |
| **15** | Corrélation du CRP avec les composantes du SM chez notre patient. | 64 |
| **16** | Consentement de la population d'étudiés. | A4 |
| **17** | Fiche de renseignement (femmes / hommes). | A5 |
| **18** | Appareillage et matériel nécessaires pour l'examen clinique. | A6 |

# RESUME

*Introduction.*- Le syndrome métabolique est une entité clinique et biologique définie par l'association chez un même individu des plusieurs facteurs de risque, parmi lesquels une surcharge pondérale abdominale, une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-C et une HTA augmentée. Ce syndrome est associé à un risque accru de DT2 et de MCV. Il est clairement reconnu que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique, caractérisé par une production anormale des cytokines pro- inflammatoires (TNF-α et IL-6) et l'augmentation de médiateurs pro-inflammatoires, comme la CRP, le fibrinogène ainsi que le NO. Certains auteurs suggèrent même que cet état inflammatoire chronique pourrait être la base des altérations métaboliques observées chez les individus obèses.
*Objectifs*- l'objectif de notre travail est de définir le statut clinico-biologique, inflammatoire d'une population de patient SM en fonction du sexe de l'âge et du stade évolutif de la maladie.
*Matériels et méthodes.* – notre étude est porté sur 219 patients avec une moyenne d'âge de 56,08 'est une étude durée presque de 6mois qui a intéressé deux cent dix-neuf patients avec moyenne d'âge de 56,08±11,81, des 2 sexes dans les défirent région de la wilaya de Médéa. Les données ont été recueillies sur un questionnaire individuel, complété par un examen clinique incluant : la mesure de la pression artérielle (PA), l'anthropométrie (Taille, poids, périmètre abdominal, et le calcul d'IMC) ont concerné chaque individu de la population d'étude. Un bilan biologique a également été réalisé (glycémie, triglycérides, HDL, cholestérol total, créatinine, urée, acide urique, CRP, et fibrinogène). Tous les calculs et analyses statistiques ont été traité par le logiciel GraphPad Prism (7.00).
*Résultats et discussion.* – La prévalence du SM est de 83,49%, plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (85,84% vs 14,16%). La comparaison des moyennes des deux populations: SM et Témoins a montré des différences hautement significatives de tous les paramètres anthropométriques P <0,0001. La prévalence des caractéristiques du syndrome métabolique étaient, par ordre de fréquence décroissante, l'obésité abdominale (100 %), l'hypertension artérielle (HTA) (70,78%), l'hyperglycémie (66,21%), le faible taux de HDL-C (58,90%), et l'hypertriglyceridemie (49,77 %), étaient retrouvées parmi nos patients, Afin d'étudier la fréquence de certaines combinaisons de critères du syndrome métabolique nous avons trouvé que la tétrade « Ob + DT2+ HTA+ HDL-C +TG » a était le profil le plus fréquentes chez nos patients (21,43%). Concernent les paramètres biochimiques, les taux glycémie, hémoglobine glyquée, triglycérides, cholestérol total, HDL-C, LDL-C, étaient significativement (P <0,05) plus élevés. Urémie, Créatininimie, étaient significativement (P <0,05) très élevés, ainsi que l'acide urique, et les marqueurs inflammatoire (CRP, fibrinogène, NO).

*Conclusion :* L'étude sur ces patients montre qu'il y a une perturbation clinique et biologique dont : les paramètres biochimique, et anthropométriques. Représentant une augmentation de celles des normes.

Mots clé : syndrome métabolique ; obésité, clinico-biologique, prévalence, combinaisons de critères. DT2. HTA, HDL-C, TG.

Abstract

Introduction.-metabolic syndrome is a clinical and biological entity defined by the association in the same individual of several risk factors, including abdominal overweight, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, Decreased HDL-C and increased HTA. This syndrome is associated with an increased risk of T2D and CVD. It is clearly recognized that obesity is associated with a chronic inflammatory state, characterized by abnormal production of pro-inflammatory cytokines (TNF-α and IL-6) and the increase of pro-inflammatory mediators, such as CRP, fibrinogen As well as the NO. Some authors even suggest that this chronic inflammatory state may be the basis for the metabolic alterations observed in obese individuals.

*Objectives*-The objective of our work is to define the clinical-biological, inflammatory status of a population of SM patients according to the sex of the age and the evolutionary stage of the disease.

Materials and methods. – Our study is focused on 219 patients with an average age of 56.08 ' is an almost duration study of 6mois who interested two hundred and nineteen patients with average age of 56,08 ± 11,81, of both sexes in the challenge region of Médéa wilaya. The data were collected from an individual questionnaire, supplemented by a clinical examination including: Measurement of blood pressure (PA), anthropometry (size, weight, abdominal girth, and BMI calculation) concerned each individual of the Study population. A biological assessment has also been carried out (blood glucose, triglycerides, HDL, total cholesterol, creatinine, urea, uric acid, CRP, and Fibrinogen). All calculations and statistical analyses have been processed by the GraphPad Prism Software (7.00).

Results and discussion. – The prevalence of SM is 83.49%, more common among women than men (85.84% vs. 14.16%). Comparison of the mean of the two populations: SM and controls showed highly significant differences in all anthropometric parameters $P < 0.0001$. The prevalence of metabolic syndrome characteristics was, in order of decreasing frequency, abdominal obesity (100%), high blood pressure (HTA) (70.78%), hyperglycemia (66.21%), low HDL-C (58.90%), and Hypertriglyceridemie (49.77%), were found among our patients, in order to study the frequency of certain combinations of metabolic syndrome criteria we found that the tetrad "Ob + t2d + HTA + HDL-C + TG" A was the most common profile in Our patients (21.43%). For biochemical parameters, blood glucose levels, hemoglobin glycated, triglycerides, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, were significantly ($P < 0.05$) higher. Uremia, Créatininimie, were significantly ($P < 0.05$) Very high, as well as uric acid, and inflammatory markers (CRP, fibrinogen, NO).

Conclusion: The study of these patients shows that there is a clinical and biological disturbance including: biochemical parameters, and anthropometric. Representing an increase in the standards.

Key words: metabolic syndrome; Obesity, clinical-biological, prevalence, combinations of criteria. T2d. HTA, HDL-C, TG.

# *Table des matières*

**Remerciement**
**Dédicace**
**Liste des abréviations**
INDEX DES TABLEAUX
INDEX DES FIGURES
**RESUMES**
Table des matières
INTRODUCTION …….……..... 1

**RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

**I. Syndrome métabolique**
1. Définition …….. 2
2. Historique ……..…….…… 2
3. Epidémiologie dans le monde et en Algérie ……..…… 3
4. Etiopathologie ……..…….. 5
4.1. Facteurs génétiques ……..... 5
4.2. Facteurs environnementaux ……..…… …...…5
5. La physiopathologie de syndrome métabolique ...……..... ……. 6
5.1. L'obésité ……...…… ……6
5.1.1. Tissu adipeux ……...…….. ……...6
5.2. Le diabètes type 2 ……..... …….10
5.2.1. L'insulino-résistance ……..... ……10
5.3. La dyslipidémie ……..……12
5.4. L'hypertension ……..……..……13

**II. NOS/Arginase**
**I. Le monoxyde d'azote et monoxyde d'azote synthase**……..……..…..14
I.1. La synthèse de NO……...……...……...……...……...…….14
I.2. Rôles physiologiques du NO……..……...…...……..…….....15
I.3. Les NO synthases ……...……..……..……...16
I.3.1. Structure et fonctionnement de NOS……..……...…...…….16
I.3.2. Les isoforme de NOS ……..……...…….……..… ……....…….17
I.3.2.1. eNOS ……..……..……...…..17
I.3.2.2. nNOS……...……..…….....18
I.3.2.3. iNOS……...……...……19
**II. L'arginine** ……..….....19
II.2. Catabolisme de l'arginine ……...……....……...20
II.3. Rôles physiologiques de l'arginine……...……...…...……...……..21
**III. La voie arginase**……...…….....22
**VI. Implication du NO dans la physiopathologie du syndrome métabolique**.....……....23
**V. Balance de NOS/Arginase**…...……....……..…….....24

**MATERIEL ET METHODES**
**I. Matériel** ……..... 29
I.1. Population d'étude ……..……..... 29
I.1.1. Patients ….. ……...…...……....……..……..... 29
I.1.2. Témoins sains……...……..……...……..30
I.2. Matériel de laboratoire……...……...……..30
I.3. Collecte de sang ……...……... 30
**II. Méthode** ……..……...…….. 30
II.1. La fiche de renseignement ……..……30

II.2. Evaluation des paramètres anthropométriques ...…….…… …….....31
**II.3. L'analyse biochimique…..…….....31**
II.3.1.Prélèvement et préparation des échantillons ……..……...……...…31
**II.4. Méthodes et techniques d'analyses…….…….....32**
**II.4.1. Dosages biochimiques des paramètres du bilan énergétique**…….…….…….....32
II.4.1.1. Glycémie…….....32
II.4.1.2. Cholestérolémie……..…….....32
II.4.1.3. Triglycéridémie ……..…….....33
II.4.1.4. HDL-C ……...…….....34
II.4.1.5. Calcul du LDL-C plasmatique ……..……...…….....34
**II.4.2. Dosages des paramètres du bilan rénal ……...…….34**
II.4.2.1. urémie ……...……..…..……34
II.4.2.2. créatininémie ……..……..35
II.4.2.3. Acide urique ……..……...35
**II.4.3. Dosages des paramètres inflammatoires…… ……..……..……...35**
II.4.3.1. CRP ……..……..……...35
II.4.3.2. Fibrinogène ……..……...…….35
II.4.3.3. nitrites (NO2-) résiduels par la méthode de Griess modifiée……...35
**II.5**. Analyse statistique……..……36

**RESULTATS ET DISSCUSION**

**Première partie :**
**Description de notre population d'étude**

1. Distribution en fonction du sexe ……..……..…….. ……...35
2. Distribution en fonction de l'âge……..……....……...…36
3. La région et l'activité physique…….……..……...…….....36
4. Analyse des mesures anthropométriques……39
5. Distribution en fonction de l'indice de masse corporelle…….…….....41
6. Distribution des différentes composantes du SM selon la FID (2005)…….……..36
7. Répartition des Fréquence des profils clinico-biologiques du SM…….……..….48
8. Distribution selon les différentes complications……..……...…49

**Deuxième partie:**

**Comparaison des paramètres biochimiques et Clinique**

1. Hypertension artérielle…….……...……51
2. Étude des variations de la Glycémie à jeun et Hémoglobine glyquée.....53
3. Evaluations de profil lipidique ……...…….....55
4. Evaluation de la production de l'urée et de créatinine et acide urique……..….....60
4.1 Evaluation de la production de l'urée ……..……55
4.2.Evaluation de la production de créatinine ……...…..……..……57
4.3. Evaluation d'Acide urique …….……58

**La troisième partie :**

**Les marqueurs d'inflammation**

1. Evaluation de la production des CRP chez les patients……..……..……..62
2. Evaluation de la production du fibrinogène chez les patients et les témoins……....65
3. Evaluation de la production de (NO2-) résiduels au niveau systémique…… .71
4. Etude de la balance NOS/Arginase ……..72

**CONCLUSION**
**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**
**ANNEXES**

# INTRODUCTION

**Introduction :**

Le syndrome métabolique constitue de nos jours un véritable problème de santé publique. C'est un groupe de facteurs de risque défini par la fédération internationale de diabète (FID) comme étant la présence d'une obésité centrale associée à aux moins deux des facteurs suivants que sont un taux de triglycérides élevé, un taux de HDL cholestérol bas, une hypertension artérielle et un taux élevé de glycémie veineuse **(Millogo et al., 2014 ; Kaur. J., 2014).** Le syndrome métabolique est le moteur d'une double épidémie mondiale de diabète type II et de maladies cardiovasculaires. **(Cherifi et al., 2015)**

L'obésité est associée à un état inflammatoire chronique, caractérisé par l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux, et par une production anormale des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α et IL-6) et l'augmentation des taux plasmatiques des différents médiateurs pro-inflammatoires, tels que la CRP, le fibrinogène et le NO. **(McCracken et al., 2018)**

Il est bien connu que le syndrome métabolique (MS) est caractérisé par un dysfonctionnement immunitaire. En effet, l'activation des macrophages par les cytokines ou les agents pathogènes provoque une série de modifications fonctionnelles et structurelles, appelées polarisation, qui conduit à deux populations de macrophages: M1 et M2. **(Guelzim., 2013)**

ces changement peut être contrôle par la balance NOS / arginase, le phénotype M2-macrophages avec ces propriétés anti -inflammatoires est caractérisé par une surexpression de l'arginase alors que le phénotype M1 avec leur activité pro-inflammatoire est caractérisé par une surexpression d'iNOS, qui métabolise l'arginine en monoxyde d'azote (NO) et citrulline, qui hydrolyse l'arginine enornithine et l'urée**. (Rath et al., 2014)**

En réponse à T Helper (TH) 1 activation de cytokine, l'interféron (IFN)-γ ou LPS, les macrophages deviennent M1, alors qu'en réponse à la stimulation des cytokines Th2 (Il-4, Il-10 ou Il-13), ils acquièrent le phénotype M2. Les phénotypes M1/M2 représentent les deux principales activités antagonistes des macrophages**. (Breuillard et al., 2017)**

Dans ce contexte, nous nous somme intéressé aux conséquences des perturbations de balance immuno-métabolique dans la progression du syndrome métabolique.

L'objectif de la présente étude vise dans un premier volet à définir le statut clinico-biologique, inflammatoire, et les différents composants du syndrome métabolique selon l'FID d'une population

avait de critères du SM en fonction du sexe et de l'âge. Puis définie la l'implication, corrélations de monoxyde d'azote dans la physiopathologie de syndrome métabolique.

Pour cela, nous avous entrepris les démarches suivantes :

- Evaluation des paramètres anthroppmétriques et physiques de nos patients
- Bilan énargétique (Glycémie, Triglycérimédie, Cholestérolémie, HDL-C),
- Bilan rénale (Urée, Créatininémie, Acide urique).
- Analyse la production plasmatique des paramètres inflammatoires : CRP, Fibrinogène et NO.
- Etude de la balance NOS/ Arginase .

Nb : la culture cellulaire on avait aussi un problème de disponibilité de réactifs ainsi qu'on n'a pas suffisamment de temps pour la réaliser

# RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

# SYNDROME METABOLIQUE

## 1. Définition

Le syndrome métabolique (SM) est défini comme un amas d'anomalies métaboliques interreliées, caractérisées par l'obésité centrale, l'hyperglycémie, la hypertriglycéridémie, la diminution des lipoprotéines-cholestérol à haute densité (HDL) et la pression artérielle élevée (PA). Les personnes atteintes de SM ont un risque accru de maladie cardiovasculaire, de diabète sucré de type 2 et de mortalité toutes causes confondues. SM exige 3 des 5 facteurs suivants pour faire un diagnostic: tour de taille augmenté (TT), triglycérides élevés (TG), HDL réduite, PA élevée, et glucose à jeun élevé (GJ) **(Hamlaoui et *al*., 2018).**

## 2. Historique de syndrome métabolique

Les premières références au syndrome métabolique remontent au XV$III^{e}$ siècle, et sont rapportées par le médecin et anatomiste italien Morgagni **(Aubertin-Kirch, 2017).** Celui-ci constate chez ses patients l'association de plusieurs anomalies métaboliques telles que l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles respiratoires pendant le sommeil. Le syndrome métabolique avait été pressenti par Eskin Kylin dès 1920, un médecin suédois,qui avait déjà décrit à cette époque l'association de l'hypertension, de l'hyperglycémie et de la goutte comme un syndrome. **(Samson et *al*., 2014 ; Fezeu et *al.*, 2010).**

En 1947, Jean Vague un médecin Français attirait l'attention sur l'adiposité androïde comme étant le type d'obésité le plus souvent associé aux anomalies métaboliques observées dans le DT2 et les MCV, et cours de 1956 il avait mis l'accent sur la relation étroite entre l'obésité, hyperuricémie et l'athérosclérose **(Schlienger et Monnier, 2016).**

En 1980 Albrink et coll. associent l'obésité à l'hypertriglycéridémie et à l'hypertension. En 1988, Reaven propose d'individualiser en syndrome, l'association de troubles du métabolisme des glucides et de l'insuline, de l'hypertension artérielle, de l'hypertriglycéridémie et des niveaux bas de cholestérol-HDL.

Il suggère que ces anomalies coexistent chez un individu de façon non aléatoire, et qu'elles sont impliquées dans l'initiation et la progression des maladies cardiovasculaires (MCV) et du diabète de type 2 (DT2). Cependant le syndrome X ne retenait pas l'obésité abdominale comme critère de

définition et l'excès d'adiposité centrale a été ajouté par la suite comme caractéristique clinique du syndrome métabolique par Norman Kaplan **(Samson et *al*., 2014 ; McCracken et *al*., 2018).**

Le SM a été soumise à de nombreuses définitions depuis sa description originale. Cela rend les comparaisons difficiles entre les études distinctes qui utilisent des critères différents, en particulier lorsque l'on compare les populations avec des définitions variables de l'obésité abdominale. Les critères diagnostiques ont été élaborés séquentiellement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR) et le programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP) panel de traitement des adultes III (ATP III). Ces modifications ont été modifiées par l'Association américaine des endocrinologues cliniques (AACE), le groupe de travail sur l'épidémiologie et la prévention de la Fédération internationale du diabète (FDI) en 2005, et l'American Heart Association (AHA) en collaboration avec National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). **(McCracken et *al*., 2018 ; Oda, 2018)**

En 2009, une définition harmonisée du consensus a été adoptée par les FDI, les NHLBI, AHA, la Fédération mondiale du cœur, la société internationale de l'athérosclérose et l'Association internationale pour l'étude de l'obésité. Les différents critères historiques, ainsi que les plus récents, sont énumérés dans **Tableau A1 (annexe).**

## 3. La prévalence / Epidémiologie de syndrome métabolique

La prévalence du SM dépend de la définition utilisée lors de l'inclusion mais aussi des différences de composition dans les populations étudiées (selon le sexe, l'âge ou encore l'ethnie) **(Cameron et al., 2004 ; Eckel et al., 2005).** Tableau A2 (annexe)**.**

présente les études publiées au sein de plusieurs populations **(Fezeu et *al*., 2010).** La prévalence du SM s'accroît dans le monde. Cette augmentation constante est étroitement liée à la progression de l'obésité, posant ainsi de sérieux problèmes de santé publique puisqu'elle représente un fardeau socio-économique pour les systèmes de santé **(Ford et al., 2010).**

**En Etats-Unis**, on retrouve une prévalence comprise entre 18,99% et 38,5% **(Beltrán-Sánchez et al., 2013 ; Ford et al.,2010)** . Au sein de cette population, certains groupes ethniques présentent un risque plus élevé que d'autres ainsi les **mexicains américains** présentaient un taux de prévalence de 31,9% (**Allard et Moé., 2006).** D'autre études épidémiologique retrouvent des prévalances allant de

10 à 55% Pour la population **européenne (Cameron et al., 2004)**, de 10 à 20% **en France (Andreelli et Ziegler., 2005).**

En ce qui concerne l'**Asie**, on retrouve une prévalence de syndrome métabolique est 19,52% pour l'**Inde** selon les personnes âgées de plus 20 ans **(Sawant et *al*., 2011),** et jusqu'à plus de 50% en Nouvelle Zélande **(Simmons and Thompson, 2004),** de 3 à 11% en **Japon,** et 7 à 29% en **Corée (lee et al., 2008)**, et 13,7% en **Chine (Gu et al., 2005).**

**En Algérie,** la prévalence du syndrome métabolique est de 5,8 % en 2006 **(Thanapoulou et al., 2006),** alors d'en 2008 on estimait à 26,33 % cette enquête réalisée dans 16 wilayas, sur la base d'un échantillon de 4818 personnes âgées entre 35 et 70 ans**,(** hommes 17,37 % **vs** 32,7 % femmes), ont été présentées par le docteur Atek Madjid . **(Atek et al., 2008).** L'ensemble des études réalisé en Algérie sont résumées dans le **tableau A3 (annexes).**

La prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes **(Zhao et al., 2014). La figure 1** représente la prévalence (%) du syndrome métabolique dans différents pays.

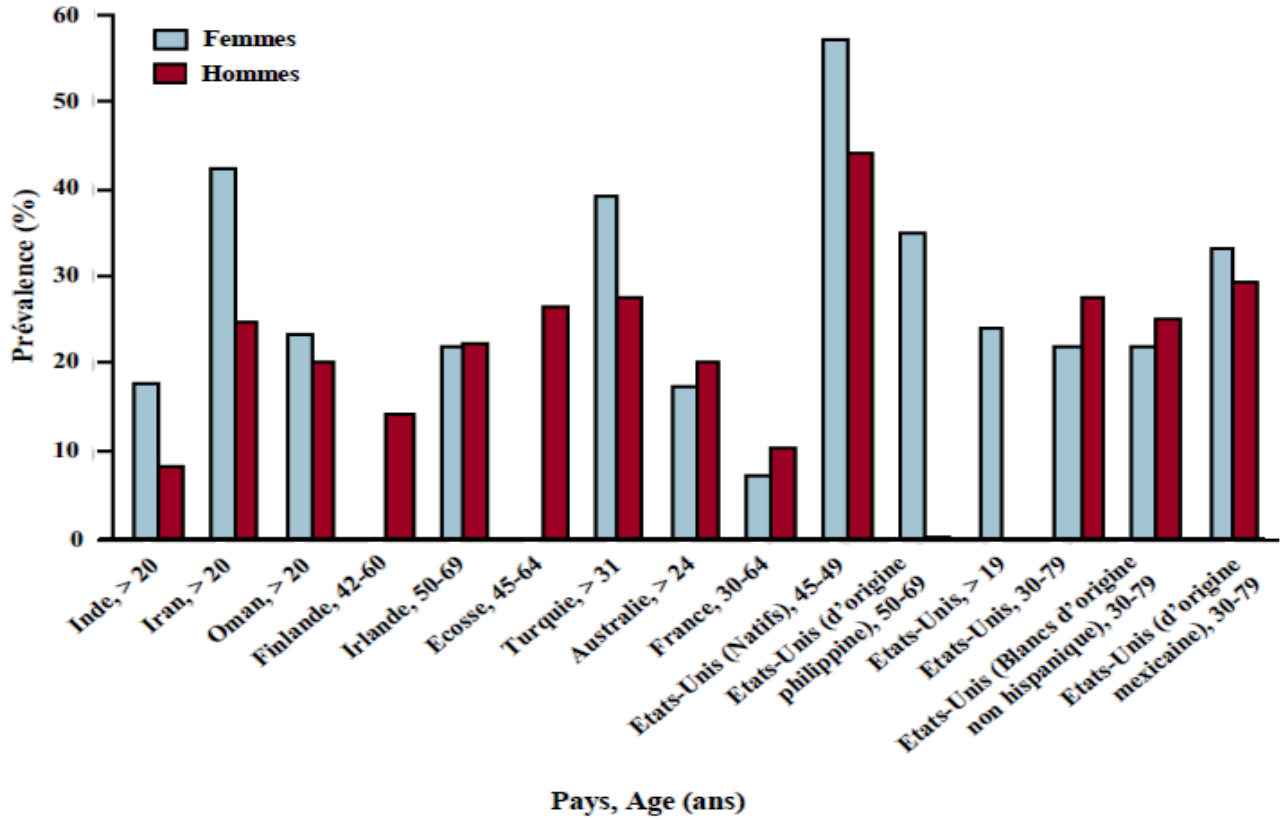



***Figure 1 : Prévalence du syndrome métabolique dans différents pays selon les critères définis par l'ATP III.*** **(Cameron et al., 2004)**

## 4. Etiopathologie

Les causes du syndrome métabolique sont complexes et mettent en jeu divers facteurs génétiques, comportementaux, métaboliques et hormonaux.

### 4.1. Facteurs génétique :

Récemment, un intérêt considérable s'est manifesté pour la contribution génétique potentielle au SM. À présent, il n'existe pas de réplication invariable de gène unique ou de groupes de gènes pour le MS chez différentes populations, probablement à cause de l'interaction complexe entre gène et environnement nécessaire à la manifestation de ce génotype **(Tisha et al., 2009).** En outre, Plusieurs études ont évalué la contribution génétique de la famille PPAR au SM, y compris le PPAR-γ, le PPAR-α et le PPAR-δ (**Mousavinasab et al., 2006 ; Rhee et al., 2006)**. L'*APOA5* était fortement associé à la prévalence du SM, l'allèle C étant significativement lié à un taux de triglycérides élevé et à un taux de HDL faible. **(Dancer M, 2017).** Récemment, plusieurs études ont rapporté une association entre les polymorphismes du gène FTO (fat mass and obesity associated gene) et l'indice de masse corporelle (IMC) ou l'obésité et au DT2 **(Elouej et al., 2016 ; Fawcett et al., 2010)**

### 4.2. Facteurs environnementaux :

Les Facteurs environnementaux (donc liés au style de vie) déterminent l'apparition effective ou non de syndrome et surtout à quel moment de vie.

Un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques entraîne une augmentation de la masse de tissu adipeux viscéral et par la suite une diminution de sensibilité à l'insuline, principal mécanisme à l'origine du syndrome métabolique. En effet dans des situations pathologiques comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophage et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline. **(Gaër C., 2016)**

D'autre part, une grande étude chez les adultes coréens a suggéré qu'il y avait des effets néfastes de la consommation d'alcool sur toutes les composantes du syndrome métabolique, à l'exception du faible cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C), alors qu'une consommation modérée et régulière d'alcool pourrait prévenir l'insulino-résistance, un risque accru de syndrome métabolique est rapporté en cas de consommation excessive d'alcool **(Gepner et al., 2011 ;**

**Fan et al., 2008)**. Boire de l'alcool en excès entraîne une augmentation du taux de triglycérides et de la pression artérielle ; sans oublier les effets délétères que cela produit sur le foie, le cerveau.

Le tabagisme est également connu pour aggraver l'insulino-résistance**, (Chiolero et al., 2008)** et à la leptine, une inflammation systémique de bas grade , une dysfonction endothéliale et plaquettaire, associée à une HTA, des dyslipidémie et une hyperglycémie **(Balhara., 2012 ; Gepner et al., 2011).**

**Le stress chronique**, peut augmenter l'incidence de l'obésité viscérale et du syndrome métabolique via un déséquilibre hormonal **(Chandola et al., 2006),** le cortisol interfère à différents niveaux de la production d'insuline et de l'activation de son récepteur. Il inhibe directement la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Par la suite, dans le tissu adipeux, le cortisol stimule l'activation de la lipoprotéine lipase, qui favorise le stockage des triglycérides, et celle de la lipase hormono-sensible qui augmente la lipolyse et favorise l'hypertrophie des adipocytes. Cela est à l'origine d'une libération accrue d'acides gras libres dans la circulation portale, favorisant la résistance à insuline **(Idelman et al 2015, Boullu-Ciocca et al., 2005).**

## 5. Physiopathologie du SM

Le SM est un état d'inflammation chronique de faible grade en raison de l'interaction complexe entre les facteurs génétique et environnementaux **(Kaur J et *al*., 2014)**. Malgré les différentes définitions et critères du SM, globalement, nous pouvons distinguer les composants suivants : l'obésité, la résistance à l'insuline (IR), la dyslipidémie, l'hypertension artérielle.

### 5.1. L'obésité :

L'obésité est reconnue comme maladie chronique depuis 1997 par l'OMS. Cette organisation définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. **(Luche., 2011).** 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 prédispose à un certain nombre de pathologies, dont les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 le syndrome métabolique **((Castanon et al., 2015 ; Elisha, B. 2018 ; Bray., 2011),** la

stéatose hépatique non alcoolique **(Masouka., 2013),** certains types de cancers (**Hursting et Dunlap., 2012 ; Vucenik et Stains., 2012**), l'apnée obstructive du sommeil (**Gharibeh et Mehra., 2010)** l'arthrose (**Berenbaum., 2013**) et l'asthme (**Farah et Salome., 2012**), et augmente le risque de décès prématuré (**Haslam et James., 2005**), entraînant des coûts de santé élevés dans le monde entier **(Withrow et Alter., 2011 ; Abdelhay Benyaich,2018).** L'obésité viscérale est maintenant reconnue comme un marqueur important de détériorations diabétogènes et athérogènes telles que la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'intolérance au glucose entre autres **(Castanon et al., 2015 ; Elisha, B. 2018 ).**

### 5.1.1. Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est un organe endocrinien avec un sécrétome important et biologiquement actif (**Deng et Scherer., 2010)** et que le tissu adipeux des individus obèses est caractérisé par une augmentation de l'expression et/ou de la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, ainsi que de l'adipokine pour favoriser l'inflammation, l'athérogénèse et la résistance à l'insuline, tandis que la biosynthèse des adipokines anti-inflammatoires, anti-athérogènes et insulino-sensibilisantes comme l'adiponectine diminue.(**Galic et al., 2010) Fig.2.**

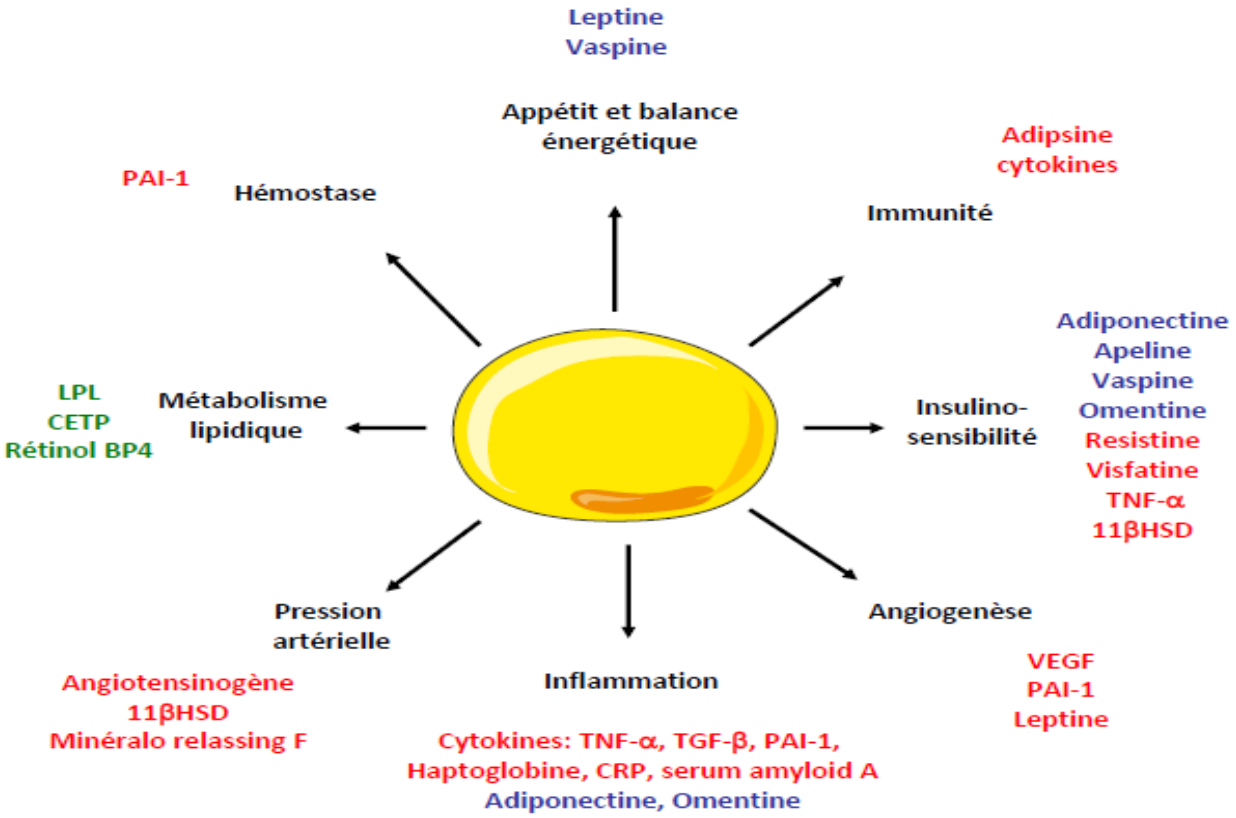



***Figure2 :*** **Les adipokines associées aux fonctions métaboliques du tissu adipeux (Trayhum., 2004)**

Il existe deux types de TA chez la plupart des mammifères : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Le plus abondant chez l'homme est le tissu adipeux blanc**. Le TA blanc** est le lieu de stockage de l'énergie par excellence mais il est depuis quelques années aussi considéré comme un organe endocrine à part entière pouvant participer à la régulation de différents processus physiologiques et pathologiques **(Démarchez M., 2018 ; Ouchi et *al.*, 2011).**

**Le tissu adipeux brun** (TA brun) est peu présent chez l'homme adulte alors qu'il est essentiel chez le rongeur. Le principal rôle de ce tissu est de maintenir une température constante chez le petit animal grâce au phénomène de thermogénèse **(Cypess et Kahn et *al.*, 2010),**. Jusqu'à récemment, il était admis que le TA brun humain était présent et actif uniquement chez le nouveau-né. **(Démarchez M., 2018 ; Ouchi et al., 2011) Figure 3**

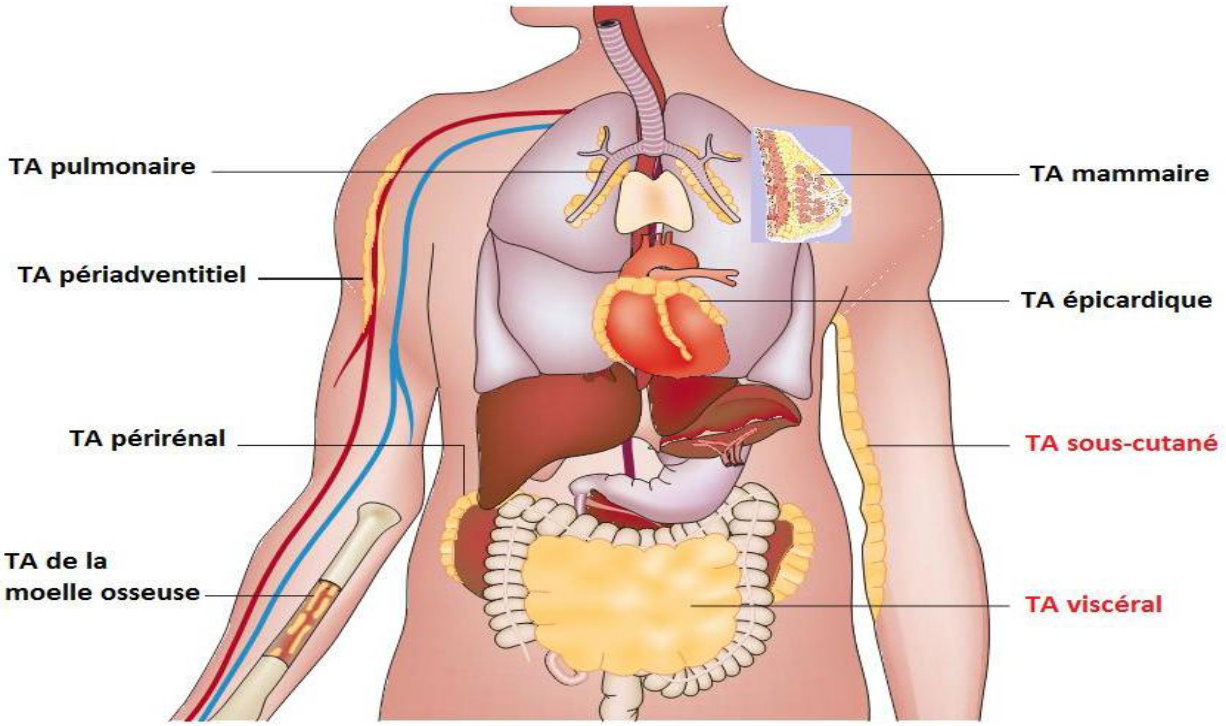



**Figure 3: Dépôts de tissu adipeux blanc chez l'humain (Ouchi et al., 2011)**

Le TA est composé principalement de cellules « graisseuses », appelées adipocytes, qui constituent la majeure partie des réserves énergétiques corporelles. Pour cela, ils stockent les lipides sous forme de triglycérides (TG) dans une grosse et unique vacuole appelée goutte lipidique, ils sont dits uniloculaires. **(Caër., 2016 ; Virture et al,2010).**

L'obésité est associée à un dérèglement de la réponse inflammatoire se caractérisant par le développement d'une inflammation chronique dite «à bas bruit», qui est délétère à la signalisation

insulinique et participerait ainsi à l'initiation des anomalies métaboliques liées au SM **(Pereira et Alvarez-Leite, 2014).**

Lors de l'obésité, le TA subit une expansion importante résultant principalement de l'hypertrophie adipocytaire, Celle-ci induit une augmentation de la sécrétion de diverses chimiokines et cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, la CCL2, l'IL- 6 et l'IL-8 et MCP-1, cela peut aussi avoir des effets délétères tels que l'hypoxie tissulaire et l'altération du profil sécrétoire des adipocytes, ce qui conduit à une limitation de l'angiogenèse, une inflammation chronique locale, et ainsi à un dysfonctionnement métabolique du TA obèse. **(Caër., 2016 ; Fourrier et al., 2015)**

Au sein du tissu adipeux d'individus et de souris minces, on retrouve des macrophages résidents dispersés dans l'ensemble du tissu et de polarisation principalement M2 produisant des cytokines majoritairement anti-inflammatoires, la principale étant l'IL-10. Ces macrophages pourraient jouer un rôle important dans le remodelage du tissu adipeux et son expansion **(Lee et al., 2013b)**, L'obésité augmente le nombre de ces macrophages de type M1 qui secrètent des cytokines inflammatoires comme le TNFα, l'IL- 1β, IL-6 **(McCracken et *al.*, 2018 ; McNelis and Olefsky, 2014),** impliquées dans les altérations de la signalisation insulinique et l'insulino-résistance.

Lors de l'obésité, la capacité de stockage maximale des adipocytes peut être dépassée entraînant une redistribution des acides gras dans d'autres tissus tels que le foie ou les muscles. Ces acides gras et/ou leurs métabolites vont contribuer dans ces tissus aux altérations de la signalisation et de l'action de l'insuline.

### 5.2. Diabète type 2

Le diabète sucré est un groupe d'affections métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux **(Cheng et al., 2013 ; Olokoba et *al.*, 2012)**. Il est associé aux complications tardives touchant les yeux, les reins, les pieds, les nerfs, le cerveau, le cœur et les vaisseaux sanguins **(American Diabetes Association., 2014).**

#### 5.2.1. Résistance à l'insuline :

L'insulino-résistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie), compensée par une hypersécrétion d'insuline et se traduisant par une hyperinsulinémie. Elle conduit à terme au diabète de

type 2. On parle parfois d'état « pré-diabétique », car l'insulino-résistance est longtemps silencieuse : son retard au diagnostic est estimé entre 5 et 7 ans **(Hanri M., 2012).**

En présence d'insuline, la lipolyse est inhibée, et le glucose remplace les acides gras comme substrat énergétique dans le muscle squelettique et le cœur. En revanche, chez des personnes insulino-résistantes, obèses ou diabétiques, la lipolyse est augmentée suite à un défaut d'action de l'insuline sur le tissu adipeux **(De Fronzo, 2004).** Plusieurs études ont permis de montrer que les principaux défauts du signal insulinique sont liés aux protéines IRS-1 et PI3K. Une forte diminution de la phosphorylation d'IRS-1 sur ses résidus tyrosine est observée chez les individus diabétiques de type 2. L'association de la sous-unité p85 de la PI3K avec la protéine IRS-1 et l'activation de la PI3K sont également altérées chez les sujets obèses et chez les individus diabétiques **(Castro et al., 2014)**

Le tissu adipeux va donc sécréter une grande quantité d'acides gras, qui seront transportés aux tissus, tels que le muscle squelettique et le foie. Dans ces organes, un défaut d'oxydation des acides gras va conduire à un stockage ectopique des triglycérides, ce qui aura des effets délétères sur le métabolisme cellulaire **(Muoio et Newgard, 2008).**

Au cours de l'obésité, différents acteurs tels que les acides gras, certains métabolites (céramides, diacyglycérol), le stress du RE, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires contribuent à altérer la signalisation de l'insuline. Différentes voies de signalisation impliquant entre autres plusieurs kinases (PKC, MAPK, JNK), la voie NF-κB (facteur nucléaire κB), et l'inflammasome relaient les effets délétères de ces facteurs (**McArdle et al., 2013).**

L'insulino-résistance se manifeste par un problème dans la transmission du signal de l'insuline, au niveau de la transduction du pool de GLUT4, ou dans la transmission du signal après la liaison de l'insuline avec son récepteur. En effet, l'expression de la protéine du récepteur à l'insuline n'est pas affectée chez les patients atteints d'un diabète de type 2, ni la liaison de l'insuline à son récepteur.

Par ailleurs, l'élévation des concentrations en acides gras libres, libérés par le tissu adipeux en cas d'insulino-résistance, conduit à l'accumulation de diacylglycérol (DAG) et d'acyl-CoA dans les muscles. Ceci conduit à l'activation de la protéine kinase C, qui stimule la phosphorylation de l'IRS-1 sur des résidus sérine et/ou thréonine, ce qui diminue la liaison de l'IRS-1 avec les tyrosines phosphorylées des sous-unités β des récepteurs et inhibe ainsi le signal insulinique **(Castro et al., 2014)**.

La plupart des facteurs pro-inflammatoires augmentés dans le TA obèse tels que le TNF-α**,** l'IL-6**),** l'IFN-γ et l'IL-1β, peuvent induire une résistance à l'insuline dans les adipocytes. Ces molécules sont connues pour interférer avec la signalisation de l'insuline en activant les protéines sérine/thréonine kinases. Cela comprend notamment les kinases JNK1 et IKKβ qui inhibent la phosphorylation de la tyrosine d'IRS-1 induite par l'insuline en augmentant la phosphorylation de la sérine. **(McArdle et al., 2013).**

Finalement, plusieurs voies d'activation de l'inflammation et de la résistance à l'insuline peuvent être activées au cours de l'obésité, que ce soit dans les adipocytes ou les autres cellules du TA (**Figure 4).**

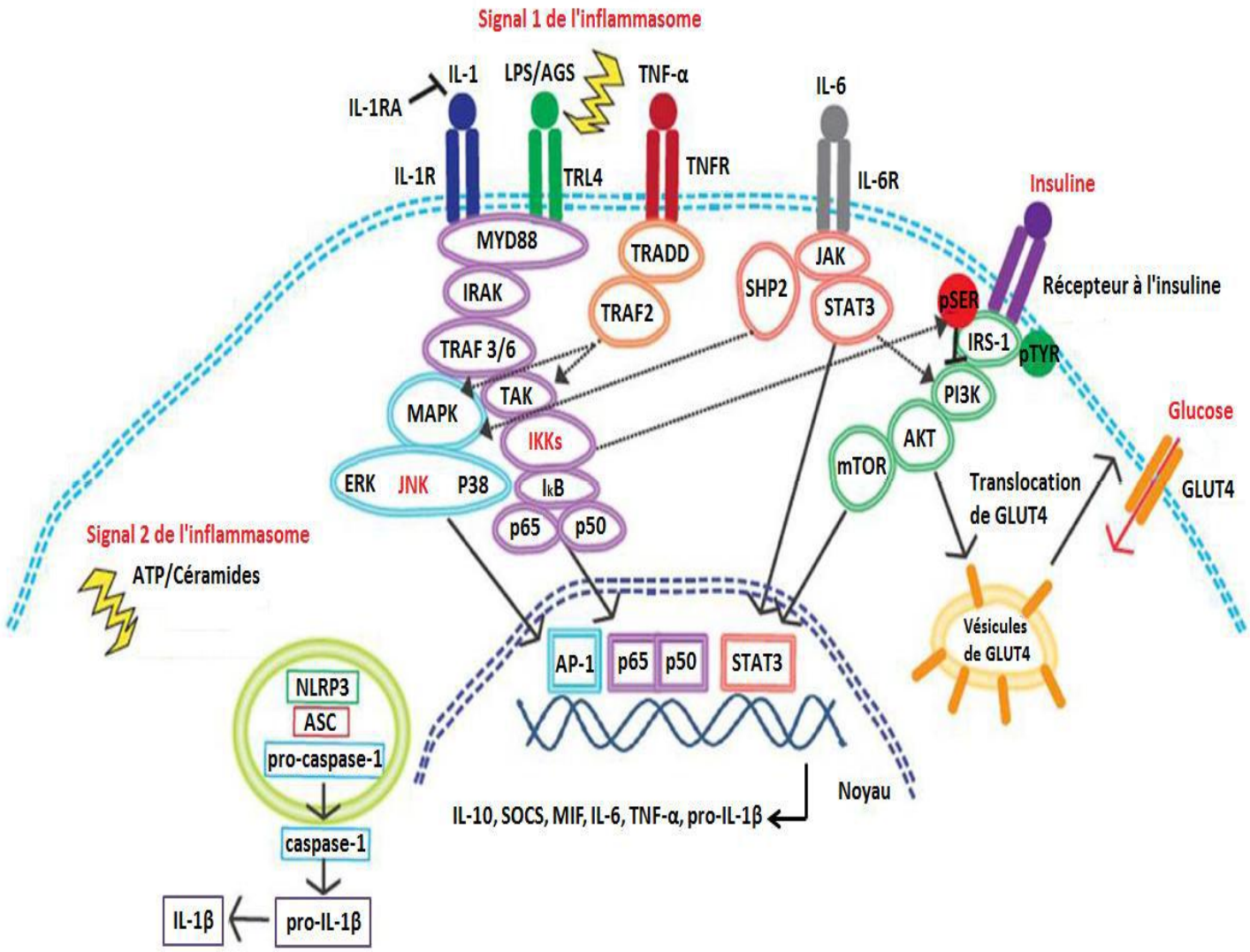



**Figure 4 : Voies d'activation de l'inflammation et de la résistance à l'insuline ( McArdle et al., 2013).**

## 5.3. Dyslipidémie :

La dyslipidémie est l'un des nombreux facteurs avec l'hypertension, le diabète, le tabagisme et l'obésité qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires (MCV) **(Descamps et *al.*, 2012 ; Nuotio et al., 2017)** C'est une augmentation permanente de la concentration plasmatique d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines **Figure 5.** Ils peuvent se manifester par une ou plusieurs perturbations : élévation de cholestérol total, lipoprotéine de basse densité (LDL) et de triglycérides ou une diminution de lipoprotéine de haute densité (HDL) **(Häberle *et al*, 2013; krishnaswan , 2010).**

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) larges, 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)**

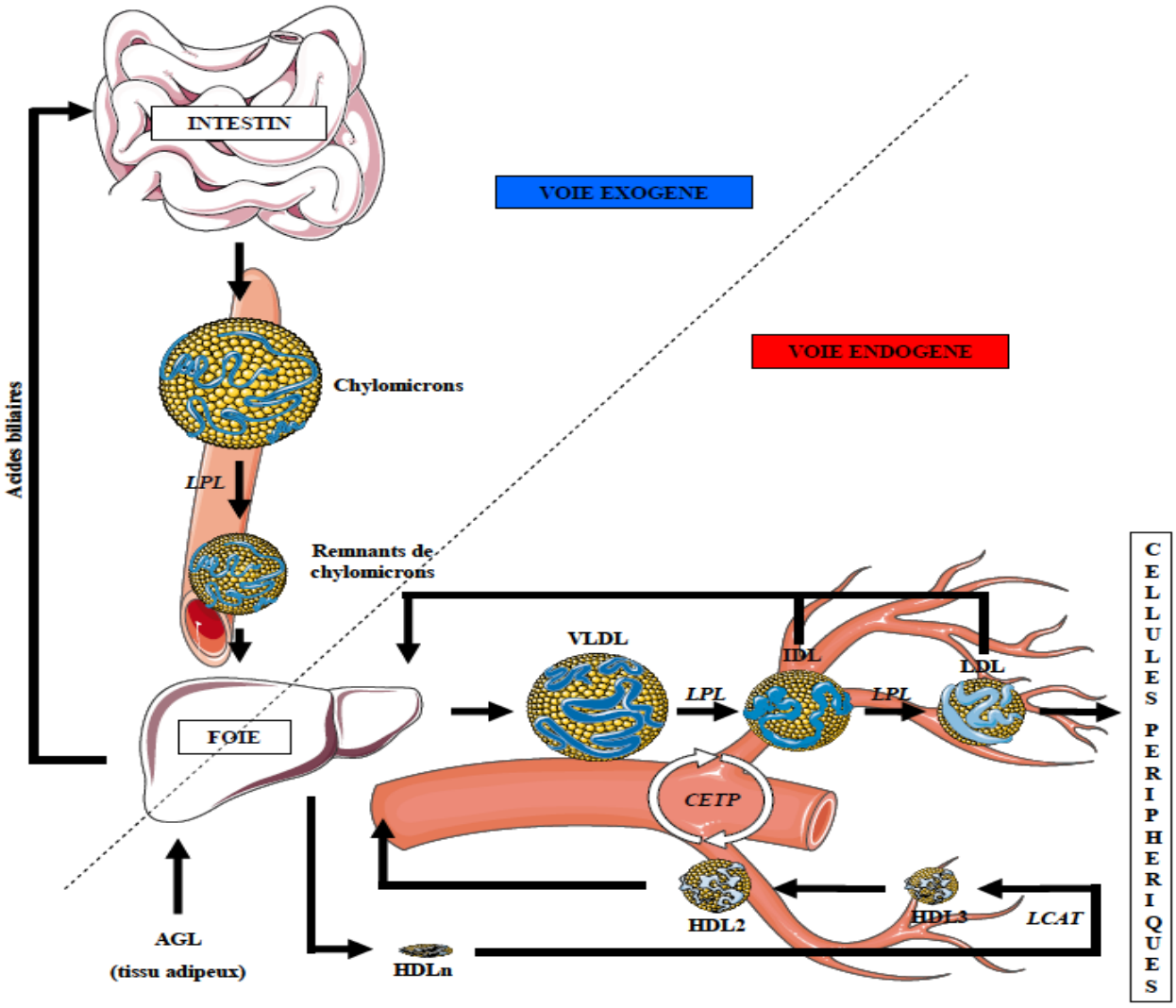



**Figure 5 : Métabolisme des lipoprotéines (Colas R, 2011)**

## 5.4. 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. 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 ;)**

En plus le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est également montré activé par l'obésité. Particulièrement, la rénine, l'angiotensinogène, l'angiotensine II et le récepteur de type 1 de l'angiotensine II ont été trouvés en abondance dans le tissu adipeux. Le SRAA serait donc activé de manière continue entrainant une augmentation chronique des niveaux de PA **(Colas R,. 2010 ; Akroun et Zaouzaou., 2017 ).**

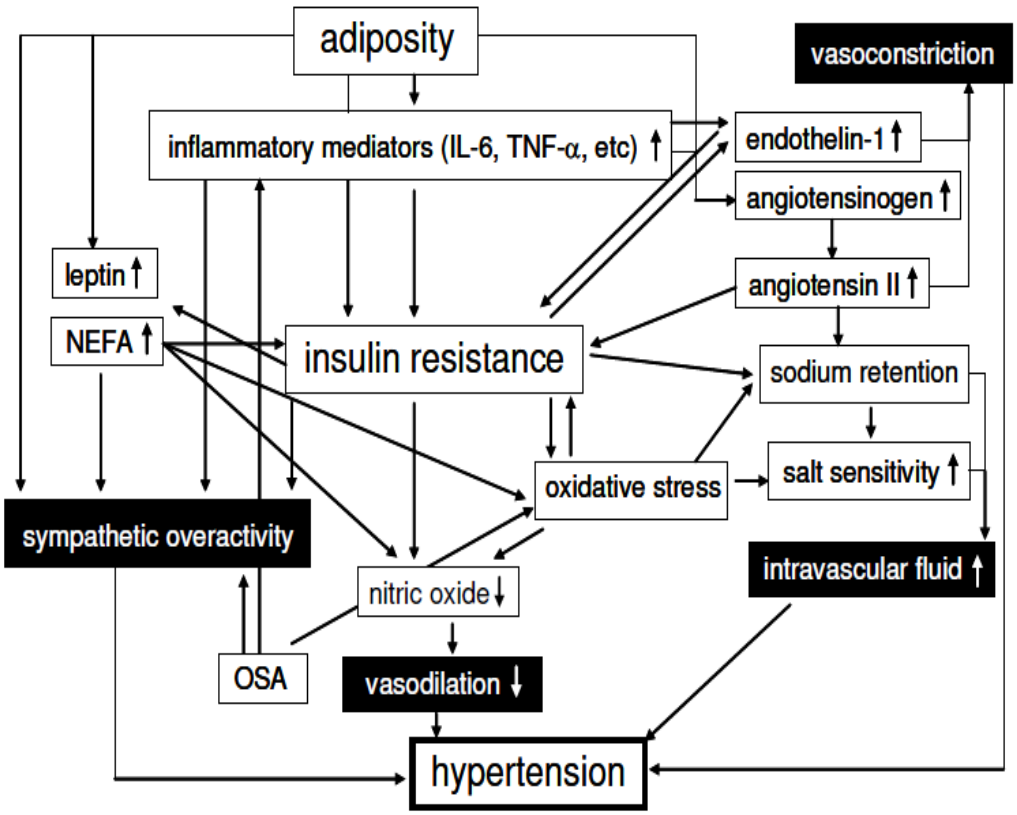



**Figure 6 : Mécanisme proposés pour le développement de l'hypertension artérielle au cours du syndrome métabolique (Yanai et al., 2008).**

# NOS / ARGINASE

# I. Le monoxyde d'azote et monoxyde d'azote synthase

## I.1. La synthèse de NO :

Chez les mammifères, le NO est synthétisé au sein de différents tissus, incluant entre autres l'endothélium vasculaire, les macrophages et les plaquettes **(Michel et Feron., 1997),** par une famille d'enzymes appelées NO synthases (NOS) **(Alderton et al., 2001).** Les NOS catalysent l'oxydation à 5 électrons de l'atome d'azote terminal du groupement guanidium de la L-arginine, formant ainsi un produit intermédiaire instable, la N G-hydroxy-L-arginine (NOHA), qui se scinde rapidement en NO et L-citrulline **(Figure 7).** La synthèse du NO nécessite comme co-substrats du β- nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADPH) et de l'O2, et comme cofacteurs, la tétrahydrobioptérine (BH4), la flavine adénine dinucléotide (FAD) et la flavine mononucléotide (FMN) **(Fig.16) (Hill et al., 2010).**

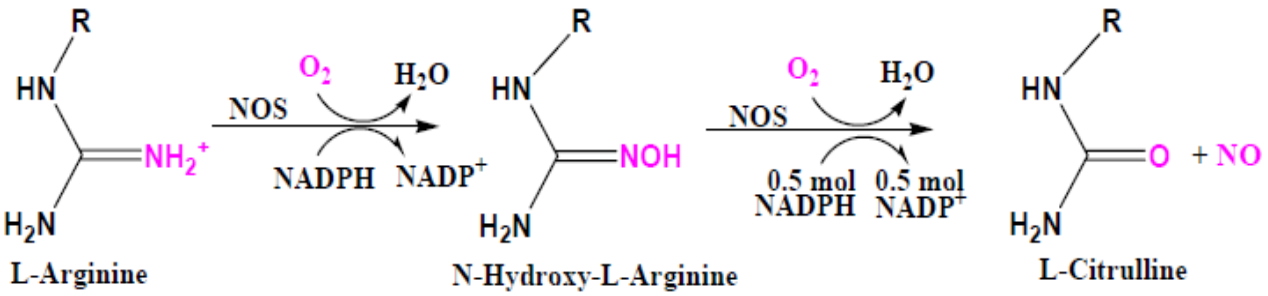



**Figure 7 : Mécanisme de biosynthèse du NO (Dahboul, 2013).**

## I.2. Rôles physiologiques du NO

**Au niveau cardiovasculaire**, dans le cœur sain, l'effet du NO sur la contractilité cardiaque dépend de sa concentration. Ainsi, à l'état basal, des faibles concentrations de NO ont un effet inotrope positif alors qu'à des quantités plus élevées il semble être inotrope négatif. D'un autre côté, le NO peut inhiber la créatine kinase et réduire l'activité de la chaîne respiratoire et influencer ainsi le métabolisme myocytaire **(Massion et al., 2003).** Il a été montré que le NO empêche l'hyperplasie néo-intimale en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires **(Marks et al., 1995 ).** Par ailleurs, le NO peut inhiber l'agrégation et l'adhésion plaquettaire ainsi que le chimiotactisme des monocytes et l'adhésion des leucocytes aux parois vasculaires **(Radomski et al.,1992 ; Kubes et al., 1991).**

**Au système nerveux central**, le NO joue divers rôles en tant que neuromédiateur dont notamment la régulation de la sécrétion hormonale et de plusieurs fonctions cognitives, le maintien de la plasticité synaptique ainsi que le contrôle de l'appétit, de la température corporelle et du cycle éveil-sommeil. **Au niveau périphérique**, le NO contrôle la relaxation des fibres musculaires lisses non

adrénergiques-non cholinergiques et permet à l'estomac de s'adapter à des volumes plus grands de nourriture, de réguler le péristaltisme intestinal et le tonus musculaire des sphincters intestinaux.

Le NO joue un rôle très important dans le contrôle des mécanismes de mort, ainsi que dans l'activation des voies de survie, des cellules du cerveau. Il a été montré que des concentrations physiologiques de NO (100 pM – 5 nM) avaient un effet neuro-protecteur alors que des concentrations élevées étaient au contraire neurotoxiques **(Calabrese et al., 2007 ; Hall et Garthwaite., 2009).**

**Au niveau rénal**, le NO participe dans le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire ainsi que dans la libération de rénine et interviendrait de cette façon dans le contrôle à long terme du métabolisme du sodium et de la pression artérielle **(Wilcox et al., 1992 ; Hu et Manning., 1995)**. D'un autre côté, ce radical aux propriétés vasodilatatrices est important dans la régulation de la microcirculation rénale médullaire en permettant, entre autres, d'assurer un débit sanguin adéquat capable de compenser en cas d'ischémie relative tant dans des conditions physiologiques que pathologiques **(Zatz et de Nucci., 1991).**

**Les effets du NO dans le système immunitaire** sont divers. Le NO peut avoir des effets antiviraux, antimicrobiens, immunostimulants, immunosuppresseurs, cytotoxiques et cytoprotecteurs. La production de NO semble nécessaire au fonctionnement adéquat des lymphocytes NK et influence considérablement la production de cytokines impliquées dans l'immunité innée **(Bogdan et al., 2000 ; Bogdan C, 2001 ; Baker P et al., 2009**) ( **Mouhadjer khayra, 2016) ).**

Plusieurs études montrent que le NO peut inhiber le roulement, l'adhésion et la transmigration des leucocytes monocytaires et granulocytaires ainsi que la fonction ou l'expression de certaines intégrines neutrophiliques **(Grisham et al., 1998 ; Banick et al., 1997)**. D'un autre côté, il a été montré que le NO pouvait avoir des effets anti-cancéreux notamment en empêchant la progression de métastases et en favorisant la régression de plusieurs tumeurs. Cependant, d'autres études montrent que le NO stimule la croissance, la néo-vascularisation et l'infiltration tumorales en induisant des mutations du gène surpresseur de tumeurs p53 et l'augmentation de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) **(Bogdan., 2000).**

**Le NO joue un rôle important dans la régulation de la respiration** mitochondriale en inhibant la cytochrome c oxydase. Le contrôle de la respiration par le NO dépend de l'activité mitochondriale ainsi que des niveaux d'O2 **(Shiva et al., 2005 ; Cooper et Giulivi ., 2007).** Le NO peut également contrôler la liaison de l'O2 à l'hémoglobine et augmenter le flux sanguin à des endroits où la concentration d'O2 est faible **(Wolzt et al., 1999 ; Patel et al., 1999).** Ainsi, le NO joue un rôle

important dans la régulation des gradients d'O2 dans les cellules et les tissus en contrôlant l'action de l'hémoglobine et en inhibant la consommation mitochondriale d'O2 **(Thomas et al., 2001).** Il a également été montré qu'une exposition chronique au NO pouvait augmenter la biogenèse mitochondriale **(Nisoli et al., 2003).**

### I .3. Les NO synthases

Les synthases du monoxyde d'azote (NOS) catalysent la synthèse du NO à partir de la L-arginine. Il existe trois isoformes distinctes situées sur des chromosomes différents **(Michel T et al., 2010 ; Napoli et al.,2006 ; Alderton et al., 2001).** La NOS inductible (iNOS), la NOS endothéliale (eNOS) et la NOS neuronale (nNOS). Ces enzymes diffèrent les unes des autres par leur régulation, leur localisation et leurs propriétés catalytiques. Il existe 51-57% d'homologie entre les isoformes humaines.

Parmi ces enzymes, il y en a deux qui sont exprimées de façon constitutive, eNOS et nNOS, et qui synthétisent du NO en réponse à l'augmentation de Ca2+ intracellulaire **(Nathan et Xie., 1994 ; Welch et Loscalzo., 1994).** Les NOS constitutives ont été nommées ainsi selon le type cellulaire dans lequel elles ont été identifiées, c'est-à-dire, les cellules endothéliales bovines et les neurones de rat. La NOS inductible est synthétisée en réponse à des stimuli inflammatoires et joue un rôle très important dans le système immunitaire **(Nathan,. 1997 ; Welch et Loscalzo., 1994).**

#### I.3.1. Structure et fonctionnement des NOS

Les NOS comportent un domaine oxygénase à l'extrémité N-terminale et un domaine réductase à l'extrémité C- terminale. Ces enzymes comportent également une séquence d'environ 30 acides aminés, permettant la reconnaissance du site de liaison du complexe Ca2+/Calmoduline (CaM), située entre les domaines réductase et oxydase.

La terminaison aminée contient les sites de fixation pour le BH4 et l'hème alors que le FMN, le FAD et le NADPH se fixent à la terminaison carboxyle. Les flavines réductases prennent les électrons libérés par le NADPH et les transfèrent au groupement hème, qui permet à son tour la liaison et l'activation de l'O2 et par conséquent la synthèse de NO **(Forstermann et al., 2006** ; **Alderton et al., 2001 ; Stuehr., 1999**).

Dans le cas des NOS constitutives, c'est la liaison à la CaM qui déclenche le transfert d'électrons, ce qui rend l'activité de ces dernières dépendante de la concentration de Ca2+ **(Cho et al.,**

**1995).** Il semble d'ailleurs que la CaM soit nécessaire au repliement du polypeptide iNOS **(Fossetta et al., 1996).**

Si une faible synthèse de NO signale un dysfonctionnement associé à un risque pathologique à long terme, une forte synthèse, comme en situation de stress, s'accompagne d'un stress oxydant délétère pour les tissus, en particulier par la nitration de protéines. Afin de comprendre de quelle manière la synthèse et la biodisponibilité du NO sont régulées au niveau de l'endothélium. **(Deveaux, 2016)**

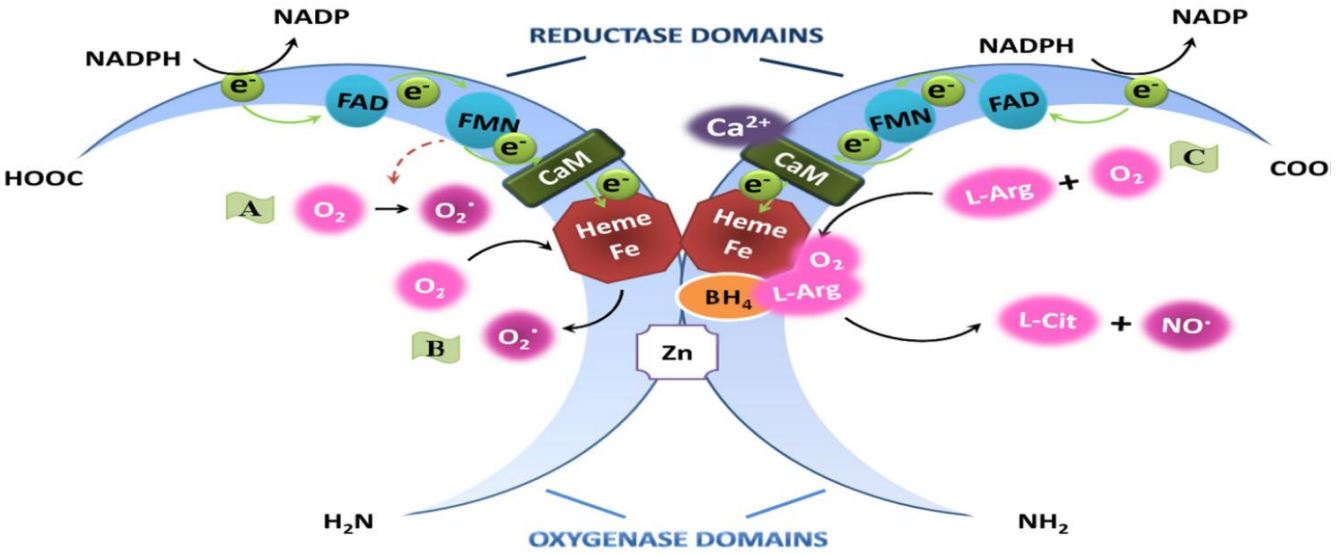


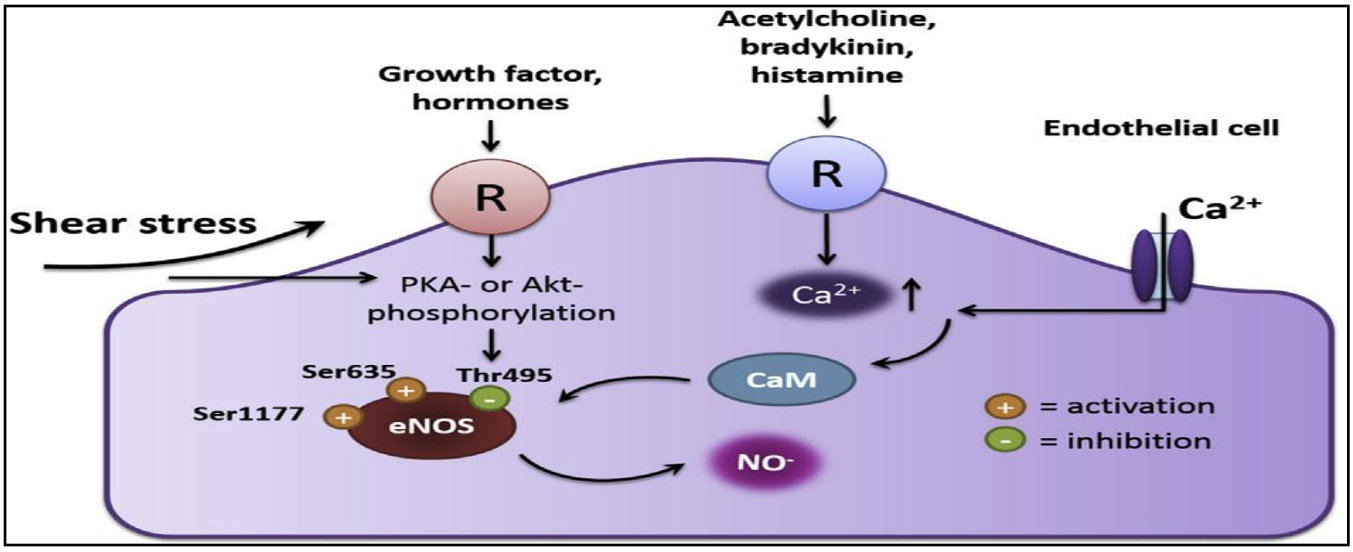

**Figure 8: Homodimères de l'oxyde nitrique synthase (NOS). (Zhao Y et al., 2015).**

### I.3.2. Les isoforme de NOS

#### I.3.2.1. NO synthase endothélial (eNOS ) :

La synthase du monoxyde d'azote endothéliale (eNOS), Cette enzyme est exprimée principalement dans les cellules endothéliales mais elle a été retrouvée également dans les cardiomyocytes, les syncitiotrophoblastes du placenta humain, les cellules épithéliales des tubules rénaux et certains neurones **(Després et al ., 2008).**

Dans les cellules, elle est associée avec la membrane plasmique et la membrane de l'appareil de Golgi. L'incorporation d'acides myristique et palmitique au niveau de l'extrémité N-terminale favorise l'ancrage et l'interaction de l'enzyme avec les phospholipides membranaires. L'activation de la CaM par le Ca2+ est indispensable afin que l'enzyme soit fonctionnelle. Ainsi, eNOS synthétise du NO de façon pulsatile lorsque le Ca2+ intracellulaire augmente et induit la fixation de la CaM à l'enzyme **(Chen et al., 2013 ; Zhao Y et al ., 2015).**




**Fegure 09 : l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) peut être activé en calcium-manières dépendantes ou indépendantes (Zhao Y et al., 2015).**

Le NO produit par eNOS joue un rôle très important dans la régulation de la pression artérielle. L'effet vasodilatateur du NO confère à celui-ci la capacité de contrebalancer la vasoconstriction contrôlée par le système rénine-angiotensine-aldostérone (**Forstermann et *al.*, 1994 ; Rees et *al.*, 1989**). Il a été montré que le NO endothélial peut inhiber l'agrégation plaquettaire, l'expression de certaines chimiokines, dont notamment MCP-1, et l'adhésion leucocytaire aux parois vasculaires en interférant avec l'expression ou l'activité de l'intégrine CD11/CD18 **(Kubes et al., 1991 ; Stamler et al., 1989 ; Zeiher et al., 1995).** D'un autre côté le NO produit par eNOS inhibe l'apoptose des cellules endothéliales induite par les espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) et l'angiotensine II **(Dimmeler et Zeiher., 1999).**

### I.3.2.2. NO synthase neuronale (nNOS) :

Cette enzyme est exprimée dans les neurones matures et immatures ainsi que dans les cardiomyocytes, le muscle lisse gastro-intestinal, le muscle squelettique, les cellules musculaires lisses vasculaires et les hépatocytes entre autres **(Villanueva et Giulivi., 2010).**

L'activité de nNOS est contrôlée par la CaM et la concentration intracellulaire de Ca2+. Au cerveau, nNOS se retrouve en particules ou sous forme soluble et il semblerait que ses fonctions physiologiques dépendent de sa localisation subcellulaire **(Zhou et Zhu., 2009).** La protéine kinase CaMKII (calmodulin-dependent protein kinase II) phosphoryle nNOS sur le résidu sérine 847 (Ser847) et inhibe la fixation du Ca2+ à la CaM, alors que la déphosphorylation de ce site par la phosphatase 1 (PP1) entraîne l'augmentation de l'activité de l'enzyme **(Rameau et al., 2004).** Il existe également un

site de phosphorylation de nNOS sur le résidu sérine 1412 (Ser1412) analogue à celui d'Akt présent dans eNOS **(Adak et al., 2001).**

Il existe également des études qui montrent l'implication du NO produit par nNOS dans la régulation centrale de la pression artérielle **(Togashi et al., 1992).** Dès lors, il a été observé que l'inhibition de l'activité de cette enzyme dans le bulbe rachidien et l'hypothalamus favorisait le développement de l'hypertension artérielle **(Toda et al., 2006 ; Steinert et al., 2010).**

#### I.3.2.3. NO synthase inductible ( iNOS)

La synthase inductible du monoxyde d'azote (iNOS), l'activité enzymatique de iNOS ne dépend pas des concentrations intracellulaires de Ca2+. Cette protéine peut être induite dans plusieurs types cellulaires par différents stimuli inflammatoires et son activation déclenche une production soutenue de NO qui se maintient jusqu'à ce que l'enzyme soit dégradée **(Litvinova et al., 2015).**

L'expression de iNOS est régulée par la présence de cytokines ou d'autres stimuli inflammatoires tels que le LPS **(Litvinova et al., 2015; Rodriguez-Pascual et al., 2000 ; Carpenter et al., 2001).** Il a également été montré que iNOS pouvait être induit par des facteurs qui se retrouvent augmentés dans l'obésité tels que les céramides, l'hyperglycémie, les AGL et la CRP, entre autres **(Won et al., 2004 ; Ikeda et al., 2002 ; Litvinova et al., 2015).**

Le NO produit par iNOS peut avoir des effets protecteurs étant donné les propriétés anti-microbiennes, antivirales, antiparasitaires et antitumorales du NO. Il a été montré que l'induction de iNOS était associée au développement de plusieurs pathologies dont notamment l'asthme, l'arthrite, des maladies métaboliques ainsi que le cancer **(Litvinova et al., 2015 ; Parent et al., 2013)**

## I. L'arginine :

L-arginine est la première source découverte et la mieux caractérisée de No comme substrat pour NO. (**Huby et al., 2015).** L'arginine, acide aminé conditionnellement essentiel chez l'Homme, est l'un des acides aminés les plus polyvalents, et sert de précurseur pour la synthèse des protéines, du NO, de l'urée, des polyamines, de la proline, du glutamate, de la créatine et de l'agmatine. **(Morris, Jr., 2016 ; Meera et *al.*, 2014).** Le transport cellulaire de l'arginine est assuré par les transporteurs cationiques des acides aminés « Cationic Amino-acid Transportors » (CAT) **(Lamas B., 2015 ; Fotiadis et *al.*, 2013).**

### II.2. Catabolisme de l'arginine

L'arginine peut être catabolisée par des voies multiples, dont plusieurs sont co-exprimées dans la même cellule **(Meera et *al*., 2014).** Quatre enzymes utilisent l'arginine comme substrat : les arginases, l'arginine/glycine aminotransférase (AGAT), l'arginine décarboxylase (ADC) et les NO synthases (NOS endothéliale, neuronale et inductible) **(Morris Jr., 2016).** Ces différentes voies métaboliques sont illustrées dans la **figure 10.** L'arginine peut également être recyclée à partir de la citrulline *via* l'argininosuccinate synthase (ASS) et l'arginosuccinate lyase (ASL). L'ARG joue un rôle important dans sa conversion en L-ornithine et l'urée, qui est médiée par des enzymes arginase pour le but de l'élimination des composés azotés par le cycle de l'urée **(Alvares et al., 2011).**

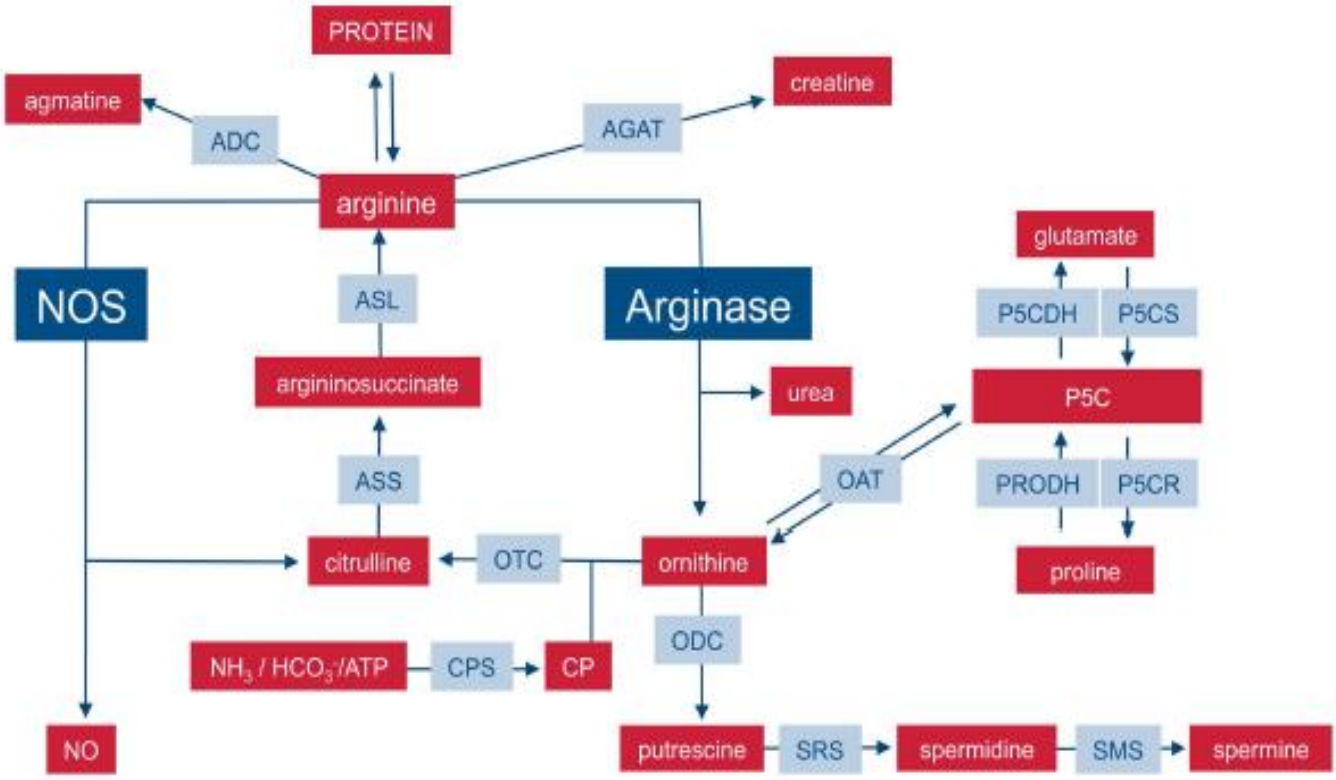



**Figure 10 : Métabolisme de l'arginine.**

***ODC** : ornithine décardoxylase ; **OAT** : ornithine aminotransférase ; **AGAT** : arginine glycine aminotransférase ; **ADC** : arginine décarboxylase ; **ASL**, argininosuccinate lyase, **ASS,** argininosuccinate synthase. **CPS,** CP synthase; **NOS**, nitric oxide synthase; **OAT,** ornithine aminotransferase; **ODC,** ornithine decarboxylase; **OTC**, ornithine.* **(Meera et *al*., 2014).**

Certaines enzymes possèdent plusieurs isoformes **(NOS et arginases),** différents profils d'expression qui sont tissu-spécifiques, différentes localisations subcellulaires et différents types de

régulation. On distingue ainsi cinq voies de catabolisme de l'arginine (**Deveaux., 2016) .** A l'intérieur de la cellule, l'arginine peut être métabolisée par deux voies (**Figure 11**). La première voie de dégradation est l'hydrolyse en urée et Ornithine sous l'action de l'arginase. L'ARG joue un rôle important dans sa conversion en L-ornithine et l'urée, qui est médiée par des enzymes arginase pour le but de l'élimination des composés azotés par le cycle de l'urée **(Alvares et al., 2011).** La seconde voie métabolique engendre la production d'oxyde nitrique (NO) et de citrulline grâce aux NO synthases (NOS) (**Pernow et Jung., 2013).**

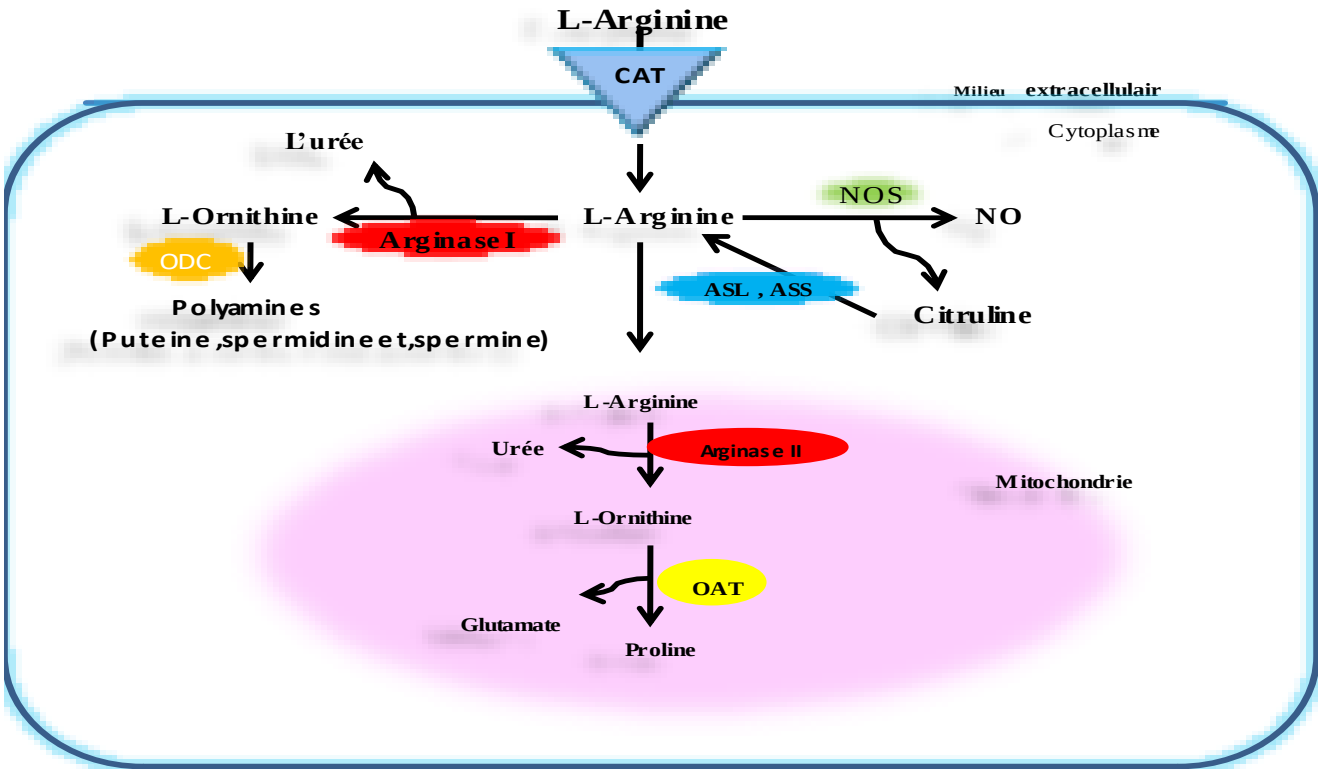



**Figure 11: Métabolisme cellulaire de l'arginine (originale)**

***CAT** : cationic amino-acid transporteur ; **ODC** : ornithine décarboxylase ; OAT : ornithine aminotransférase ; **NO.:** oxyde nitrique ; **NOS** : oxyde nitrique synthases*

### II.3. Rôles physiologiques de l'arginine

De nombreux effets de l'arginine sont ceux du NO lui même : inhibition de la prolifération et de la migration des CML, vasodilatation et inhibition de l'adhésion des monocytes et des plaquettes. Cependant, l'arginine a un effet direct inhibiteur sur l'adhésion des leucocytes dans la matrice sous-endothéliale **(Wu et *al.*, 2000)**. Elle serait également impliquée dans les variations de la viscosité du sang **(Walter et *al.*, 2000).**

L'arginine est aussi un précurseur des polyamines intervenant dans la prolifération des fibroblastes, de la proline nécessaire à la synthèse de collagène pour la cicatrisation, de la créatine qui joue un rôle dans le métabolisme énergétique dans les muscles et les neurones **(Luiking et *al*., 2012).** Elle intervient aussi au niveau du cycle de l'urée pour la détoxification de l'ammoniac, en agissant comme activateur d'une enzyme clé du cycle, la N-acétylglutamate synthase **(Alvares et *al*., 2011).**

L'arginine exerce aussi un effet sécrétagogue vis-à-vis de l'hormone de croissance, de la prolactine des catécholamines, du glucagon et de l'insuline **(Besco, et *al*., 2012).** À l'inverse, c'est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, accentuant l'effet hypotenseur induit par le NO. Cependant, la sécrétion d'insuline liée à l'arginine ne peut pas être totalement dissociée de l'action du NO. En effet, l'effet de l'arginine sur la sécrétion d'insuline est partiellement dépendante du NO **(Besco, et *al*., 2012).**

## III. La voie arginase

La plus grande diversité de produits finaux provient du catabolisme de l'arginine par l'arginase **(Figure 17).** Comme nous l'avons vu précédemment, les arginases sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse de l'arginine en ornithine et en urée. Chez les mammifères, deux isoformes de l'arginase **(arginases I et II) (Morris et Jr., 2009 ; Moon et *al*., 2014)**

### III.1. Les isoforme d'arginase

#### III.1.1. L'arginase I :

Est une enzyme cytosolique et est retrouvée majoritairement dans le foie en tant que composant du cycle de l'urée, et dans une moindre mesure dans quelques autres tissus **Morris et Jr., 2009).** Les niveaux élevés d'arginase I dans le foie, permettent d'assurer de façon efficace l'élimination des déchets azotés de l'organisme. Colocalisée avec l'ornithine décarboxylase dans le cytosol, assure la synthèse des polyamines **(Moon et *al*., 2014; Pernow et *al*., 2013).**

#### III.1.2. L'arginase II :

Exprimée de façon constitutive, est une enzyme mitochondriale ubiquitaire et est exprimée, à des niveaux plus faibles, dans les reins, le cerveau, l'intestin grêle, les glandes mammaires, les macrophages, et peu ou pas dans le foie **(Wu et *al*., 1998 ; Morris et Jr., 2009).** Le devenir métabolique de l'ornithine est lié à la localisation intracellulaire des arginases. Colocalisée avec l'ornithine aminotransférase dans la mitochondrie, assure la synthèse de la proline et du glutamate **(Morris et Jr., 2009 ; Pernow et *al*., 2013 ; Moon et *al*., 2014)**

## IV. NO et physiopathologie du syndrome métabolique

### IV.1. Implication du NO dans la physiopathologie du syndrome métabolique :

Le NO jouer un rôle importants dans le développement des composants de SM tels que la résistance à l'insuline, le dysfonction endothéliale, hypertriglycéridémie et inflammation chronique **(Litvinova et *al*., 2015).** Le rôle de NO dans la régulation de l'obésité et de la résistance à l'insuline dépond au type de NOS activé. Le NO généré par eNOS semble avoir des propriétés anti-obésogènes et sensibilisantes à l'insuline. À l'inverse, d'autres isoformes de NOS semblent avoir un rôle plus malveillant dans le métabolisme. Le NO dérivé de nNOS favorise l'hyperphagie, et les oxydes d'azote dérivés de iNOS peuvent favoriser l'inflammation et la résistance à l'insuline (via la nitration des résidus tyrosine du IR, de IRS-1, de IRS-2 et d'Akt) dans des tissus périphériques clés tels que le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux **(Charbonneau et *al*., 2010 ; Brian et *al*., 2014** ). **(Figure 12).**

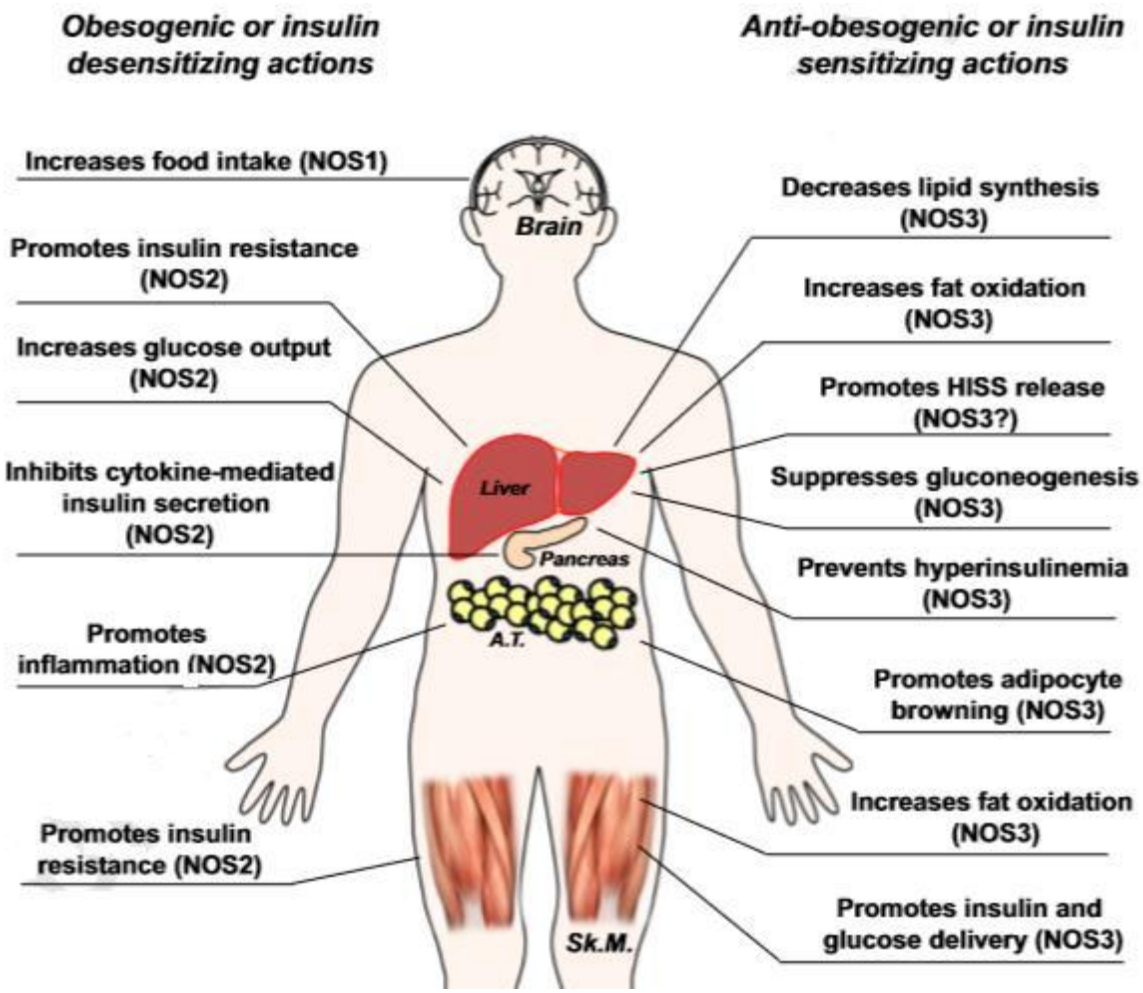



**Figure 12 : Les effets systémiques du NO sur l'obésité et le métabolisme (Brian et *al*.2014).**

Chez les patients atteints de syndrome métabolique, une diminution des concentrations plasmatiques de nitrites par rapport aux individus sains a été observée, reflétant une altération de la synthèse et/ou biodisponibilité du NO **(Gomes et al. 2008**). Ces données ont été récemment confirmées dans une étude où il a été observé une diminution de la synthèse du NO corps entier, chez des patients atteints de syndrome métabolique. Dans cette même étude, les niveaux de synthèse du NO chez les patients obèses non atteints de syndrome métabolique étaient intermédiaires entre les individus sains et ceux atteints de syndrome métabolique **(Siervo et al. 2011).** Cette altération de la synthèse du NO semble liée aux différentes composantes du syndrome métabolique. Elle est retrouvée chez les patients obèses, hypertendus, ou encore insulino-résistants **(Huang 2009).** Notamment, la présence d'insulino-résistance est associée à une diminution de la synthèse de NO et de l'activité de l'eNOS **(Kim et al. 2006).** Le stress oxydant, qui accompagne la présence de syndrome métabolique, est aussi considéré comme un des phénomènes-clés impliqués dans la diminution de la biodisponibilité du NO **(Martinez & Andriantsitohaina 2009)**.

D'autre part, plusieurs travaux ont mis en évidence des effets bénéfiques d'une supplémentation en arginine sur les composantes du syndrome métabolique, qui seraient en partie attribués à la modulation de la voie de signalisation du NO. Il a ainsi été montré chez l'homme, qu'une supplémentation orale à long terme en arginine diminuait la masse adipeuse chez les patients obèses atteints de diabète de type 2 **(Lucotti et al. 2006).**et qu'elle améliorait la sensibilité à l'insuline **(Wu & Meininger 2009).**

## V. Balance de NOS/Arginase

La compétition entre les voies NOS et arginase ne se limite pas à la seule compétition vis-à-vis du substrat. En effet, lors de la formation du NO, les NOS produisent un intermédiaire de synthèse, le NOHA, qui est le plus puissant inhibiteur endogène de l'arginase ***(figure 13)*** **(Ash**., **2004)**. Enfin, l'urée est également capable d'activer la production de NO et d'inhiber l'arginase **(Thuraisingham & Yaqoob., 2003).** Ainsi, l'arginase peut être un facteur limitant de la synthèse de NO. De plus, d'après les travaux de **Li *et al***. l'augmentation de l'expression des arginases provoque la diminution de la synthèse basale de NO, par une déplétion du stock d'arginine, d'où une diminution de la disponibilité pour la eNOS **(Li H, et al., 2001).**

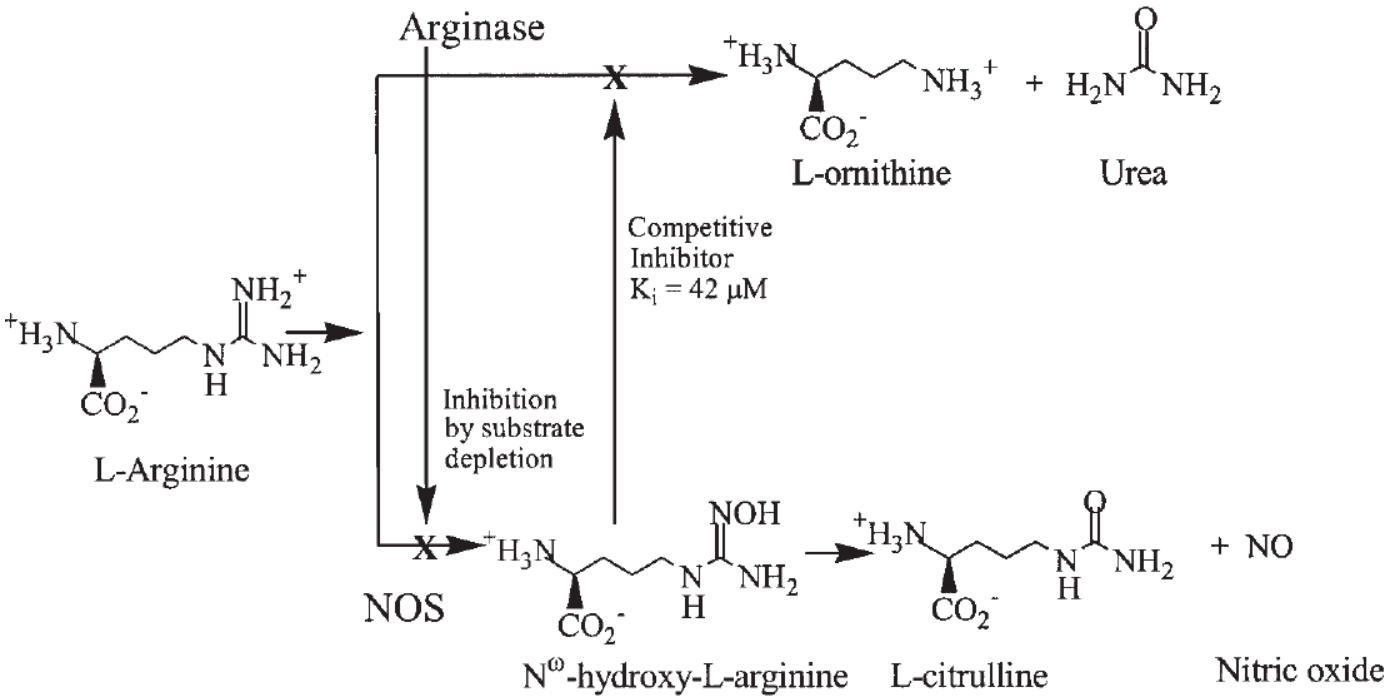



**Figure 13 : Compétition entre l'arginase et la NOS (Ash., 2004)**

La balance NOS/Arginase est sous contrôle de la balance Th1/Th2, avec les cytokines de Th1, qui induisent la iNOS, et les cytokines Th2 qui induisent l'arginase **(Hesse, M. et al. 2001 ;Munder *et al.*, 1999),** en effet, l'expression de l'arginase I est induite par les cytokines de type Th2 telles que l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 **(Corraliza, I.M. et al. 1995; Louis, C.A. et al. 1999)** alors que l'iNOS est induite par les cytokines de type Th1 comme le TNF-α et l'IFN-γ **(Bogdan, C. 2001)**. En De plus, l'inhibition de l'arginase I stimule l'expression d'iNOS **(Chicoine, L.G. et al. 2004)** et à l'inverse, une sur-expression d'arginase I réduit l'activité d'iNOS **(Zhang, C. et al. 2004).**

Le métabolisme de l'ARG a un rôle déterminant dans l'activité des macrophages ***(Fig. 14).*** En effet, l'activation des macrophages par les cytokines ou les agents pathogènes provoque une série de modifications fonctionnelles et structurelles, appelées polarisation, qui conduit à deux populations de macrophages: M1 et M2. **(Zhou et al., 2014)**

En réponse à T Helper (TH) 1 activation de cytokine, l'interféron (IFN)-γ ou LPS, les macrophages deviennent M1, alors qu'en réponse à la stimulation des cytokines Th2, c.-à-d. IL-4, IL-10 ou IL-13, ils acquièrent le phénotype M2. Les phénotypes M1/M2 représentent les deux principales activités antagonistes des macrophages. L'un des mécanismes impliqués dans la polarisation des

macrophages se produit via les voies métaboliques de l'ARG, par iNOS (M1) ou arginase I (M2) **(Zhou et al., 2014).** ***(Figure 14)***

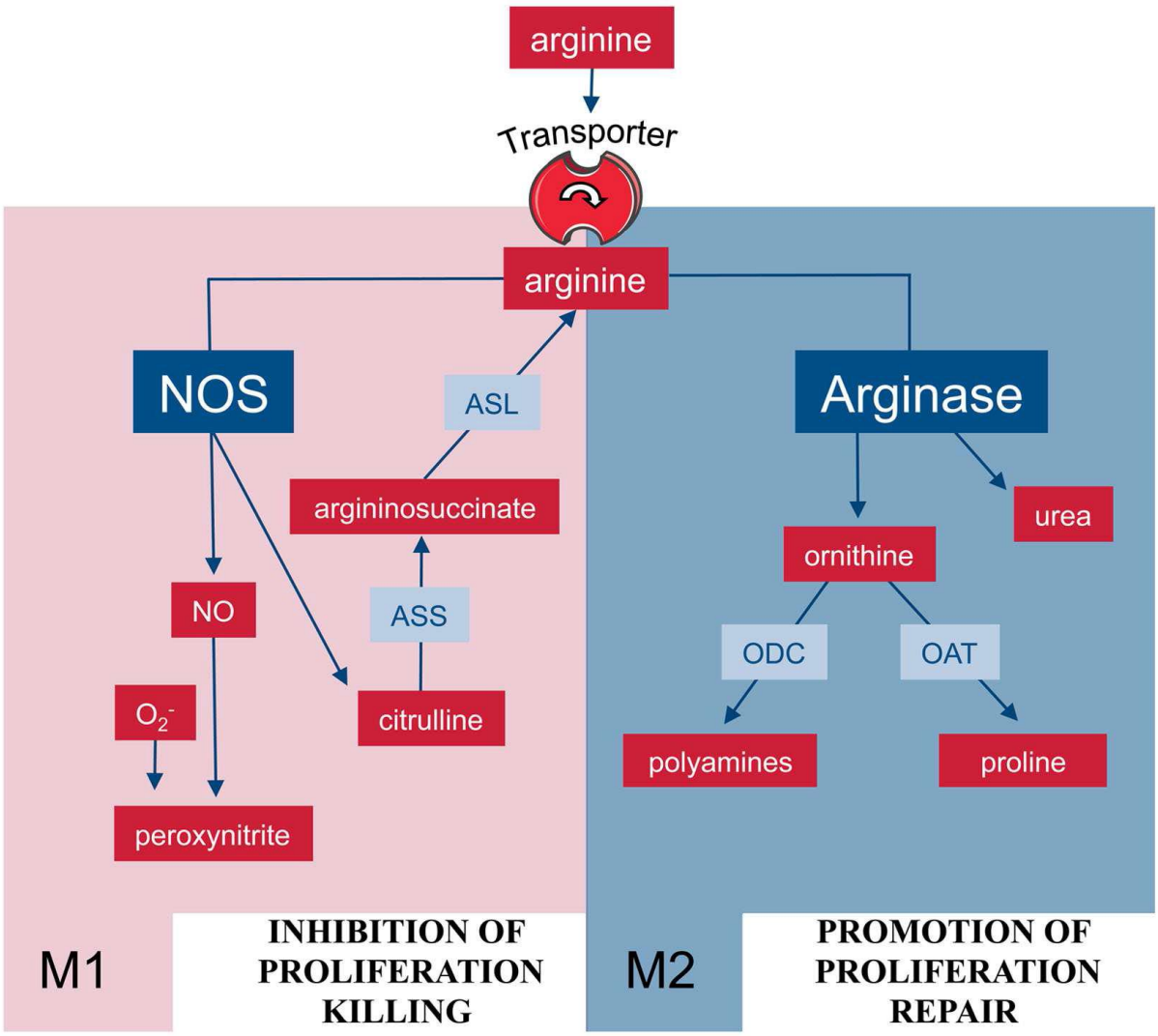



**Figure 14 | Le métabolisme de l'arginine via NOS ou arginase est au centre de la polarisation M1/M2 des macrophage.*(Meera R., 2014)***

Les macrophages M1 activés classiques agissent au cours des premiers stades de l'inflammation et, par la production de NO et d'autres espèces d'oxygène et d'azote, ils tuent des agents pathogènes ou des cellules hôtes avoisinantes et produisent des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6 et IL-12). Les macrophages M2 agissent dans la phase de résolution tardive de l'inflammation, régulent la réponse inflammatoire et l'immunité Th1 adaptative, nettoient les débris avec les récepteurs de piégeage, et réparent des tissus par le contrôle de la guérison de plaie. Ces événements sont associés à une surexpression de arginase I **(Zhou D,et al.,2014)**

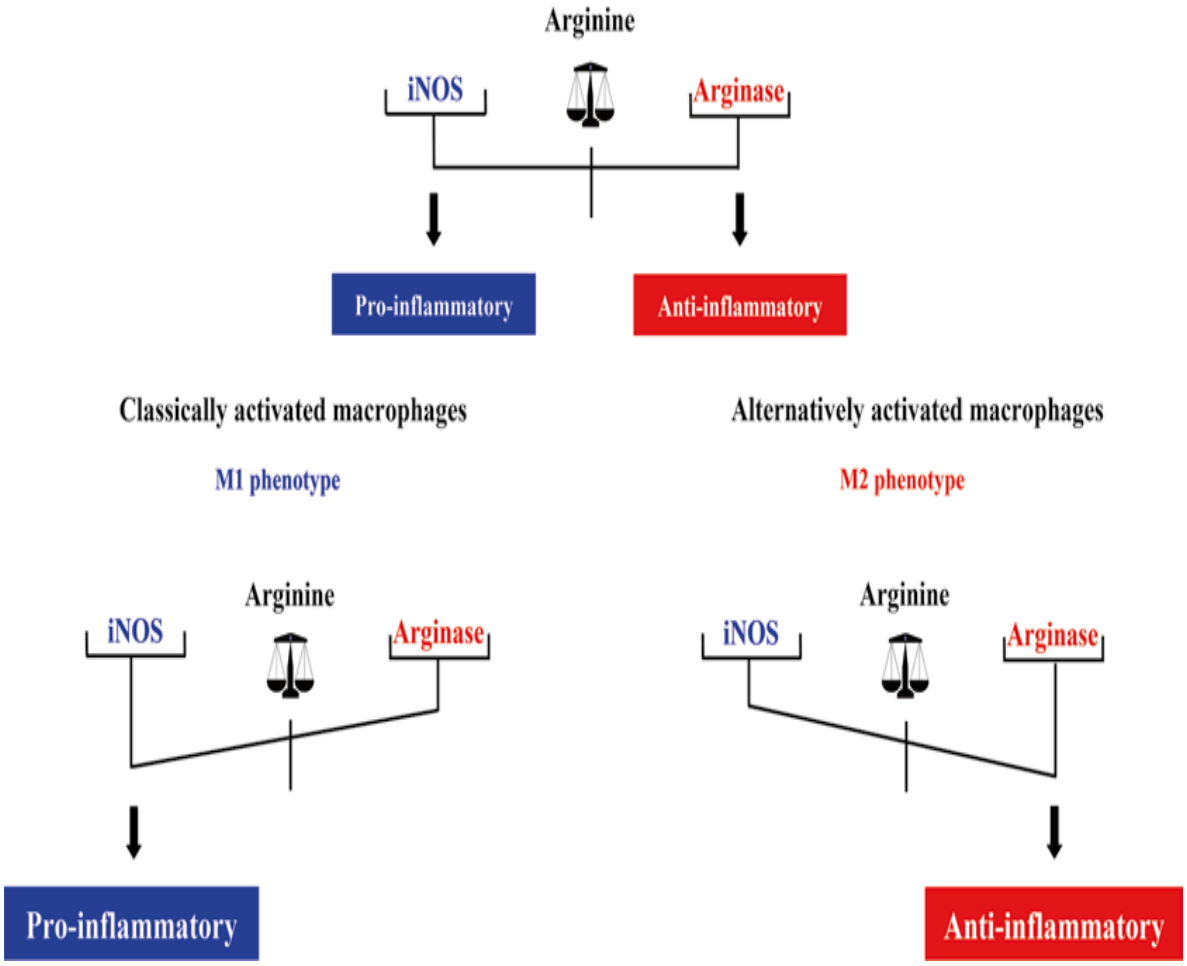



**Fig. 15 : balance iNOS/arginase.**

***iNOS*** *: monoxyde d'azote synthase inductible.* ***(*Cynober L et al,.2010)**

Les produits des réponses Th1 et Th2 également downregulate M2 et M1, respectivement. Les macrophages qui se décalent d'un phénotype M1 à un an M2 éprouvent une augmentation de l'expression arginase qui est concomitante à une réduction de l'expression iNOS **(Lumeng CN et al., 2007).** L'diminution de l'expression iNOS et la régulation de l'expression arginase reflètent un changement majeur dans le métabolisme de l'Arg. Dans la cicatrisation des plaies, les iNOS et les arginase sont induits de façon coordonnée dans le temps **(Albina JE., 1990)**

Alors qu'une expression iNOS élevée est associée à l'initiation de la phase inflammatoire, l'expression arginase vient plus tard et est d'une importance primordiale dans la guérison des plaies. La conversion de l'ARG en urée et en é, puis en polyamines, amorce la phase de réparation de la réponse inflammatoire. Un tel décalage est observé dans les muscles déficients en dystrophie, sur le site de l'inflammation, tandis que les macrophages M1 favorisent les blessures musculaires, les macrophages M2 sont impliqués dans la réparation des muscles **(Villalta SA et al,.2009).**

# MATERIEL ET MÉTHODES

# I. Matériel

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de la polyclinique du pôle urbain, et laboratoire central du centre Hospitalier « Mohamed Boudiaf » de Médéa, en collaboration avec le service de Médecine Interne du Centre, et le service des urgences, et autre secteurs sanitaires de la Wilaya de Médéa « La Maison du Diabète, et le dispensaire du Drae Alsamar »

L'ensemble des données a été recueilli de ces services et auprès des médecins traitants.

## I.1. Population étudiée :

L'étude a été établie sur 219 patients attient de différents composants du syndrome métabolique, et 37 témoins sains de deux sexes et de différents âges provenant de différentes régions de la wilaya de Médéa. Tous les patients ont bénéficié de la mesure du poids, la taille, l'IMC le tour de taille, et la pression artérielle. Afin de collecter certaines informations, un questionnaire a été distribué sur l'ensemble des patients.

Leur recrutement et prélèvement sanguins a duré 6 mois du 20 février au 2 Août 2018.

Deux populations sont choisies et incluses dans ce travail :

### I.1.1. Patients de SM

Notre échantillon d'étude était composé de patients SM adultes de deux sexes, âgés de 30 ans et plus, selon les critères de la Fédération Internationale de Diabète (FID 2005), et leur adhésion était volontaire et un consentement écrit **(annexe A4)** a été récupéré avec la fiche de renseignement avant de procéder à quel conque prélèvement, et ce pour assurer le respect de l'étique de la recherche et l'intégrité scientifique.

Cette étude est portée sur 219 patients dont 188 femmes et 31 hommes, diagnostiqués selon les critères de la Fédération internationale de Diabète (FID 2005), et choisit selon des critères d'inclusion et d'exclusion

#### I.1.1.1. Critères d'inclusion

Nos malades présentaient les composantes du SM, et obésité abdominale comme composants essentielle selon les recommandations de la FID (2005) et d'âge plus de 30 ans.

#### I.1.1.2. Critères d'exclusions

N'ont pas été inclus dans notre étude, les patients âgés de moins de 30 ans, les femmes enceintes, les patients ayant une pathologie responsable d'une augmentation du périmètre abdominal (ascite, tumeur, hernie), les sujets avaient du DT1, l'hépatite, polyarthrite rhumatoïde, AVC, une néphropathie.

### I.1.2. Témoins en bonne santé

Notre échantillon d'étude était composé de témoins adultes en bonne santé, ne présentant aucune pathologie, âgés de 30 à 50 ans.

## I.2. Matériel de laboratoire

### I.2.1. Appareillage, produits et réactifs utilisés

Certains produits et réactifs ont été utilisés sous leur forme commerciale, d'autres ont été préparés au laboratoire et étalons avec un courbe étalon **(Tableau A8a et A8b, Annexe).**

### I.3. Collecte de sang

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

## II. Méthodes

### II.1. Fiche de renseignement

Le recueil des données a été fait à l'aide d'un questionnaire écrit et administré, nous ont aimablement été remis par notre promotrice de Master **Mme BENAMARA R.R** et par la consultation du dossier médical, suivi d'un examen clinique, et d'analyses biochimiques.une fiche de renseignement a été établie pour chacun des patients et témoins. **(Annexe A5)**

### II.2. Examen clinique

#### II.2.1. Les données anthropométriques :

**Le poids et la taille** ont été mesurés chez des sujets pieds nus, légèrement vêtus, le poids a été déterminé par balance mécanique, et la taille a été mesurée au 0,1 cm près par un stadiomètre mural **(annexe A5).**

**L'indice de masse corporelle (IMC)** a été calculé en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres ($Kg/m^2$). L'OMS a proposé la classification suivante : maigreur (IMC < 18,5), poids normal (IMC entre 18,5 et 24,9), surpoids (IMC entre 25 et 29,9), obésité (IMC ≥ 30).

**Le tour de taille** a été mesuré à l'aide d'un mètre ruban, à mi-distance entre la base inférieure de la dernière côte et la crête iliaque supérieure, en position debout **(annexe A6).**

#### II.2.2. La pression artérielle

A été mesurée après un repos d'au moins 5 minutes, en position assise, à l'aide d'un sphygmomanomètre (tensiomètre à mercure). Un contrôle a été effectué 15 minutes après la première prise en cas de chiffres tensionnells élevés et la dernière mesure a été retenue **(annexe A6).**

## II.3. L'analyses biochimiques

#### II.3.1. 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 depuis au moins 12 heures. Le sang est par la suite recueilli dans des tubes suivants **(voir aussi annexe A6)**:

- Un tube Héparine (Lithium Heparin) pour les dosages des paramètres biochimique, (Glycémie, Le Cholestérol et triglycérides plasmatique, l'urémie , la créatininémie, L'acide urique, et du Nitrites résiduelles.
- Un tube à EDTA pour le dosage du HDL-C et FNS.
- Un tube Citrate (sodium Citrate) pour le dosage du fibrinogène
- Un tube sec pour le dosage de la CRP,

Tous les tubes ont été préalablement étiquetés : la date, le nom et le prénom et numérotés pour chaque patient.

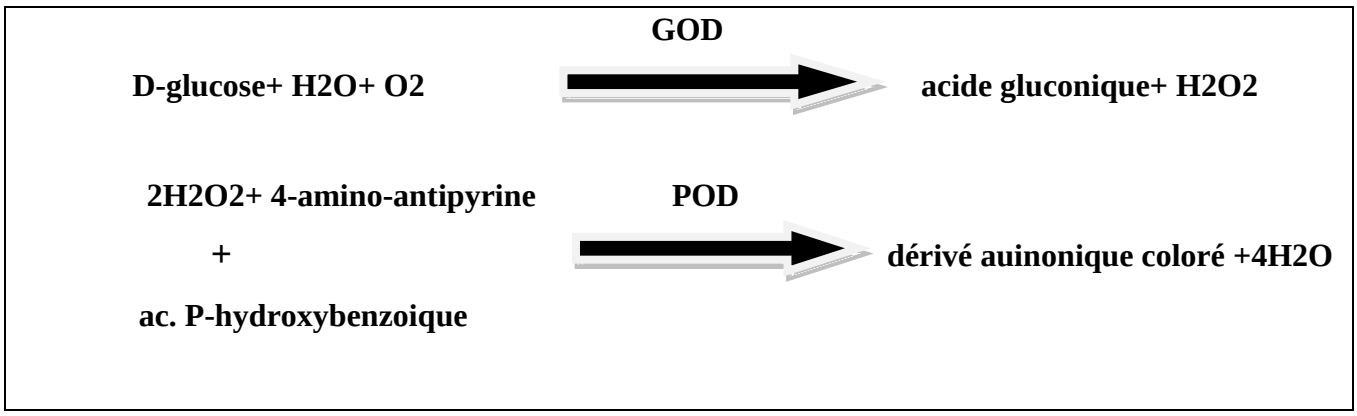
Puis ces échantillons sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 min et utilisés pour des dosages immédiats aux laboratoires central du centre Hospitalier « **Mohamed Boudiaf** » et du **pôle Urbain**, et les surnageant ont été transférés dans des tubes Secs. Puis stockés et conservés a une température de -20 °C pour une utilisation ultérieure.

## II.4. Les méthodes et les techniques d'analyses

### II.4.1. Dosages biochimiques des paramètres du bilan énergétique

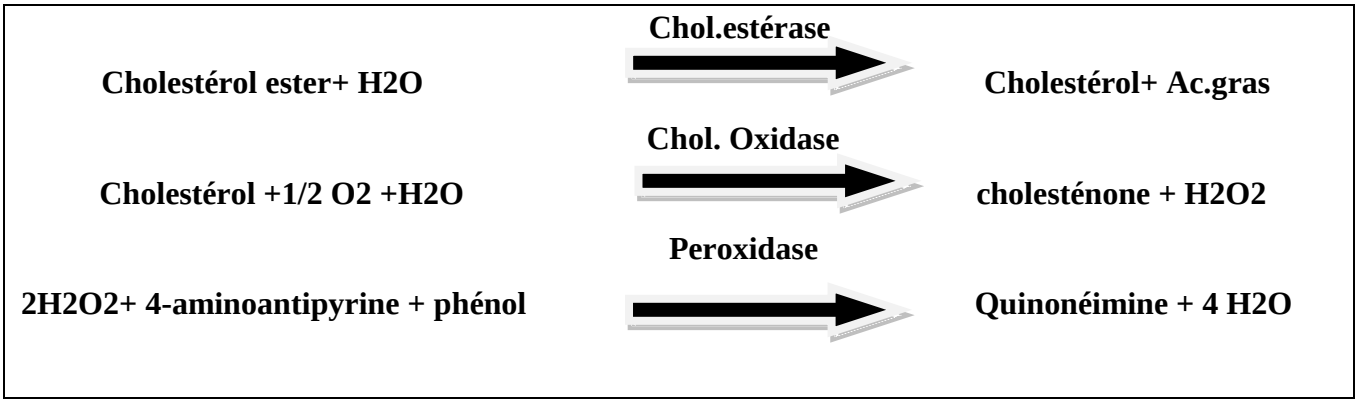
#### II.4.1.1. Dosage de Glycémie :

- La glycémie a été dosée par la méthode enzymatique.
- Oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par la glucose oxydase produisant (GOD) également du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène réagit avec la 4-aminoantipyrine et l'acide p-hydroxybenzoique en présence de peroxydase pour donner un dérivé quinonique coloré, dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon. Les principales réactions sont :




#### II.4.1.2. Dosage de Cholestérol total

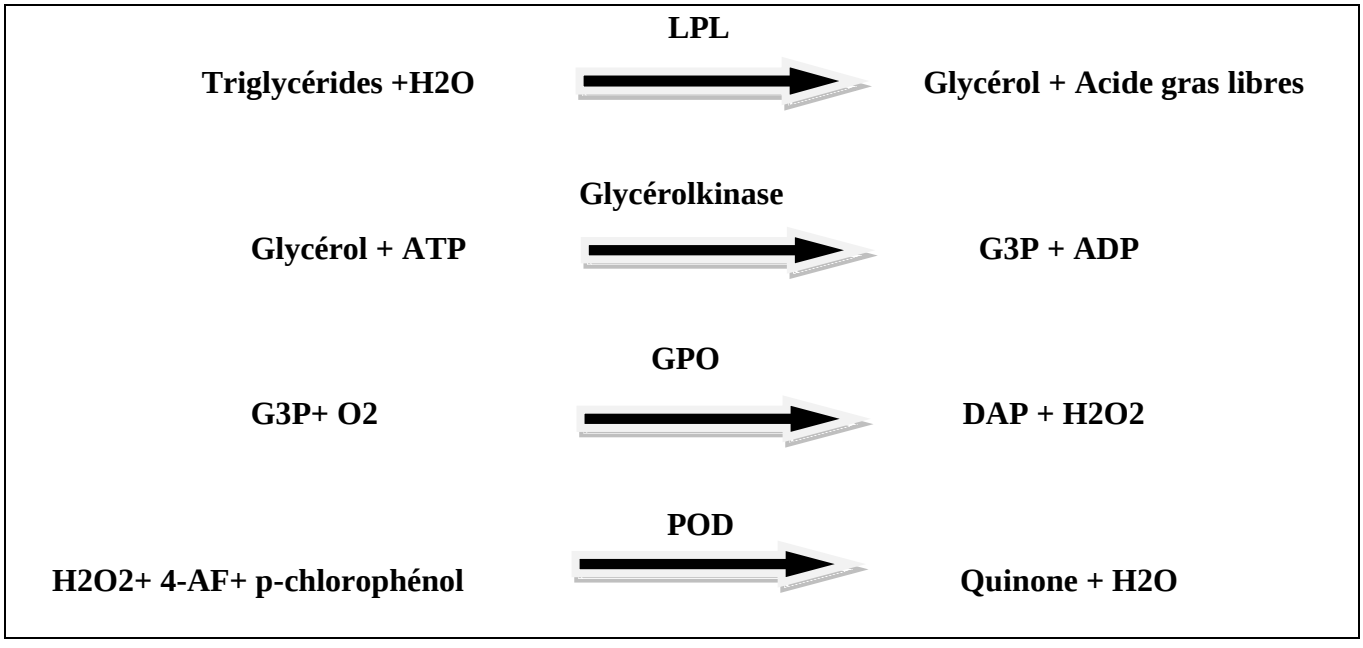
- Le cholestérol a été dosé par la méthode enzymatique.
- Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifie présents dans l'échantillon, donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.




**II.4.1.3. Dosage de Triglycérides :**

Les triglycérides incubadés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acide gras libres. le glycérol est phosphorylase par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (ADP).le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H2O2) par le GPO.

Au final, le peroxyde d'hydrogène (H2O2) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-cholorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:




L'intensité de la couleur forme est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.

### II.4.1.4. Dosage de HDL-C

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL).et de faible densité (LDL) présentes dans l'échantillon, précipitent en présence de phosphotungstat et d'ions magnésium. Le liquide surnageant de la centrifugation contient les lipoprotéines de densité élevée (HDL), dont le cholestérol est quantifié spectrophotométriquement grâce aux réactions couplées décrites ci-dessous.

**Col. esterasa**

**Colesterol esterificado+ H2O → Colesterol + Acido graso**

**Col. Oxidasa**

**Colesterol + ½ O2 + H2O → colestenone+ H2O2**

**Peroxidasa**

**2 H2O2 + 4- Aminoantipirina +DCFS → Quinonaimina +4 H2O**

### II.4.1.5. Calcul de LDL-C plasmatique

Le calcul le taux du LDL-Cholestérol si l'on connait le taux du cholestérol total, le taux du HDL et le taux des triglycérides à partir de la formule de **Friedwald.**

$$\text{LDL} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL} - (\text{triglycérides}/5)$$

## II.4.2. Dosages des paramètres du bilan rénal

### II.4.2.1. Dosage de l'urée sanguin : (Méthode de Berthelot)

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :

**Uréase**

**Urée + HO2 → 2NH3 + CO2**

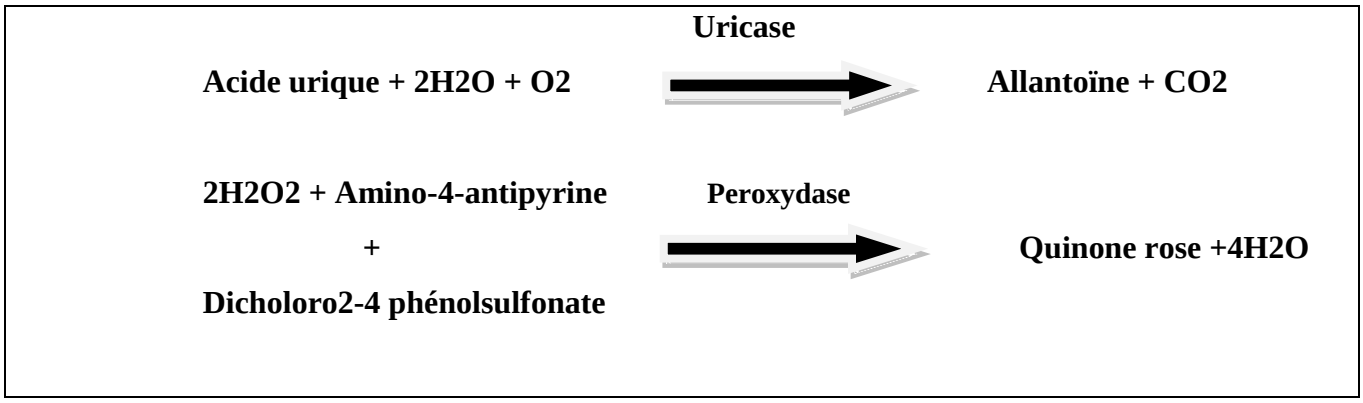
Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

### II.4.2.2. Dosage de la Créatinine

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

### II.4.2.3. Dosage d'acide urique

L'acide urique est dosé selon les réactions suivantes :




## II.4.3. Dosages des paramètres inflammatoires

### II.4.3.1. Dosage du fibrinogène ;

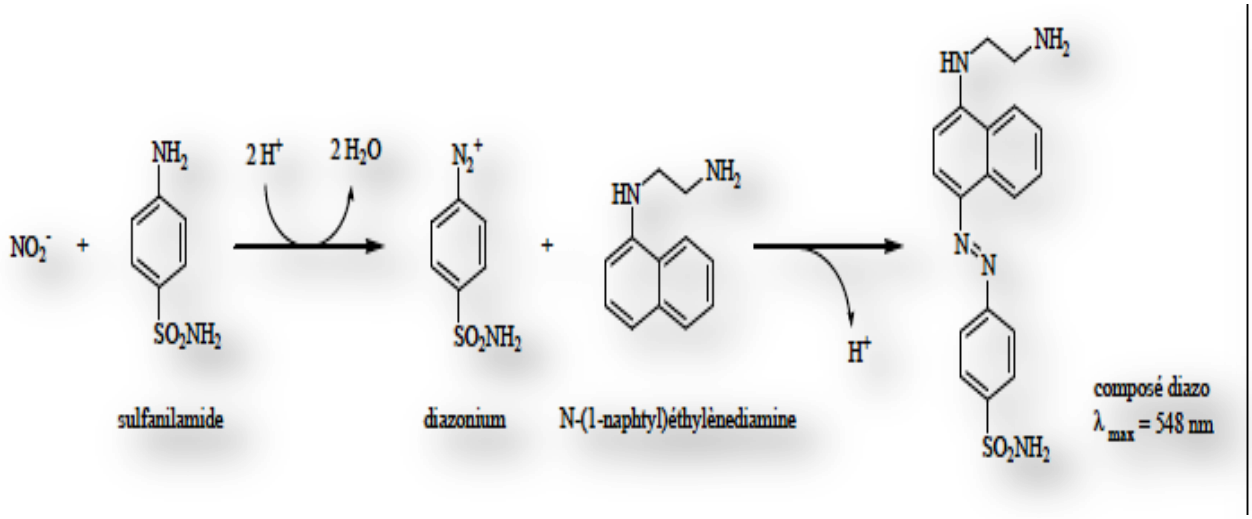
- Technique basée sur les travaux de Von Clauss et al (1957), validés par Destaing F.et al. (1960).
- En présence d'un excès de thrombine, et le temps de coagulation d'un plasma préalablement dilué est inversement proportion à la concentration en fibrinogène.

### II.4.3.2. Dosage de CRP :

Le dosage de la CRP est réalisé par la technique CRP-LATEX, la Protéine C- Réactive (CRP) sérique à 6mg/l ou des concentrations supérieures provoquent une agglutination des particules de latex recouvertes de l'anti- protéine C-réactive.

### II.4.3.3. Nitrites résiduels (NO2-) : (Méthode de Griess)

- Il s'agit d'une réaction de diazotation en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe à 540 nm.




- **Mode opératoire**

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

## II.6. L'analyse statistique

Nos résultats numériques ont été enregistrés, sélectionnés et groupés sur une base de données Excel (Microsoft Office 2010). Le traitement des données recueilles a été réalisé à l'aide du logiciel GraphPad Prism (7.00). La comparaison des moyennes a été réalisée chez certains groupes d'étude par le test paramétriques (*Student*.) et par le test non paramétrique (Mann-Whitney) chez d'autres en fonction de la nature des données et de leurs distributions. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type. Le test est considéré comme significatif lorsque $P<0.05$.

# RESULTATS ET DISCUSSION

## Première partie : Description de notre population d'étude

### 1. Distribution en fonction du sexe :

Notre étude a compris 188 femmes et 31 hommes, a montré prédominance féminine (85,84%) par rapport au sexe masculin (14,16%). **Fig. 16**, avec un sex-ratio (H/F) de 0,17**. (Tableau 1)**

| Sexe | Fréquece | % |
|---|---|---|
| **Homme** | **31** | **14,16%** |
| **Femme** | **188** | **85,84%** |
| **Total** | **219** | **100%** |

**Tableau 1 : Répartition selon le sexe**

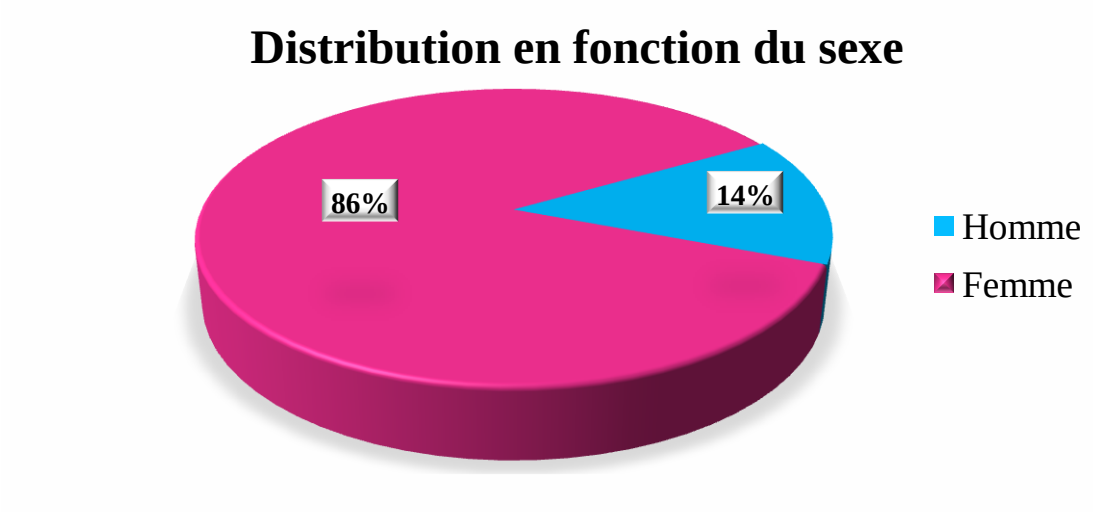



**Figure 16 : Distribution en fonction du sexe.**

Dans notre série, la prévalence du SM en utilisant la définition de l'IDF révisée de 2005 était de 83,49% avec une nette prédominance féminine (85,84% vs 14,16%) **Tableau 2. Fig. 17**, cette prédominance a été largement rapportée dans de nombreuses études. **Bachir Cherifa et *al* (2017),(2015) et Hadj Merabetl et *al* *(2016)*, Mohamed Larbi et *al*, (2017),** au Alger **(Tableau A3)** qui ont montré une prédominance du syndrome métabolique chez les femmes. Et dans le travail d'**Hamida et al**., la prévalence du SM était significativement plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes**.** Osuji et al**,** au Nigeria (**Osuji et Omejua., 2012)** retrouvaient des prévalences du SM de

47,6 et 15,1 %, respectivement chez les femmes et les hommes. En Éthiopie, 46,5 % des femmes présentaient un SM contre 31,3 % d'hommes. **(Tachebele., et *al* 2014).**

Comparativement par les témoins ; on a enregistré 70,27% du sexe féminin Vs 29,73% de sexe masculin et concernant la sex-ratio était de 0,42. **(Tableau 2)**

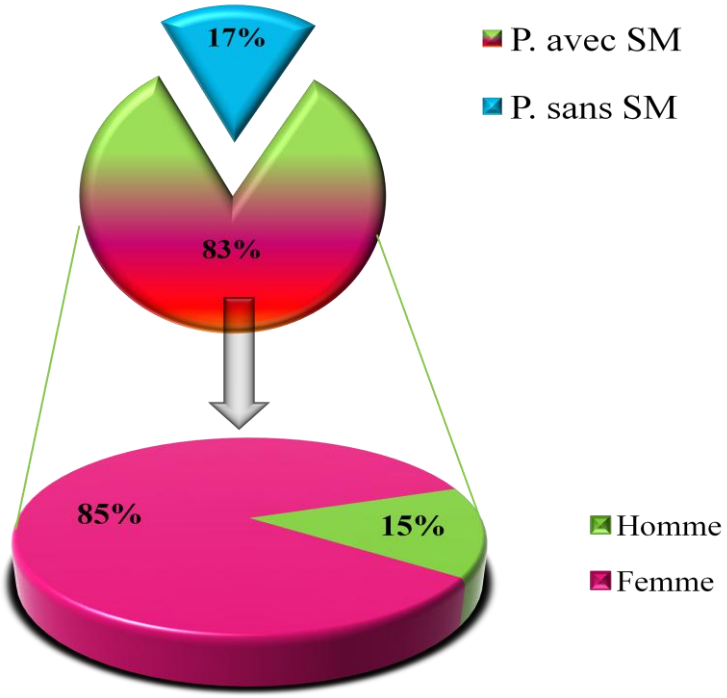



**Figure 17 : répartition des sujets avec SM selon le sexe**

Cette forte association entre SM et genre féminin dans notre série, peut être corrélée à la fréquence élevée de l'obésité abdominale (100 %), est la plupart entre eux sont sédentaires, ou de faible activité physique (55,25%). (**Tableau 4).** Une autre hypothèse est le rôle de la ménopause**. (Jouyandeh et al., 2013)**

| N=219 | P. SM n (%) | P.sans SM n(%) | Témoins n(%) | Total n(%) |
|---|---|---|---|---|
| Homme | **27 (14,84%)** | **4 (10,81%)** | **11 (29,73%)** | **42 (16,47%)** |
| Femme | **155 (85,19%)** | **33 (89,19%)** | **26 (70,27%)** | **214(83,59%)** |
| Total | **182 (83,49%)** | **37 (16,97%)** | **37 (100%)** | **256 (100%)** |

P : patients. SM : syndrome métabolique

**Tableau 2**: **Répartition selon le sexe.**

**1. Distribution en fonction de l'âge :**

L'âge moyen des sujets étant de 56,08±11,81 ans, il variant entre 30 et 81 ans. Cet intervalle était divisé en 4 tranches d'âge de 13 ans de fréquences variables. Dans notre série, les tranches d'âge prédominant étaient les 44- 57 ans (36,95%) et 58 -71 ans (37,93%). **Fig.18, Tableau 3.**

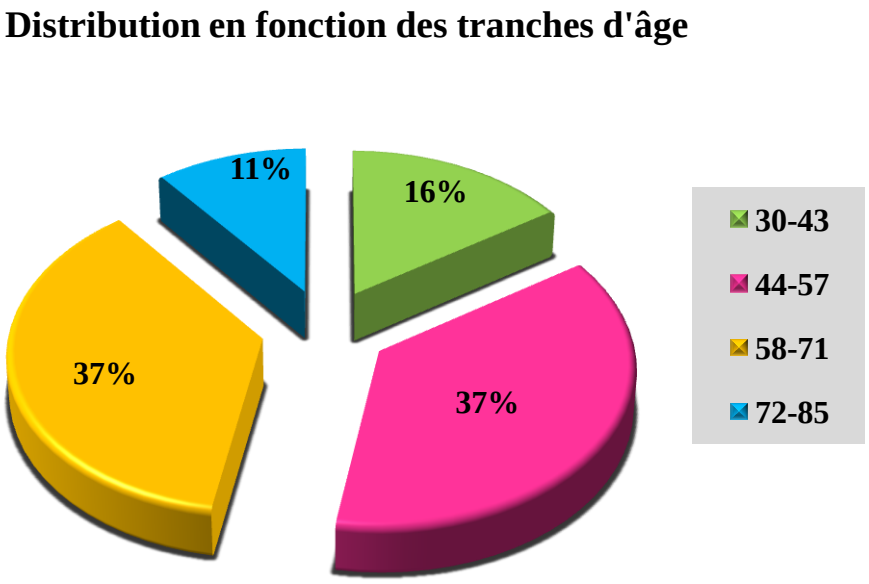



**Figure 18 : La distribution de la population selon les tranches d'âge.**

On note que la prévalence de syndrome métabolique était élevée au niveau de la tranche d'âge 58-71 ans (42,31%), comme dans l'étude du **N'Guetta et *al*,** qui trouve l'âge prédominant était les 58-67 ans, au delà de 55 ans. **(N'Guetta et *al*., 2016).** Le faible niveau d'activité physique était superposable à celui de cette étude **(Yu S et *al*., 2015),** et s'expliquerait par la faible incitation aux femmes à être socialement et physiquement actives. L'augmentation de la prévalence du SM avec l'âge est une constante de nombreuses études réalisées à ce sujet (**Tachebele et *al*., 2014 ; Osuji et Omejua., 2012**; **Vernay et *al*., 2013**). **Fig. 19, Tableau 3**

| Tranches d'âge | SM+ | | SM- | | Total n= 219 |
|---|---|---|---|---|---|
| / | N | % | n | % | n (%) |
| 30-43 | 22 | 12,09% | 14 | 37,84% | 36 (16,44%) |
| 44-57 | 63 | 34,62% | 17 | 45,95% | 80 (36,53%) |
| 58-71 | 77 | 42,31% | 5 | 13,51% | 82 (37,44%) |
| 72-85 | 20 | 10,99% | 1 | 2,70% | 21 (9,13%) |
| Total | 182 | 83,11% | 37 | 16,89% | 219 (100%) |

**SM+** : Patients avec syndrome métabolique. **SM-** : sans syndrome métabolique

**Tableau 3: Répartition selon les tranches d'âge.**

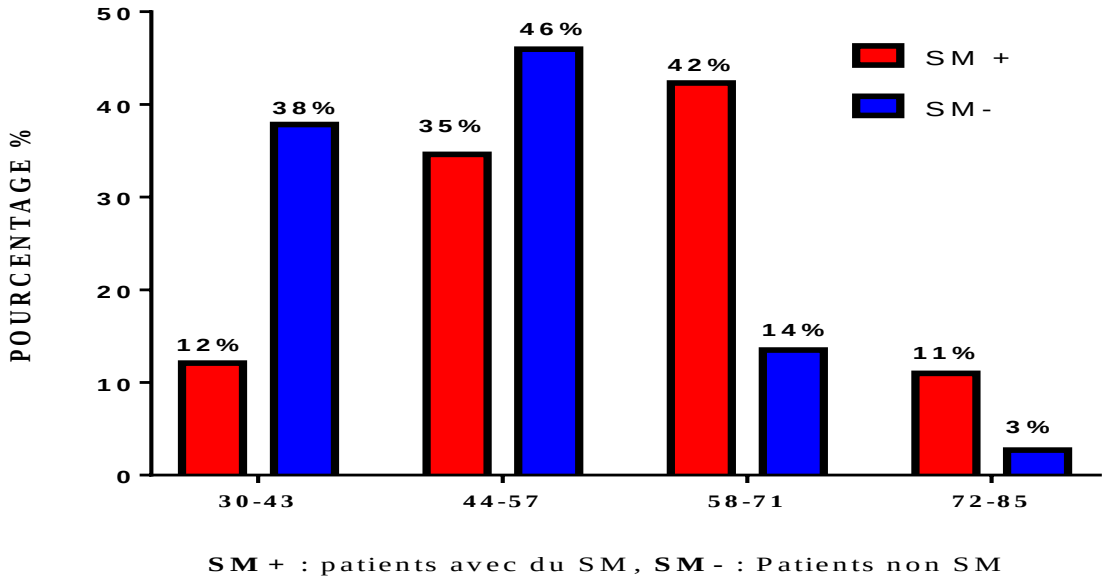



**Figure 19 : Evolution du syndrome métabolique selon les tranches d'âge**

Tandis que l'âge moyen des sujet témoins étant de 41,14 ±6,77 ans, il variant entre 30 et 50 ans.

### 1. La région et l'activité physique :

Dans notre étude 100% des patients sont résidants de la région de Médéa ce qui confirme le rôle de l'urbanisation dans la modification du profil lipidique (habitudes alimentaires) (**Fezeu *et al.*, 2010).**

En comparaison à la population générale, les personnes atteintes du Syndrome métabolique (SM) font moins d'activité physique. La sédentarité a été définie lorsque le patient rapportait moins de 30 minutes d'activité physique modérée à intense par jour (**Guiraet al., 2016)**, d'après nos résultats, la plupart des patients sont sédentaires, ou de faible activité physique régulière 4,57%, aucun patient sportif n'est malade (**Tableau 4).** Plusieurs études ont démontré ces résultats.

| / | / | Total (n=219) | Homme (n=31) | Femme (n=188) |
|---|---|---|---|---|
| **Activité Physique** | **Faible** | **121 (55,25%)** | **10 (32,26%)** | **111 (59,04%)** |
| | **Moyenne** | **91 (41,55%)** | **17 (54,84%)** | **74 (39,36%)** |
| | **Intense** | **10 (4,57%)** | **6 (19,35%)** | **4 (2,13%)** |
| **Habitude Alimentaire** | **Régime** | **92 (42,20%)** | **10 (33,33%)** | **82 (43,62%)** |
| | **Pas de régime** | **96 (44,04%)** | **17 (56,67%)** | **79 (42,02%)** |

**Tableau 4: répartition des patients selon le mode de vie**

Au Burkina Faso, parmi 388 diabétiques ayant un syndrome métabolique, seulement 6,7% pratiquaient une activité physique régulière**. (Marceline et al., 2014).**

Une Etude réalisée en 2015 à la ville de Sfax en Tunisie, portant sur 51 adolescents en surpoids ou obèses et âgés de 15 à 18 ans, avait objectivé que les adolescents avaient un niveau faible d'activité de marche : La mesure des pas quotidiens par podomètre avait montré que les sujets avec SM marchaient moins de pas/j par rapport aux sujets qui n'avaient pas de SM). (**Regaieg et al., 2015)**

La sédentarité est un facteur de risque indépendant mais aggravant d'autres facteurs : HTA, DI2, dyslipidémie et l'obésité **(Collège nationale des enseignants de card, 2012).** L'inactivité physique est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires et l'activité physique 30 minute au moins 5 fois par semaine peut réduire l'hypertension artérielle **(Chitra *et al.*, 2012).**

## 2. Analyse des mesures anthropométriques :

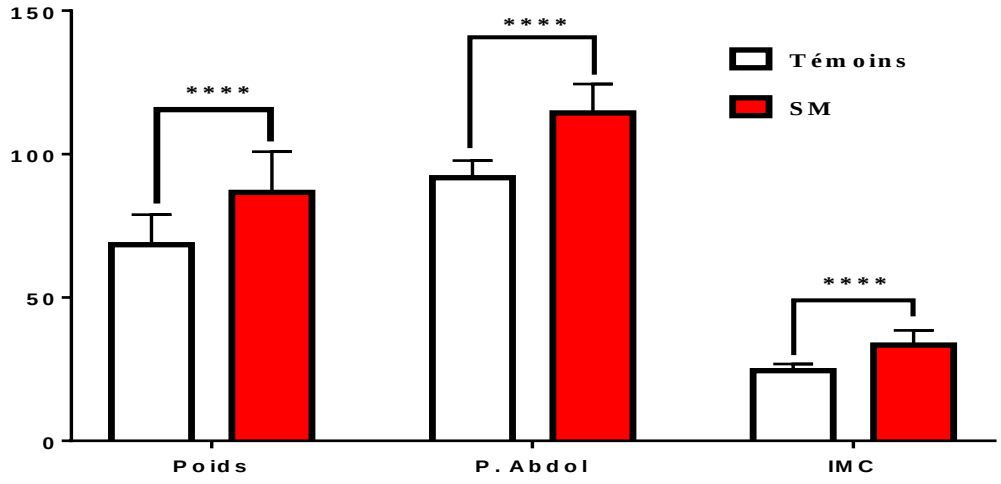
Les caractéristiques anthropométriques des groupes évalués sont énumérées dans le **tableau 5.** Les moyennes de l'IMC, poids, Périmètre abdominal étaient statistiquement différentes (P <0,05) entre les deux groupes de l'étude, elles étaient significativement plus élevées chez le groupe Syndrome métabolique.

| / | Patients | Témoins | P value |
|---|---|---|---|
| **Poids (Kg)** | 86,59 ± 0,9597, n=219 | 68,35 ± 1,733, n=37 | P<0,0001 |
| **Périmètre abdominal (cm)** | 114,4 ± 0,6846, n=219 | 91,84 ± 0,9621, n=37 | P<0,0001 |
| **IMC (Kg/m²)** | 33,4 ± 0,3424, n=219 | 24,54 ± 0,3802, n=37 | P<0,0001 |
| **Taille (m)** | 1,609 ± 0,003486, n=219 | 1,665 ± 0,01296, n=37 | P<0,0001 |

**IMC** : L'indice de masse corporelle

**Tableau 5 : Caractéristiques anthropométriques des groupes d'étude.**

La comparaison des moyennes des deux populations: SM et Témoins a montré des différences hautement significatives de tous les paramètres anthropométriques : poids (86,59 ± 0,9597 vs 68,35 ± 1,733), Périmètre abdominal (114,4 ± 0,6846 vs 91,84 ± 0,9621) et IMC (33,4 ± 0,3424 vs 24,54 ± 0,3802), Taille (1,609 ± 0,003486 vs 1,665 ± 0,01296), P <0,0001 **(Fig.20).**




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

**Figure 20 : Evaluation des paramètres anthropométrique (test de Mann-Whitney) : représentation des paramètres anthropométrique entre les témoins et les patients.**

## 5. Distribution en fonction de l'indice de masse corporelle :

Selon la classification de l'FID, Dans notre population; ont été classés en fonction de leurs IMC : Un excès pondéral (IMC ≥ 25 kg/m2) est retrouve chez 24,20% des sujets. L'obésité (IMC ≥30 kg/m2), la majorité de ces sujets avait une obésité (n=161) avec un pourcentage de 73,52% : (37,99% étaient modérément obèses (Ob I) et 27,85% obésité sévère (Ob II), seulement 8,22% ont été classés en obésité morbide (Ob III)). Fig. 21 **(Tableau 6)**

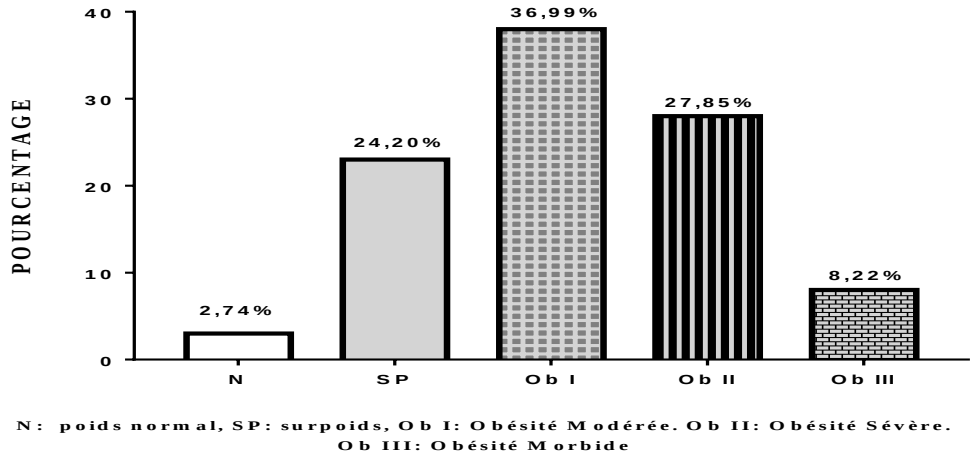



**Figure 21: Distribution des sujets du groupe d'obèses en fonction de leurs IMC**

Chez les sujets formant le groupe Syndrome métabolique, l'excès pondéral (IMC ≥ 25 kg/m2), Il est plus fréquent chez les hommes (26,67 % *vs* 22,87 %). Ainsi, l'obésité est plus observée chez les femmes (74,19 % vs 70,37 %) que chez les hommes. **Tableau 6,** Même si certains auteurs avaient noté une prédominance masculine **(Hauhouot-Attoungbre et *al*.,2008),** la plupart des études retrouvent une prédominance des femmes dans l'obésité **(Pessinaba et al.,2012)**. Dans les populations africaines, la fréquence de l'obésité (IMC > 30 kg/m2) est plus grande chez les femmes pour des raisons essentiellement socioculturelles.

| | Patients | | | | | Témoins | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **SM** | | **Sans SM** | | | | | |
| IMC | **Homme 27 (14,22%)** | **Femme 155 (86,24%)** | **Homme 4 (10,81%)** | **Femme 33 (89,19%)** | **Total N=219** | **Homme 11(29,73%)** | **Femme 26 (70,27%)** | **Total N=37** |
| < 25 | 0 | 5 (3,23%) | 1 (25,0%) | 0 | 6 (2,74%) | 5 (45,45%) | 21 (80,77%) | 26 (70,27%) |
| 25-29,99 | 8 (29,63%) | 35 (22,58%) | 1(25,0%) | 9 (27,27%) | 53(24,20%) | 6 (54,55%) | 5 (19,23%) | 11 (29,73%) |
| ≥30 Ob I | 8 (29,63%) | 56 (36,13%) | 2 (50,0%) | 15 (45,45%) | 81(36,99%) | / | / | / |
| ObII | 11 (40,74%) | 42 (27,10%) | 0 | 8 (24,24%) | 61(27,85%) | / | / | / |
| ObIII | / | 17 (10,97%) | 0 | 1 (3,03%) | 18(8,22%) | / | / | / |
| ≥ **30** total | 19 (70,37%) | 115 (74,19%) | 2 (50,0%) | 24 (72,73%) | 161(73,52%) | / | / | / |

**Tableau 6: Répartition selon l'IMC.**

### 6. Distribution des patients selon les différentes composantes du syndrome métabolique selon la définition de FID (2005)

D'après l'FID 2005, L'obésité centrale a été définie comme critère obligatoire, cette obésité centrale doit être associée à au moins deux critères parmi les suivant :

- Hyperglycémie ≥100 mg/dl ou traitement en cours
- Triglycéridémie ≥ 150 mg/dl ou traitement en cours
- HDL –C < 40mg/dl chez l'homme et <50 mg/dl chez la femme ou traitement en cours
- Pression artérielle systolique ≥ 130mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement en cours

La fréquence du nombre de critères du SM en plus de l'obésité abdominal, il variant entre les individus du notre population, afin de déterminer les facteurs prédictifs du syndrome métabolique, nous avons réparti les malades en deux groupes : groupe de 182 personnes avaient un syndrome métabolique, soit une prévalence de 83,11%, alors que 32,88% avaient 2 composants du SM en plus d'obésité , 32,42% représentaient critères en plus d'obésité, le maximum des critères était présent chez 17,81% de la population. Fig.22, (**Tableau 7).**

| / | les composants | n=219 | %(n/219) | n (%) | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **non SM n=37** | Healthy Ob | 8 | 3,65% | 8 (21,62%) | 37 (16,89%) |
| | Ob+1Composant | 29 | 13,24% | 29 (78,38%) | |
| **SM n=182** | Ob+2Composants | 72 | 32,88% | 72 (39,56%) | 182 (83,11%) |
| | Ob+3Composants | 71 | 32,42% | 71 (39,01%) | |
| | Ob+4Copposants | 39 | 17,81% | 39 (21,43%) | |

**Tableau 7: distribution des patients selon le nombre des composants du SM**

**Disributions selon le nombre des composantes du SM**

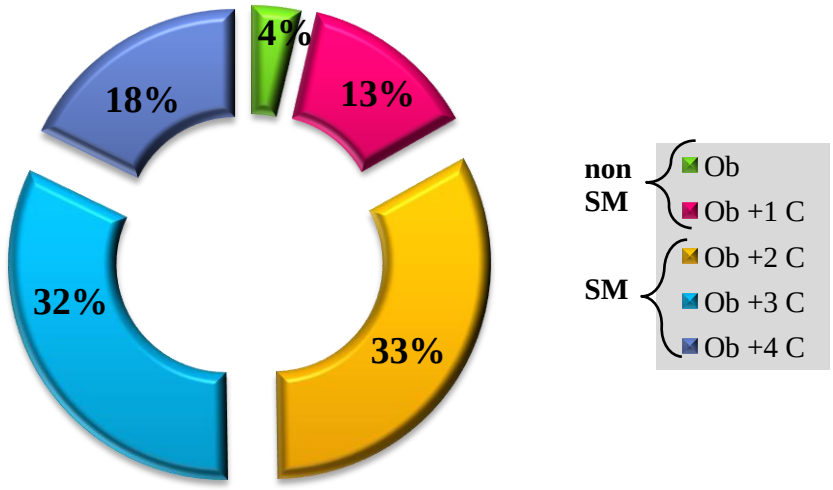



**Figure 22: Distributions des patients selon les nombres des composantes du SM**

Tout comme dans l'étude de **Tamang *et al.*, (2013), et Guira et *al.*, (2016).** Nos patients atteints du SM avaient souvent trois des critères du SM (39,56 %), ceux remplissant les cinq critères étaient les moins nombreux (21,43%). (Tableau 7). L'intérêt du nombre de critères est diversement apprécié. **Tan *et al.***, en Malaisie, trouvaient un lien proportionnel avec la probabilité d'évènements cardiovasculaires **.(Tan et *al.*, 2014)**

Par ailleurs, peu d'études ont comparé le risque relatif de la mortalité ou des événements cardiovasculaires selon les combinaisons de critères du syndrome métabolique. Au sein de la cohorte de FRAMINGHAM, WILSON et col, il n'a pas été montré de différence franche du risque selon la manière dont le syndrome métabolique se manifeste. A l'inverse, GUIZE et col ont dégagé 5 combinaisons de trois critères particulièrement à risque de décès**. (Hansel et *al.*, 2011)**

Tandis que le groupe de 37 personnes avaient un seul composant du SM en plus de l'obésité centrale. La fréquence de Obésité plus hyperglycémie était le critère majoritairement présents avec 32,43%, suivie de obésité plus HDL-C 21,62%, de l'obésité plus HTA 16,22%, et seulement de 5,41% et 2,70% représentaient Obésité + TG, Obésité +CH-T. IL y a aussi 21,62% de nos patients ne présentaient aucun critère en plus de l'obésité centrale. **(Tableau 8).**

| / | Fréquence n | % |
|---|---|---|
| **Obésité + hyper-Gly** | 12 | 32,43% |
| **Obésité +TG** | 2 | 5,41% |
| **Obésité + HDL-C** | 8 | 21,62% |
| **Obésité + LDL** | 0 | 0,00% |
| **Obésité + CH- T** | 1 | 2,70% |
| **Obésité + HTA** | 6 | 16,22% |
| **Healthy Ob** | 8 | 21,62% |
| **Total** | 37 | 100,00% |

**Tableau 8: répartition de la population non syndrome métabolique selon la définition du FID**

Les prévalences des caractéristiques du syndrome métabolique étaient, par ordre de fréquence décroissante, Une forte prévalence de l'obésité abdominale (100 %) car est le composant principale, l'hypertension artérielle (70,78%), l'hyperglycémie (66,21%), le faible taux de HDL-CT (58,90%), et l'hypertriglyceridemie (49,77 %), étaient retrouvées parmi nos patients.

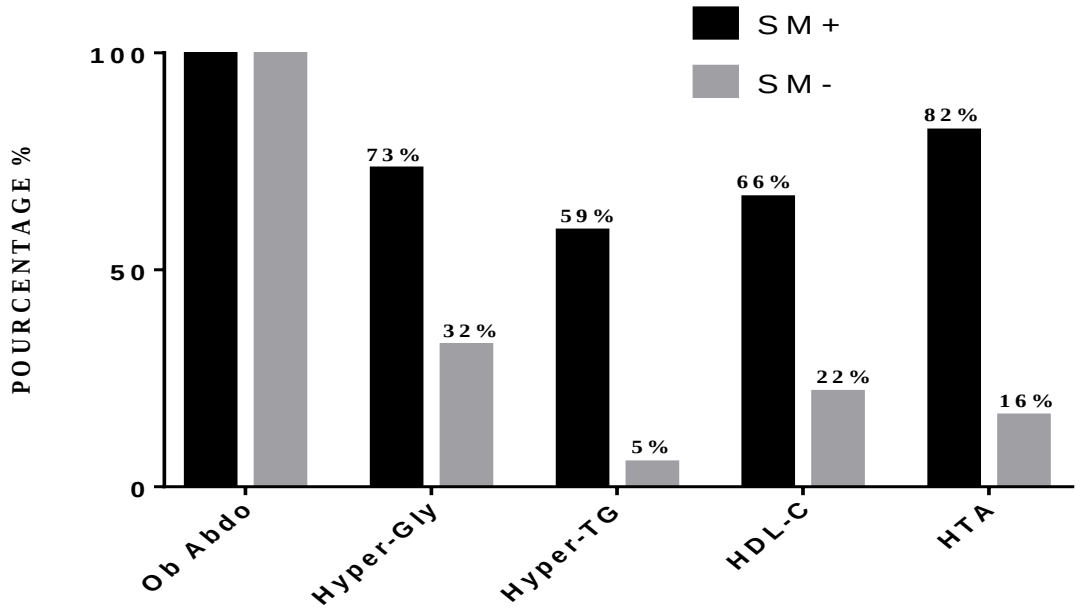
| Critères | SM+ n=182 | SM- n=37 | Total |
|---|---|---|---|
| **Ob Abdominal** | 182 (100%) | 37 (100%) | 219 (100%) |
| **Hyper-Gly** | 133 (73,08%) | 12 (32,43%) | 145 (66,21%) |
| **Hyper-TG** | 107 (58,79%) | 2 (5,41%) | 109 (49,77%) |
| **HDL-C bas** | 121 (66,48%) | 8 (21,62%) | 129 (58,90%) |
| **Hypertendus ou HTA** | 149 (81,87%) | 6 (16,22%) | 155 (70,78%) |

**Tableau 9 : Distribution des patients selon les différentes composantes du syndrome métabolique**.

Les prévalences des ces cinq composants du syndrome métabolique étaient plus élevés chez les patients présentant un syndrome métabolique que chez patients obèses non syndrome métabolique : l'obésité abdominale 100% chez tous les patients, une fréquence importantes d'hypertension artérielle

(81,87% vs 16,22%), l'hyperglycémie (73,08% vs 32,43%), l'hypertriglyceridemie (58,79% vs 5,41%) et du faible taux de HDL-CT (66,48% vs 21,62%). (**Tableau 9), Fig.23.**

Ces résultats concordés avec l'étude de Omar et *al*., retrouvaient les prévalences du SM étaient significativement plus élèves chez les personnes présentant un syndrome métabolique que chez les patients non syndrome métabolique. Des taux variables étaient observés dans d'autres études**. (Omar et al., 2017)**




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

**Figure 23** : **Distribution des patients selon les différentes composantes du syndrome métabolique**

D'après notre résultats, Les prévalences des composants du syndrome métabolique selon le sexe chez le groupe SM, noté une Fréquence importantes d'hypertension artérielle (74,47%), l'hyperglycémie (66,49%) chez les femmes que chez les hommes. Chez ces derniers, l'hypertriglyceridemie (60,00%) et du faible taux de HDL-CT (76,67%). Des taux variables étaient observés dans d'autres études. (**Tableau 10), Fig.24.**

| Critères | SM+ n=182 | | SM- n=37 | |
|---|---|---|---|---|
| | **Homme** | **Femme** | **Homme** | **Femme** |
| **Ob Abdo** | 27 (100%) | 155 (100%) | 4 ((100%) | 33 (100%) |
| **Hyper-Gly** | 17 (62,96%) | 116 (74,84%) | 3 (75,00%) | 9 (27,27%) |
| **Hyper-TG** | 18 (66,67%) | 88 (56,77%) | 0 | 2 (6,06%) |
| **HDL-C** | 22 (81,48%) | 99 (63,87%) | 0 | 8 (24,24%) |
| **Hypertendus** | 19 (70,37%) | 130 (83,87%) | 0 | 6 (18,18%) |

**Tableau 10 : Distribution des patients selon les différentes composantes du syndrome métabolique selon le sexe**

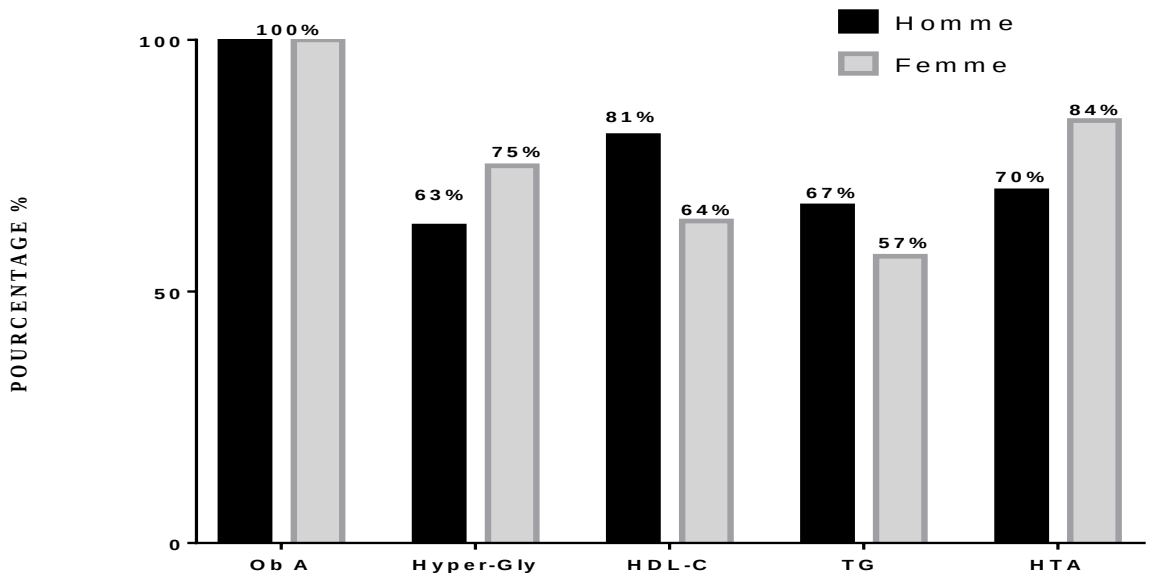
Concernant l'hyperglycémie à jeun Il y a une prédominance féminin (74,84% vs 62,96%), ces résultat concorde avec à celui des (20,4% vs 18,4%) obtenus par Davila et *al*, en Colombie **(Davila et *al.* 2013),** et en Espagne (66,5% vs 65,7%) **(Guallar-Castillon et *al*., 2014).**

D'après nos résultats, l'hypertriglyceridemie est également plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (66,67% vs 56,77%), ces résultats sont compatibles avec les résultats de nombreuses études notamment celle de Riediger et *al*. (29,0 % vs 20,0 %) au Canada **(Riediger et *al*., 2011),** et très proche à celle de Guallar-Castillon en Espagne (61,5 % vs 43,5 %). **(Guallar-Castillon et *al*., 2014)**.

Le taux faible d'HDL cholestérol est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (81,48% vs 63,87%), il a été rapporté par une étude aux Etats-Unis (30,6% vs 28,3%). **(Penninx et al. 2009)**

L'HTA est globalement plus fréquente chez les femmes (comparés aux hommes) avec des prévalences allant de (83,87% vs 70,37%), Concorde avec l'étude de Davila et *al*, en Colombie (21,9 vs 20,7%), à (80,3% vs 77,0 %) aux Etats-Unis **(Penninx et al. 2009),** (73,4% vs 64,2%) en Pérou **(Medina-Lezanna et al. 2007).**

Les causes n'ont pas été entièrement élucidées, mais des facteurs lies au mode de vie, comme les habitudes alimentaires et le manque d'activité physique sont largement incrimines **(Tableau 6).** Des résultats comparables ont été retrouves dans l'étude tunisienne, avec une prévalence de 47,6% pour l'obésité abdominale et 47,1% pour l'hypertension artérielle. **(Allal-Elasmi et al., 2010)**




**ObA: Obésité abdominale. Hyper-Gly: hyperglycémie ou DT2: diabètes de types 2. TG : hypertriglycéridémie. HDL-C : faible taux de HDL. : pression artérielle élevé ou hypertension.**

**Figure 24**: **Prévalences des différentes composantes du syndrome métabolique chez les patients SM selon sexes.**

La prévalence de l'obésité est augmentée dans le monde, elle est considérée comme l'un des facteurs principaux du risque dans différentes maladies (HTA, DI2, dyslipidémie).

L'obésité, spécifiquement celle de l'abdomen est associée avec le diabète type 2 et la dyslipidémie chez la population du nord de la chine **(Feng *et al.*, 2012),** et entrainant une réduction de l'insulinosensibilité de l'organisme **(Denino *et al.*, 2001).** L'IMC est corrélée positivement avec l'apport des graisses. Le surpoids peut augmenter LDL et abaisser HDL, donc l'obésité est reliée à la perturbation du profil lipidique **(Hu *et al.*, 2000).**

Cette situation d'obésité est attribuée au moderne environnement obèsogène où la dépense énergétique quotidienne liée à la diminution de l'activité physique tandis que l'apport calorique est augmenté **(Teslovich, 2010).** L'obésité est reliée à localisation de l'excès des graisses dans le corps plus que l'élévation de poids corporel **(Ewald *et al.*, 2009).**

**7. Répartition des patients SM selon les Fréquence des profils clinico-biologiques du syndrome métabolique :**

Afin d'étudier la fréquence de certaines combinaisons de critères du syndrome métabolique, nous avons choisi 11 profils qui renferment les critères du syndrome les mieux représentés. Dans notre patients SM, l'obésité abdominale – DT2 ou hyperglycémie -HTA-un HDL cholestérol bas - une hypertriglycéridémie était le phénotype le plus fréquente chez nos patients (21,43%), suivie par le phénotype obésité abdominale – DT2 ou hyperglycémie -HTA-un HDL cholestérol bas (17,58%). **(Tableau 11).**

Toutefois, nous ne pouvons conclure à un profil spécifique chez nos diabétiques. Mis à part le diabète, l'HTA était le critère le plus fréquent chez nos patientes SM.

La combinaison la moins représentée regroupait l'obésité abdominale – DT2 ou hyperglycémie -un HDL cholestérol bas (3,85%).

| Profils du syndrome métabolique | effectif n=182 | % |
|---|---|---|
| **Ob+ DT2+ HTA** | **28** | **15,38%** |
| **Ob+ DT2+HTA+HDL-C bas** | **32** | **17,58%** |
| **Ob+DT2+HTA+TG élevés** | **13** | **7,14%** |
| **Ob + DT2+ HTA+ HDL-C +TG élevés** | **39** | **21,43%** |
| **Ob+ DT2+HDL-C** | **6** | **3,30%** |
| **Ob+ DT2+ TG élevés** | **9** | **4,95%** |
| **Ob+DT2+HDL-C+TG élevés** | **7** | **3,85%** |
| **Ob+HTA+ HDL-C** | **9** | **4,95%** |
| **Ob+ HTA+ TG élevés** | **9** | **4,95%** |
| **Ob+HTA+HDL-C+TG élevés** | **19** | **10,44%** |
| **Ob+HDL-C+ TG élevés** | **13** | **7,14%** |
| **Total** | **182** | **100%** |

**Tableau 11 : Fréquence des profils clinico-biologiques du syndrome métabolique chez les patients SM (n = 182).**

Comparativement à l'étude de Guira et al., au Ouagadougou et Osuji et al., au Nigéria, qui ont trouvé La triade diabète-HTA-obésité abdominale était le phénotype le plus souvent observé du SM.

En revanche, **Tamang *et al.*, (2013),** au Népal**, Udenze *et al.*, (2013),**au Nigéria, et **Kumar *et al.*, (2013)** en Inde, évoquent respectivement l'hypertriglycéridémie, l'obésité et l'hypoHDLémie.

### 8. Distribution des patients ayant du SM selon les différentes complications :

D'après nos patients ayant du SM, sont recensées les différentes complications associées aux SM. On note qu'à les complications cardiovasculaires étaient observées chez 34 patients (16 %), dont 30 patients (16,48%) en présence du SM, 58,79% diabète type 2, 70,33% HTA, et 19,18% avec autre complications telle que L'arthrose, la goutte, problème des yeux, tuberculose, cancer. (**Tableau 12).**Noté que 84 des cas étaient hospitalisées (38,36%).

| Patients SM n= 182 | | |
|---|---|---|
| **Complications** | **Fréquence** | **%** |
| **SM+ DT2** | **107** | **58,79%** |
| **SM+MCV** | **30** | **16,48%** |
| **SM+ HTA** | **128** | **70,33%** |
| **SM et autre** | **47** | **21,46%** |

**Tableau 12 : distribution des patients SM selon les différentes complications observées**

le Syndrome Métabolique et le diabète étant individuellement des situations à haut risque cardiovasculaire (**Guira et *al.*, 2016).** Une méta-analyse de **Mottillo et al. (2010)** a montré que le SM était associé à un risque deux fois plus élevé de complications cardiovasculaires et de décès par maladie cardio-vasculaire.

En plus de favoriser les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique est fortement Associé au développement du diabète de type 2, lui-même facteur de risque important de maladies cardio-vasculaires (**Lorenzo et al., 2003**).

## Deuxième partie: Comparaison des paramètres biochimiques et Clinique des patients

Les données de l'analyse métabolique sont représentées dans le **tableau I**. Lorsque les paramètres biochimiques classiques, les taux glycémie, de triglycérides, HDL-C, LDL-C, CH T, étaient significativement (P <0,05) plus élevés, les taux Urée, Créatinine, étaient significativement (P <0,05) très élevés chez les sujets malades que chez les sujets témoins.

**Tableau I: Les caractéristiques cliniques et biochimiques de la population.**

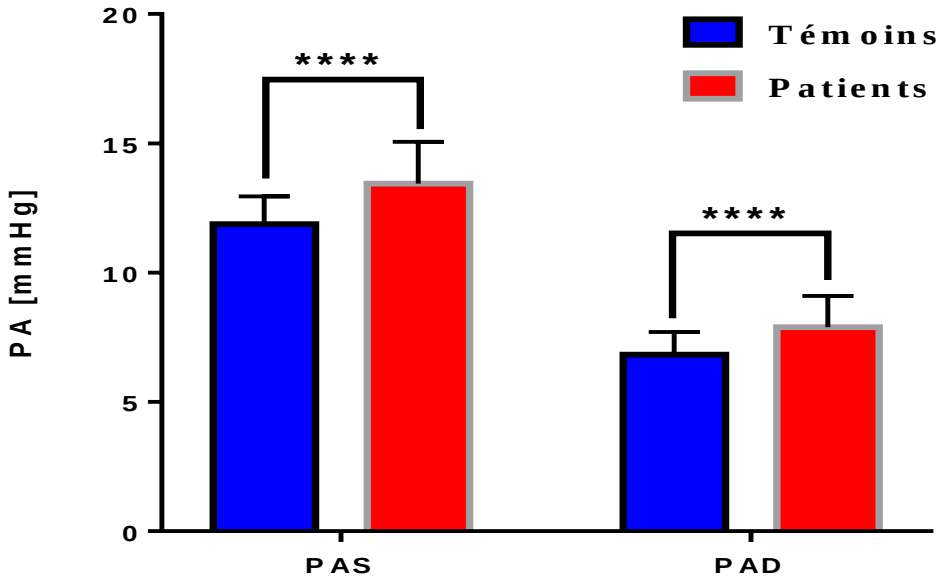
| / | Patients | Témoins | P value |
|---|---|---|---|
| **PAS (mmHg)** | 13,43 ± 0,1089, n=211 | 11,87 ± 0,1927, n=34 | < 0,0001 |
| **PAD (mmHg)** | 7,924 ± 0,0796, n=211 | 6,809 ± 0,1522, n=34 | < 0,0001 |
| **TG (mmol/l)** | 1,759 ± 0,8329, n=217 | 1,119 ± 0,3569, n=37 | < 0,0001 |
| **Glycémie (mmol/l)** | 6,385 ± 2,3935, n=219 | 4,623 ± 0,5614, n=37 | < 0,0001 |
| **HbA1c %** | 7,212 ± 2,2362, n=89 | 4,938 ± 0,4840, n=13 | < 0,0001 |
| **CH T (mmol/l)** | 4,286 ± 1,1861, n=217 | 3,328 ± 1,3256, n=34 | 0,0005 |
| **HDL-C (mmol/l)** | 1,265 ± 0,4362, n=213 | 1,670 ± 0,4660, n=37 | < 0,0001 |
| **LDL-C (mmol/l)** | 3,835 ± 1,4530, n=213 | 2,287 ± 1,1847, n=34 | <0,0001 |
| **Urée (mmol/l)** | 1,438 ± 0,6295, n=213 | 1,143 ± 0,0691, n=24 | 0,0066 |
| **Créatinine (µmol/l)** | 77,58 ± 23,14, n=213 | 67,51 ± 2,467, n=28 | 0,0011 |
| **Acide urique (µmol/l)** | 107,76± 125,79, n=117 | 46,30 ± 80,729, n=9 | 0,0179 |

Chaque valeur représente la moyenne ± erreur standard à la moyenne, et l'effectif (n) au sein de la population étudiée. **PAS** : la pression artérielle systolique. **PAD** : la pression artérielle diastolique.**TG** : Les triglycérides**. CH T** : Cholestérol total. **HDL CH** : Lipoprotéine de haute densité Cholestérol**. LDL CH** : Lipoprotéine de basse densité Cholestérol. **HbA1c** : hymoglobine glyqué.

### 1. Hypertension artérielle

L'HTA a été définie comme une PAS supérieure ou égale à 130 mmHg ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 8,5 mmHg ou une prise continue d'un traitement antihypertenseur selon la définition de l'FID.

Dans notre étude, nous avons constaté l'existence d'une différence hautement significative entre PAS : (13,43 ± 0,1089 vs 11,87 ± 0,1927) et PAD : (7,924 ± 0,0796 vs 6,809 ± 0,1522) chez les malades que chez les témoins, et on a 70,78% des patients avaient une TA supérieure à 130/85 mmHg, soit 81,87% des patients hypertendus ayant un SM. Sachant que tous les patients hypertendus sont sous traitement anti-hypertensifs. Fig.25




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

**Figure 25: La comparaison de la pression artérielle entre notre population :(219) Patients et (37) témoins**

Selon l'institut de cardiologie d'Abidjan, Côte d'Ivoire, Étude prospective du 3 novembre 2014 au 12 juin 2015, Sur 1246 patients hypertendus, La prévalence du SM était de 48,8%. Le mauvais contrôle tensionnelles était plus élevé en présence du SM (43,6%). **(N'Guetta et al., 2016)**

Selon les Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2015, étude longitudinale visant à étudier le syndrome métabolique chez les hypertendus de la population noire sud algérienne. On retrouve une différence entre les noirs et les blancs en terme d'obésité (37,6% versus 31,1%), hypertension artérielle (60,6% versus 55,0%), diabète (25,2% versus 19,2%) (**Bachir Cherif et al., 2015).**

Selon le Pan African Medical Journal, 2014, étude rétrospective sur une période de deux ans dans le service de cardiologie Au Burkina FASO, Chez les patients hypertendus ayant un syndrome métabolique. La fréquence de l'hypertension artérielle chez les patients ayant un SM est de 17,5%. Le nombre moyen d'antihypertenseurs était de 3,0 ± 1,0 et 76,3% ont reçu au moins une trithérapie anti hypertensive. Le taux de mortalité était de 5,3%. (**Yaméogo et al., 2014**)

Le stress et hypertension artérielle sont étroitement liés. En effet, le stress entraîne des élévations tensionnelles transitoires d'origine psychosomatique mais peut également être à l'origine d'élévations tensionnelles plus permanentes quand il est associé à d'autres facteurs de risque (environnementaux, psychologiques ou génétiques) (**Sougat Ray *et al.*, 2011)**

D'après l'analyse de nos résultants démontre que, La prévalence de l'HTA était également indépendamment associée à la tour de taille. (r =0,460), cette relation est statistiquement très significative (p < 0,0001 ****) (test de pearson).

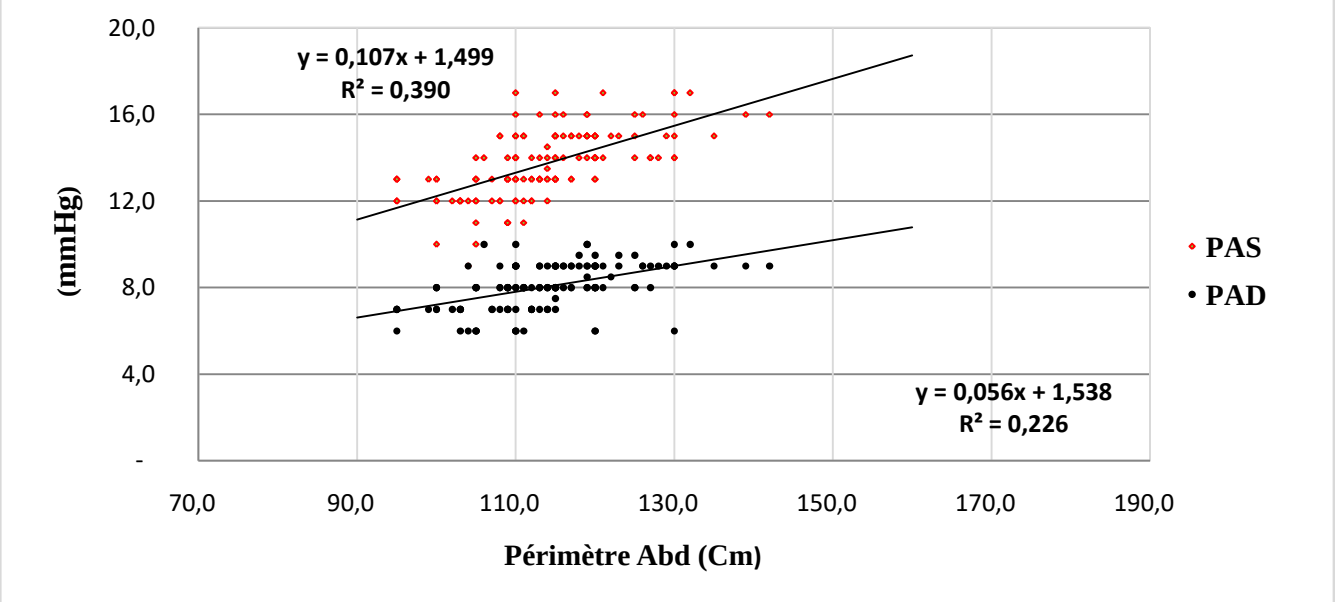



**Figure 26**: **analyse de la corrélation entre l'PAS, PAD et le périmètre abdominale (test de pearson) : Représentation de la corrélation chez les patients (n= 184) (PAS : r=** 0,625 p< 0,0001) (PAD : r=

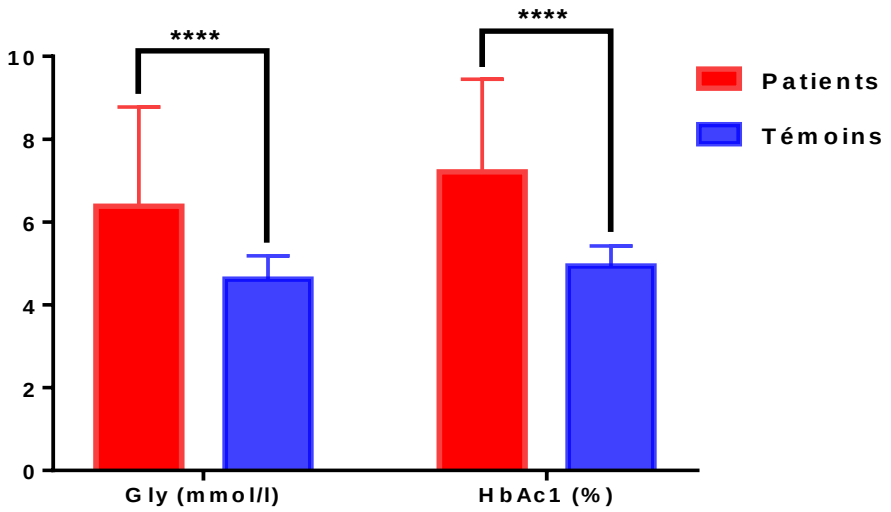
Ces observations ont été largement rapportées **par Temmar et al., 2007** ; **Leenen et al., 2008** ; et **lee et al., 2010**.

## I. Étude des variations de la Glycémie à jeun et Hémoglobine glyquée :

D'après nos résultats, La variation des valeurs de la glycémie chez les patients comprise entre 0,64 g/l (3,56 mmol/l) et 3,74 g/l (20,78 mmol/l), avec moyenne de (6,385 ± 2,3935 vs 4,623 ± 0,5614) ont été hautement significative (< 0,0001) chez les patients par rapport aux témoins (Fig.27). L'hyper-

glycémie survient lors de diminution de l'insulinémie ou bien dans le cas de l'insulinorésistance **(Ewald *et al.*, 2009)**.

En ce qui concerne la moyenne de l'hémoglobine glyquée de notre populations (7,212 ± 2,2362 vs 4,938 ± 0,4840), avec une déférence hautement significative < 0,0001) chez les patients (Fig.11). Nous avons 100% des diabétique ayant ce paramètre élevée (> 6%).Selon les données déclarées par les médecins, le niveau moyen d'HbA1c était de 7,1 % dans le diabète de type 2 **(Fagot-Campagna.A *et al* 2007).**




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

**Figure 27: Evaluation de la glycémie à jeun et hémoglobine glyquée (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de la glycémie chez les témoins (n=37) et les patients SM (n=219).**

D'après nos résultats, 54,34% des patients sont atteintes de DT2, 75,63% représenteraient la glycémie à jeun élevée ≥100 mg/dl, 96,63% des diabétiques avaient une hémoglobine glyquée élevée > 6%, ces résultats rapproche à la recherche réalisé en 2016 par Alcubierre *et al*, ont trouvé que chez les diabétiques la glycémie à jeun élevée est 60% et hémoglobine glyquée élevée (56,84%) avec un (p<0,001). **(Alcubierre *et al., 2016)*.**

Ainsi nos résultants démontrent que, la glycémie est corrélée positivement avec le tour de taille (r =0,460), cette relation est statistiquement très significative (p < 0,0001 ****) (test de pearson).

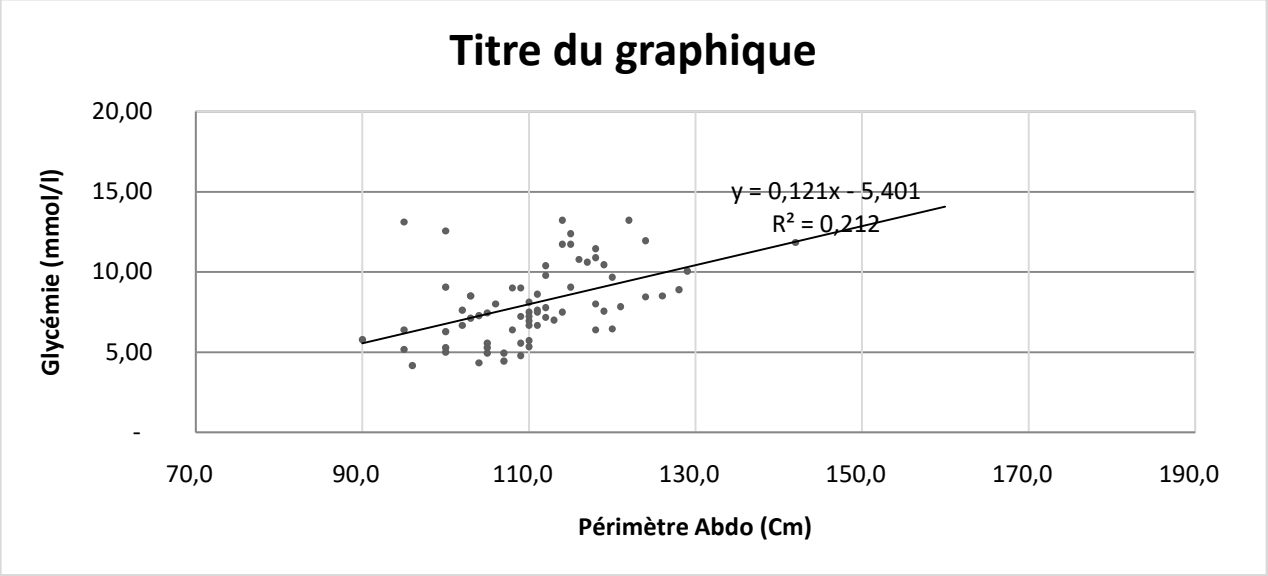



**Figure 28**: **analyse de la corrélation entre la glycémie et le périmètre abdominale (test de pearson) : Représentation de la corrélation chez les patients (n= 71 ; r=** 0,460 p< 0,0001)

Nos résultats sont corrélés avec, **Hans Wahrenberg (2005**) qui rapporte que le tour de taille était le facteur prédictif de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie.

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

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

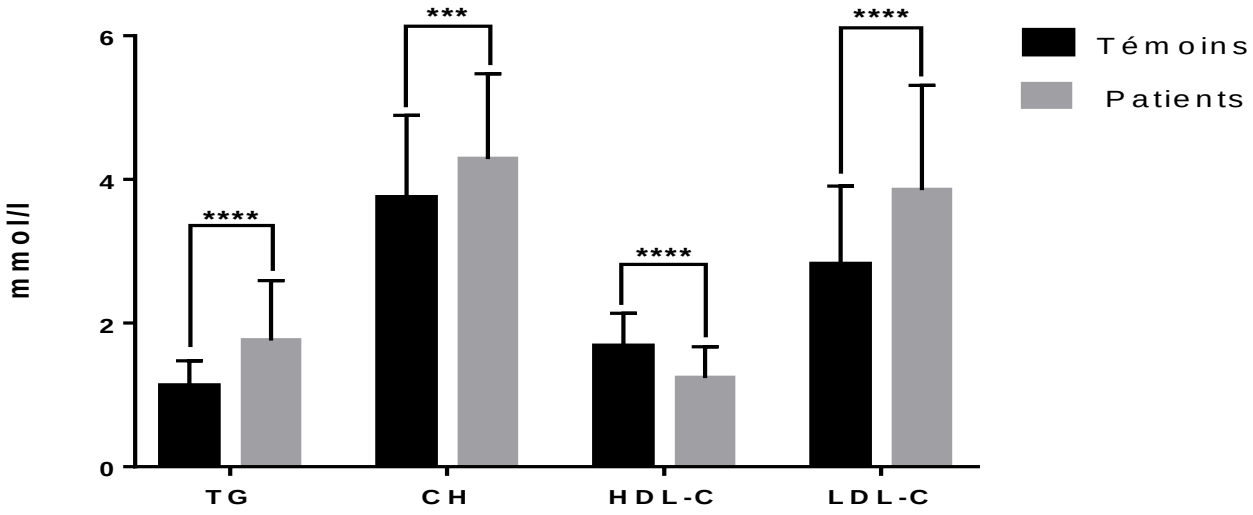
## 1. Le profil lipidique :

Concernant le profile lipidique, le taux de différents paramètres (les triglycérides, Cholestérol total, HDL- c et LDL-c) sont dosé au niveau plasmatique de notre population, **le tableau I** présente les moyenne du ces paramètres.

Le taux de triglycérides, chez les patients est légèrement élevés que les témoins (1,759 ± 0,8329 vs 1,119 ± 0,3569), Avec une différence hautement significative (< 0,0001).

Une diminution de taux du HDL cholestérol (1,265 ± 0,4362 vs 1,670 ± 0,4660) chez les patients que les témoins, ont été hautement significatives (p =0,0001). L'hypoHDLémie est causée par le surpoids, la sédentarité **(Arsène *et al.*, 2014).**

La cholestérolémie et la concentration moyenne de LDL cholestérol étant plus élevées chez les patients comparées aux témoins, une différence statistiquement significative soit (<0,0001), (p= 0,0005) respectivement. **Tableau I. Fig. 29.** La dyslipidémie peut causer l'hypertension par des mécanismes reliés à l'obésité **(David *et al.*, 2008).**




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

**Figure 29 : La comparaison des taux plasmatique du bilan lipidiques entre les patients et les témoins**

L'hypertriglycéridémie peut être causée par le surpoids, les mauvaises habitudes alimentaires et le manque d'activité physique. Le taux de triglycérides est influencé par la diététique, la consommation d'alcool et les facteurs génétiques, elle peut réduire le taux de HDL et augmente LDL **(Miller *et al.*,2011*).*** et le métabolisme anormal des LDL et TG est associé avec le développement de l'hypertension **(David *et al.*, 2008).**

D'où l'existence d'une éventuelle corrélation entre l'hypertriglycéridémie et l'hypertension artérielle. L'hypertriglycédémie est causée par l'élévation de l'apport des carbohydrates et elle

associée avec la réduction de HDL **(Welsh *et al.,* 2010).** L'hypertriglycéridémie est le phénomène quantitativement le plus notable, la production hépatique de VLDL est augmentée par abondance des substrats (acides gras et glucose) et un catabolisme retardé, surtout du fait d'une activité réduite de l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL) qui permet l'hydrolyse des particules de basse densité, VLDL d'une part et les chylomicrons en postprandial). Enfin les HDL-cholestérol sont abaissées (HDL-2 essentiellement) par un catabolisme accru (activité triglycéride lipase hépatique augmentée) **(Halimi, 2000).**

L'hyperLDLémie peut provoquer plusieurs maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose à cause de l'oxydation de LDL. Elle est la conséquence des maladies rénales **(Perk *et al,* 2012).** LDL favorise la prolifération cellulaire dans le cancer du sein, la migration et la perte d'adhésion à cause de la diminution de l'expression des molécules d'adhésion (membre 3 de la famille liée au cadhérine, CD226, Claudin7 et Ocludin dans les cellules exposées aux LDL). (**Dos Santos *et al.,* 2014**). Le rhumatisme augmente aussi les LDL **(Park *et al.,* 2013).**

Par ailleurs, LDL est corrélé positivement avec les maladies cardiovasculaires et HDL a une corrélation négative **(Collège nationale des enseignants de card, 2012),** L'augmentation des LDL circulantes élève leur concentration au niveau de la paroi artériel et favorise leur oxydation, l'accumulation de ces dernières entraine un dysfonctionnement endothélial et l'attraction des monocytes qui deviennent des cellules spumeuses ce qui conduit à l'athérogénèse, à l'inverse HDL joue un rôle protecteur en diminuant l'accumulation du cholestérol au niveau de la paroi artérielle **(Delahaye *et al.,* 2009).**

L'hypercholestérolémie est liée au stress oxydatif, lorsque 'il y a trop de cholestérol qui circule dans le sang et il n'est pas utilisé en totalité par les cellules ; il s'oxyde et peut conduire aux maladies cardiovasculaires **(Arsène *et al.,* 2014).** Elle est un désordre métabolique qui peut causer plusieurs maladies tel : HTA (**Zhao Lan Liu *et al.,* 2011).**

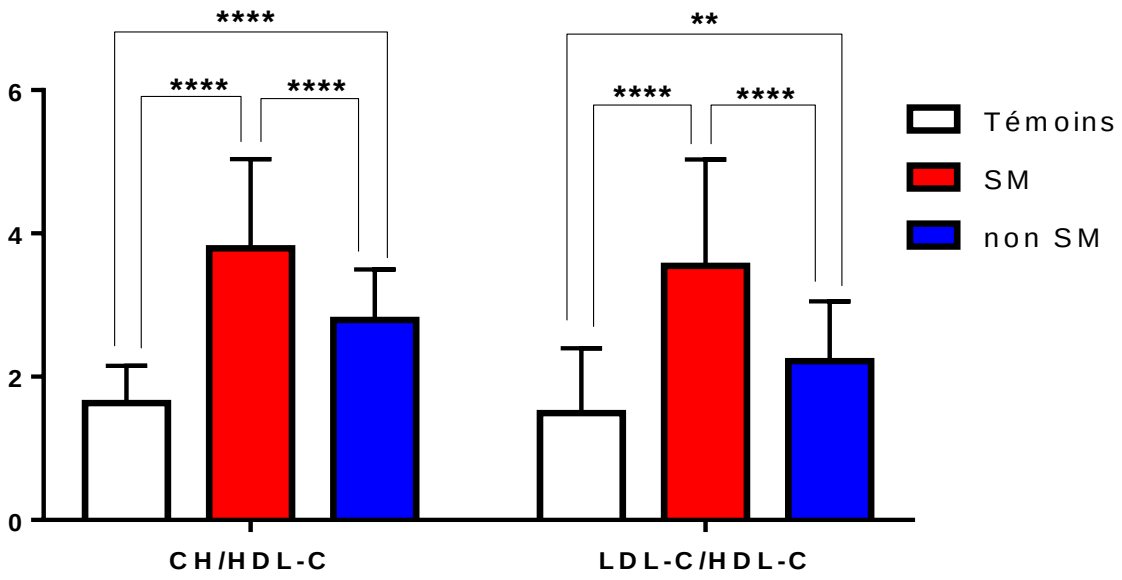
Aussi, selon une étude récente réalisée à l'hôpital militaire de MEKNES en 2017, sur 800 femmes ayant un syndrome métabolique, 18% avaient une dyslipidémie. (**El Boukhrisi., 2017)**

Cependant, Rezgani et al, montrent les indices d'asthérogénicité qui représente un risque résiduel cardiovasculaire **(Rezgani et al., 2018).** La présente étude est à notre connaissance, l'une des premières études en Afrique occidentale à explorer la force prédictive du HDL-C et le ratio CT/HDL-

C pour le SM **(Sossa et al., 2016)**. Ceci nous a conduits d'évaluer les valeurs de ces indices chez notre population d'étude.

Les rapports de CT/HDL-C et de LDL-C/HDL-C sont considérés élevés s'ils sont respectivement supérieurs à 4,85 et 3,55.

D'après les résultats obtenus les moyennes d'indices d'asthérogénicité (CT-T/HDL-C), (LDL-C/HDL-C) étaient plus élevés chez les patients que les témoins respectivement (3,589 ± 1,242 vs 1,631 ± 0,520),(3,273 ± 1,50 vs 1,492 ± 0,904), il y'a une différance hautement significative entre les patients SM, non SM et les témoins (p< 0,0001) concernant les valeurs de (CH-T/HDL-C), (LDL-C/HDL-C), et aussi les le taux moyen de (CH-T/HDL-C) entre les patients non SM et les témoins. Concernant les (LDL-C/HDL-C), noté une différance très significative entre les patients non SM et les témoins (p=0,0037). **(Fig. 30)**




***Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.***

**Figure 30 : Evaluation des moyennes d'indices d'athérogénicité chez les patients SM (n=177), non SM (n=36), et les témoins (34).**

Le ratio Cholestérol total/HDL-C (CT/HDL-C) ou indice d'athérogénicité est un indicateur de risque cardiométabolique de valeur prédictive supérieure à celle des paramètres lipidiques isolés. Lorsque le cholestérol total, le HDL-C, le ratio CT/HDL-Cl sont comparés entre une population apparemment en bonne santé et celle ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, le CT/HDL-C présente moins de superposition pour les deux populations **(Millan et al., 2009)**.

D'après l'étude du Rezgani et al, chez une population diabétique tunisienne, l'élévation de ces indices représente un risque résiduel cardiovasculaire. Cette forme de dyslipidémie est associée à certaines variables modifiables comme l'activité physique et l'amélioration de la maîtrise glycémique. Et montent  Pour l'indice LDL-C/HDL-C, il était associé de façon significative uniquement avec l'activité physique. **(Rezgani et al., 2018).**

Selon Sossa et al, le ratio CT/HDL prédit mieux le SM chez des adultes béninois que le HDL-C isolé a été formulée **(Sossa et al., 2016),** dans une étude antérieure **(Sossa et al., 2013a)**, il a été rapporté que le HDL-C bas était fréquent autant chez les femmes obèses que chez les non obèses et que la distribution de cette dyslipoprotéinémie était indépendante de l'insulino-résistance.

La prévalence de HDL-C bas est élevée dans la population mais il est possible que le risque associé dépende d'autres facteurs de sorte qu'il soit en général assez bas et qu'en remplaçant le HDL-C par le ratio CT/ HDL-C, on aurait un reflet plus fidèle du risque. **(Sossa et al., 2016),** Par ailleurs, il est de plus en plus remis en question le HDL-C bas comme facteur de risque, comme en l'augmentant on ne réduit pas forcément le risque cardio-métabolique **(Keene et al., 2014). Sossa et al.(2015)** avaient rapporté que le ratio CT/HDLC prédit mieux l'insulino-résistance que le HDL-C isolé chez les femmes adultes.

**Genest et al.(2009).** qui inclut le LDL-C qui a été le premier indice de risque de MCV et la principale cible pour la thérapie Le ratio CT/HDL-C se révèle comme une composante mieux corrélée aux autres composantes du SM, moins sensible et plus prédictif de l'existence d'au moins deux composantes (autres que le HDL-C) du SM comparativement au HDL-C.

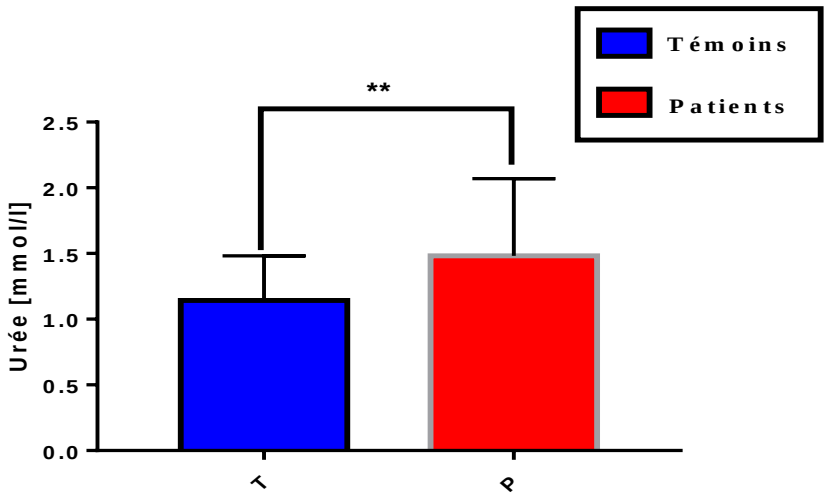
Selon **Imorou. (2014)** le risque athérogène est de 28,26 % chez les obèses contre 19,50 % chez les non obèses. L'IA moyenne chez les non obèse était de 3,93 et de 4,31 chez les obèses. Il n'existe pas de corrélation entre l'IA et l'IMC (r = 0,03). Noté que L'augmentation de l'indice de masse

corporelle n'entraine pas toujours une augmentation de l'indice d'athérogénicité (AI) mesurable par les paramètres biochimiques.

## 2. Evaluation de la production de l'urée et de la créatinine et Acide urique :

### 2.1. Etude de la production de l'urée au niveau systémique :

Nos résultats montrent une différence très significative de taux plasmatique d'urée entre les patients et les témoins (1,438 ± 0,6295 vs 1,143 ± 0,0691, p = 0,0066), **Fig.31**. (Nos patients ne présentaient aucune insuffisance rénale).




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

**Figure 31 : Evaluation de la production de l'urée plasmatique (Test de Mann-Whitney) : Représentation des taux de l'urée chez les témoins (n=24) et les patients (n=213).**

Ces résultats concordent avec d'autre étude, dans l'étude **d'Amartey et al, (2015)** qui ont trouvé une association positive entre la concentration sanguine d'urée et le syndrome métabolique. **Kirtane et al., (2005)** qui ont trouvé une association positive entre la concentration sanguine d'urée, et le risque de mortalité indépendamment de la créatininémie ou du débit de filtration glomérulaire, chez des patients ayant une maladie coronarienne.

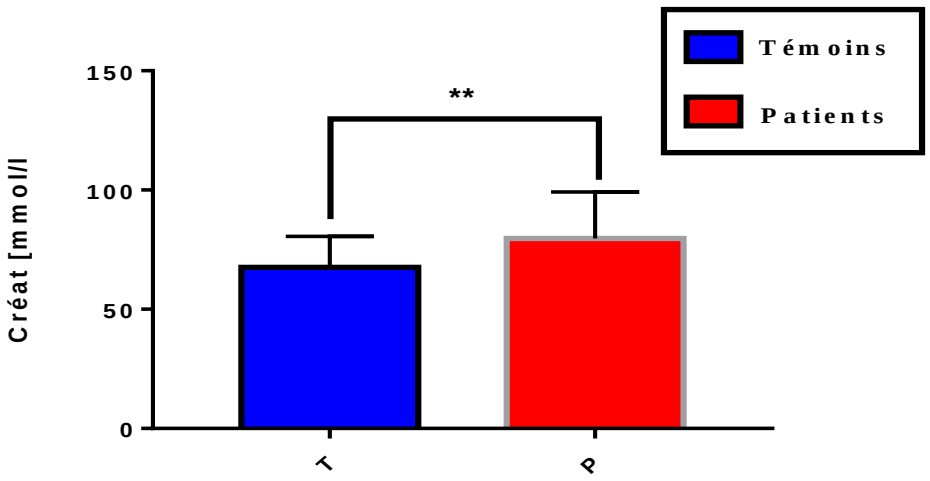
Cela implique également que, le taux d'excrétion rénale de l'urée est plus lent chez certains diabétiques. L'urée est produite à partir de la désamination oxydative des acides aminés dans lequel l'ammoniac généré est transporté vers le foie pour la formation de l'urée par le cycle de l'urée**. (Amartey et al., 2015)** Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique **(Suchitra et *al.*, 2011).**

Comparativement aux sujets sains, les patients atteints de SM présentent une forte urée plasmatique, de l'acide urique, de la créatinine, ce qui suggère une dysfonction rénale due à l'hyperglycémie, à l'hypertension et à l'hypercholestérolémie. **(Bekkouche L et al., 2014)**

### 2.2. Créatinine :

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine, localisée à 98 % dans le muscle. Elle est de très petite taille et donc librement filtrée par les glomérules, et elle est peu sécrétée ou réabsorbée par les tubules rénaux. La créatininémie est donc influencée par des facteurs extrarénaux comme l'âge, le poids, le sexe, l'ethnie, la masse et le métabolisme musculaire, certains médicaments. C'est donc un marqueur très imparfait de la fonction rénale. (**d'Ythurbide et Hertig., 2012)**

D'après les résultats, la créatininémie moyenne était plus élevées chez les patients (77,58 ± 23,14 vs 67,51 ± 2,467) était très significatives entre les patients et les témoins (p= 0,0011) (Fig. 31). Ces résultats sont en accord avec ceux de **Ferjani., (2011)** qui a trouvé également une élévation de (85,24 ± 23,88 µmol/l).




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

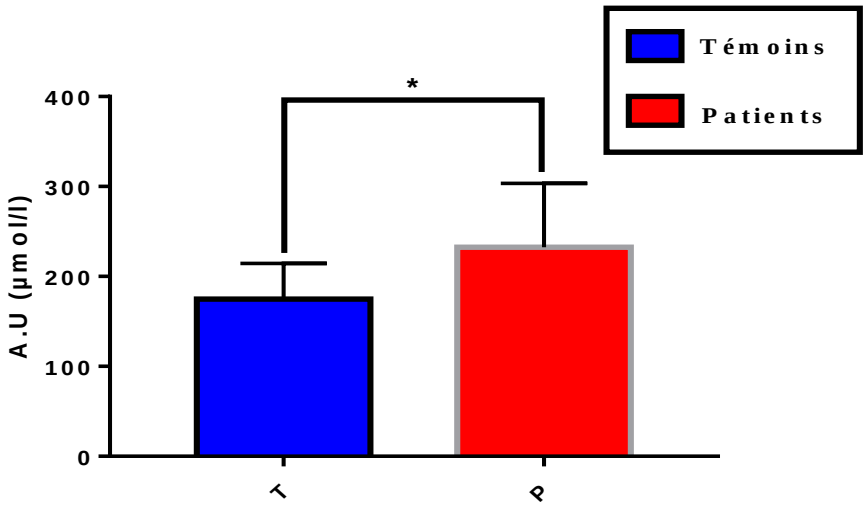
**Figure 32 : Evaluation de taux plasmatique de créatinine (Test de Mann-Whitney) : Représentation de taux plasmatique de créatinine chez les patients (n=213) et les témoins (n=28).**

Il à été concordé avec Wang et *al*, qui indiquent que la créatinine sérique élevée était associé positivement avec le syndrome métabolique. La créatinine sérique s'est également révélée être liée à l'obésité, à l'hypertension, au diabète de type 2 et des risques accrus des maladies cardiovasculaires **(Wang et *al*., 2015).**

### 2.3. Evaluation d'Acide urique :

Chez notre population, les valeurs varient entre 15,34mg/l (91,27µmol/l) et 66,97mg/l (398,47µmol/l), les moyennes d'acide urique (107,76± 125,79 vs 46,30 ± 80,729) ont été significativement différentes chez les malades comparées aux témoins (p= 0,0179) (Fig. 33).

La plupart des études épidémiologiques récentes ont confirmé l'association entre l'hyper uricémie et les évènements coronariens ou artériels, et ont souligné ses liens étroits avec l'HTA et l'obésité viscérale. Certaines, se fondant sur des analyses multi variées, ont même conclu au caractère indépendant de l'hyperuricémie en tant que facteur prédictif de la mortalité cardiovasculaire. Bien que ce point soit contesté par d'autres, il n'en reste pas moins que cette anomalie peut être considéré comme un facteur pronostic à connotation cardio-métabolique, et qu'elle peut même précéder l'obésité, le diabète, ou l'HTA. (**Gérard et Pascal., 2016)**




***Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.ns : non significative. A.U : Acide urique***

**Figure 33: Evaluation de taux plasmatique d'acide urique (Test de Mann-Whitney) : Représentation de taux plasmatique d'acide urique chez les patients (n=117) et les témoins (n=9).**

Une étude cas-témoins d'un an a eu lieu à Bîkaner, en Inde obtenue par S. Khichar et al, trouve le niveau moyen d'acide urique a été significativement associé à toutes les composantes du syndrome métabolique (P <0,001) et ont une forte corrélation positive (r = +0,66 à +0,77, p <0,0001). (**S. Khichar et *al.*, 2016)**

Selon, Magnoni M et al : Méta analyse incluant 1548 patients. L'uricémie était significativement associée avec le sexe, l'IMC, l'hypertension artérielle, le cholestérol-HDL, les triglycérides, le syndrome métabolique et le taux de filtration glomérulaire. Chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu, les taux d'uricémie étaient au-dessus de la limite de référence internationale actuelle (6,0 mg / dl) et donc associés à une grande mortalité hospitalière, indépendamment de l'origine ethnique et rénale. (**M Magnoni et *al.*, 2017)**

Comparativement aux autres études, comme l'étude d'Y.Zayani et al (Institut National de Santé Publique, Tunis, 2010). L'étude a porté sur 2 712 sujets (1 228 hommes et 1 434 femmes) âgés de 35 à 70 ans, ayant un syndrome métabolique : La concentration d'acide urique est significativement plus élevée chez les patients ayant le SM. L'uricémie est significativement plus élevée chez les patients ayant une hypertriglycéridémie, un HDL-cholestérol bas, un taux élevé de la tension artérielle et une

obésité viscérale aussi bien chez les hommes que chez les femmes (p < 0,001). (**Zayani Y et al., 2010**).

Et aussi dans l'étude randomisée au Portugal incluant 1054 sujets, obtenue par J. P. Goncalves et al. Les sujets avec hyper uricémie étaient 2.10 fois à risque de développer un syndrome métabolique par rapport aux sujets normaux (PR = 2.10, IC à 95%: 1,68 à 2,63). (**Gonçalves JP, Oliveira., 2012).**

La prévalence et l'incidence de la goutte sont en augmentation. L'hyperuricémie représente le risque majeur de survenue de goutte. En effet, 10 % des sujets hyperuricémiques développent la maladie goutteuse. **(Valeix et Guillot., 2013)** en plus, Bekkouche et al, en l'ouest de l'Algérie, exhibent que l'acide urique augmente le risque de l'athérosclérose, y compris la croissance et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, la suppression de la synthèse de l'oxyde nitrique, l'inflammation vasculaire et l'élévation des espèces réactives d'oxygène. **(Bekkouche et al., 2014)**

## La troisième partie : les marqueurs d'inflammation

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

**Tableau II : Les marqueurs d'inflammation**

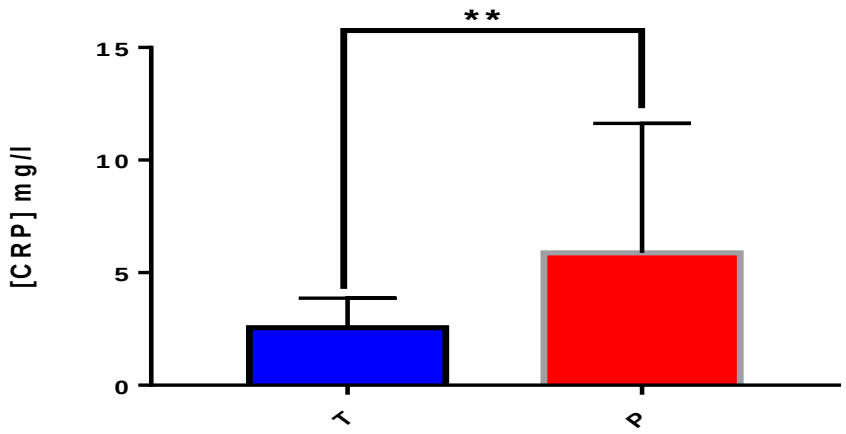
| / | Patients | Témoins | P value |
|---|---|---|---|
| CRP (mg/l) | 5,877 ± 0,435, n=175 | 2,556 ± 0252, n=27 | 0,0032 |
| Fibrinogène (g/l) | 2,449± 1,697, n=135 | 3,066± 0,394, n=18 | 0,0006 |
| NO 2- (µM) | 60,264 ± 8,363, n=22 | 17,426 ± 4,859, n=23 | 0,0001 |

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

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

La concentration plasmatique de protéine C-réactive (CRP), un marqueur de l'inflammation, est élevée chez les patients obèses, est corrélée avec le syndrome métabolique et diminue avec la perte de poids. Le CRP est produit par des adipocytes matures dans le tissu adipeux et peut contribuer aux concentrations élevées de CRP plasmatique circulant présentes chez les patients obèses et les personnes atteintes du syndrome métabolique**. (Lau et al., 2006)**

Le taux moyen du CRP était élevé chez nos patients par rapport aux témoins (5,877 ± 0,435 vs 2,556 ± 0252) fig.34. (Tableau II).




*Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001 ; ns : non significative.* ***CRP** : La protéine C réactive.* ***P : Patienst. T : témoins***

**Figure 34 : Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients (n=175) et les témoins (n= 27)**

La concentration plasmatique élevées de CRP était présentes chez les personnes atteintes du syndrome métabolique (29,12%) et chez les patients obèses (18,92 %), en plus, le taux moyen du CRP était plus élevées chez les patients SM, comparativement avec les patients obèses non SM, avec une différence ne semble pas significative (p= 0,4898).

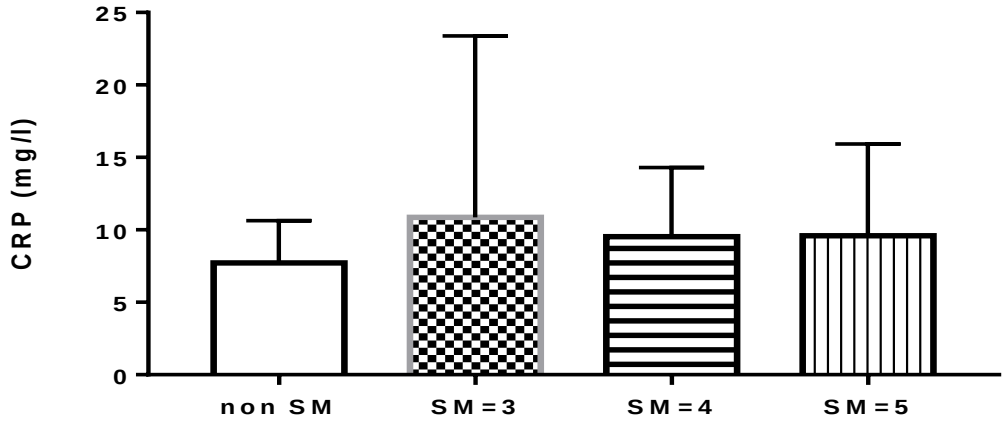
D'après l'analyse des données, indique que le CRP était corrélée avec les composantes du SM. (Tableau ces résultats concordent avec plusieurs études qui ont démontré, une forte association entre le taux élevé de la CRP avec le syndrome métabolique et ses composantes **(Ftouhi et *al.*, 2010 ; Lau et al., 2006).**

| / | N | % |
|---|---|---|
| **HTA +CRP** | 41 | 18,72% |
| **DT2+ CRP** | 30 | 13,70% |
| **TG + CRP** | 34 | 15,53% |
| **HDL + CRP** | 39 | 17,81% |
| **SM + CRP** | 53 | 29,12% |
| **non SM + CRP** | 7 | 18,92% |

**Tableau III : la corrélation du CRP avec les composantes du SM chez notre patient**

La réponse inflammatoire à bas bruit, telle que définie par les niveaux sériques de CRP, semble proportionnelle au nombre de composantes du syndrome métabolique **(Festa, D'Agostino, Howard, et al, 2000).** Donc notre étude visait à évaluer la concentration sérique de CRP en fonction des nombres des facteurs de risque de SM **(Fig. 35).**

D'après notre résultat, nous n'avons trouvé aucune corrélation linéaire entre la concentration de CRP sérique et le nombre des facteurs de risque de SM.




**non SM**: les sujet obèses avec ou sans facteur de risque du SM. **SM =3**, les sujets obèses avec deux facteurs de risque. **SM = 4**, les sujets obèses avec trois facteurs de risque. **SM= 5**, les sujets obèses avec quatre facteurs de risque.

**Figure 35** : **la concentration sérique de CRP selon le nombre des facteurs de risque de SM**.

Dans l'obésité une augmentation de 10 fois la normale est souvent observé ainsi qu'une relation positive entre le l'index de masse corporelle, le tour de taille et le taux de CRP. **(Calder PC et al., 2011).** De manière très intéressante, il a été démontré que cette réponse inflammatoire accroît le risque cardiovasculaire au delà de celui inhérent au syndrome métabolique **(Paoletti et al., 2006 ; Nissen et al., 2005 ; Ridker et al., 2005 ; Haffner et al., 2006).**

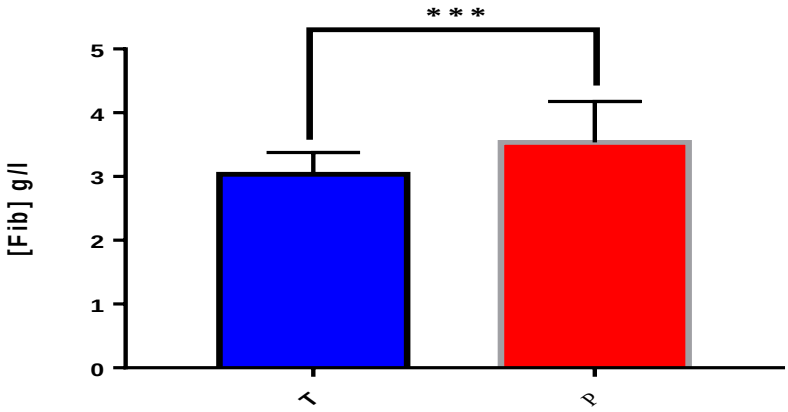
Une étude récente chinoise, évaluant environ 10 000 personnes, a confirmé une bonne corrélation entre le niveau de CRP et les facteurs de risques cardio-vasculaires habituels (diabète, cholestérol, hypertension artérielle et obésité). Les auteurs ont conclu que l'inflammation de bas de grade permettait d'avoir une meilleure compréhension des facteurs de risque cardio-vasculaires **(Wang Z., 2016).** Dans une étude récente chez des enfants et des adolescents, on a pu clairement montrer que ceux qui étaient le plus en surpoids avaient l'inflammation la plus marquée (CRP élevée), et les jeunes

en surpoids qui avaient la CRP la moins élevée, sont ceux qui ont pu le plus facilement retrouver un poids normal**. (D'Oro.A., 2016)**

En cas de syndrome métabolique, les études montrent également une nette association entre l'importance de ce syndrome et une CRP élevée. L'augmentation de la CRP même faible serait un marqueur de gravité chez les personnes souffrant de ce syndrome **(Mirhafez SR., 2016).** On retrouve les mêmes constats avec le diabète, où la valeur élevée de la CRP permet de prédire l'importance des complications vasculaires de cette maladie **(Chuengdamarn S., 2016).**

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

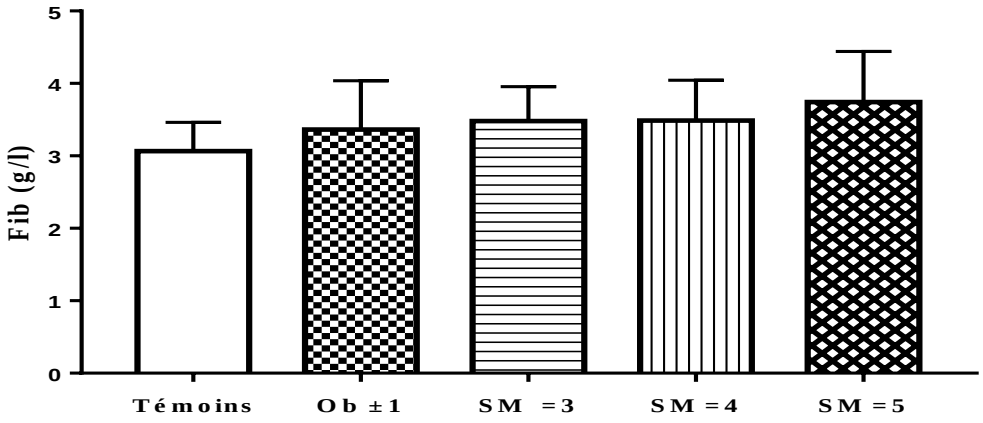
La présente étude a démontré que les patients atteints de SM présentaient un taux de fibrinogène plus élevé comparativement aux participants témoins, avec une différence hautement significative (p=0,0006) **Fig 36**. Des résultats similaires ont été observés par **Bekkouche et al. (2014)** qui montrent que le fibrinogène élevé est associé à un risque plus élevé de cardiopathie ischémique mortelle et représente une composante thrombogénique du groupement de facteurs de risque métabolique.




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

**Figure 36** : **Evaluation de la concentration plasmatique de fibrinogène chez les patients et les Témoins (Test de Mann-Whitney).**

Et d'après nos résultats, il y'a une différence très significative entre les concentrations plasmatiques de fibrinogène en fonctions des nombres des facteurs de risque de SM pour les cinq groupes, (p= 0,0021). **(Fig. 37)** Ces résultats rejoignent avec Versteeg et al, qui montrent dans plusieurs études prospectives, que le fibrinogène a été identifié comme facteur de risque MCV indépendant, associer plus fortement avec différents composants de SM, À savoir le diabète de type 2, l'hypertension, l'hypertriglycéridémie et l'hyper insulinémie, y compris la résistance à l'insuline (IR) et l'obésité (**Versteeg et *al.*, 2013).**




*Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001.T témoins, Ob± 1 : les sujet obèses avec ou sans facteur de risque SM =3, les sujets obèses avec deux facteurs de risque, SM = 4, les sujets obèses avec trois facteurs de risque, SM= 5, les sujets obèses avec quatre facteur de risque.*

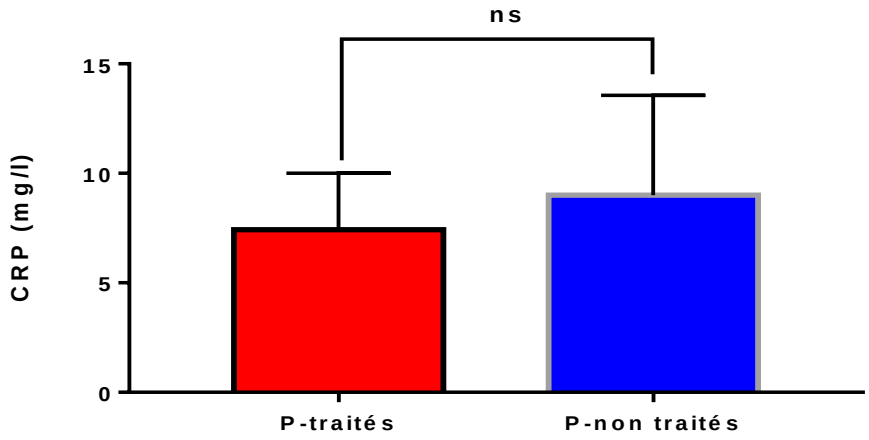
**Figure 37**: **la concentration sérique de fibrinogène selon le nombre des facteurs de risque de SM.**

La recherche de nouvelles cibles moléculaires pharmacologiques pour le traitement du Syndrome métabolique et ses composantes suscite de nombreux espoirs. En attendant, il n'existe pas de pharmacothérapie spécifique pour les sujets atteints par ce syndrome. Chaque composant du syndrome métabolique est donc pris en charge de façon indépendante. Néanmoins, ce sont les mdicaments qui ciblent l'obésité et l'insulino-résistance qui semblent être les thérapies les plus prometteuses pour ce syndrome. **(Battu, C., 2014)**

En effet, la majorité de nos patients, prennent des médicaments comme les antidiabétiques, les hypolipémies et /ou des traitements antihypertenseurs, qui peut affecter les concentrations plasmatique

du CRP, fibrinogène circulant, pour cette raison on a subdivisé notre patients en deux groupe : les patients avec et sans traitements.

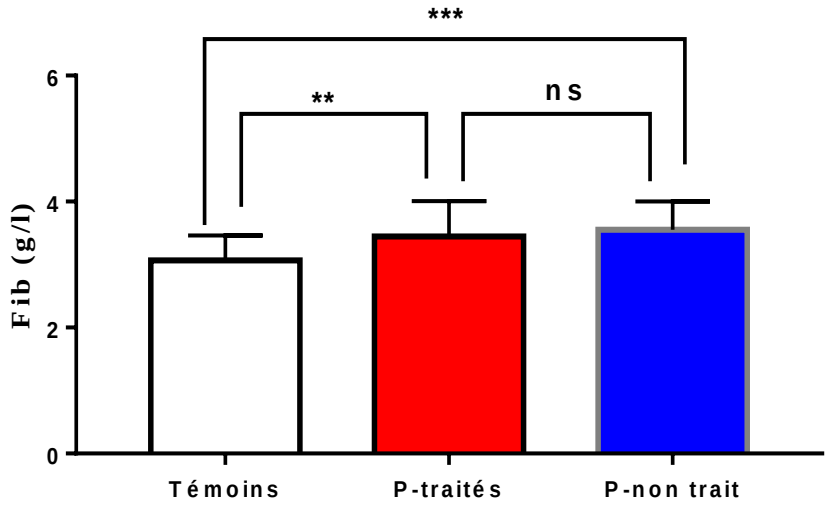
L'analyse des données, indique que le taux moyen de la CRP est plus élevé chez les patients non traités que les patients traités, néanmoins cette différence ne semble pas statistiquement significative (p= 0,0973).fig.38




*Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001 ; ns : non significative*

**Figure 38 : Evaluation de la production de CRP plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins.**

D'après l'analyse des données du les concentrations plasmatique du fibrinogène indique une différence hautement significative entre les patients non traités et les témoins (p= 0,0005), une différence très significative a été notée entre les patients traités et les témoins (p= 0,0020). Par contre aucune différence significative n'a été notée entre les patients traités et non traités (p= 0,9074. Fig. 39




*Les différences sont significative à * P < 0,05 ; très significative à ** P<0,01 et hautement significative à *** P < 0,001 ou **** p<0,0001 ; ns : non significative*

**Figure 39 : Evaluation de la production de fibrinogène plasmatique entre les patients avec et sans traitement et les témoins**

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

**La Metformine** diminue la production de glucose hépatique, diminue l'absorption intestinale du glucose, et augmente l'absorption du glucose dans les tissus périphériques (muscle et adipocytes). Il s'agit d'un médicament de première ligne pour les patients obèses et qui souffrent de diabète de type 2. La Metformine a également des propriétés anti-inflammatoires modestes et réduit le risque de voir apparaitre un diabète chez un individu atteint du syndrome métabolique **(Krysiak et Okopien., 2012),** il réduit

l'expression et la sécrétion des nombreuses médiateurs pro-inflammatoire par le foie comme : la protéine de la phase aigue CRP, fibrinogène, TNF-a et IL-6 **(Chen et al., 2016 ; Saisho,2015).**

**Les statines, fibrates**, sont des agents pharmacologiques de Choix dans le traitement de la dyslipidémie du syndrome métabolique. L'association d'une Statine et d'un fibrate peut être recommandée pour contrôler la dyslipidémie athérogène dans Le syndrome métabolique. **(Cariou, B. 2015)**

Bien que l'utilisation des statines pour la prévention primaire chez les sujets présentant un risque faible de maladies cardio-vasculaires reste discutable, chez les personnes à risque élevé de maladies cardio-vasculaires, le traitement par les statines a démontré Systématiquement une réduction significative de la mortalité associée. (**Taylor et al., 2013 ; Koo. B.K. 2014)** les statines améliorent la fonction endothéliale, et possèdent un effet anti-inflammatoires et une diminution du stress oxydant. **(Adhamet al., 2018)**

Des données récentes démontrent formellement que les statines sont associées à un risque accru de développer un DT2, surtout chez les sujets à risque métabolique traités par de fortes doses de statines. **(Cariou, B. 2015)**

### 3. Evaluation de la production du NO2- résiduels au niveau systémique :

Afin de situer l'implication de monoxyde d'azote dans la physiopathologie de syndrome métabolique nous avons évalué le taux des nitrites résiduels au niveau systémique par la méthode de Griess.

D'après nos résultats le taux de NO2- plus élevés chez les patients que les témoins, avec une différence hautement significative (p< 0,0001).fig.40. Tableau II.

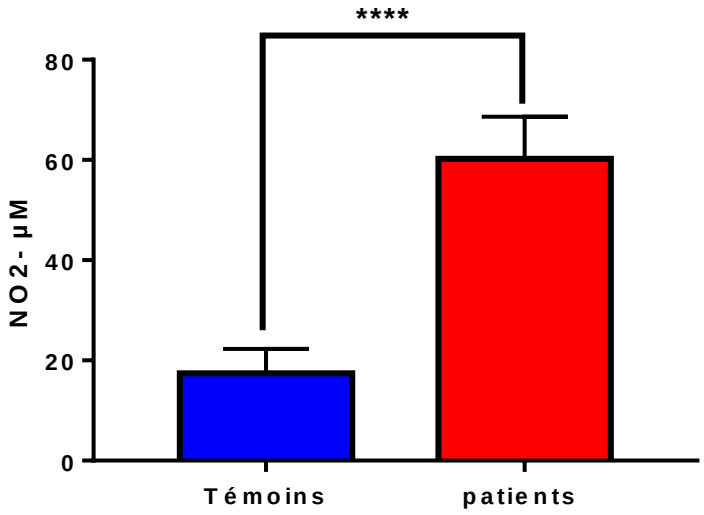



**Figure 40 : Evaluation de la production des NO2- résiduels plasmatique (Test de Mann Whitney) : Représentation des taux de NO2-** (p<0,0001).

L'augmentation de la concentration de NO sérique dans SM pourrait être due à l'inhibition de l'eNOS et à la surexpression de l'iNOS. Le SM est un état d'inflammation chronique caractérisée par la production des adipocytokines pro-inflammatoire telles que le TNFα, IL-1, l'IL-6 et la leptine qui induisent l'activation de iNOS par la voie NF-KB et la voie JAK/STAT (**Caimi G. et *al*., 2014**).

Au niveau vasculaire, des taux élevés d'AGNE, d'IL-6, de TNFα et de leptine, en présence d'une insulino-résistance, conduisent à une réduction du niveau d'expression de la NO synthase endothéliale (eNOS), un déficit de production de NO qui vont conduire à des dysfonctions endothéliales. L'adiponectine possède de nombreux effets bénéfiques sur la paroi vasculaire et le fonctionnement endothélial passe par sa capacité à activer de façon complémentaire l'AMPK et la NO synthase endothéliale (eNOS), celle-ci est diminué chez le sujet obèse (**Lafontan 2012).**

## 4. Etude de la balance NOS/Arginase :

L'étude de la balance NOS/Arginase a été réalisée par la mesure de leurs produit respectifs : NO2- et Urée au niveau plasmatique chez notre patients SM.

Cette étude a montré une corrélation négative (r = -0.551, P< 0,003**) chez les patient atteint de SM**. (Fig.41)**

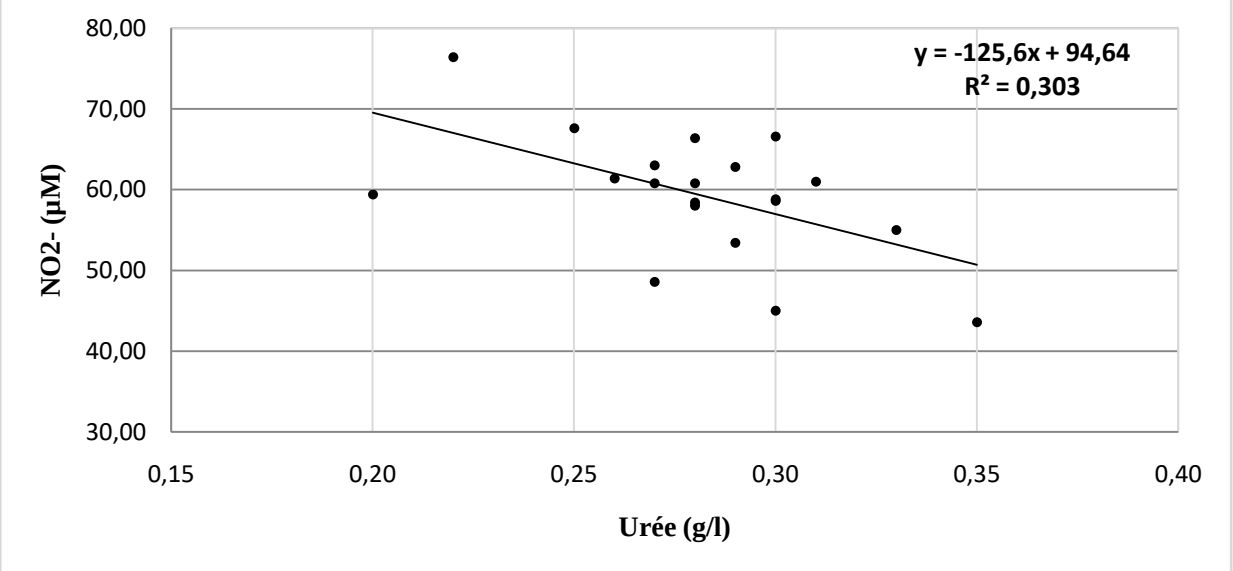



**Figure 41 : Analyse de balance NO2-/urée (test de prearson): représentation de la corrélation entre les taux de NO2- résiduels et de l'urée (n= 20 r = -0.551, P = 0.003**)**

Plusieurs processus peuvent moduler la production du NO via une régulation de la biodisponibilité de l'arginine. L'utilisation de l'arginine par la eNOS peut aussi être en compétition avec d'autres voies de catabolisme de l'arginine, telles que l'arginase catabolisant l'arginine en ornithine et urée (**Lih kuo et *al*., 2013**).

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

Ainsi, l'arginase peut être un facteur limitant de la synthèse de NO. De plus, d'après les travaux de **Li *et al***. l'augmentation de l'expression des arginases provoque la diminution de la synthèse basale de NO, par une déplétion du stock d'arginine, d'où une diminution de la disponibilité pour la eNOS **(Li H, et al., 2001).**

Alors qu'une expression iNOS élevée est associée à l'initiation de la phase inflammatoire, l'expression arginase vient plus tard et est d'une importance primordiale dans la guérison des plaies. La conversion de l'ARG en urée et en é, puis en polyamines, amorce la phase de réparation de la réponse inflammatoire. Un tel décalage est observé dans les muscles déficients en dystrophie, sur le site de l'inflammation, tandis que les macrophages M1 favorisent les blessures musculaires, les macrophages M2 sont impliqués dans la réparation des muscles **(Villalta SA et al,.2009).**

# CONCLUSION GÉNÉRALE

## CONCLUSION

L'étude clinico-biologique chez nos patients SM a permis de mettre en évidence une étroite relation entre le système immuno-inflammatoire et les désordres métaboliques.

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

L'étude sur ces patients montre qu'il y a une perturbation des paramètres biochimique représentant une augmentation de celles des normes dont : la glycémie, Hémoglobine glyqué, le cholestérol, triglycérides, urée, créatinine, acide urique. Et une augmentation des paramètres pro-inflammatoire (CRP, Fibrinogène et NO).

Le NO jouer un rôle importants dans le développement des composants de SM tels que la résistance à l'insuline, la dysfonction endothéliale, hypertriglycéridémie et inflammation chronique, chez les patients atteints de syndrome métabolique, une augmentation des concentrations plasmatiques de nitrites par rapport aux individus sains a été observée, reflétant une altération de la synthèse et/ou biodisponibilité du NO. **).** Cette altération de la synthèse du NO semble liée aux différentes composantes du syndrome métabolique.

La compétition entre les voies NOS et arginase ne se limite pas à la seule compétition vis-à-vis du substrat. En effet, lors de la formation du NO, les NOS produisent un intermédiaire de synthèse, le NOHA, qui est le plus puissant inhibiteur endogène de l'arginase. Ainsi, l'arginase peut être un facteur limitant de la synthèse de NO.

La balance NOS/Arginase est sous contrôle de la balance Th1/Th2, avec les cytokines de Th1, qui induisent la iNOS, et les cytokines Th2 qui induisent l'arginase. En réponse à T Helper (TH) 1 activation de cytokine, l'interféron (IFN)-γ ou LPS, les macrophages deviennent M1, alors qu'en réponse à la stimulation des cytokines Th2, c.-à-d. IL-4, IL-10 ou IL-13, ils acquièrent le phénotype M2.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**ADHAM, S., MIRANDA, S., DOUCET, J., LEVESQUE, H., & BENHAMOU, Y. (2018).** Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. La Revue de Médecine Interne, 39(1), 42-49.

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

**ALBINA JE, MILLS CD, HENRY WL,CALDWELL MD.** (**1990).**Temporal expression of different pathways of L-arginine metabolism in healing wounds. J Immunol.; 144: 3877–80.

**ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG.(2001).**Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J ; 357 (Pt 3):593-615.

**ALCUBIERREu, N., MARTINEZ-ALONSO, M., VALLS, J., RUBINAT, E., TRAVESET, A., HERNANDEZ, M., ... & Navarrete-Muñoz, E. M. (2016)**. Relationship of the adherence to the Mediterranean diet with health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a cross-sectional study. Health and quality of life outcomes, 14(1), 69.

**ALLARD, M., MOE, G.(2006).** Le syndrome métabolique : un problème croissant. Cardiologie conferences scientifiques vol XI; 10.

**ALAVAREZ-ERVITI, L., SEOW, Y., YIN, H., BETTS, C., LAKHAL, S., & WOOD, M. J. (2011).** Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. Nature biotechnology, 29(4), 341.

**AMARTEY, N. A. A., NSIAH, K., & MENSAH, F. O. (2015).** Plasma levels of uric acid, urea and creatinine in diabetics who visit the Clinical Analysis Laboratory (CAn-Lab) at Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 9(2), BC05.

**AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.(2014).**Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 37(Supplement 1), S81-S90.

**ANDREELLI, F., & ZIEGLER, O. (2005.APRIL).**Comment prendre en charge le syndrome métabolique?. In Annales d'endocrinologie(Vol. 66, No. 2, pp. 36-45). Elsevier Masson.

**ARSESE TSHIKONGO KABAMBA, SALVIUSl AMURI BAKAR, ALBERT OTSHUDI LONGANGA, et ZET KALLA LUKUMWENA**. Baisse du HDL- cholesterol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2. 2014. Pan Afr Med J.; 19: 140.

**ASH DE (2004):**Sturture and function of arginase. J Nutr 134 : 2760S-2764S ; discussion 2765S-2767S .

**ATEK, M., LAID, Y., MEZIMECHE, N., BOUTEKDJIRET, L., LEBCIR, N., OUDJEHANE, R.,... & EYMARD-DURVERNAY, S. (2008).** Syndrome métabolique en Algérie: Caractéristiques épidémiologiques. Données de l'Enquête Nationale Santé.(CO) 2ème Congrès National de la Société Algérienne de Médecine Vasculaire (SAMEV). 1er et, 2.

**AUBERTIN-KIRCH, G. (2017).**Rôle de l'hyperactivité sympathique dans la physiopathologie du syndrome métabolique (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).

**BACHIR CHERIF.A, BOUAMRA. A, TALEB. A, BOURAGHDA. A, RABIA.S,IMMOULOUDENE.N, TEMMAR. C,BOUAFIA.MT.(2016).**Les caractéristiques de l'hypertension artérielle chez la femme ménopauséedans la région de Blida (Algérie). Ann Cardiol Angeiol (Paris),

**BACHIR CHERIF A**. Le syndrome métabolique chez les hypertendus de la population noire du sud algérien. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2015.

**BANICK, P. D., CHEN, Q., XU, Y. A., & THOM, S. R. (1997).** Nitric oxide inhibits neutrophil β2 integrin function by inhibiting membrane-associated cyclic GMP synthesis. Journal of cellular physiology, 172(1), 12-24.

**BATTU, C. (2014).** Prise en charge nutritionnelle d'un adulte présentant une hypertension artérielle. Actualités Pharmaceutiques, 53(535), 55-58.

**BEKKOUCHE, L., BOUCHENAK, M., MALAISSEl, W. J., & YAHIA, D. A. (2014)**. The Mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. Hormone and metabolic research, 46(04), 274-282

**BELTRAN-SANCHEZ, H.,HARHAY, M. O., HARHAY, M. M., & MCELLIGOTT, S. (2013).**Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999 2010. Journal of the American College of Cardiology, 62(8), 697-703.

**BENBAIBECHE H, HAFFAF EM, KACIMI G, OUDJIT B, KOCEIR E.**Caractérisation physiopathologique du syndrome métabolique chez les sujets algériens en surpoids, obèses et diabétiques de type 2 : intérêt des adipokines comme biomarqueurs dysmétaboliques. Ann Biol Clin 2014 ; 72(4) : 463-72 doi:10.1684/abc.2014.0980.

**BENGHALEM, I. (2018).** Rôle des lipoprotéines de haute densité dans l'inhibition des interactions macrophages/lymphocytes T CD4+ au cours du diabète de type 1 (Doctoral dissertation).

**BENYAICH, A. (2017).** Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité. Nutrition Research Reviews.

**BERENBAUM F, EYMARD F, AND HOUARD X.(2013).**"Osteoarthritis,inflammation an obesity," Current Opinion in Rheumatology,vol. 25, pp. 114–118.

**BESCO, R., SUREDA, A., TUR, J. A., & PONS, A. (2012).** The effect of nitric-oxide related supplements on human performance. Sports medicine, 42(2), 99-117.

**BOGDAN, C. (2000).** The function of nitric oxide in the immune system. In Nitric Oxide (pp. 443-492). Springer, Berlin, Heidelberg.

**BOULLU- CIOCCA, S., VERGER, P., BOCQUIER, A., & OLIVER, C. (2005).**Axe corticotrope et stress chronique dans l'obésité abdominale et le syndrome métabolique. La presse médicale, 34(21), 1646-1653.

**BREUILLARD C., MOINARD C., et FARGES M.C., (2017).** l-Arginine and TNFα Production in Macrophages: A Focus on Metabolism, Aging, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. In : *L-Arginine in Clinical Nutrition*. Humana Press, Cham, 2017. p. 131-144

**CAER, C.(2016).**Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine: implication des lymphocytes Th17 (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

**CALABEESE, V., MANCUSO, C., CALVANI, M., RIZZARELL, E., BUTTERFIELD, D. A., & STELLAe, A. M. G. (2007**). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. Nature Reviews Neuroscience, 8(10), 766.

**CALDERl, P. C., AHLUALIAl, N., BROUNS, F., BUETLER, T., CLEMENT, K., CUNNINGHAM, K.,... & MARCOS, A. (2011).** Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. British Journal of Nutrition, 106(S3), S1-S78.

**CAMERON, A, J.,SHAW, J. E., & ZIMMET, P.Z.(2004).**metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and Metabolism Clinics, 33(2), 351-375.

**CAREY, D. G., JENKINS, A. B., CAMPBELL, L. V.,FREUND, J.,& CHISHOLM, D. J.(1996).**Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. Diabetes, 45(5), 633-638.

**CARION, B. (2015).** Statines et risque de diabète: quelles évidences?. Médecine des Maladies Métaboliques, 9(3), 273-278.

**CARPENTER, L., CORDERY, D., & BIDEN, T. J. (2001).** Protein kinase Cδ activation by interleukin-1β stabilizes inducible nitric-oxide synthase mRNA in pancreatic β cells. Journal of Biological Chemistry, 276(7), 5368-5374

**CASTRANON, N., LUHESHI, G., & LAYE, S.(2015).**Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. Frontiers in neuroscience, 9, 229.

**CASTRO, A. V, B., KOLKA, C. M., KIM, S, P., & BERGMAN, R. N. (2014).** Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 58(6), 600-609.

**CHANDOLA, T., BRUNNER, E., & MARMOT, M. (2006).**Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. Bmj, 332(7540), 521-525.

**CHARBONNEAU, P. (2010).** Dynamo models of the solar cycle. Living Reviews in Solar Physics, 7(1),

**CHEN F, LUCAS R, FULTON D. (2013).** The subcellular compartmentalization of arginine metabolizing enzymes and their role in endothelial dysfunction. Frontiers in immunology, 4, 184.

**CHENG, A. Y., & LAU, D. C.(2013).**The Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines—raising the bar and setting higher standards!. Canadian journal of diabetes, 37(3), 137-138.

**CHEN, W., LIU, X., & YE, S. (2016).** Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. Journal of Inflammation, 13(1), 34

**CHERIF, A. B., BOUAMAR, A., TALEBl, A., NEDJAR, R., BOURAGHDA, A., HAMIDA, F., ... & Bouafia, M. T. (2017, June).** Differences in prevalence, treatment and control rates

of hypertension between male and female in the area of Blida (Algeria). In Annales de cardiologie et d'angeiologie (Vol. 66, No. 3, pp. 123-129).

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

**CHIOLERO A, FAEH D, PACCAUD F, CORNUZ J. (2008).**Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. Am J Clin Nutr, 87, 801-809.

**CHITRA, U., REDDY, N. K., & BALAKRISHNA, N. (2012).** Role of lifestyle variables on the lipid profile of selected South Indian subjects. Indian heart journal, 64(1), 28-34.

**CHO, H. J., MARTIN, E., XIE, Q. W., SASSA, S., & NATHAN, C. (1995**). Inducible nitric oxide synthase: identification of amino acid residues essential for dimerization and binding of tetrahydrobiopterin. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(25), 11514-11518.

**CHUENGDAMARN S. (2016).** Association of serum high-sensitivity C reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes . Diabetes Metab Syndr. Aug 22.

**CLOSS, E. I., BIOSSEL, J. P., HABERMEIER, A. AND ROTMANN, A. (2006).**"Structure and function of cationic amino acid transporters (CATs)." J Membr Biol **213**(2): 67-77.

**COLAS, R. (2010).**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).

**COLLEGEl NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE CARD**, Société Française de Cardiologie. 2012. Cardiologie .Elseivier Masson,.p465.

**COOPER, C. E., & GIULIVI, C. (2007).** Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption II: molecular mechanism and tissue physiology. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 292(6), C1993-C2003.

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

**D. WITHROW D, ALTER D. A. (2011).** "The economic burden of obesityworldwide: a systematic review of the direct costs of obesity,"Obesity Reviews, vol. 12, no. 2, pp. 131–141.

**DANCER, M. (2017)**. Étude de la régulation de la triglycéridémie chez l'homme par des variants codants de LMF1 et non codants d'APOC3 et LMF1 (Doctoral dissertation, Université de Lyon).

**DAVID E. LAAKSONENEN, LEO NISKANEN, KRISTIINA NYYSSONENy, TIMO A. LAKKA,JARI A. LAUKKANEN, JUKKA T. SALONENl** .Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middleaged men. 2008. European Heart Journal, Volume29, Issue 20, PP2564-2568

**DEMARCHEZ, M. (2018).**Biologie de la peau. http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28.

**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.

**DESCAMPS, O. S., SCHEEN, A., DE BRACKER, G., ANNEMANS, L., & MILS, E.(2012).**Comment je traite... une dyslipidemie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. Revue Médicale de Liège, 67(4), 167-73.

**DESPRES, J. P., LEMIEUX, I., BERGERON, J., PIBAROT, P., MATHIEU, P., LAROSE, E., ... & POIRIER, P. (2008**). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 28(6), 1039-1049.

**DEVEAUX, A. (2016).** Supplémentation nutritionnelle en arginine chez des sujets sains présentant des facteurs de risque liés au syndrome métabolique: métabolisme de l'arginine alimentaire et impact sur la fonction endothéliale (Doctoral dissertation, Paris Saclay).

**DIMMELER, S., FlLEMING, I., FISSLTHALER, B., HERMANN, C., BUSSE, R., & ZEIHER, A. M. (1999).** Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature, 399(6736), 601.

**DIMMELER, S., & ZEIHER, A. M. (1999).** Nitric oxide–an endothelial cell survival factor. Cell death and differentiation, 6(10), 964.

**DINA C, MEYRE D, GALLINA S, et AL. (2007).** Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nat Genet 39: 724-726.

**D'ORO .A. (2016).** L'inflammation de bas de grade, à la racine de nombreuses maladies.

**DROUIN-CHARTIER, J. P.(2018).**Étude des dyslipoprotéinémies associées à l'hypercholestérolémie familiale et à la résistance à l'insuline: de la physiopathologie à l'approche clinique.

**D'YTHURBIDE, G., & HERTIG, A. (2012).** Augmentation de la créatinine. La Revue du praticien. Médecine générale, (876), 152-153

**ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M., & ZIMMET, P. Z.(2005).**The metabolic syndrome. The lancet, 365(9468), 1415-1428.

**ELISHA, B. (2018).**Identification et stratification du risque cardiométabolique lié à l'obésité ou au diabète de type 2 chez les femmes en surpoids ou obèse post-ménopausées: exploration d'indicateurs biologiques & morphologiques.

**EL BOUKHRISI**. **(2017).** Prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique chez les femmes de la région de Meknès, Maroc. Médecine des maladies métaboliques.

**ELOUEJl, S., BELFKI-BENALI, H., NAGARA, M., ATTAOUA, R., SALLEM, O., KAMOUN, I., ... & ABID, A. (2016).** CO-13: Association du gène FTO au syndrome métabolique ou à ses composantes chez la population tunisienne. Diabetes & Metabolism, 42, A4.

**EUROPEAN GUIDELINES on CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION in CLINICAL PRACTICE (version 2012)** The Fifth Joint Task Force of the European

Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European journal of preventive cardiology, 2012, vol. 19, no 4, p. 585-667

**EWALD, N., & KLOER, H. U. (2009).** Severe hypertriglyceridemia: an indication for apheresis?. Atherosclerosis Supplements, 10(5), 49-52.

**FARGOT-A ; ROMON I., FOSSE S. et ROUDIER C. (2010).** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Institut de veille sanitaire. P. 1

**FAN A. Z, RUSSELL M, NAIMI T, LI Y, LIAO Y , JILES R, et AL., (2008).**Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. consulté le 27 août 2015.

**FARAH C. S, AND SALOME C, M. (2012).**"Asthma and obesity: a knownassociation but unknown mechanism," Respirology, vol. 17, no.3, pp. 412–421, 2012.

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

**FESTA, A., D'AGOSTINO Jr, R., HOWARD, G., MYKKANNEN, L., TRACY, R. P., & HAFFNER, S. M. (2000).** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, 102(1), 42-47

**FEZEA, L., CZERNICHOW, S., SAFAR, M., & BLACHER, J. (2010).**Le syndrome métabolique: une révolution en médecine cardiométabolique. Rev Fr Lab, 40(suppl), 25-30.

**FORD, E. S., LI, C.,& ZHAO, G. (2010).**Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. Journal of diabetes, 2(3), 180-193.

**FORSTERMANN, U., CLOSS, E. I., POLLOCK, J. S., NAKANE, M., SCHWARZ, P., GATH, I., & KLEINERT, H. (1994).** Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. Hypertension, 23(6_pt_2), 1121-1131.

**FOSSETTA, J. D., DA NIU, X., LUNN, C. A., ZAVODNY, P. J., NARULA, S. K., & LUNDELL, D. (1996).** Expression of human inducible nitric oxide synthase in Escherichia coli. FEBS letters, 379(2), 135-138.

**FOTIADIS, D., KANAI, Y., & PALACINl, M. (2013).** The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. Molecular aspects of medicine, 34(2-3), 139-158.

**FOURRIER, C., CASTANON, N., & LAYE, S. (2015).** Les troubles de l'humeur associés à l'obésité et au diabète de type 2. Diabète, 10(93), 1811.

**FRAYLING TM, TIMPSON NJ, WEEDON MN, et AL .(2007).**A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science 316: 889-894.

**FRANCOIS DELAHAYE, PIERRE – YVES COURAND, BRAHIM HARBAOUI.** 2009. **C**ardiologie. Collection ECN Med, France. ISBN 978-2-36110-002-5.

**FTOUHI, B., ZIDI, W., ElASMI, M., ZAYANI, Y., OUNIFI, S., SLIMEN, H., KAABACHI,N.(2010).** P263 Taux de C-Reactive Proteine et Syndrome métabolique. Diabetes & Metabolism, 36, A101.

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

**GEPNER, A. D., PIPER, M. E., JOHNSON, H. M., FIORE, M. C., BAKER, T. B., & STEIN, J. H. (2011).** Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. American heart journal, 161(1), 145-151.

**GENEST, J., McPHEROSON, R., FROHLICH, J., ANDERSON, T., CAMPBELL, N., CARPENTIER, A., ... & Grover, S. (2009).** 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult–2009 recommendations. Canadian Journal of Cardiology, 25(10), 567-579.

**GHARIBEH T. AND MEHRA R. (2010).** "Obstructive sleep apnea syndrome:natural history, diagnosis, and emerging treatment options,"Nature and Science of Sleep, vol. 2, pp. 233–255, 2010.

**GHARIPOUR M, KELISHADI R., TOGHIANIFAR N., TAVASSOLI A. A., KHOSRAVI A. R., SAJADI F., SARRAFZADEGAN N.(2011).**Socioeconomic Disparities and Smoking Habits in Metabolic syndrome : Evidence from Isfahan Healthy Heart program, Iran red Crescent Med J, 13(8), 537-543.

**GOMES VA, CASELLA-FILHO A, CHAGAS AC, TANUS-SANTOS JE.** Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. Nitric Oxide 2008;19(4):345-50. doi: 10.1016/j.niox.2008.08.005.

**GONCALVES JP, OLIVEIRA A.** Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome. Endocrine 2012. 41 : p. 450–7.

**GRISHAM, M. B., GRANGER, D. N., & LEFER, D. J. (1998).** Modulation of leukocyte–endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. Free radical biology and medicine, 25(4-5), 404-433.

**GU, D., REYNOLDS, K., WU, X., CHEN, J., DUAN, X., REYNOLDS, R. F…..& INTER ASIA COLLABORATIVE GROUP.(2005).**Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. The Lancet, 365(9468), 1398-1405.

**GUIRA, O., TIENO, H., SAGNA, Y., MAYODE, P., YANOGO, D., ZOUNGRANA, L…..& DRABO, J. Y.(2016).**Profil clinique du syndrome métabolique et facteurs associés à sa présence au cours du diabète de type 2 à Ouagadougou (Burkina Faso). Médecine des Maladies Métaboliques, 10(1), 70-74..

**HABERIE, J., LAMMLE, A., & BAUMGARTNER, M. R. (2013).**Troubles du métabolisme lipidique de l'enfant. Pediatrica, 24(4), 24-27.

**HAFFNER, S. M. (2006).** The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Am. J. Cardiol., 97, 3A-11A.

**HALIMIl. S**. Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulinorésistance. 2000. Néphrologie, Vol. 21 n° 7, pp. 345-346.

**HALL, C. N., & GARTHWAITE, J. (2009).** What is the real physiological NO concentration in vivo?. Nitric oxide, 21(2), 92-103.

**HAMIDA, F. M.-L. ATIF, M. TEMMAR, A. CHIBANE, A. BEZZAOUCHA, M.-T. BOUAFIA.(2013).**Prévalence de l'hypertension artérielle dans l'oasis d'El-Menia, Algérie, et profil métabolique de la population. In Annales de Cardiologie et d'Angéiologie (Vol. 62, No. 3, pp. 172-178). Elsevier Masson.

**HAMLAOUI, M. L., AYACHI, A., DEKAKEN, A., & GOURI, A. (2018).**Relationship of metabolic syndrome and its components with thyroid dysfunction in Algerian patients. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 12(1), 1-4.

**HANSEL, B., BASTARD, J. P., & BRUCKERT, E. (2011).** Syndrome métabolique. Endocrinologie-nutrition.

**HARBAK A, T BAJOR, A TEMESI, G MESZAROS (1996)** :The inhibitory effect of nitrite, a stable product of nitric oxide (NO) formation, on arginase. FEBS Lett 390 :203-6.

**HAUHOUOT-ATTOUNGBRE ML, et al**. Le syndrome métabolique existe-t-il en Côte d'Ivoire? Immuno Anal Biol 2008;52:375–8.

**HILL, B. G., DRANKA, B. P., BAILEY, S., LANCASTER, J., & DARLEY-USMAR, V. (2010).** What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. Journal of Biological Chemistry, jbc-R110

**HU, L. U. F. E. I., & MANNING JR, R. D. (1995).** Role of nitric oxide in regulation of long-term pressure-natriuresis relationship in Dahl rats. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 268(6), H2375-H2383.

**HUANG PL**. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Trends Endocrinol Metab 2009;20(6):295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005

**HUBY, A. C., ANTONOVA, G., GROENENDYK, J., GOMEZ-SANCHEZ, C. E., BOLLAG, W. B., FILOSA, J. A., & dE CHANETEMELE, E. J. B. (2015).** The adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis. Circulation, CIRCULATIONAHA-115.

**HURSTING S. D. AND DUNLAP S. M. (2012).“**Obesity, metabolic dysregulation,and cancer: a growing concern ad an inflammatory (andmicroenvironmental) issue," Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1271, pp. 82–87.

**IDELMAN S. VERDETTI J (2015).** Endocrinologie et communications cellulaires : Grenoble Sciences, Université Joseph Fourier- BP 53 – 38041 Grenoble Cedex 9).

**IMOROU, A. (2014).** P183 CORRELATION ENTRE OBESITE ET L'INDICE D'ATHEROGENICITE CHEZ LES DIABETIQUES REÇUS AU CHD BORGOU/ALIBORI. DIABETES & METABOLISM, 40, A71.

**JEANa A. WELSHl; ANDREA SHARMA; JEROME L. ABRAMSON ; VIOLA VACCARINO; CATHLEEN GILLESPIEl ; MIRIAM B. VOS.** Caloric Sweetener Consumption and Dyslipidemia Among US Adults. 2010. JAMA.; 303(15):1490-1497.

**JOUYANDEH Z, NAYEBZADEH F, QORBANI M, ASADI M**. Metabolic syndromeand menopause. J Diabetes Metab Disord 2013;12(1):1.

**KAUR J. (2014).** A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract; 2014:943162.doi: 10.1155/2014/943162.

**KEENE, D., SHUN-SHIN, M., PRICE, C., & FRANCIS, D. (2014)**. 108 The Observational HDL Hypothesis: A Useful Therapeutic Target? a Meta Analysis of 117,411 Patients in Randomised Controlled Trials. Heart, 100(Suppl 3), A62-A63

**KIM JA, MONTAGNANI M, KOH KK, QUON MJ.** Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006;113(15):1888-904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.

**KHALFA, A., TIALI, A., ZEMOUR, L., FATAH, A., & MEKKI, K. (2017).** Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in western Algeria. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 138(2), 201-206.

**KRYSIAK, R., & OKOPIEN, B. (2012).** Lymphocyte-suppressing and systemic anti-inflammatory effects of high-dose metformin in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. Atherosclerosis, 225(2), 403-407.

**KOO, B. K. (2014).** Statin for the primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. Diabetes & metabolism journal, 38(1), 32-34.

**KUBES, P., SUZUKI, M., & GRANGER, D. N. (1991).** Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88(11), 4651-4655

**KUMAR, S. V., NAGESH, A., LEENA, M., SHRAVANI, G., & CHANDRASEKAR, V. (2013).** Incidence of metabolic syndrome and its characteristics of patients attending a diabetic outpatient clinic in a tertiary care hospital. Journal of natural science, biology, and medicine, 4(1), 57.

**LAMAS, B. (2012).** Caractérisation de l'activité fonctionnelle et métabolique des cellules NK en situation de stress nutritionnels: approche expérimentale in vitro et in vivo (Doctoral dissertation, Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I).

**LARAQUI, O., LARAQUI, S., MANAR, N., LOUKILI, M., DESCHAMPS, F., & LaARAQUI, C.(2017).** Dépistage et prévalence des principaux composants du syndrome métabolique chez les professionnels de soins au Maroc/Screening and prevalence of the main components of the metabolic syndrome among health care workers in Morocco. International Journal of Innovation and Applied Studies, 20(3), 863

**LAU, D. C., YAN, H., & DHILLON, B. (2006).** Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk. Canadian journal of cardiology, 22, 85B-90B.

**LEE, C. M. Y., HULEY, R. R., WOODWARD, M., ZIMMET, P., SHAW, J., CHOH, N. H., .. & BORCH-JOHNSEN, K. (2008).** Comparisons of metabolic syndrome definitions in four populations of the Asia-Pacific region. Metabolic syndrome and related disorders, 6(1), 37-46.

**LEE, Y. H., PETKOVA, A. P., AND GRANNEMAN, J. G. (2013b)**. Identification of an adipogenic niche for adipose tissue remodeling and restoration. Cell Metab 18, 355-367.

**LI, H., MeEININRER, C. J., HAWKER, J. R., JR., HAYNES, T. E., KEPKA LENHART, D., MISTRY, S. K., MORRIS, S. M., JR. AND WU, G. (2001).** "Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells." Am J Physiol Endocrinol Metab **280**(1): E75-82.

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

**LORENZO, C., OKOLOISE, M., WILLIAMSll, K., STERN, M. P., & HAFFNER, S. M. (2003)**. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. Diabetes care, 26(11), 3153-3159.

**LUCHE, É. (2011).** 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).

**LUCOTTIc P, SETOLA E, MONTI LD, GALLUCCIO E, COSTA S, SANDOLI EP, FERMO I, RABIOTTI G, GATTI R, PIATTI P**. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;291(5):E906-12. doi: 10.1152/ajpendo.00002.**2006.**

**LUIKING, Y. C., TEN HAVE, G. A., WOLFEl, R. R., & DEUTZ, N. E. (2012).** Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. American journal of physiology-Endocrinology and metabolism, 303(10), E1177-E1189.

**LUMENG CN, BODZIN JL, SALTIEL AR**. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. **2007**;117:175–84.

**MACMICKING, J., XIE, Q. W., & NATHAN, C. (1997).** Nitric oxide and macrophage function. Annual review of immunology, 15(1), 323-350.

**MAGIS D, GERONOOZ I, SCHEEN AJ.(2002).** Tabagisme, insulinorésistance et diabète de type 2. Rev Med Liège; 57: 575-81.).

**MARCELINE, Y. T., ISSIAKA, S., GILLBERTE, K. C., NADGEd, R., MACAIRE, O. S., ARSENE, Y. A., ... & JOSEPH, D. Y. (2014)**. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées: cas du Burkina-Faso. The Pan African Medical Journal, 19.

**MARKS, D. S., VITA, J. A., FOLTS, J. D., KEANEY, J. F., WELCH, G. N., & LOSCALZO, J. (1995).** Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. The Journal of clinical investigation, 96(6), 2630-2638.

**MARTINEZt MC, R ANDRIANTSITOHAINA (2009)** : Reactive nitrogen species : molecular mechanisnms and potential significance in health and disease. Antioxid Redox Signal 11 :669-702.

**MASOUKA H. C, ChALASANI N. (2013).** "Nonalcoholic fatty liverdisease: an emerging threat to obese and diabetic individuals,"Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1281, pp. 106–122.

**MASSION, P. B., FERON, O., DESSY, C., & BALLIGAND, J. L. (2003).** Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. Circulation research, 93(5), 388-398.

**MCArRDLE, M.A., FINUCANE, O.M., CONNAUGHTON, R.M., McMORROW, A.M., AND ROCHE, H.M. (2013)**. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. Front. Endocrinol. 4, 52.

**McCRACKEN, E., MONAGHAN, M., & SREENIVASAN, S. (2018)**. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clinics in dermatology, 36(1), 14-20.

**McNELIS, J. C., AND OLEFSKY, J. M. (2014).** Macrophages, immunity, and metabolic disease. Immunity 41, 36-48.

**MERABET, D. H., & REGUIG, K. B. (2016).** Epidemiological study: research of urolithiasis in those with metabolic syndrome in western of Algeria. International Journal of Prevention and Treatment, 5(3), 39-45.

**MEERA RATH, INGRID MULLER , PASCALE KROPF, ELLEN I. CLOSS3 AND MARKUS MUNDER. (2014).** Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. Frontiers in Immunolgy.5; 532. doi: 10.3389/fimmu.2014.00532

**MICHAEL, T., & FERON, O. (1997).** Nitric oxide synthesis: which, where, how and why. J. Clin. Invest, 100(9), 2146-52.

**MILLAN, J., PINTO, X., MUNOZ, A., ZUNEIGA, M., RUBIES-PRAT, J., PALLARDO, L. F., ... & ASCASO, J. F. (2009).** Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vascular health and risk management, 5, 757

**MILLER , M.; STONNE, N.J.; BALLANTYNE, C.; BITTNER, V.; CRIQUIi, M.H.; GIUNNBERG, H.N.; GOLDBERG, A.C.; HOWARD, W.J.; JACOBSON, M.S.; KRIS ETHERTON, P.M.; et al.** Triglycerides and Cardiovascular Disease. 2011. Circulation. 123, 2292–2333.

**MILLOGO G.R. C., SAMANDOULOUGOU A., YAMÉOGO N. V., KOLOGO K.J., TOGUYENI J. Y., & ZABSONRE P., (2014)**. Syndrome métabolique chez les patients hypertendus dans le service cardiologie du CHU Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou, Burkina Faso. *The Pan African Medical Journal*, *19*.

**MIRHAFEZ SR**. **(2016).** Serum high sensitivity C reactive protein as a biomarker in patient with metabolic syndrome : evidence based study with 7285 subjects. Eur J Clin Nutr; 70 :1298-1304

**MORRIS, S. M, JR. (2002).** "Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism." Annu Rev Nutr . **22**: 87-105.

**MORRIS S .M, JR.** Arginine metabolism in vascular biology and disease. Vasc Med 2005;10 Suppl 1:S83-7.

**MORRIS JR, S. M. (2004).** Enzymes of arginine metabolism. The Journal of nutrition, 134(10), 2743S-2747S.

**MORRIS JR, S. M. (2004).** Recent advances in arginine metabolism. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 7(1), 45-51.

**MORRIS JR, S. M. (2006).** Arginine: beyond protein–. The American journal of clinical nutrition, 83(2), 508S-512S.

**MORRIS JR, S. M. (2009).** Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. British journal of pharmacology, 157(6), 922-930.

**MORRIS JR, S. M. (2016).** Arginine Metabolism Revisited, 2. The Journal of nutrition, 146(12), 2579S-2586S.

**MOON, A., & ROEDER, S. S. (2014).** A secondary replication attempt of stereotype susceptibility (Shih, Pittinsky, & Ambady, 1999). Social Psychology.

**MOTTILLO, S., FILIONl, K. B., GENEST, J., JOSEPH, L., PILOTEl, L., POIRIER, P., ... & EISENBERG, M. J. (2010).** The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, 56(14), 1113-1132.

**MOUSAVINASAB F, TAHTINEN T, JOKELAINEN J, et al. (2006)** The Pro- 12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 gene influences sex hormone-binding globulin level and its relationship to the development of the metabolic syndrome in young Finn ish men. Endocrine 30: 185-190.

**M MAGNONI et al**. Serum Uric Acid on Admission Predicts In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. International Journal Cardiology, **2017**. 240: p. 25-29.

**NAPOLI, C., dE NIGRIS, F., WILLIAMS-IGNARRO, S., PIGNALOSA, O., SICA, V., & IGNARRO, L. J. (2006).** Nitric oxide and atherosclerosis: an update. Nitric oxide, 15(4), 265-279.

**NATHAN, C., & XIE, Q. W. (1994).** Regulation of biosynthesis of nitric oxide. Journal of Biological Chemistry, 269(19), 13725-13728.

**NATHAN, C. (1997).** Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make?. The Journal of clinical investigation, 100(10), 2417-2423.

**NISOLI, E., CLEMENTI, E., PAOLUCCI, C., COZZI, V., TONELLO, C., SCIORATI, C., ... &CARRUBA, M. O. (2003).** Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. Science, 299(5608), 896-899.

**NISSEN, S. E., TUZCU, E. M., SCHOENHAGEN, P., CROWE, T., SASIELA, W. J., TSAI, ORAZEM, J., MAGORIEN, R. D., O'SHAUGHNESSY, C., GANZ, P. (2005).** Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 352, 29- 38.

**N'GUETTA, R., YAOo, H., BROU, I., EKOU, A., DO, P., ANGORAN, I., ... & ADOH, A. M. (2016, June)**. Prévalence et caractéristiques du syndrome métabolique chez les hypertendus à Abidjan. In Annales de Cardiologie et d'Angéiologie (Vol. 65, No. 3, pp. 131-135). Elsevier Masson.

**NORATA, G. D., ONGARI, M., GARLASCHELLIrl, K., TIBOLLA, G., GRIGORE, L., RASELLI, S., ... & BUCCIANTI, G. (2007).** Effect of the− 420C/G variant of the resistin gene promoter on metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction. Journal of internal medicine, 262(1), 104-112.

**NUOTIO, J., PITKANEN, N., MAGNUSSEN, C. G., BUSCOTs, M. J., VENALAINEN, M. S., EIO, L. L., ... & LYYTIKAINEN, L. P. (2017).** Prediction of adult dyslipidemia using genetic and childhood clinical risk factors: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. Circulation: Genomic and Precision Medicine, 10(3), e001604**.**

**ODA, E. (2018).** Historical perspectives of the metabolic syndrome. Clinics in dermatology, 36(1), 3-8.

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

**Osuji CU, Omejua EG**. Prevalence and characteristics of the metabolic syn-drome among newly diagnosed hypertensive patients. Indian J EndocrinolMetab 2012;16:104–9.

**OSUJI, C. U., NZEREM, B. A., DIOKA, C. E., & ONWUBUYA, E. I. (2012)**. Metabolic syndrome in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus using NCEP. ATP III, the Nnewi experience. Nigerian journal of clinical practice, 15(4), 475-480.

**OUCHI, N., PARKER, J.L., LUGUS, J.J., AND WALSHl, K. (2011).** Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat. Rev. Immunol. 11, 85–97.

**PARENT, M., DUPUIS, F., MAINCENT, P., VIGNERON, C., LEROY, P., & BOUDIER, A. (2013, March).** Quel avenir en thérapeutique cardiovasculaire pour le monoxyde d'azote et ses dérivés?. In Annales Pharmaceutiques Françaises (Vol. 71, No. 2, pp. 84-94). Elsevier Masson.

**PAOLETTI, R., BOLEGOl, C., POLI, A., CIGNARELLA, A. (2006**). Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. Vasc. Health. Risk. Manag., 2, 145-152.

**PATEL, R. P., HOGG, N., SPENCER, N. Y., KALYANARAMANl, B., MATLON, S., & DARLEY-USMAR, V. M. (1999).** Biochemical Characterization of HumanS-Nitrosohemoglobin EFFECTS ON OXYGEN BINDING AND TRANSNITROSATION. Journal of Biological Chemistry, 274(22), 15487-15492.

**PERNOW, J., & JUNG, C. (2013).** Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal?. Cardiovascular research, 98(3), 334-343

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

**PESSINABA S, YAYEHD K, et al**. L'obésité en consultation cardiologique àLomé : prévalence et facteurs de risque cardio-vasculaire associés. Pan Afr Med J 2012;16:1937–8688.

**RADOMSKI, M. W., REES, D. D., DUTRA, A., & MONCADA, S. (1992**). S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. British journal of pharmacology, 107(3), 745-749.

**RATH, M., MULLERl, I., KROPF, P., CLOSS, E. I., & MUNDERn, M. (2014).** Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. Frontiers in immunology, 5, 532.

**RAMEAU, G. A., CHIU, L. Y., & ZIFF, E. B. (2004).** Bidirectional regulation of neuronal nitric-oxide synthase phosphorylation at serine 847 by the N-methyl-D-aspartate receptor. Journal of Biological Chemistry, 279(14), 14307-14314.

**REGAIEG, S., CHARFI, N., AKROUT, M., REKIK, N., YAICH, S., MARRAKCHI, R., ... & ABID, M. (2015).** P008 Syndrome métabolique et activité physique mesurée par pédomètre chez des adolescents en surpoids et obèses de la ville de Sfax (Tunisie). Diabetes & Metabolism, 41, A34-A35.

**REES, D. D., PALMER, R. M., & MONCADA, S. (1989).** Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proceedings of the National Academy of Sciences, 86(9), 3375-3378.

**REZGANI, I., MIZOURI, R., SEBAI, I., TEMMESSEK, A., & MAMI, F. B. (2018, september)**. Indices d'athérogénicité chez une population de diabétiques tunisiens. In Annales d'Endocrinologie (Vol. 79, No. 4, p. 491). Elsevier Masson

**RHEE EJ, OH KW, LEE WY, et al. (2006)** Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene on metabolic syndrome. Arch Med Res 37: 86-94.

**RIDKER, P. M., CANNON, C. P., MORROW, D., RIFAI, N., ROSE, L. M., McCABE, C. H.,PFEFFER, M. A., BRAUNWALD, E., PRAVASTATIN OR ATORVASTATIN EVALUATION AND INFECTION THERY-THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION 22 (PROVE IT-TIMI 22) INVESTIGATORS. (2005).** Creactive protein levels and outcomes after statin therapy. N.Engl.J.Med., 352, 20-28.

**RODRIGUEZ-PASCUAL, F., HAUSDING, M., IHRING-BIEDERT, I., FURNEAU, H., LEVY, A. P., FORSTERMANN, U., & KLEINERT, H. (2000).** Complex contribution of the 3′-untranslated region to the expressional regulation of the human inducible nitric-oxide synthase gene Involvement of the RNA-binding protein HuR. Journal of Biological Chemistry, 275(34), 26040-26049.

**SAISHO, Y. (2015).** Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 15(3), 196-205

**SAMSON, S. L., & GARBER, A. J. (2014).** Metabolic syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics, 43(1), 1-23.Beltrán-Sánchez, H., Harhay, M. O., Harhay, M. M., & McElligott, S. (2013). Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010. Journal of the American College of Cardiology, 62(8), 697-703.

**SAWANT, A., MANKESHWAR, R., SHAH, S., RAGHAVAN, R., DHONGLDE, G., RAJE, H., ... &ASHAVAID, T. F. (2011).** Prevalence of metabolic syndrome in urban India. Cholesterol, 2011.

**SHIVA, S., OH, J. Y., LANDAR, A. L., ULASOVA, E., VENKATRAMAN, A., BAILEY, S. M., & DaARLEY-USMAR, V. M. (2005).** Nitroxia: the pathological consequence of

dysfunction in the nitric oxide–cytochrome c oxidase signaling pathway. Free Radical Biology and Medicine, 38(3), 297-306.

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

**SEMENKOVICH, CF.; GOLDBERG, AC.; GOLDBERG, IJ**. Disorders of Lipid Metabolism. In: Melmed, S.; Polonsky, KS. Larsen, PR.; Kronenberg, HM, 2011. Editors. Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. W.B. Saunders.

**SHAOWEI WU, WEN-QING LI, JIALI HAN, QI SUN, AND ABRAR A. QURESHI.** Hypercholesterolemia and Risk of Incident Psoriasis and Psoriatic Arthritis in US Women. 2014 Feb. Arthritis Rheumatol. 66(2): 304–310.

**S. Khichar et al.** Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: A case control study. Diabetes & Metabolism. Clinical Research & Reviews**, 2016.**

**SLIMANI, S., ABBAS, A., AMMAR, A. B., RAHAL, F., KHIDER, I., KHELIFl, K., & LADJOUZE-REZIG, A. (2017).** Prevalence of metabolic syndrome in Algerian rheumatoid arthritis patients. Correlation with disease activity and functional status. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 11, S425-S427.

**SIMMONS, D., & THOMPSON, C. F. (2004).** Prevalence of the metabolic syndrome among adult New Zealanders of Polynesian and European descent. Diabetes Care, 27(12), 3002-3004.

**SIEVO M, JACKSON SJ, BlUCK LJ**. In-vivo nitric oxide synthesis is reduced in obese patients with metabolic syndrome: application of a novel stable isotopic method. J Hypertens 2011;29(8):1515-27. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283487806.

**SOSSA, C. J., AGUEH, V., AZANDJEME, C. S., PARAISO, N., KPOZEHOUEN, A., VIKKEY, H. A., ... & DELISLE, H. (2016).** Performances comparées du HDL-cholestérol et du ratio cholestérol total/HDL pour le dépistage du syndrome métabolique chez des adultes du Sud-Bénin (Afrique de l'Ouest). International Journal of Biological and Chemical Sciences, 10(4), 1773-1782

**SOSSA, C., AGUEH, V., SAIZONOU, J., MOUSSILIOU, P. N., KPOZEHOUEN, A., MAKOUTODE, M., & DELISLE, H. (2015).** Prédiction de l'insulino-résistance par les ratios de lipoprotéines chez les adultes béninois. International Journal of Biological and Chemical Sciences, 9(3), 1319-1329.

**SOSSA, C., DELISLEl, H., AGUEH, V., MAKOUTOIDE, M., & FAYOMI, B. (2013 a).** Insulin resistance status and four-year changes in other cardiometabolic risk factors in West-African adults: the Benin study. European journal of preventive cardiology, 20(6), 1042-1050

**STAMLER, J. S., VAUGHAN, D. E., & LOSCALZO, J. (1989**). Synergistic disaggregation of platelets by tissue-type plasminogen activator, prostaglandin E1, and nitroglycerin. Circulation research, 65(3), 796-804.

**STEINERT, J. R., CHERNOVA, T., & FORSYTHE, I. D. (2010).** Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. The Neuroscientist, 16(4), 435-452.

**STUEHR, D. J. (1999).** Mammalian nitric oxide synthases. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1411(2-3), 217-230.

**SUCHITRA MM, PALLAVI M, SHIVAPRASD P, SACHAN A, RAO MADUSUDHANA A,APARNA R,Lp(a),** (2011**)** Uric Acid, Oxidants and Antioxidant Vitamins in Type 2 Diabetic Patients without Cardiovascular Complications. Journal of Clinical and Diagnostic Research.5(6).

**TACHEBELE B, ABEBE M, ADDIS Z, MESFIN N**. Metabolic syndrome amonghypertensive patients at University of Gondar Hospital. North West Ethio-pia: a cross sectional study. BMC Cardiovasc Disord 2014;14:177.

**TAMANG, H. K., TIMILSINA, U., THAPA, S., SINGH, K. P., SHRESTHA, S., SINGH, P., & SHRESTHA, B. (2013).** Prevalence of metabolic syndrome among Nepalese type 2 diabetic patients. Nepal med coll j, 15(1), 50-55.

**TANN, M. C., WONG, T. W., NG, O. C., JOSEPH, A., & HEJAR, A. R. (2014).** Metabolic syndrome components and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients in Malaysia. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 45(1), 226.

**TAYLOR, F., HUFFMAN, M. D., MACEDO, A. F., MOORE, T. H., BURKE, M., -SMITH, G.D., ... & EBRAHIM, S. (2013).** Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews, (1).

**THANOPOULOU, A., KARAMANOS, B., ANGELICO, F., ASSAAD-KHALIL, S., DJORJEVIC, P., KATSILAMBROSt, N., ... & TENCONI, M. T. (2006).** Epidemiological evidence for the non-random clustering of the components of the metabolic syndrome: multicentre study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes. European journal of clinical nutrition, 60(12), 1376.

**THOMAS, D. D., LIU, X., KANTRW, S. P., & LANCASTER, J. R. (2001).** The biological lifetime of nitric oxide: implications for the perivascular dynamics of NO and O2. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(1), 355-360.

**THURAISINGHAM RC, MM YAQOOB (2003):** oxidative consumption of nitric oxide: a potential mediator of uremic vascular disease. Kidney Int Suppl: S29-32.

**TISHA, J., LAHIRY, P., POLLEX, R. L., & HEGELE, R. A. (2009).** Génétique du syndrome métaboliqueGenetics of metabolic syndrome. Bio tribune magazine, 30(1), 25-32.

**TODA, N., AYAJIKI, K., & OKAMURA, T. (2009).** Control of systemic and pulmonary blood pressure by nitric oxide formed through neuronal nitric oxide synthase. Journal of hypertension, 27(10), 1929-1940.

**TOGASHI, H., SAKUMA, I., YOSHIOKA, M., KOBAYASHI, T., YASUDA, H., KITABATAKE, A., ... & LEVI, R. (1992).** A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 262(1), 343-347.

**TRAYHURN, P., AND WOOD, I.S. (2004).** Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br. J. Nutr. 92, 347–355.

**UDENZE, I. C., AZINGE, E. C., ARIKAWE, A. P., EGBUAGHA, E. U., ONYENEKWU, C., AYODELE, O., & ADIZUA,U. C. (2013).** The prevalence of metabolic syndrome in persons with type 2 diabetes at the Lagos University Tteaching Hospital, Lagos, Nigeria. West African journal of medicine, 32(2), 126-132.

**VALEIXl, N., & GUILLOTi, X. (2013)**. La goutte, une complication des hyperuricémies. Actualités pharmaceutiques, 52(524), 18-20.

**VERNAY M, SALANAVE B, De PERETTI C, DRUET C, MALONl A, DESCAMPS V,et al**. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: the FrenchNutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). Int J Public Health 2013;58:855–64.

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

**VIJAYARAGHAVAN, K. (2010)**. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Lipids in Health and disease, 9(1), 144.

**VILLALTAl SA, NGUYEN HX, DENG B, GOTOH T, TIDBALL JG.** Shifts in macrophage phenotypes and macrophage competition for arginine metabolism affect the severity of muscle pathology in muscular dystrophy. Hum Mol Genet. **2009;**18:482–96.

**VILLANUEVAll, C., & GIULIVI, C. (2010).** Subcellular and cellular locations of nitric oxide synthase isoforms as determinants of health and disease. Free Radical Biology and Medicine, 49(3), 307-316.

**VIRTUE, S., AND VIDAL-PUIG, A. (2010).** Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. Biochim Biophys Acta 1801, 338-349.

**VUCENIK I . AND STAINS J. P. (2012)**. "Obesity and cancer risk: evidence,mechanisms, and recommendations," Annals of the New YorkAcademy of Sciences, vol. 1271, pp. 37–43.

**WALTER, R., MARK, M., & REINHART, W. H. (2000).** Pharmacological concentrations of arginine influence human whole blood viscosity independent of nitric oxide synthase activity in vitro. Biochemical and biophysical research communications, 269(3), 687-69.

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

**WANG Z. (2016).** Distribution of high sensitivity C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in the middle age chinese population. Int J Environ Res. Aug 31 ;13

**WEISBERG, S. P., McCANN, D., DESAIs, M., ROSENBAUM, M., LEIBEL, R. L., & FERRANTE, A. W. (2003).** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of clinical investigation, 112(12), 1796-1808.

**WELCH, G., & LOSCALTO, J. (1994).** Nitric oxide and the cardiovascular system. Journal of cardiac surgery, 9(3), 361-371.

**WITHROW D, ALTER D. A. (2011).** "The economic burden of obesityworldwide: a systematic review of the direct costs of obesity,"Obesity Reviews, vol. 12, no. 2, pp. 131–141.

**WILCOX, C. S., WELCH, W. J., MURAD, F., GROSS, S. S., TAYLORy, G., LEVI, R., & SCHMIDT, H. H. (1992).** Nitric oxide synthase in macula densa regulates glomerular capillary pressure. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89(24), 11993-11997.

**WOLZT, M., MACALLISTER, R. J., DAVIS, D., FEELISSCHl, M., MONCADA, S., VALLANCE, P., & HOBBS, A. J. (1999).** Biochemical Characterization ofS-Nitrosohemoglobin MECHANISMS UNDERLYING SYNTHESIS, NO RELEASE, AND BIOLOGICAL ACTIVITY. Journal of Biological Chemistry, 274(41), 28983-28990.

**WU, G. AND MORRIS, S. M., JR. (1998)**. "Arginine metabolism: nitric oxide and beyond." Biochem J 336 ( Pt 1): 1- 17.

**WU, G., & MEININGER, C. J. (2000).** Arginine nutrition and cardiovascular function. The Journal of nutrition, 130(11), 2626-2629.

**WU G, MEININGER CJ**. Nitric oxide and vascular insulin resistance. Biofactors 2009;35(1):21-7. doi: 10.1002/biof.3.

**WU G, MORRIS SM, Jr**. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem J 1998;336 (Pt1):1-17.

**XIAO-GUANG YAO, FLORIAN FROMMLET, LING ZHOU, FEIYA ZU, HONG-MEI WANG, ZHI TAO YAN, WEN-LI LUO, JING HONG, XIN-LING WANG, AND NAN-FANG LI**. The prevalence of hypertension, obesity and dyslipidemia in individuals of over 30 years of age belonging to minorities from the pasture area of Xinjiang. 2010. BMC Public Health. 10: 91.

**YAMEOGO TENE MARCELINEr, DRABO YOUSSOUF**. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées : cas du Burkina – Faso. The Pan African Medical Journal, 2014

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

**YAHIA-BERROUIGUET A., BENYOUCEF M., MEGUENNI K. et BROURI M., 2009**-Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). Médecine des maladies Métaboliques, 5(4), 42-48.

**YUNE-JUNG PARK, CHUL-SOO CHO, PAUL EMERY, AND WAN-UK KIM**. LDL Cholesterolemia as a Novel Risk Factor for Radiographic Progression of Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Prospective Study. 2013. PLoS One; 8(7): e68975.

**YU S, GUO X, YANG H, ZHENG L, SUN Y.** Metabolic syndrome in hyper-tensive adults from rural Northeast China: an update. BMC Public Health 2015;15:247.

**ZATZ, R., & DE NUCCI, G. (1991).** Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 261(2), F360-F363.

**ZAYANI Y et al**. Uricémie et syndrome métabolique dans la population du grand Tunis. Diabetes & Metabolism, 2010.

**ZEIHER, A. M., FISSLTHALER, B., SCHRAY-UTZ, B., & BUSSE, R. (1995).** Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. Circulation research, 76(6), 980-986.

**ZIMMET P, THOMAS CR.(2003).** Genotype, obesity and cardiovascular disease - has technical and social advancement outstripped evolution ? J Intern Med; 254:114-25.).

**ZHAO, Y., YAN, H., YANG, R., LI, Q., DANG, S., & WANG, Y. (2014).** Pevalence and determinants of metabolic syndrome among adults in a rural area of Northwest China. PloS one, 9(3), e91578.

**ZHAO, Y., VANHOUTTE, P. M., & LEUNG, S. W. (2015).** Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. Journal of pharmacological sciences, 129(2), 83-94.

**ZHAO LAN LIU, JIAN PING LINU, ANTHONY LIN ZHANG, QIONG WU, YAO RUAN, GEORG LEWITHw, AND DENINISE VISCONTE.** Chinese herbal medicines for hypercholesterolemia. 2011 Jul. Cochrane Database Syst Rev. 6; (7): CD008305.

**ZHOU D, HUANG C, LIN Z, ZHAN S, KONG L, FANG C, et al**. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. Cell Signal. **2014**;26:192–7.

# ANNEXE

**Tableau A1: tableau récapitulatif des différentes définitions du syndrome métabolique :**

| | **WHO(1998)** | **EGIR(1999)** | **NCEP-ATPIII(2001)** | **AACE(2003)** | **AHA(2005)** | **FID(2006)** | **FID/AHA/NHBI 2009** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Critère principal** | Troubles du métabolisme glucidique | Hyperinsulinémie à jeun | / | Intolérance au glucose Ou hyperglycémie à jeun | / | Obésité abdominale | Obésité abdominale |
| **Nombre de critère Secondaires** | 2 ou + | 2/5 | 3/5 | 1 ou + (jugement clinique) | 3/5 | 2 ou +/5 | 3/5 |
| **Glycémie à jeun** | -augmentée ou intolérance au glucose ou diabète de type 2 - et /ou insulinorésistance | - ≥110mg/dL - ou intolérance au glucose -diabète type 2 exclus | >110 mg/Dl | - augmentée - ou intolérence au glucose -diabète type 2 exclus | - ≥ 100mg/dL -ou diabète type 2 traités | - ≥ 100mg/dL -ou diabète type 2 | ≥ 100mg/dL -ou diabète type 2 |
| **HTA** | - ≥ 140/90mmHg | - ≥ 140/90mmHg -ou HTA traitée | - ≥ 130/85mmHg | - ≥ 130/85mmHg | - ≥ 130/85mmHg | - ≥ 130/85mmHg -ou HTA traitée | ≥ 130/85mmHg -ou HTA traitée |
| **Dyslipidémies** | -TG ≥ 150mg/dL -et/ou -HDL-C < 35mg/dL ,(H) Et < 39 mg/dL ( F) | -TG ≥ 180mg/dL -et/ou -HDL-C ≤40mg/dL | -TG ≥ 150mg/dL -HDL-C : < 40mg/dL (H) <50mg/dL (F) | -TG ≥ 150mg/dL -HDL-C : < 40mg/dL (H) <50mg/dL (F) | -TG ≥ 150mg/dL ou traité -HDL-C : < 40mg/dL (H) <50mg/dL (F) ou traité | -TG ≥ 150mg/dL ou traité -HDL-C : < 40mg/dL (H) <50mg/dL (F) ou traité | -TG ≥ 150mg/dL ou traité -HDL-C : < 40mg/dL (H) <50mg/dL (F) ou traité |
| **Obésité** | -IMC> 30 kg/$m^2$ -Et/ou taille/hanches : > 0,90 H et > 0,85 F | -Tour de taille : ≥ 94 cm .H, et ≥ 80 cm .F | -Tour de taille : ≥ 102 cm .H, et ≥ 88cm .F | -IMC> 25kg/$m^2$ -Ou Tour de taille : ≥ 102 cm .H, et ≥ 88 cm .F | -Tour de taille : ≥ 102 cm .H, et ≥ 88 cm .F -Et selon critères ethniques spécifiques | -IMC> 30kg/$m^2$ -Ou Tour de taille augmentée selon critères ethniques spécifiques | Tour de taille : ≥ 94 cm, H, Et ≥ 80 cm, F |
| **Autres** | Microalbuminurie | / | / | Tout autre facteur (ou maladie) lié à l'insulinorésistance | / | / | / |

**Tableau A2** : Prévalences du syndrome métabolique en population générale, selon les définition de la NCEP-ATPIII, OMS et de FID. **(Fezeu et *al*., 2010).**

| | NCEP | | | OMS | | | FID | | | Lieu et information sur la population étudiée |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Référence de l'étu** | **F** | **H** | **Total** | **F** | **H** | **Total** | **F** | **H** | **Total** | |
| Balkau et al. 2002 | | | | 9,6 | 23,5 | | | | | Volontaires de l'étude DESIR, 30-65ans, n=5079 |
| Marques-Vidal P 2002 | 12,0 | 23,0 | 17,3 | | | | | | | France, Projet MONICA, 35-64ans, n=1153 |
| Cameron et al. 2003 | 14,7 | 10,6 | 12,8 | 17,6 | 20,9 | 19,1 | | | | Ile Maurice, 24 ans, et plus non diabétique, n= 3171 |
| Jorgensen et al. 2004 | | | 17,9 | | | 20,7 | | | | Groenland, lnuit, n=917, adultes |
| Rosenbaum et al. 2005 | | | 47,4 | | | 55,4 | | | | Brésil, Japonais Brésiliens, n=1166, 57,4+ 12,4 ans |
| Guerrero-Romero et al., 2005 | | | 22,6 | | | 15,4 | | | 22,3 | Mexique, Ville de Durango, n= 700, 30-64 ans |
| Ford et al., 2005 | 33,7 | 35,4 | 34,5 | | | | 39,9 | 38,1 | 39,0 | Etat-Unis, NHANES (1992-202),n=3601, > 20 ans |
| Adams et al. 2005 | 19,4 | 14,4 | 15,0 | | | | 26,4 | 15,7 | 22,8 | Australie, Adelaïden, n= 3601,> 20 ans |
| Zimmet et al. 2005 | | | 19,3 | | | | | | 29,1 | Australie, AusDiab, n=11247, >25 ans |
| Athyros et al. 2005 | | | 24,5 | | | | | | 43,4 | Grèce, n= 9669, adultes |
| Lu et al. 2006 | | | 55,7 | | | 70,0 | | | 50,0 | Chine, Shangai, n= 1008, diabétique de type 2, > 30 ans |
| Ko et al. 2006 | | | 9,6 | | | 13,4 | | | 7,4 | Hong Kong, Chinois de Hong Kong, n= 1513, 18-66 ans |
| He et al. 2006 | 17,6 | 39,2 | 30,5 | | | | 34,8 | 54,1 | 46,3 | Chine, Beijing urbain, n= 2334, 60-95 ans |
| Lao et al. 2006 | | | 15,5 | | | | | | 25, 8 | Chine, Cohorte de la banque biologique de Guangzhou, n= 10326, 50-85 ans |
| Qiao et al. 2006 | 32,2 | 28,5 | | 27,0 | 19,7 | | 35,0 | 34,1 | | Européens, DECODE, n=10269, non diabétiques, 30-89 ans |
| Rathmann et al. 2006 | 28 | 24 | | 50 | 38 | | 57 | 46 | | Allemagne, Etude Augsberg KORA 2000,n =1373, 55-74 ans. |
| Lorenzo et al. 2006 | 0,0 | 1,2 | | | | | 14,4 | 3,7 | | Pérou, Etude péruvienne sur l'IR, n= 346, non diabétiques, 35-64 ans |
| Lorenzo et al. 2006 | 3,5 | 0,4 | | | | | 26,1 | 5,1 | | Mexique, n= 1150, non diabétiques, 35-64 ans |
| Park et al. 2006 | 14,2 | 17,7 | | | | | 13,5 | 15,0 | | Corée, NHANES coréenne 1998, n= 6824, 20-80 ans |
| Lawlor et al. 2006 | | 21,0 | | | 29,0 | | | 48,0 | | Royaume-Uni, n=3589, 60-79 ans |
| Lorenzo et al. 2007 | 29,6 | 30,9 | | 28,3 | 27,3 | | 40,4 | 38,5 | | Américains Mexicains, n= 2013, 25-64ans |
| Assman et al. 2007 | 30,0 | 37,0 | | | | | 25,0 | 18,0 | | Dallas Heart Study (n=3006)et NHANES USA 1999 19-67 ans |

## Tableau A3: La prévalence (%) de SM en Alger, selon les définitions NCEP et FID

| Référence de l'étude | NCEP/ ATP III | | | | | | FID | | | Lieu et information sur la population étudiée |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | F | | H | | T | | F | H | T | |
| *Bachir et *al*, 2016 | **57,8** | | / | | / | | / | / | / | ***Blida**, P :F. Ménopausées, Hypertendue, *n*= 1721 |
| * Bachir et *al*, 2017 | **21.7** | | **13.2** | | **17.9** | | | | | * **Blida**, n=3622 : (F= 1585, H= 2037), ≥ 18, |
| Hamida et *al*, 2013 | N | B | N | B | **38** | | / | / | / | **El-Menia**, ≥ 40 ans , n= 722 |
| | **51** | **41** | **28** | **24** | | | | | | |
| Bachir et *al*, 2015 | **28,4** | | **15,1** | | **20,8** | | / | / | / | **Sud algérien**, P : noire, ≥ 40ans, n= 1550 |
| | | | | | N | B | | | | |
| | | | | | **20,4** | **24,7** | | | | |
| Slimani et *al*, 2017 | / | | / | | **13.9** | | / | / | / | **Algerian centers**, n= 249 |
| Hadj Merabet et *al* ,2016 | **27** | | **15.66** | | **42.66** | | | | | **Sidi Bel Abbes**, 45-74 ans, n=600, |
| *Khalifa et *al*, 2017 | **57.9** | | / | | / | | / | / | / | ***Oran,** P : F. ménopausées, n=183 |
| * Houti et *al*, 2014 | **25,9** | | **13,2** | | **20,0** | | / | / | / | * **Oran,** 30-64 ans, n= 787 |
| Mohamed Larbi et *al*, 2017 | / | | / | | **48,8** | | / | / | / | **Guelma** (est d'Algérie), 17-81 ans, n= 86, (trouble thyroïdiens) |
| Yahia-Berrouiguet et *al* 2009. | **19,6** | | **14,5** | | **17,4** | | **29,7** | **20,4** | **25,7** | **Tlemcen**, n=1088 , ≥ 25 ans |

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

# Consentement

Date : …….
Non du volontaire : ……..

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

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

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

Signature…….

Mme BENAMARA

**Tableau A5** : La fiche de renseignement (femmes / hommes)

| | |
|---|---|
| La date | ….. /……/2018 |
| Non/prénom | ……/…… |
| Age / sexe | ……ans / F ☐ H ☐ |
| Numéro Télé | Mobile …… ;<br>/ fixe …… ; |
| Etat sociale | Marié ☐, célibataire ☐ , Divorcé(e) ☐ |
| Nob d'enfants | ……filles/…….. garçons |
| Profession | Oui ☐ , Non ☐ ,travail …….. ……. / retraité ☐<br>depuis ……. |
| L'ethnie/ Démenant : | Médéa ☐ / Médéa ☐ /……. |
| Cycle menstruel | régulier☐ irrg☐ Ménopausée ☐ grossesses ☐<br>-la pilule (oestroprogestatif)……. |
| Sommeil équilibré | -Oui ☐ - Non ☐ perturbée ☐ |
| Tabac | -Oui ☐ -Non ☐ /Nbr.paq/jour …….<br>-ancien fum oui ☐ non ☐ / Nbr.paq/jour …….. .. |
| A° Physique / ou sportives | Faible ☐ -moyen ☐ -intense ☐ / - Sport …… |
| Moyen de transport | Voiture ☐ - bus ☐ marche à pied ☐ |
| Temps devant TV /ou ordinateur | -…….. |
| Hab. Alimentaire | -régime : Oui ☐ Non ☐ rég ☐ irrg ☐<br>-légumes ☐ fruits ☐ / sel : Oui …… Non …….. |
| Consommation anti-oxydants | …… ; |
| Vie stressante | Oui … , Non … / les causes : …….. |
| Hospitalisation | …… |
| Cancer | Oui☐ ,Non ☐ … ……..date dig<br>…… …….<br>Taitemant … |
| Asthm | Oui☐ Non☐ / date de diag ……<br>taitemant …….. |
| Tuberculose | Oui☐ Non☐ Date dig<br>-Taitemant …….. |
| Neuropathie | Oui☐ Non☐ date dig ……. Traitmt ……. |

| | |
|---|---|
| Pic HTA | Oui☐ non☐ |
| Thyroide | Oui☐ Non ☐ date Dig …… bilan ……..<br><br>Traitemant |
| Poly-arthrite rhumatoide | Oui☐ , Non☐ , date Dig …… / taitemant …… |
| **HTA :**<br>oui ☐ Non ☐<br><br>PAS ……mmHg<br>DAS ……mmHg | Date de dig …….. / cosom. lipidique ☐ ou sel ☐<br>Héridité : oui ☐ , Non ☐ : père ☐ mère ☐<br>HTA gestationnelle : Oui ☐ Non ☐<br>Les causes ……<br>Pillule …… ……..<br>Des Complications ……. |
| **DT2** :<br>oui ☐ Non ☐<br><br>Gly. …… g/l<br>Gly ……mmol/l | Date dig …… / . consommation de sucre ☐oui ☐non<br>Héridité : oui ☐ non ☐ ; père ☐ mère☐<br>Diabète gestationnelle oui ☐ non ☐<br>Traitemant …….. ;<br>Les causes ……<br>Des complication …….<br>-maladies Auto-immunes …… ……<br>- Diabète aitrogène …….. ; |
| **Dyslp :**<br>Oui☐ Non ☐<br>Bilan lipidique :<br>CT…….g/l . /<br>TG… ……g/l<br>Aspect de sérum…….<br>HDL-C ….…....g/l/<br>LDL ……g/l | Date dig ……..<br>Consommation des graisses oui☐ non☐<br>Histoire pondirale : oui☐ non ☐<br>Taitement …….<br>Les causes |
| **MCV :**<br>oui ☐ non ☐<br>Date dig :…….<br><br>-L'indice d'athérogénicite :<br>-CT/HDL-C<br>……<br>- LDL-C/HDL-C<br>…….. | Pré-disposé …….<br>Hérédité oui ☐ non ☐ : père ☐ mère ☐<br><br>Taitement …….<br><br>Les cause ……..<br><br>Complications …….…… |
| **Obésité**<br>oui ☐ non ☐<br>Pds ……....kg / T …<br>…m……..<br>TT= ……..cm<br>/IMC……kg/m^2 | date .dig …… / classe d'obèse ……<br>Hérédité : oui ☐ non ☐ père ☐ mère ☐<br><br>TG : …….. / Taitement …….. |

| | |
|---|---|
| **Autres pathologie** | Pathologie assosiées……<br>…….<br>Autres traitement ……<br>Remarques …… …….. |
| Marqueures d'inflammation | -cérat …… mg/l<br>- urée ……. g/l<br>-Fib …….<br>-CRP…….g/l<br>-VS…….. ……<br>-FNS……. |

**Tableau A5** : Appareillage et matériel nécessaires pour l' Examen clinique

| | | |
|---|---|---|
| balance mécanique |  |  |
| stadiomètre mural |  | |

| | |
|---|---|
| Mètre ruban |  |
| Sphygmomanomètre (tensiomètre à mercure). |  |

| **Tableau A6 : Tubes pour prélèvements sanguins** | |
|---|---|
|  | **Tube héparine de lithium** |
|  | **Tube EDTA K3** |
|  | **Tube citrate de sodium** |
|  | **Tube sec sans additif** |

| Tableau A8 : Appareillage et matériel nécessaires pour l'étude biochimique | | |
|---|---|---|
| | **MATERIELE** | **MARQUE** |
| **APPAREILLAGE** | • Centrifugeuse | NF 200 |
| | • Spectrophotomètre | DIRUI DR-7000D |
| | • Multipipette | EPPENDORF |
| | • Analyseur biochimique automatique. | Pictus 200 |
| **PRODUITS ET REACTIFS** | • **Glycémie**,<br>- R1: Tamponphosphate /enzymes : GOD-POD/ amino-4phénazone/phénol). | Kit QUIMICA CLININICA APLICADA S. A, Espagne |
| | • **Cholestérolémie**,<br>- R1: Tampon PIPES ; Mg++ ; Cholate de sodium ; amino-4phénazone; phénol; monoéther d'alcool gras de poly-éthylène-glycol; cholestérolestérase; cholestérol-oxydase; peroxydase; stabilisateur; conservateur. | BioSystems |
| | • **Triglycéridémie**,<br>- R1: Tampon PIPES; Mg++; Cholate de sodium /chloro-4 phénol/enzymes : lipoprotéine lipase, GK, GPO et peroxydase. | SPINREACT |
| | • **Urémie** | BIOMAGHREB |
| | • **Créatinémie** | BIOMAGHREB |
| | • Acide Urique | BIOMAGHREB |
| | • **Griess A** : Naphtyléthylène Diamine Dichloride<br>• **Griess B :** Acide Sulfanilique<br>- NaNO2 : Nitrite de sodium | SIGMA-ALDRICH |

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

| Tableau A 8b : Principes de dosage des paramètres biochimiques | |
|---|---|
| **Paramètre** | **Principe** |
| **GLY** | La méthode enzymatique colorimétrique du glucose oxydase peroxydase |
| **TG** | Méthode enzymatique colorimétrique utilisant (CHOD/POD méthode) |
| **CH-T** | La méthode enzymatique colorimétrique |
| **UREE** | Méthode colorimétrique et enzymatique |
| **CREAT** | Méthode colorimétrique |
| **A.U** | Méthode colorimétrique et enzymatique |
| **NO** | La méthode de Griess modifiée |