

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

ÉVALUATION DE L'INFLAMMATION CHEZ LES OBESES PAR DOSAGE DE CYTOKINES

Présenté par :

BELABBACI Sarra & MEBAREK Yasmine

Soutenu le *23/05/2017*

Encadreur :

Dr BENALLAL HADJ SLIMANE BOUCHRA Maître-Assistante en Biophysique

Co-encadreur :

Melle RAMDANI HAYET Résidente en Immunologie

Le Jury :

Président :

Dr BEGHADAD CHOUKRI Maître de conférence classe A en Génétique

Membres :

Dr BRIXI NIGASSA NAWEL Maître-Assistante en Biophysique

Dr GUENDOOUZ SOUHILA Maître-Assistante en Pharmacie Galénique

Année Universitaire : 2016/2017

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 **Dr Benallal Bouchra** Maître Assistante en Biophysique. 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.*

Veillez 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.

*A notre Co encadreur **Melle Ramdani Hayet** Résidente en immunologie. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse et votre aide méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A **Dr Baghdad Choukri** Maîtres de conférences classe A en Génétique. Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger à notre mémoire comme président de jury. Permettez-nous de vous exprimer notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

Aux membres du jury :

***Dr Brixi Nigassa Nawel** Maître Assistante en Biophysique et chef de service de biochimie. Nous vous remercions de nous avoir accueillies au sein de votre service. Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.*

***Dr Guendouz Souhila** Maître Assistante en Galénique
Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.*

*Nos remerciements vont aussi à **Dr Abourijal Nesrine** chef de département ainsi qu'à tout le corps pédagogique, Enseignants, Administrateurs, Employés du département de pharmacie.*

*A toute l'équipe de service de biochimie en particulier **Dr. Benchachou Khadidja, Dr. Hajila Amina** et **M^{me}. Ben Youcef Zina**. 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.*

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail aux personnes qui me sont les plus chers au monde.

Mes parents

Grace à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices durant toute la période d'étude, ils m'ont créé un climat affectueux et propice durant la poursuite de mes études. Je prie le bon DIEU de veiller sur eux et de les bénir, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

Mon frère Abdenour, ma sœur Mounia et tous les membres de ma famille.

Pour le soutien qu'ils n'ont pas cessé de me porter.

Mes professeurs

Leur générosité et leur soutien, m'oblige de leur témoigner mes profonds respects et mes loyales considérations.

Tous mes collègues et amis

Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et amitié infinie.

Yasmine

Je dédie cette thèse

A ma très chère mère Chikfi Fatima

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 Benali

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 Anes

Présent dans tous mes moments d'examens avec ses blagues et ses belles surprises sucrées. 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 mes grands parents

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé.

A toute personne qui ma soutenue

Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance

Sarra

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La prévalence de l'obésité chez les adultes algériens en 2010 et 2014.....	7
Tableau 2 : Classification de poids, IMC et niveau de risque de morbidité associé.....	14
Tableau 3 : Périmètre abdominal par sexe et complications métaboliques associés à l'obésité chez les sujets de race blanche.....	16
Tableau 4 : Sources et effets biologiques majeurs de quelques cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire.....	37
Tableau 5 : Les protéines positives et négatives de l'inflammation.....	38
Tableau 6 : Principales causes de variation de la VS en dehors du syndrome inflammatoire.....	39
Tableau 7 : Dilution des solutions conjuguées.....	64
Tableau 8 : Résumé du protocole TNF alpha- ELISA.....	65
Tableau 9 : Répartition selon les tranches d'âge.....	67
Tableau 10 : Comparaison de l'âge des groupes d'étude.....	68
Tableau 11 : Répartition selon le sexe.....	68
Tableau 12 : Caractéristiques anthropométriques des groupes d'étude.....	69
Tableau 13 : Répartition selon l'IMC.....	69
Tableau 14 : Paramètres biochimiques des groupes d'étude.....	70
Tableau 15 : Paramètres de l'inflammation des groupes d'étude.....	71
Tableau 16 : Taux des cytokines et du sIL-2R selon les groupes d'étude.....	71
Tableau 17 : Concentrations plasmatiques du TNF- α et de l'IL-6 rencontrées chez des individus de poids normal et obèses ou en surpoids.....	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Représentation de l'obésité androïde et gynoïde.....	5
Figure 2 :	Prévalence normalisée selon l'âge du surpoids et l'obésité et de l'obésité seule, âge ≥ 20 ans, selon le sexe, 1980-2013.....	6
Figure 3 :	Pourcentage d'individus obèses dans le monde en 2013.....	6
Figure 4 :	La fréquence d'obésité et de surpoids chez les personnes âgées entre 35 et 70 ans	7
Figure 5 :	Prévalence (%) de l'obésité selon l'âge et le sexe.....	8
Figure 6 :	Processus physiologique et métabolique du tissu adipeux blanc impliquant la sécrétion d'adipokine.....	9
Figure 7 :	Les anomalies cellulaires du tissu adipeux associé à l'obésité.....	10
Figure 8 :	Déséquilibre de la balance énergétique et autres facteurs favorisant l'obésité...	10
Figure 9 :	Comparaison entre le microbiote des personnes obèses et les personnes de poids normal.....	12
Figure 10 :	Les limites de l'IMC et leurs significations.....	14
Figure 11:	Mesure du tour de taille et tour de hanches.....	15
Figure 12 :	Patron de distribution de graisse chez l'humain et risque cardiométabolique associé.....	15
Figure 13 :	Les maladies associées à l'obésité.....	17
Figure 14:	Prévalence de maladies cardiovasculaires selon le sexe en fonction de l'IMC et du tour de taille.....	18
Figure 15 :	Prévalence du diabète de type 2 selon le sexe en fonction de l'IMC et du tour de taille chez l'homme et la femme.....	18
Figure 16 :	Fréquence de complications et pathologies associées à l'obésité.....	21
Figure 17:	Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge.....	22
Figure 18 :	La réaction inflammatoire schématisée.....	31
Figure 19 :	Inflammation aigue et chronique schématisée.....	33
Figure 20 :	Biosynthèse des eicosanoïdes.....	35
Figure 21 :	Le profil protéique chez les sujets sains comparé aux sujets souffrant d'un syndrome inflammatoire.....	40
Figure 22 :	Comparaison entre le profil protéique en cas d'inflammation chronique et en cas d'inflammation aigue.....	40
Figure 23 :	Technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée du TNFalpha.....	42
Figure 24 :	Dysfonctionnement du tissu adipeux impliqué dans le développement de l'insulino-résistance	45
Figure 25 :	Hypertrophie et hypoxie adipocytaire au cours de l'obésité.....	46
Figure 26 :	Rôle du microbiote dans le développement de l'obésité.....	47
Figure 27:	Cytokines ; lipides et la réponse inflammatoire	49
Figure 28 :	La régulation du phénotype des macrophages dans le tissu adipeux en fonction du microenvironnement tissulaire –adaptée.....	49
Figure 29 :	Infiltration et activation macrophagique.....	50
Figure 30:	L'expression des marqueurs d'inflammation lors d'une obésité comparée à l'expression lors d'un amaigrissement.....	51

Figure 31 :	Distribution en fonction des tranches d'âge.....	67
Figure 32 :	Distribution en fonction du sexe.....	68
Figure 33 :	Distribution en fonction de l'IMC.....	70
Figure 34 :	Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens du TNF alpha entre les deux groupes	72
Figure 35 :	Histogramme de distribution de fréquence des taux de TNF alpha chez les témoins.....	72
Figure 36 :	Histogramme de distribution de fréquence des taux de TNF alpha chez les obèses.....	73
Figure 37 :	Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de l'sIL2R entre les deux groupes	73
Figure 38 :	Histogramme de distribution de fréquence des taux de sL2R chez les témoins.....	74
Figure 39 :	Histogramme de distribution de fréquence des taux d'sIL2R chez les obèses.....	74
Figure 40 :	Histogramme de distribution de fréquence des taux de l'sIL6 chez les obèses..	74

LISTE DES ABREVIATIONS

- A**
- AGPI : Acides Gras Polyinsaturés.
 - AGS : Acides Gras Saturés.
 - AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.
 - ALT : Alanine aminotransférase.
 - AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP
 - AP-1 : Activator Protein-1
 - AST : Aspartate aminotransférase.
- B**
- BPA : Bisphénol-A
- C**
- CCL : C-chimiokine ligands
 - CCR-2: C-C chimiokine receptor type 2.
 - CD-8: Cluster of differentiation 8
 - CHU: Centre Hospitalo Universitaire
 - CIVD: Coagulation Intravasculaire Disséminée.
 - CRP : Protéine C-réactive.
 - CXCL8 : CXC chimiokine ligand 8
- D**
- DEXA : Densimètre absorptiomètre bi photonique à rayons X.
 - DHA : Acide docosahexaénoïque.
 - DT2 : Diabète type 2.
- E**
- EDTA : Acide Ethylène Diamine Tetraacétique Acide éditique.
 - EPA: Acide eicosapentanoïque.
 - FFA: Free Fatty Acids.
 - EMA: Agence Européenne des Médicaments
 - ELISA : Enzyme Linked Immuno Assay (immunoabsorption par enzyme liée)
- F**
- FSV : Fraction Stroma Vasculaire.
 - FDA : Food and Drug Administration
- G**
- GC: Glucocorticoïdes.
 - GLP 1: Glucagon-like peptide-1.
- H**
- HbA1 : Hémoglobine alpha1.
 - HDL : Lipoprotéine de haute densité.
 - HIF : Facteur induit par hypoxie.
 - HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance.
 - HPT: Haptoglobine.
 - HSE: Hospital Episodes Statistics.
 - HTA: Hypertension artérielle.
 - Hyper PG: Hyper triglycéridémie.

- ICAM-1 : Inter cellular adhésion molécule.
 ICC : insuffisance cardiaque congestive.
 Ig : immunoglobuline.
 IKK-β: Inhibitor of nuclear factor kappa. Beta. Kinase.
 IL-1 : Interleikine-1
 IL-2 : Interleukine-2
 IL-6 : Interleukine-6
 IL-8 : Interleukine-8
 IL-10 : Interleikine-10
- I** IL-1-R : Récepteur de l'interleukine -1
 IL-2-R : Récepteur de l'interleukine-2
 IL-6-R : Récepteur de l'interleukine-6
 IMA : Indice de masse adipeuse.
 IMC : Indice de masse corporelle
 INSPA : Institut national de santé publique algérien
 IR : Insulinorésistance.
 IRM : Imagerie par résonance magnétique.
 IRS : Insulino Receptor Substance.
- J** JNK : N-terminal kinase.
- LDL: Lipoprotéine de basse densité
 LPL : Lipoprotéine lipase.
- L** LPS : Lipopolysaccharides.
 LEAD : Liraglutide Effects and Action on Diabetes
 LTB4 : Leucotriènes B4.
- M** MCP-1 : Monocyte Chimiotactique Protéine-1.
- N** NAFDL: Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases (stéatose hépatique non alcoolique).
 NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis (stéatose hépatique).
 NFκB: Nuclear Factor- Kappa-B.
- O** OMS: Organisation Mondiale de la Santé.
 ORO : Orosomucoïde.
- P** PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasmogène-1.
 PE : Perturbateurs Endocriniens.
 PGE2 : Prostaglandine E2.
 PGH : Prostaglandine H.
 PGI2 : Prostaglandine I2.
 PM : Poids moléculaire.
 PNN : Polynucléaire neutrophile.
 POPs : Polluants organiques persistants.
 PRI : Protéines de la réaction inflammatoire.

R
RBP: Retinol binding protéine.
RE: Réticulum endoplasmique.
RI : Réaction inflammatoire.
RTH: Rapport taille hanches.

S
SAA: Serum amyloid.
SAOS: Syndrome des apnées au sommeil.
SBSI: Surface based body shape index.
SPSS: Statistical package for the social sciences.
SPZ: Spermatozoïdes.
STAMP2: Protéine prostatique à six domaines trans membranaires.
SCALE : Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence

T
TA : Tissus Adipeux.
TG : Triglycérides.
TLR: Toll like receptor (Récepteur type toll).
TNF α : Facteur de nécrose tumorale.
TNF β : Facteur de nécrose tumorale β .
TNF-R : Récepteur du facteur de nécrose tumorale.
TRL-4: Toll like receptor-4.
TXA2: Thromboxane A2.

V
VLDL: Lipoprotéines de très faible densité.
VS: Vitesse de sédimentation.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
DEDICACES	iii
LISTE DES TABLEAUX.....	v
LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES AVREVIATIONS.....	viii
TABLE DE MATIERES	xi
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : Synthèse bibliographique.....	3
I. L'obésité.....	4
I.1. Généralités.....	4
I.1.1. Définition :.....	4
I.1.2. Répartition de la masse grasse.....	4
I.2. Epidémiologie.....	5
I.2.1. A l'échelle mondiale.....	5
I.2.2. En Algérie.....	7
I.2.3. A Tlemcen.....	8
I.3. Physiopathologie de l'obésité.....	8
I.3.1. Le tissu adipeux blanc.....	8
I.3.2. Anomalie cellulaire du tissu adipeux associées à l'obésité.....	10
I.4. Origines multifactorielles.....	10
I.4.1. Facteurs génétiques.....	11
I.4.2. Conditions de vie.....	11
I.4.3. Facteurs environnementaux.....	12
• Influence de l'environnement sur le micro biote intestinale.....	12
• Influence des polluants chimiques.....	13
I.4.4. Autres facteurs.....	13
I.5. Méthodes de diagnostic de l'obésité chez l'adulte.....	13
I.5.1. Indice de masse corporelle.....	13
I.5.2. Mesures anthropométriques.....	15
I.5.3. Méthodes supplémentaires d'évaluation de l'obésité.....	16
I.6. Conséquences.....	16
I.6.1. Complications cardio-métaboliques.....	17
• Cardiovasculaires.....	17
• Diabète de type 2.....	18
• Dyslipidémies.....	19
• Syndrome métabolique	19
I.6.2. Complications Hépatiques.....	19
I.6.3. Complications Cancéreuses.....	20
I.6.4. Complications Pulmonaires.....	20
I.6.5. Complications Psycho-sociales.....	20
I.6.6. Infertilités.....	20

I.6.7.	Complications articulaires.....	21
I.6.8.	Mortalité liée à l'obésité.....	21
I.7.	Prise en charge de l'obésité.....	22
I.7.1.	Prévention.....	22
I.7.2.	La restriction calorique.....	23
I.7.3.	Les médicaments «anti-obésité».....	23
I.7.4.	La chirurgie bariatrique.....	24
Références.....		25
II.	L'inflammation.....	31
II.1.	Définition.....	31
II.2.	Types d'inflammations.....	32
II.2.1.	L'inflammation aiguë.....	32
II.2.2.	Inflammation chronique.....	33
II.3.	Les médiateurs de l'inflammation.....	34
II.3.1.	La composante cellulaire.....	34
II.3.2.	Les médiateurs solubles de l'inflammation.....	34
•	Les médiateurs lipidiques.....	34
•	Les cytokines.....	35
II.4.	Les protéines de la réaction inflammatoire.....	37
II.4.1.	Protéines positives.....	38
II.4.2.	Protéines négatives.....	38
II.5.	Exploration du syndrome inflammatoire.....	38
II.5.1.	Vitesse de sédimentation.....	38
II.5.2.	Electrophorèse des protéines sériques.....	39
II.5.3.	Hémogramme.....	41
II.5.4.	Dosage spécifique des protéines de l'inflammation.....	41
II.5.5.	Dosages des cytokines pro-inflammatoires.....	42
II.6.	Stratégies thérapeutiques.....	42
II.6.1.	Les anti-inflammatoires.....	42
II.6.2.	Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires.....	43
III.	Obésité et l'inflammation chronique à bas bruit.....	44
III.1.	Facteurs déclencheurs de l'inflammation au cours de l'obésité.....	44
III.1.1.	Acides gras, stress du réticulum endoplasmique et stress oxydant.....	45
III.1.2.	Hypertrophie et hypoxie adipocytaire.....	46
III.1.3.	Microbiote intestinal, LPS et TLR.....	47
III.2.	L'inflammation chronique à bas bruit et la résistance à l'insuline.....	47
III.2.1.	Dérégulation de la production d'adipokines et l'insulino-resistance.....	48
III.2.2.	Infiltration macrophagique du tissu adipeux et l'insulino-resistance.....	49
III.3.	Effet de l'activité physique sur l'inflammation systémique de bas grade.....	51
III.4.	Effet de la réduction pondérale sur l'inflammation systémique de bas grade.....	51
Références.....		52

CHAPITRE II : Partie pratique	57
Problématique et Objectif.....	58
I. Matériels méthodes	58
I.1. Examen clinique et mesures anthropométriques	59
I.2. Prélèvements sanguins	60
I.3. Procédures d'analyse	60
I.3.1. Contrôle du métabolisme	60
• Dosage du fer sérique.....	61
I.3.2. Paramètres de l'inflammation	61
• Vitesse de sédimentation.....	61
• Electrophorèse des protéines sériques.....	62
• Dosage des cytokines pro inflammatoires (TNF α et Interleukine 6).....	63
• Dosage du récepteur soluble de l'interleukine 2.....	65
I.4. Analyses statistiques	65
I.5. Limites de l'étude	65
II. Résultats	67
II.1. Caractéristiques démographiques et anthropométriques des groupes d'étude	67
II.1.1. Distribution en fonction de l'âge	67
II.1.2. Distribution en fonction du sexe	68
II.1.3. Analyse des mesures anthropométriques	69
II.1.4. Distribution en fonction de l'indice de masses corporelle	69
II.2. Comparaison des paramètres biochimiques entre les deux groupes	70
II.3. Comparaison des concentrations plasmatiques des marqueurs de l'inflammation entre les deux groupes de l'étude.....	71
II.3.1. Comparaison des taux sériques du TNF alpha	72
II.3.2. Comparaison des taux sériques de l'sIL2R	73
II.3.3. Taux sériques de l'IL6 détectés chez les sujets obèses	74
III. Discussion	75
Références.....	86
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	95
ANNEXE.....	97
RESUME.....	99

The word "INTRODUCTION" is centered in a bold, black, serif font. It is surrounded by four blue, 3D-style corner brackets: one in the top-left, one in the top-right, one in the bottom-left, and one in the bottom-right. The text has a subtle reflection effect below it.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

De nos jours, l'obésité est devenue l'un des problèmes de santé publique les plus répandus et prend beaucoup d'ampleur au niveau mondial puisque cette épidémie touche de plus en plus les jeunes et rares sont les pays qui en sont épargnés. Fondamentalement, l'obésité est le résultat d'un déséquilibre de la balance énergétique. Or, les causes sont multiples; la génétique et l'environnement « obésogènes » contribuent, tous deux, au développement de l'obésité. L'excès d'adiposité relié à l'obésité est un facteur de risque établi pour des maladies métaboliques telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 (DT2), l'hypertension, la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD), les maladies polykystiques des ovaires et plusieurs types de cancer (1). En raison de toutes ces comorbidités, les individus obèses ont une espérance de vie plus courte mais également une moins bonne qualité de vie.

Le tissu adipeux a été considéré pendant de nombreuses années uniquement comme le principal réservoir d'énergie mobilisable de l'organisme, cependant depuis quelques années plusieurs études ont démontré que le tissu adipeux blanc est un véritable organe endocrine capable de sécréter une grande variété de molécules biologiquement actives connues sous le nom d'adipocytokines ou d'adipokines ayant des actions essentielles dans l'inflammation et l'homéostasie de l'organisme. A cet effet, des données chez l'humain et l'animal ont démontré que l'obésité est associée à une réponse inflammatoire chronique dite « de bas bruit » caractérisée par une production anormale d'adipokines pro-inflammatoires induite principalement par l'infiltration de macrophages dans les tissus adipeux.

Parmi les évènements cellulaires et moléculaires dérégulés décrits dans la littérature et qui expliquent les mécanismes de l'installation de l'inflammation chronique, associée à l'obésité, appelée aussi «inflammation métabolique» figurent l'accumulation séquentielle des cellules immunes notamment les macrophages, l'altération de flux des acides gras et la provocation de plusieurs facteurs de stress au niveau tissulaire comme l'hypoxie et le stress du réticulum endoplasmique(2). Des données recueillies suggèrent que l'inflammation chronique dans le tissu adipeux peut jouer un rôle essentiel dans le développement des perturbations métaboliques liées à l'obésité (3,4). Chez l'humain comme chez les rongeurs, ce statut inflammatoire chronique est considéré comme un point focal dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline et DT2 (5).

Cet état inflammatoire est caractérisé par une augmentation de la sécrétion de nombreuses molécules inflammatoires comme la leptine, les chimiokines ainsi que certaines cytokines (TNF- α , l'IL-6 et IL-1 β). Les traitements de l'obésité visent donc non seulement à réduire le poids corporel, mais aussi à normaliser les conditions de morbidité associées au surplus de poids. De ce fait, des stratégies thérapeutiques basées sur le principe de l'atténuation de l'inflammation, comme l'utilisation des anticorps anti-TNF α , anti-IL-6 et anti-IL-1 β ont été développées dans le but de limiter le développement de l'obésité et résoudre les désordres métaboliques associés, notamment la résistance à l'insuline. (6-8)

L'objectif de cette étude est d'examiner l'association entre l'inflammation et l'obésité en évaluant les niveaux d'expression des marqueurs de l'inflammation entre les normo-poids et les personnes obèses ou en surpoids.



CHAPITRE 1



SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE



I. L'obésité :

I.1. Généralités :

Au cours des 50 dernières années, la survenue de l'obésité a énormément augmenté à travers le monde. L'Organisation mondiale de la santé rapporte qu'au moins un milliard d'adultes sont en surpoids et 300 millions sont obèses (9), elle est aujourd'hui reconnue comme « première épidémie non infectieuse de l'histoire et problème majeure du siècle » (10). L'augmentation récente de l'obésité est causée par l'apport énergétique accru et la diminution des dépenses énergétiques qui se traduit par une augmentation massive du tissu adipeux, ce qui est généralement nocif pour la santé. En effet, l'augmentation de l'obésité humaine est étroitement associée à une augmentation des maladies telles que le diabète de type 2 (DT2), les maladies cardiovasculaires, la stéatose hépatique, les maladies des voies aériennes, la neurodégénérescence, les maladies biliaires et certains cancers (11). Ces maladies associées à l'obésité sont ensuite liées à une réduction de l'espérance de vie et à une mort prématurée. En réalité, la majeure partie de la population mondiale vit aujourd'hui dans des pays où les individus sont plus susceptibles de mourir des conséquences de l'embonpoint que de l'insuffisance pondérale (9).

I.1.1. Définition :

L'obésité est définie comme une maladie au cours de laquelle un excédent de masse grasse s'est accumulé jusqu'à avoir des effets indésirables sur la santé. Toutefois, la quantité de graisse en excès, sa répartition dans l'organisme et la morbidité qui lui est associée montrent des variations considérables d'un sujet obèse à un autre. (12)

Cette définition a été élaborée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui a officiellement déclaré la gravité de la pandémie d'obésité suite à une mesure globale du taux d'obésité en 1997. Cette pandémie fait des ravages dans le monde entier : « 1 mort d'obésité toutes les minutes en Europe / USA ». Le constat alarmant de ce chiffre démontre bien que nous, citoyens du monde, sommes confrontés désormais à un véritable problème de santé.(13) La prise de poids est liée à des facteurs externes (modes de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neurohormonaux). L'obésité est le résultat d'une balance énergétique positive. Lorsque les apports alimentaires sont supérieurs à la dépense énergétique, l'excès calorique s'accumule sous forme de graisses dans les tissus adipeux et aboutit à l'obésité. (14)

I.1.2. Répartition de la masse grasse :

La masse de graisse se répartit différemment chez l'homme et la femme. Elle représente 15% du poids corporel de l'homme qui s'accumule plutôt sur l'abdomen et le thorax et 25% du poids de la femme qui s'accumule sur les hanches et les cuisses(15). Lorsque le taux de graisse dépasse 35% chez la femme et 25% chez L'homme, l'individu est considéré comme obèse.

➤ **Obésité androïde (abdominale ou centrale) :**

L'obésité androïde ou abdominale donne une silhouette en forme de pomme (Figure 1), elle est plus fréquente chez l'homme. La graisse prédomine à la partie supérieure du corps : l'abdomen sus-ombilical, le thorax, les épaules, les creux sus-claviculaire, le cou et de façon caractéristique, la nuque. Elle est caractérisée par un rapport taille/hanche supérieure à 0,80 chez la femme ou supérieure à 0,95 chez l'homme. L'obésité androïde augmente les risques de diabète, d'hyperlipidémie, d'HTA et d'athérosclérose (15). **(Figure 1)**

➤ **L'obésité gynoïde (périphérique, ou sous-cutanée)**

L'obésité gynoïde donne une silhouette en forme de poire (Figure 1), elle est plus fréquente chez la femme. La graisse prédomine cette fois à la partie inférieure du corps : abdomen sous-ombilical, cuisse et fesses. Elle est caractérisée par des complications essentiellement mécaniques, les arthroses du rachis et des membres inférieurs (15). **(Figure 1)**

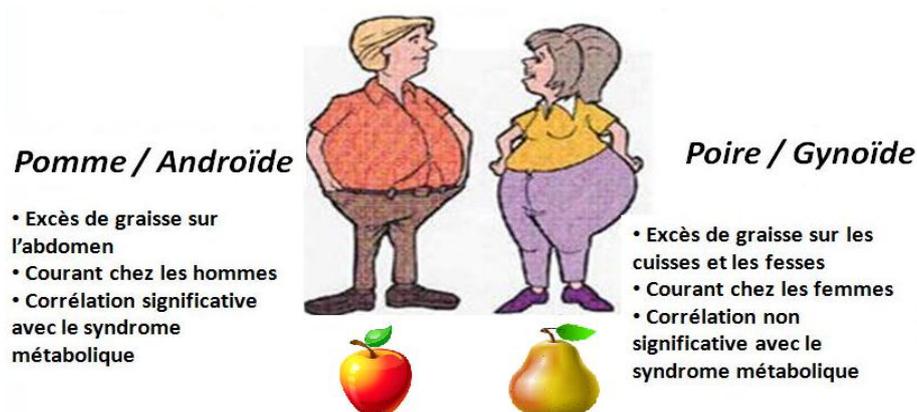


Figure 1 : Représentation de l'obésité androïde et gynoïde

1.2. Epidémiologie :

L'obésité est aujourd'hui considérée comme une pandémie. En effet, l'OMS en fait un problème de santé publique à l'échelle mondiale car l'épidémie d'obésité se poursuit sans relâche dans les pays occidentaux et augmente de façon plus spectaculaire dans le reste du monde, paradoxalement même dans les pays où la pauvreté et la malnutrition sont très répandues. De façon dramatique, les taux d'obésité sont en augmentation, non seulement dans les populations adultes, mais aussi chez les enfants. En effet l'augmentation du poids moyen s'observe dans toutes les tranches d'âge et dans tous les groupes socio-économiques.

1.2.1. A l'échelle mondiale :

- A l'échelle mondiale, la prévalence de l'obésité a plus que doublé durant ces 30 dernières années. Ainsi, la proportion d'adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg / m² a augmenté entre 1980 et 2013 de 28,8% à 36,9% chez les hommes, et de 29,8% à 38,0% chez les femmes **(Figure 2)** (16).

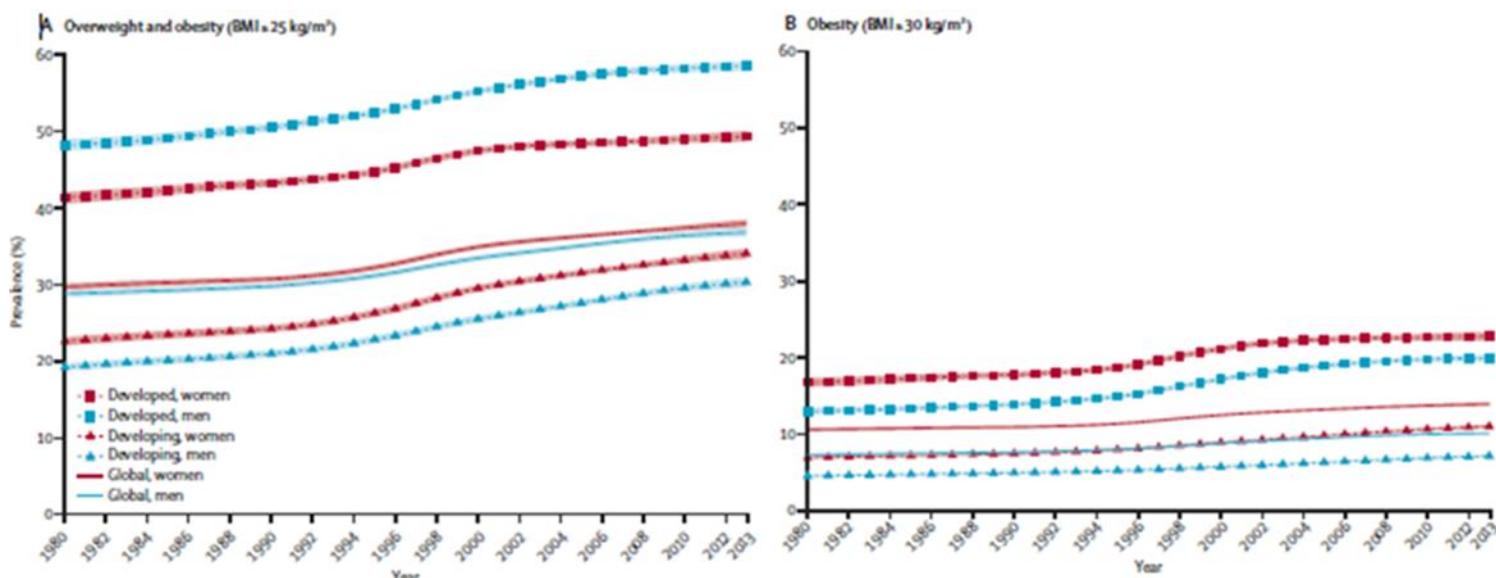


Figure 2: Prévalence normalisée selon l'âge du surpoids et l'obésité et de l'obésité seule, âges ≥20 ans, selon le sexe, 1980-2013

En 2013, Chez les adultes de plus de 20 ans, la prévalence estimée de l'obésité dépassait 50% chez les hommes aux Tonga et chez les femmes au Koweït, aux Kiribati, aux États fédérés de Micronésie, en Libye, au Qatar, aux Tonga et aux Samoa (**Figure 3**) (16). Depuis 2006, l'augmentation de l'obésité chez les adultes dans les pays développés a ralenti.

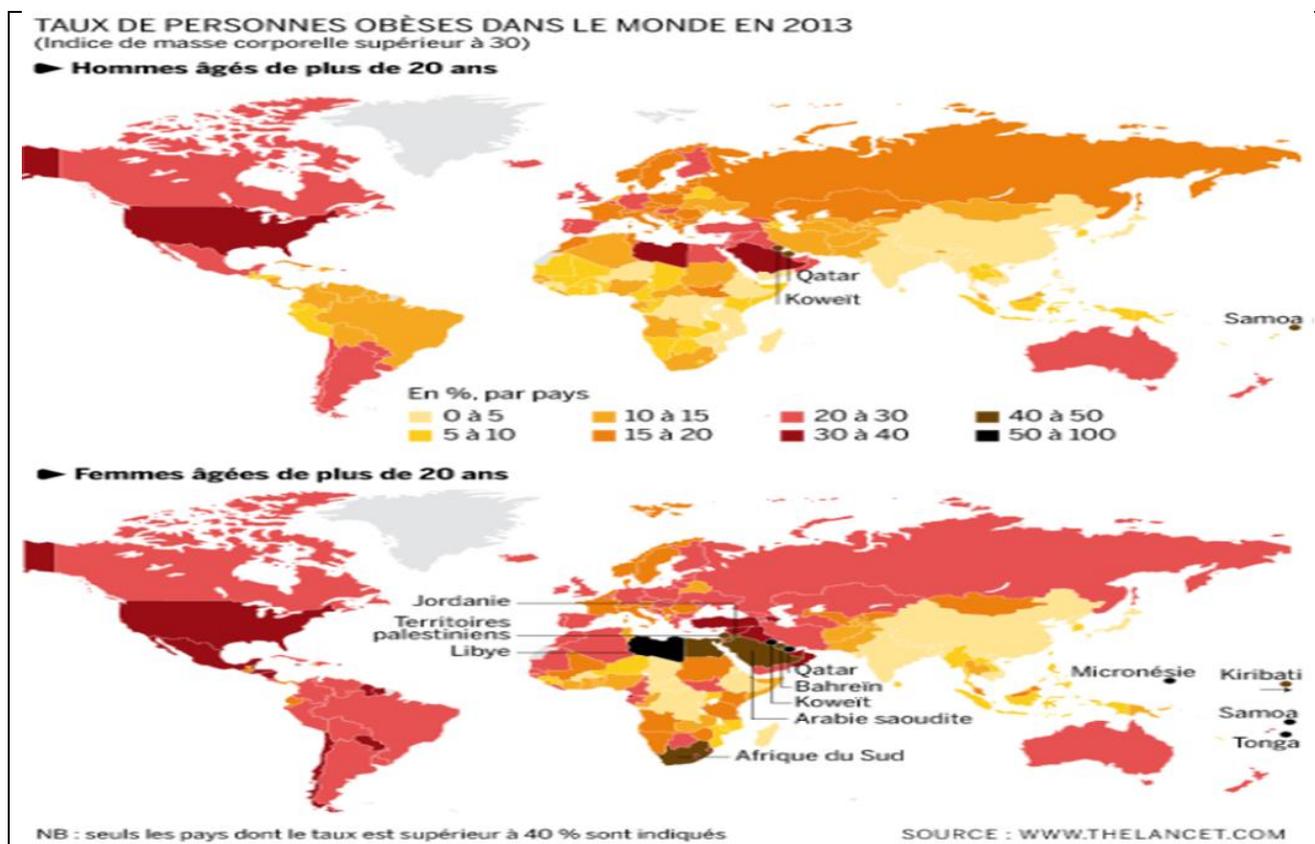


Figure 3 : Pourcentage d'individus obèses dans le monde en 2013

- D'après les estimations mondiales récentes de l'OMS:
 - En 2014, plus de 1,9 milliard d'adultes – personnes de 18 ans et plus – étaient en surpoids, sur ce total, plus de 600 millions étaient obèses.
 - Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses en 2014.
 - En 2014, 39% des adultes – personnes de 18 ans et plus – (38% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids. (17)

1.2.2. En Algérie :

L'Algérie est entrée dans une phase de transition épidémiologique caractérisée par la régression des maladies transmissibles et l'accroissement des maladies non transmissibles, cette augmentation est en grande partie liée à une évolution marquée des modes de vie, notamment via des changements dans les modes de consommation alimentaire.(18)

- ✓ Le projet (TAHINA) réalisé en collaboration avec INSPA (institut nationale de santé publique Algérienne) en 2007, montre que chez les personnes âgées de 35-70 ans, 55,9 % étaient en surpoids et 21,24 % obèses. La fréquence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (14.12% vs 8.76%) (**Figure 4**). (19)

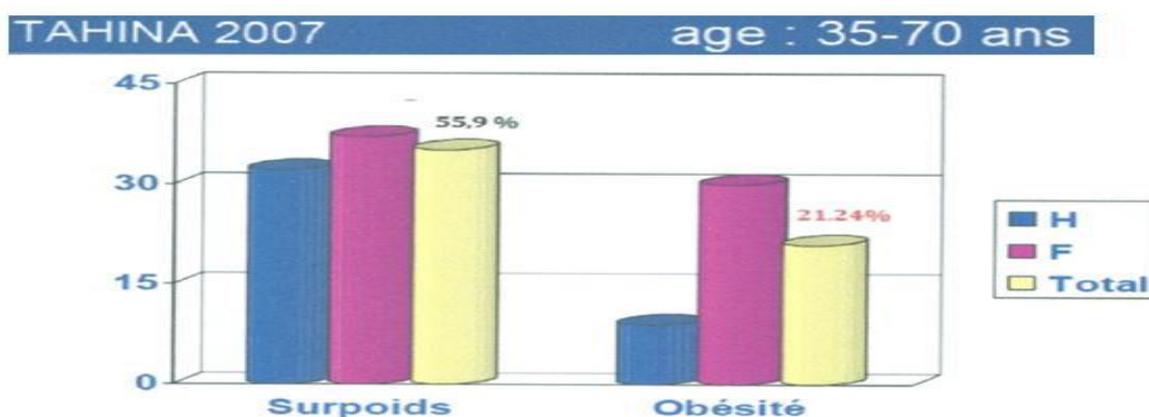


Figure 4 : La fréquence d'obésité et de surpoids chez les personnes âgées entre 35 et 70 ans

- ✓ En 2014, d'après World Bank Gender Statistics ; la prévalence de l'obésité chez les femmes âgées de plus de 18 ans était 30.8 % alors que chez les hommes elle ne représentait que 18.8% (20) (**tableau 1**)

Tableau 1 : La prévalence d'obésité chez les adultes Algériens en 2010 et 2014. (20)

World Bank Gender Statistics, October 2015

		Units	Échelle	2010	2014
Algérie	Prevalence of obesity, female (% of female population ages 18+)	%	units	28,700	30,800
	Prevalence of obesity, male (% of male population ages 18+)	%	units	16,600	18,800

1.2.3. A Tlemcen :

Une enquête épidémiologique a été réalisée de 2004 à 2005, auprès d'un échantillon représentatif de la commune de Tlemcen. La prévalence de l'obésité globale était de 19,2 %. La prévalence de l'obésité et sa distribution par sexe révèle une différence significative entre les femmes et les hommes (21) (**Figure 5**) ainsi les femmes sont plus touchées que les hommes (27,9 % contre 10,5 %).

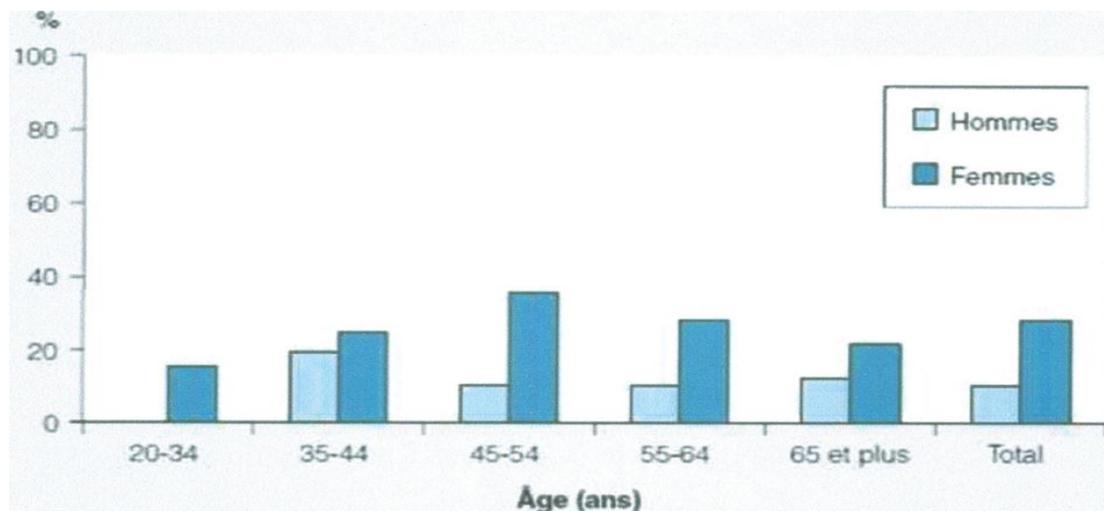


Figure 5 : Prévalence (%) de l'obésité selon l'âge et le sexe (21)

Il existe différents rapports de recherche et articles de revues disponibles qui utilisent les données HSE pour prédire les tendances futures de l'obésité chez les adultes. Les données HSE de 1994 à 2004 ont servi de base à la modélisation de la prévalence de l'obésité jusqu'en 2050.

En 2007, le rapport prospectif estimait que:

- D'ici 2025, 47% des hommes et 36% des femmes (âgées de 21 à 60 ans) seront obèses.
- D'ici 2050, on estime que 60% des hommes et 50% des femmes pourraient être obèses.

Une modélisation plus récente suggère que:

- D'ici 2030, 41 à 48% des hommes et 35 à 43% des femmes pourraient être obèses si les tendances se poursuivent (22).

I.3. Physiopathologie de l'obésité :

I.3.1. Le tissu adipeux blanc :

Le tissu adipeux (TA) est un tissu conjonctif lâche dont le rôle principal est de stocker de l'énergie sous forme de lipides, qui constituent environ 90 % du tissu, ce qui en fait la plus importante réserve énergétique de l'organisme. Cette réserve énergétique est utilisée par l'organisme lorsque les réserves glucidiques sont épuisées, par exemple durant un jeûne, un effort physique, ou en période de froid. De plus, il assure une isolation thermique et une protection autour des organes contre les chocs mécaniques.

Longtemps ignoré par les anatomistes et les médecins qui le considéraient comme un simple organe inerte servant uniquement au stockage lipidique, le TA a été de plus en plus étudié au cours des deux dernières décennies du fait de la découverte de son implication dans de nombreux processus métabolique et homéostatique. En effet, outre son rôle dans la régulation de la masse grasse, le TA est impliqué dans l'homéostasie alimentaire, la réponse immunitaire, le contrôle de la pression sanguine, l'hémostasie, la régulation de la masse osseuse, ainsi que dans les fonctions thyroïdienne et de reproduction. Tous ces processus sont régulés par la synthèse et la libération de nombreuses hormones et cytokines nommées « adipokines ». Par exemple le TA peut fournir des informations au niveau cérébral pour contrôler la prise alimentaire, mais aussi produire de l'œstrogène et des molécules inflammatoires. Ainsi, le TA est un organe majeur du système endocrinien mais également de l'inflammation chronique associée à l'obésité (23) (**Figure 6**).

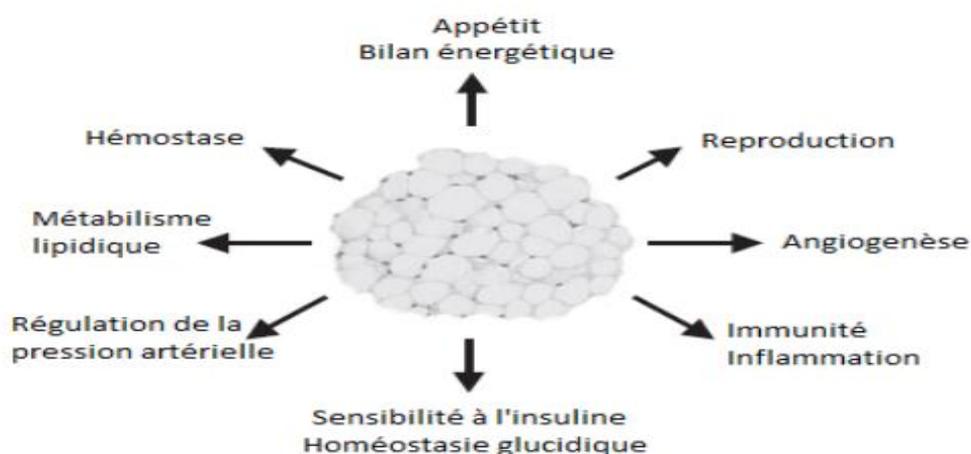


Figure 6 : Processus physiologiques et métaboliques du tissu adipeux blanc impliquant la sécrétion d'adipokines (24)

Le TA est composé principalement de cellules « grasses », appelées adipocytes, qui constituent la majeure partie des réserves énergétiques corporelles. On dénombre entre 20 et 30 milliards d'adipocytes chez un individu mince, avec un diamètre cellulaire généralement compris entre 50 et 150 μm , bien que les adipocytes représentent la grande majorité des cellules du TA, 50 à 80 % de la fraction cellulaire, le TA contient également d'autres cellules jouant un rôle essentiel dans son maintien, dans le renouvellement adipocytaire ainsi que dans l'homéostasie tissulaire. Cet ensemble de cellules comprend des pré-adipocytes, histiocytes, fibroblastes, cellules endothéliales et des macrophages, habituellement regroupés sous le terme de « fraction stroma vasculaire » (FSV).

Les adipocytes jouent le rôle de véritables cellules sécrétrices endocrines, autocrines et paracrines. En effet, les adipocytes, longtemps considérés comme de simples cellules de stockage des lipides, ont acquis le statut de cellules sécrétrices endocrines après la découverte de l'adipsine (25) dont le rôle est encore mal défini. Ensuite, il y a eu les découvertes du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , une cytokine pro-inflammatoire, puis de la leptine, une adipokine capable de communiquer avec le système nerveux central, et de l'adiponectine qui joue un rôle dans la sensibilité à l'insuline. Finalement, bien que l'ensemble des adipokines humaines ne soit toujours pas entièrement caractérisé, il a été montré que le TA peut potentiellement sécréter plus de 600 molécules (26).

I.3.2. Anomalie cellulaire du tissu adipeux associée à l'obésité :

Dans l'obésité, le tissu adipeux subit de profondes altérations cellulaires. D'une part, l'excès de stockage de lipides provoque une hypertrophie des adipocytes, dont la taille peut augmenter dans des proportions importantes conduisant à une réduction du flux sanguin avec hypoxie subséquente (**Figure 7**). D'autre part, il est établi depuis peu qu'un grand nombre de macrophages infiltrent le tissu adipeux chez l'obèse, alors que ces cellules sont rares chez l'individu de poids normal.

Ces phénomènes bouleversent les fonctions biologiques du tissu, et particulièrement sa fonction sécrétoire. Un concept émergent propose que les altérations qualitatives et quantitatives de la production d'adipokines qui en découlent participent aux complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité. (27)

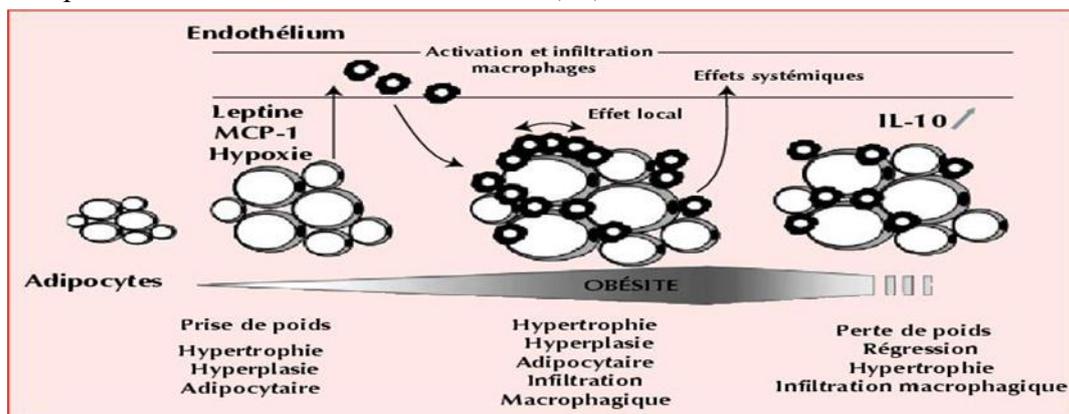


Figure 7 : Les anomalies cellulaires du tissu adipeux associées à l'obésité

I.4. Origines multifactorielles :

L'obésité est due au stockage excessif de graisse dans le corps. Or, de nombreux facteurs sont impliqués dans cette maladie telle que la génétique, la sédentarité et même l'environnement. Cependant, elle résulte principalement d'un déséquilibre de la balance énergétique, c'est-à-dire d'une dépense énergétique insuffisante par rapport à l'apport journalier en calories *via* l'alimentation, et ce de façon répétée et continue à long terme. (28) (**Figure 8**)



Figure 8 : Déséquilibre de la balance énergétique et autres facteurs favorisant l'obésité.

I.4.1. Facteurs génétiques :

Les études génétiques montrent que l'obésité peut résulter d'anomalies génétiques, pointant ainsi le doigt sur l'importance du patrimoine génétique dans le développement de la maladie. Cependant les obésités d'origine génétique sont rares. Nous distinguons 3 sous-groupes d'obésité d'origine génétique:

- **Mono génique** due à des mutations sur un seul gène provoquant le développement d'une obésité sévère. C'est le cas des mutations du gène de la leptine.
- **Syndromique** due à des altérations génétiques ou des remaniements chromosomiques provoquant ainsi des anomalies sur plusieurs gènes. (29) Ces anomalies conduisent au développement d'une obésité associée à un retard mental, une dysmorphie faciale et une hypotonie.
- **L'obésité polygénique**, due à plusieurs mutations touchant plusieurs gènes qui, en interagissant avec l'environnement, vont conduire au développement de l'obésité. (30)

I.4.2. Conditions de vie :

Certains résultats suggèrent que les apports caloriques ne joueraient pas un rôle aussi important qu'on le pensait dans l'étiologie de l'obésité. (31) Par conséquent, l'insuffisance des dépenses énergétiques quotidiennes serait prépondérante dans le déséquilibre de la balance énergétique liée à l'obésité. En effet, les aliments consommés fournissent de l'énergie à l'organisme dont la dépense dépend de trois actions. (28)

- La dépense énergétique de repos : notre organisme consomme 60 % de la dépense énergétique quotidienne pour assurer la circulation du sang via l'activité cardiaque, la respiration, les fonctions gastro-intestinales et rénales ainsi que la thermorégulation de notre corps.
- La thermogénèse postprandiale : 10 % de la dépense énergétique quotidienne représente le coût de la digestion, du transport et du stockage des nutriments.
- L'activité physique : qui utilise 30 % de la dépense énergétique quotidienne chez un individu « moyen ».

Plusieurs études ont montré que la dépense énergétique de repos n'est pas réduite au cours de l'obésité, d'autres indiquent que thermogénèse post-prandiale joue un rôle mineur, voire aucun rôle, sur la dépense énergétique totale dans l'obésité (32). Ainsi l'activité physique constitue l'élément le plus variable de la dépense énergétique. Par exemple, le coût de l'activité physique peut représenter seulement 20 à 30 % de la dépense énergétique quotidienne chez un individu sédentaire contre 50 à 60 % chez un individu très actif.

Toutes les études épidémiologiques, prospectives et longitudinales ont montré le rôle clef de l'activité dans la prévention de la prise de poids, ce qui montre que les individus actifs présentent moins de risque de prise du poids que les individus sédentaires (33).

I.4.3. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle essentiel dans le développement de l'obésité.

i. Influence de l'environnement sur le microbiote intestinal

Notre environnement conditionne fortement la qualité de notre microbiote intestinal (l'ensemble des micro-organismes vivant dans l'intestin), des études récentes ont montré un rôle crucial du microbiote dans le développement de l'obésité. Ces études ont montré que certaines modifications de la flore intestinale peuvent être bénéfiques ou néfastes sur le développement de l'obésité et de ses complications associées (**Figure 9**).

Le microbiote intestinal est montré de plus en plus comme étant un facteur important dans la régulation du métabolisme de l'organisme. Plusieurs études ont démontré la capacité de la communauté microbienne à moduler des voies de signalisation de l'organisme influençant ainsi la balance énergétique et le métabolisme de ce dernier(34). Le microbiote est capable d'influencer le développement du diabète de type 2 et la résistance à l'insuline via l'installation de l'inflammation chronique dite à bas bruit qui est une caractéristique de l'obésité. (35 ; 36). Cette inflammation est provoquée par plusieurs mécanismes dont la modification de la barrière intestinale permettant ainsi la translocation de certains éléments pathogènes comme le LPS (lipopolysaccharide). Le LPS, une molécule présente à la surface des bactéries à Gram négatif, est connu pour avoir des propriétés pro-inflammatoires puissantes et stimule les voies de signalisation inflammatoire au sein de l'organisme ce qui contribue au premier stade du développement de l'inflammation chronique et des désordres métaboliques. L'équipe de Cani et Coll a montré qu'une diffusion continue du LPS dans le tissu adipeux sous-cutané des souris mime les effets du régime hyper lipidique provoquant une augmentation du poids corporel et une dérégulation des paramètres métaboliques et inflammatoires (36).

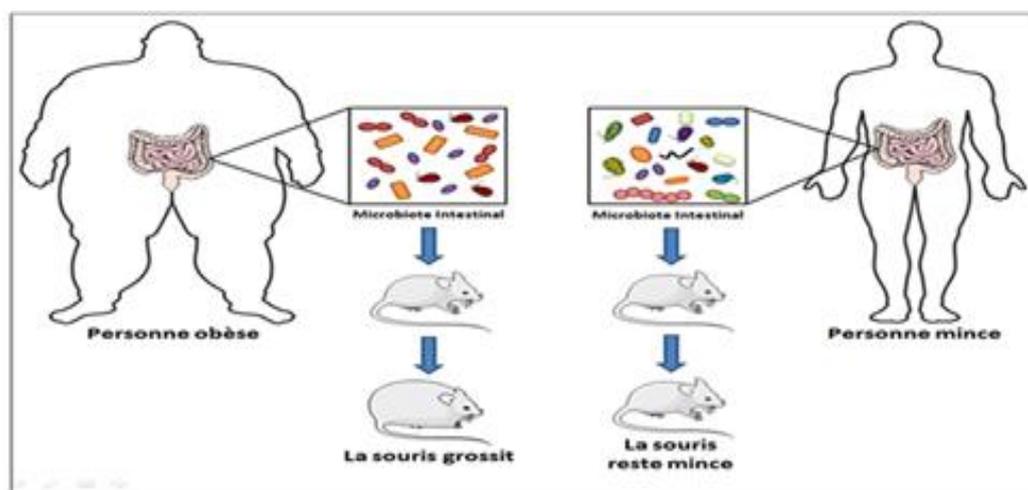


Figure 9 : Le microbiote des personnes obèses est moins diversifié. Le transfert de ce microbiote dans une souris auxinique induit une prise de masse grasse. A l'inverse des souris ayant reçu le microbiote d'une personne mince restent minces.

ii. Influence des polluants chimiques

Des données scientifiques de plus en plus nombreuses ont mis en évidence le rôle important joué par la pollution chimique dans cette épidémie, notamment celle provenant de substances de type perturbateur endocrinien (PE) agissant sur les organes régulateurs de la lipémie et de la glycémie (tissu adipeux, foie, pancréas, muscles squelettiques).

Le tissu adipeux est donc susceptible d'être perturbé par l'action de polluants capables d'altérer les régulations endocrines. De nombreuses données in vitro et in vivo suggèrent que les POPs se stockent dans le tissu adipeux, à partir duquel ils peuvent indirectement impacter la sécrétion de l'insuline et interférer avec l'adipogénèse. Les métaux comme le cadmium, le mercure ou l'arsenic et les particules fines atmosphériques (PM_{2,5}) perturbent le métabolisme glucido-lipidique via un mécanisme principalement de stress oxydant. On parle désormais de polluants obésogènes et diabétogènes pour caractériser les effets physiopathologiques de toutes ces substances. La co-exposition entre alimentation calorique et polluants chimiques (BPA, atrazine, POPs, arsenic) peut potentialiser l'obésité ou le diabète(28).

I.4.4. Autres facteurs :

D'autres facteurs peuvent intervenir dans la prise de poids excessive. Selon l'OMS, certaines périodes de la vie sont « critiques » pour le développement de l'obésité : le rebond d'adiposité (entre 5 et 7 ans), l'adolescence, le début de l'âge adulte, la grossesse et la ménopause constituent des périodes durant lesquelles les comportements alimentaires et physiques changent et sont susceptibles de favoriser la prise de poids. La prise de certains médicaments peut également favoriser le développement de l'obésité : l'effet des contraceptifs, antidépresseurs, corticoïdes sur la prise de poids est relativement bien documenté.

Les autres facteurs sont principalement liés aux changements brusques du mode de vie : arrêt du tabac, changements sociaux et environnementaux (modification de la structure familiale, changement de travail). Plus rarement, la prise excessive de poids est la conséquence de pathologies, principalement endocriniennes(28).

I.5. Méthodes de diagnostic de l'obésité chez l'adulte :

Comme on ne peut pas uniquement se fier au poids d'une personne pour déterminer si elle est en surpoids ou obèse, différents outils de mesure sont utilisés afin de fournir des renseignements complémentaires et prédire plus précisément l'impact de l'excès de poids sur la santé.

I.5.1. Indice de masse corporelle :

L'IMC (ou indice de Quételet) est un paramètre standard international de mesure de l'obésité, qui permet d'évaluer le risque pour la santé associé à un excès ou à une insuffisance de poids. Il correspond au rapport du poids de l'individu (en kilogrammes) sur le carré de sa taille (en mètres). (**Figure 10**)

IMC = Indice de Masse Corporelle

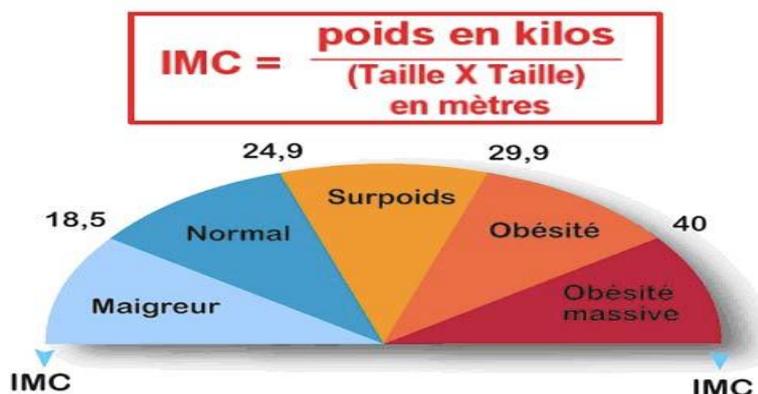


Figure10 : Les limites de l'IMC et leurs significations.

Selon la classification de l'OMS .Le « poids santé » correspond à un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m². Ensuite on parle de surcharge pondérale ou de surpoids lorsque l'IMC se situe entre 25 et 29,9 kg/m². Et finalement d'obésité lorsque l'IMC est ≥ 30 kg/m², avec différents stades d'obésité en fonction de l'IMC et du risque de morbidité (**Tableau 2**). En effet, l'obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²) ferait perdre 8 à 10 années d'espérance de vie(37).

Tableau 2 : classification de poids, IMC et niveau de risque de morbidité associé.

Classification		IMC (kg/m ²)	Risque de morbidité
Maigreux	Extrême	$\leq 15,9$	Elevé
	Faible	16 à 18,4	Accru
Poids « normal »		18,5 à 24,9	Faible
Surpoids		25 à 29,9	Accru
Obésité	Classe 1 modérée	30 à 34,9	Elevée
	Classe 2 sévère	35 à 39,9	Très élevée
	Classe 3 morbide	≥ 40	Extrêmement élevée

Bien que l'IMC soit le plus utilisé pour l'estimation de l'obésité, il présente quelques limites. Cet indice ne permet pas de faire la distinction entre les masses osseuse, musculaire et adipeuse qui varient considérablement d'un individu à l'autre. Il peut surestimer la graisse corporelle chez les bodybuilders bien formés et sous-estimer la graisse corporelle chez les personnes âgées. De plus, l'IMC ne donne aucune information sur la répartition de la masse grasseuse (obésité androïde ou gynoïde) (12) ; selon certaines études, l'IMC ne peut pas être considéré comme un outil valide pour mesurer l'obésité chez certains groupes ethniques et chez les personnes âgées car il ne prend pas en considération l'âge, la masse musculaire ou encore le sexe (38).

I.5.2. Mesures anthropométriques :

D'autres types de mesures sont utilisés comme le tour de taille (périmètre abdominal) qui permet de déceler plus précisément un excès d'adiposité au niveau de l'abdomen, ou le rapport « tour de taille/tour de hanches » pour avoir une meilleure idée de la répartition de la masse grasse corporelle. Cependant ces mesures sont seulement utilisées en complément de l'IMC.

Selon le protocole de l'OMS : Le tour de taille, est mesuré avec un mètre ruban à mi-chemin entre le bord inférieur de la douzième côte palpable et le sommet de la crête iliaque.

Le tour de hanches, est mesuré autour de la partie la plus large des fesses, avec pour point de repère l'épine du pubis (parallèlement au sol) (**Figure 11**). (12)

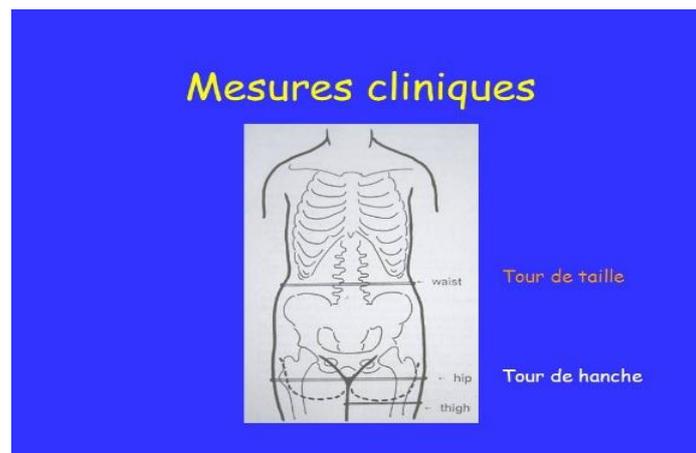


Figure11 : Mesure du tour de taille et tour de hanches

Un tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes et à 88 cm chez les femmes ou un rapport taille sur hanche supérieur à 1 pour les hommes et à 0,85 pour les femmes sont des bons indices d'une obésité abdominale ou androïde(39). Or, il est maintenant bien établi que les individus atteints d'obésité androïde ont un risque de morbidité plus élevé que ceux atteints d'obésité gynoïde(40). (**Figure 12**)

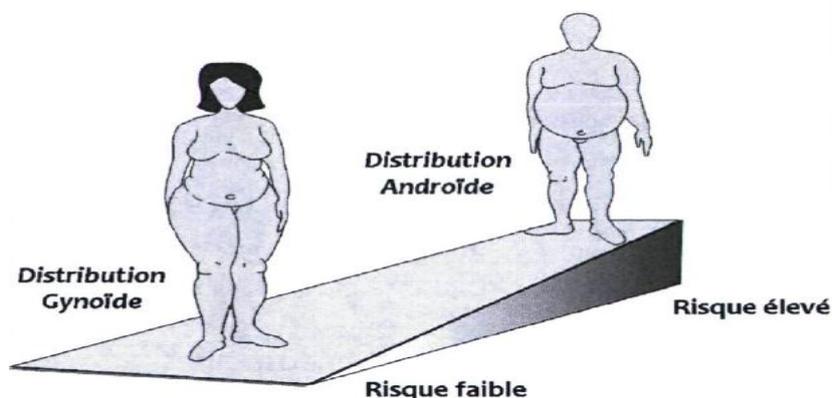


Figure 12 : Patron de distribution de graisse chez l'humain est risque cardiométabolique associé.

L'étude menée par Hans et coll. a montré que le tour de taille situé dans l'intervalle 94-102 cm chez les hommes et 80-88 cm chez des femmes est associé à une augmentation de la probabilité d'avoir un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires.(41) (**Tableau 3**)

Tableau 3 : Périmètre abdominal par sexe et complications métaboliques associé à l'obésité chez les sujets de race blanche(12)

Risque de complications métaboliques	Périmètre abdominal (cm)	
	Hommes	Femmes
Augmenté	≥94	≥80
Sensiblement augmenté	≥102	≥88

I.5.3. Méthodes supplémentaires d'évaluation de l'obésité

Des chercheurs tentent de mettre au point de nouveaux outils de mesure de l'excès de masse grasse. En 2011, l'indice de masse adipeuse (IMA) a été étudié et publié mais n'est pas utilisé en médecine courante(42). Plus récemment, une équipe a développé et publié un nouvel indice, le Surface-based Body Shape Index (SBSI), basé sur quatre mesures principales : la surface corporelle, la circonférence du tronc vertical, la taille et le tour de taille. Or, ce nouvel indice est plus performant que l'IMC afin de prédire la mortalité associée à l'obésité (43) Cependant, jusqu'à présent, la simplicité de l'utilisation de l'IMC en fait le principal outil prédictif dans les études médicales sur l'obésité.

D'autres méthodes basées sur l'évaluation de la composition corporelle et en particulier sur l'estimation de la masse grasse sont utilisées en complément de l'IMC et du RTH. Ainsi, la composition corporelle peut être mesurée par densitomètre, absorptiomètre bi-photonique à rayons X (DEXA), impédance bioélectrique et par des méthodes d'imagerie en coupe utilisant l'IRM et la tomodensitométrie. Cependant ces méthodes sont plus difficiles à mettre en place et sont plus coûteuses, le calcul de l'IMC reste la méthode la plus utilisée pour définir l'obésité (19).

I.6. Conséquences :

L'obésité est une maladie chronique. Effectivement, les problèmes de santé commenceraient à se manifester après environ 10 ans d'excès de poids, en particulier chez les individus atteints d'obésité sévère ou morbide. Ainsi, de nombreuses études ont mis en évidence une étroite corrélation entre l'IMC et de multiples pathologies associées à une mortalité accrue (44).

L'obésité sévère ou morbide est un facteur très important de risque de maladies métaboliques et chroniques telles que les maladies hépatiques, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 (DT2), l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, et même plusieurs types de cancers(45). Ces pathologies sont couramment appelées « comorbidités » associées à l'obésité (**Figure 13**).

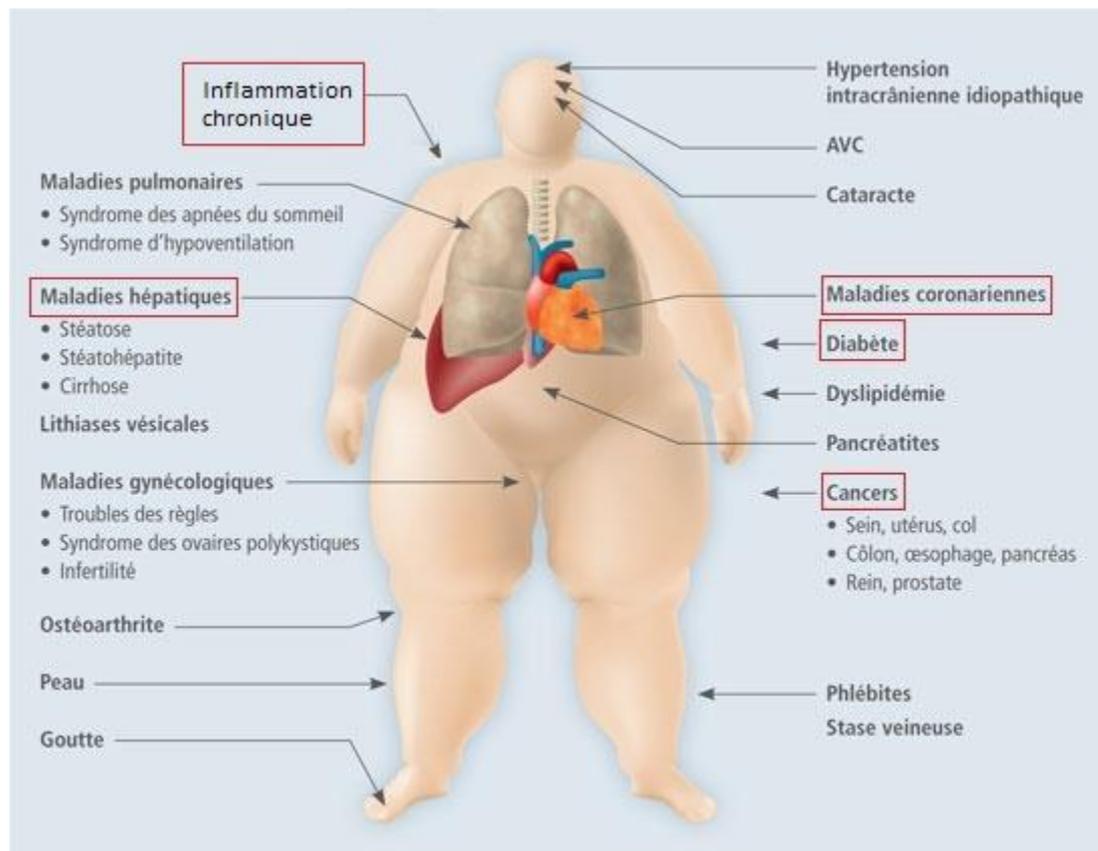


Figure 13 : Les maladies associées à l'obésité

I.6.1. complications cardio-métaboliques :

L'obésité ne constitue pas une pathologie en elle-même. L'obésité est délétère pour l'organisme, car elle est à l'origine du développement d'autres pathologies ayant un impact significatif sur la morbidité et la mortalité telles que les **maladies métaboliques** comprenant le diabète de type 2 (DT2), l'insulino-résistance, les dyslipidémies (hypertriglycéridémie (Hyper TG), la diminution du taux de cholestérol-HDL..) et les **maladies cardio-vasculaires** comme l'hypertension artérielle (HTA), l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux et périphériques

- **Cardiovasculaires**

De nombreuses études ont souligné l'importance des liens entre l'obésité et l'augmentation du risque cardiovasculaire. Ainsi, 20 à 30 % de la mortalité cardiovasculaire est liée à une surcharge pondérale(46). Une personne en surpoids ont 1 à 3 fois plus de risques de développer des maladies cardiovasculaires qu'une personne normale. (**Figure 14**)

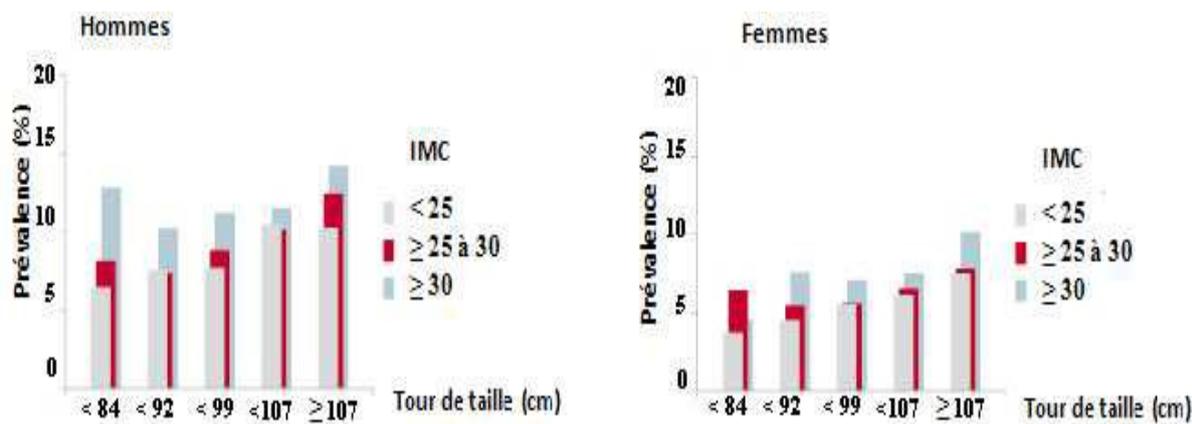


Figure 14: Prévalence de maladies cardiovasculaires selon le sexe en fonction de l'IMC et du tour de taille. (47)

Les effets de l'obésité et du surpoids affectent les maladies cardiovasculaires sous plusieurs angles, notamment les maladies coronariennes et l'athérosclérose, et surtout l'hypertension et l'insuffisance cardiaque congestive (ICC). L'athérosclérose se développe à travers la progression de la formation de plaques jusqu'à la rupture de la plaque, la formation d'un thrombus et enfin la fibrose (48). L'obésité et la distribution de graisse corporelle à la région abdominale ont été liées à la promotion de l'accumulation de plaque et à l'athérosclérose(49).

• Diabète de type 2

- L'obésité est associée à une forte augmentation de la prévalence du DT2 qui est caractérisé par une hyperglycémie chronique due à une insulino-résistance des tissus périphériques, une augmentation de la production hépatique du glucose (néoglucogénèse) combiné ou non à un défaut de la sécrétion d'insuline par le pancréas(50). Cette pathologie favorise elle-même de nombreuses maladies, notamment rénales, ophtalmiques et cardiovasculaires.

- une personne obèse à trois fois plus de risque d'être diabétique qu'une personne non obèse ;
- plus de 80 % des diabètes de type 2 peuvent être attribués à l'obésité. (**Figure 15**)

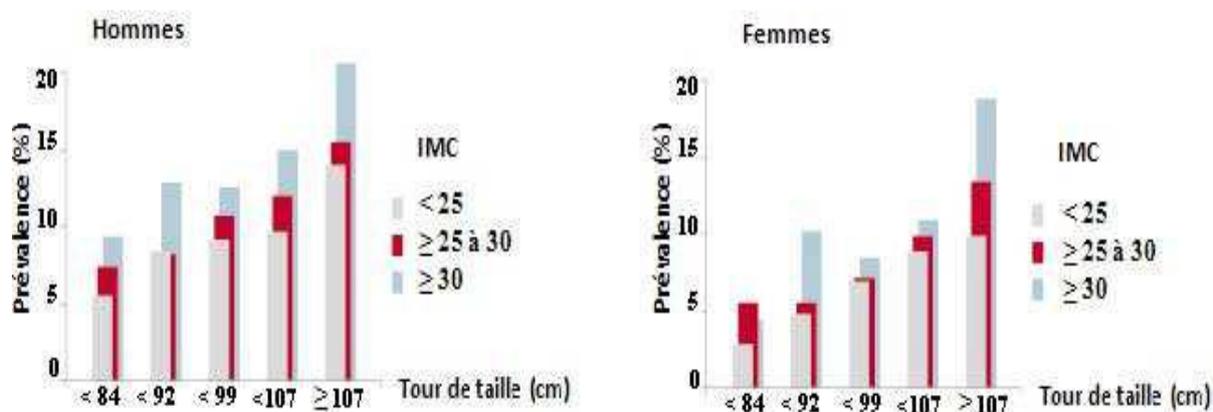


Figure 15 : Prévalence du diabète de type 2 selon le sexe en fonction de l'IMC et du tour de taille chez l'homme et la femme(47)

- **Dyslipidémies**

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de HDL cholestérol abaissées, et celles des lipoprotéines de basse densité apo-B (LDL-apo-B) augmentées. On observe très souvent ce profil métabolique chez les sujets qui présentent une forte accumulation de graisse intra-abdominale, profil qui a régulièrement été associé à un risque accru de cardiopathie coronarienne. (51)

- **Syndrome métabolique**

L'association fréquente de l'obésité avec d'autres facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire est bien établie. On a donné à ce groupe de facteurs plusieurs noms, notamment syndrome X et syndrome de résistance à l'insuline, mais on préfère parler aujourd'hui de syndrome métabolique. Il n'y a pas de définition internationale de ce syndrome, mais, sur le plan pratique, il se définit par la présence d'au moins deux des symptômes suivants :

- diminution de la tolérance au glucose ;
- augmentation de la tension artérielle ;
- hypertriglycéridémie et HDL cholestérol bas ;
- résistance à l'insuline ;
- obésité androïde.

La résistance à l'insuline et/ou l'hyper insulinémie pourraient être la ou les causes sous-jacentes reliant ces affections(52) .Chaque élément de ce syndrome augmente le risque de maladie cardio-vasculaire, mais, associés, ils interagissent en synergie pour accroître encore ce risque.

I.6.2. Complications Hépatiques :

L'obésité est associée à des complications hépatiques telles que la stéatose hépatique non alcoolique NAFLD (non-alcoholic fatty liver diseases) qui peut se développer en même temps que le diabète de type 2. Le terme NAFLD regroupe l'ensemble des pathologies liées au métabolisme des lipides dans le foie sans lien avec une consommation excessive d'alcool. Elles se représentent principalement sous deux formes : 1- une stéatose, c'est-à-dire une accumulation des lipides dans le foie, dont l'évolution est le plus souvent réversible et bénigne et 2- une stéatohépatite ou NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) caractérisée par le développement d'une inflammation associée à la stéatose, irréversible et susceptible d'évoluer vers une fibrose hépatique, une cirrhose puis un hépatocarcinome(53).

I.6.3. Complications Cancéreuses :

L'obésité est également un facteur de risque important pour le développement de certains types de cancer. En 2002, l'International Agency for Research on Cancer a estimé que le surpoids et l'obésité étaient liés à 9 % des cancers du sein post-ménopause, 11 % des cancers du côlon, 25 % des cancers du rein et 37 % des cancers Œsophagiens(46) .La survenue de certains cancers est corrélée avec l'indice de masse corporelle(54) , il s'agit en particulier des cancers de la vessie, ceux du pancréas, et de l'estomac(55) .

Chez la femme obèse, le risque est plus grand de contracter un cancer du sein, de l'endomètre, des ovaires et des cervicales, Alors que Chez l'homme, on suspecte l'influence de l'obésité dans le cancer de la prostate et le cancer du rectum et du côlon.

I.6.4. Complications Pulmonaires :

La surcharge pondérale altère la fonction respiratoire, les complications respiratoires liées l'obésité sont le syndrome restrictif, le syndrome obésité-hypoventilation, le syndrome des apnées au sommeil (SAOS), d'asthme bronchique et d'HTA pulmonaire. (56)

L'obésité est associée à de nombreuses complications respiratoires comme les apnées de sommeil et les obstructions des voies respiratoires, des complications qui concernent 40% des individus obèses. En effet, ces complications sont généralement sous estimées et jouent un rôle majeur dans la morbidité et la surmortalité liées à l'obésité(57).

I.6.5. Complications Psycho-sociales :

L'obésité est également un fardeau psychologique et social. En effet, l'obésité peut entraîner des arrêts de travail pour des raisons médicales, des difficultés à l'embauche, une moindre rémunération, un rejet et de la discrimination sociale chez l'adulte comme chez l'enfant(58) L'obésité peut aussi engendrer des perturbations de l'image du corps, une mésestime de soi et des états dépressifs(59).

I.6.6. Infertilités :

Le syndrome des ovaires polykystiques explique la difficulté à concevoir chez les femmes en surpoids. Ce syndrome cause fréquente d'infertilité dans la population générale, est d'abord plus fréquent chez ces femmes(60).

Les dernières études scientifiques menées tendent à démontrer que l'obésité chez l'homme est aussi un facteur d'infertilité : 10 kg supplémentaires augmenteraient le taux d'infertilité de 10 %, même les hommes en surpoids sont aussi confrontés à des troubles de la reproduction, liés à une diminution de la production de SPZ et à des dysfonctions érectiles plus fréquentes(60).

I.6.7. Complications articulaires :

L'obésité est également un facteur de risque important pour le développement de certaines pathologies inflammatoires comme l'arthrite (61 ; 62).

Les problèmes rhumatologiques sont aussi fréquents, responsables d'arthralgies invalidantes provoquées par des lésions d'arthrose des hanches, genoux et vertèbres, induisant une consommation importante d'antalgiques voire d'antidépresseurs. Au niveau des membres inférieurs, l'obésité est aussi l'origine de jambes lourdes, de varices et de phlébites limitant la qualité de vie.

I.6.8. Mortalité liée à l'obésité :

L'obésité est une maladie complexe et hétérogène, et pour un même IMC plusieurs facteurs peuvent influencer l'incidence de ces comorbidités, comme l'origine ethnique (63) ou la manière dont la graisse est répartie corporellement ainsi l'obésité androïde a plus d'incidence sur ces comorbidités que l'obésité gynoïde(64).

Les complications hépatiques, métaboliques et cardio-vasculaires sont 3 à 4 fois plus fréquentes en cas d'obésité androïde qu'en cas d'obésité gynoïde (**Figure 16**) et sont 4 à 8 fois plus fréquentes que dans la population des sujets non obèses. A l'inverse, les problèmes articulaires ou les insuffisances veineuses sont plus fréquentes en cas d'obésité gynoïde.

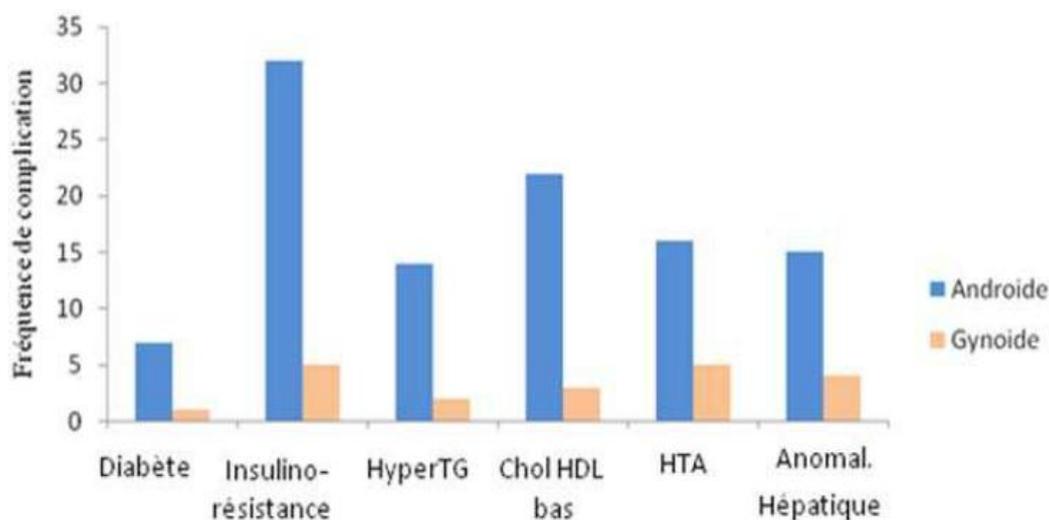


Figure 16 : Fréquence de complications et pathologies associées à l'obésité.

En raison de toutes ces comorbidités, le surpoids et l'obésité auraient provoqué 3,4 millions de décès au cours de la seule année 2010 (65). En particulier le DT2 et les maladies cardiovasculaires entraînent le décès d'au moins 3 millions de personnes chaque année dans le monde selon l'OMS. Ainsi, les individus obèses ont une espérance de vie plus courte mais également une moins bonne qualité de vie(66). D'ailleurs, on pense que les enfants d'aujourd'hui seront la première génération dont l'espérance de vie ne dépassera pas celle de leurs parents, principalement à cause des comorbidités associées à l'obésité(67).

I.7. Prise en charge de l'obésité :

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle. Les traitements actuels ne se focalisent plus sur la seule perte de poids mais sur une approche thérapeutique multidisciplinaire intégrant médecins nutritionnistes, psychiatres, endocrinologues, gastro-entérologues et chirurgiens afin d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient. Dans tous les cas, le médecin nutritionniste coordonne les différents aspects et les modalités de suivi de cette prise en charge. (68)

I.7.1. Prévention :

Nous ne sommes pas identiques ou « égaux » face à l'obésité. Ainsi, accéder à une meilleure compréhension des causes et des mécanismes biologiques conduisant à l'obésité est aujourd'hui un des enjeux majeurs de la recherche. De plus, comme toutes les maladies chroniques, une fois « installée » l'obésité est quasiment irréversible. La prévention de son développement est donc primordiale si l'on veut enrayer l'épidémie mondiale.

Les actions de prévention peuvent être classées selon le niveau d'intervention. On distingue ainsi habituellement trois niveaux :

- La prévention universelle ou à large échelle vise la population ou la communauté dans son ensemble.
- La prévention sélective s'adresse aux groupes à risque élevé de prise de poids.
- La prévention ciblée s'intéresse aux sujets présentant déjà une surcharge pondérale ou un risque élevé de comorbidités obésité (69). (**Figure 17**)

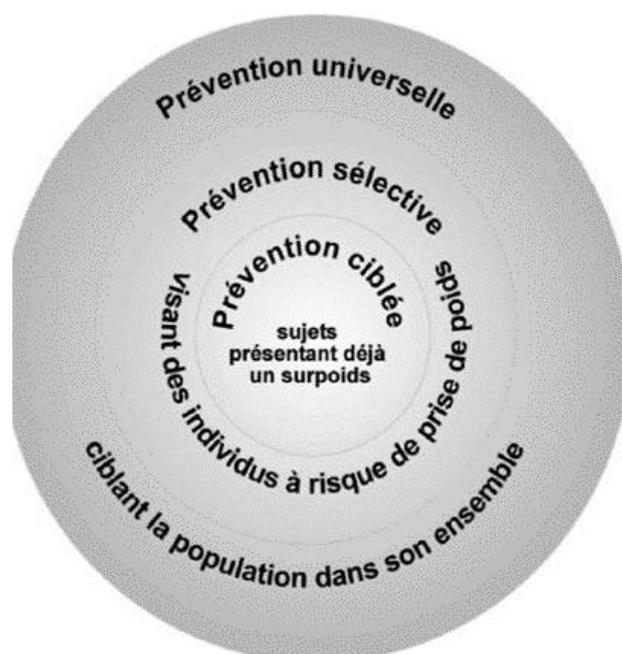


Figure 17: Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. Paris, Inserm. (69)

Les mesures de prévention passent par des mesures simples permettant de retrouver une alimentation plus saine : horaires réguliers, diversification, limiter le grignotage, respect de la répartition journalière des prises alimentaires, manger dans le calme, consacrer du temps aux repas, comprendre l'étiquetage, etc. Ces mesures concernent aussi l'activité physique : bouger depuis la marche jusqu'à une activité sportive régulière, reprendre progressivement l'activité pour les sédentaires et habituer de nouveau son organisme aux efforts physiques. L'activité physique est réduite à son minimum pour de nombreuses raisons et sa réhabilitation dans la vie quotidienne devient plus que nécessaire. C'est la raison pour laquelle le niveau d'intervention dépasse le cadre médical et implique tous les acteurs de la société, particulièrement le monde de l'éducation. (68)

I.7.2. La restriction calorique :

En lien avec l'obésité, la proportion de personnes essayant de perdre du poids par restriction calorique a fortement augmentée au cours des dernières décennies. Après avoir analysé une trentaine d'études, des chercheurs ont observé une perte de poids durant les six premiers mois d'un régime, cependant, après 2 à 5 ans de régime, environ deux tiers des personnes revenaient à leur poids initial ou avaient même pris du poids(69). Ainsi, la reprise de poids concerne 80 % des individus après un an et ce chiffre augmente avec le temps. Or, l'effet « yo-yo » dû à des régimes inefficaces répétés augmente les risques de maladies cardiovasculaires et de mortalité, et ce indépendamment des maladies préexistantes(71).

Finalement, le maintien d'une perte de poids à long terme passe par un régime alimentaire faible en gras, une auto-surveillance fréquente de son poids corporel et de sa prise alimentaire, ainsi qu'une activité physique régulière.

I.7.3. Les médicaments «anti-obésité » :

Tout d'abord il faut noter que les anciens médicaments dits « coupe-faim », comme les amphétamines et la fenfluramine(72) ne sont plus autorisés. Ils avaient trop d'effets secondaires, notamment des complications cardiovasculaires et poussées d'hypertension.

Ainsi, actuellement en France, un seul médicament pour le traitement de l'obésité est en vente sur prescription médicale : l'orlistat. La prescription concerne uniquement deux catégories de personnes, les obèses et les personnes avec un $IMC \geq 28$ présentant une ou plusieurs complications métaboliques. Cependant le traitement par l'orlistat conduit généralement à une perte de poids modeste, en moyenne de 3 kg(73). En dépit de la faible incidence sur l'IMC, il existe une réduction de 37 % de l'incidence du DT2(74). Il existe également une amélioration de la pression artérielle et une diminution du taux sanguin de cholestérol (72), ces trois facteurs vont dans le sens d'une diminution du risque de survenue de maladies cardiovasculaires même si cela n'a pas été démontré.

En 2015, l'EMA a émis un avis favorable quant à la commercialisation d'un nouveau médicament contre le surpoids et l'obésité. Baptisé Saxenda[®] (liraglutide), ce médicament est recommandé pour une utilisation en plus d'un régime réduit en calories et d'une activité physique régulière. Le liraglutide appartient à une classe pharmacologique différente de celle d'autres produits de gestion du poids actuellement disponibles dans l'UE. Saxenda[®] est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou agoniste des récepteurs du GLP-1 (75). Sa substance active, le liraglutide, est déjà approuvée pour traiter le diabète de type 2 en Europe sous le nom commercial Victoza, à des doses inférieures jusqu'à 1,8 mg par jour. La dose prévue pour son utilisation dans la gestion du poids est de 3 mg à administrer en injection sous-cutanée quotidienne. Il s'agit d'une copie d'une hormone intestinale produite en réponse à la prise alimentaire et qui stimule la sécrétion d'insuline. Le mécanisme par lequel le traitement est efficace dans la perte de poids, n'est pas entièrement compris, mais il semble que ce soit le premier effet qui soit là impliqué. En inhibant la sécrétion de glucagon, le médicament ralentit la vidange gastrique, augmente la sensation de satiété et réduit la sensation de faim. Saxenda est destiné aux adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de 30 kg/m² ou plus (obésité), ainsi que ceux ayant un IMC de 27 kg/m² à 30 kg/m² (surpoids) avec au moins une comorbidité (76).

En ce qui concerne les traitements « naturels », il n'y a aucune preuve d'un effet amaigrissant particulier d'une plante ou d'un extrait de plantes dans les conditions d'utilisation courante.

I.7.4. La chirurgie bariatrique :

En cas d'obésité sévère, consécutivement à l'échec de multiples tentatives d'amaigrissement avec les méthodes traditionnelles, une option chirurgicale peut être envisagée, c'est la chirurgie bariatrique réservée aux personnes souffrant d'obésité morbide ou souffrant d'obésité et présentant une ou plusieurs complications métaboliques.

La chirurgie bariatrique diminue fortement les maladies cardiovasculaires et la mortalité des individus obèses opérés(77). Il y a également une amélioration de l'hypertension artérielle, du bilan lipidique et du DT2 préexistant dans plus de 75 % des cas. Il a également été montré que la chirurgie bariatrique est supérieure aux traitements médicaux pour induire une rémission à court terme du DT2 et des comorbidités associées(78). La réussite de l'opération passe aussi par le changement durable des habitudes alimentaires, la pratique régulière d'une activité physique, et la prise quotidienne à vie de compléments en vitamines, en minéraux et en oligoéléments(79).

Références

1. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(12):923-34.
2. Michaud A. Obésité et inflammation: infiltration de macrophages dans les tissus adipeux de la femme: Université Laval; 2012.
3. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1821-30.
4. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(6):2111-7.
5. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1793-801.
6. Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, Gerling I, Solomon SS. Does Therapy With Anti-TNF- α Improve Glucose Tolerance and Control in Patients With Type 2 Diabetes? *Diabetes Care*. 2011;34(7):e121-.
7. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1164-5.
8. Owyang AM, Maedler K, Gross L, Yin J, Esposito L, Shu L, et al. XOMA 052, an anti-IL-1 β monoclonal antibody, improves glucose control and β -cell function in the diet-induced obesity mouse model. *Endocrinology*. 2010;151(6):2515-27.
9. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
10. Youssef H. L'obésité de l'adolescent Libanais : étude épidémiologique et effets d'un exercice aigu et chronique sur le stress oxydant d'adolescentes en surpoids 2008.
11. WHO. 2010. *WHO Fact Files: Ten facts on obesity*. Geneva: WHO. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/index.html>
12. OMS. "obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale." (2003) ;(894): 1-300.
13. Barouti N, Bochet M, Drifte G, Feusier M, Manzocchi S. L'obésité: de l'individu à la société 2004.
14. Tounian P. Régulation du poids chez l'enfant: application à la compréhension de l'obésité. *Archives de pédiatrie*. 2004;11(3):240-4.
15. Abed .Nousseiba . Effet du statut socio-économique sur la prévalence de l'obésité dans la population du Constantinois..2009 ; 132.

16. Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014; 384 (9945) :766-81.
17. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data; 2014.
http://www.who.int/gho/map_gallery/en/
18. Maire B, Lioret S, Gartner A, Delpeuch F. Transition nutritionnelle et maladies chroniques non transmissibles liées à l'alimentation dans les pays en développement. *Santé*. 2002;12(1):45-55.
19. Zekri H, Benzina Be. Exploration d'un trouble du goût chez les obèses: étude de la perception de la sixième modalité gustative «goût du gras» 2014.
20. World Bank Gender Statistics, 2015. <https://knoema.com/WBGS2015Oct/worldbank-gender-statistics-october-2015>.
21. Boukli Hacene L, Kaouel M. Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie). *Santé*. 2007;17(3):153-8.
22. Butland B, Jebb S, Kopelman P, McPherson K, Thomas S, Mardell J, et al. Tackling obesity: future choices-project report: Department of Innovation, Universities and Skills London; 2007.
23. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
24. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(03):347-55.
25. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science*. 1987;237:402-6.
26. Lehr S, Hartwig S, Lamers D, Famulla S, Müller S, Hanisch F-G, et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Molecular & cellular proteomics*. 2012;11(1):M111. 010504.
27. Guerre-Millo M. La fonction sécrétrice du tissu adipeux: implication dans les complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité. *Journal de la Société de Biologie*. 2006;200(1):37-43.
28. Caër C. Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine: implication des lymphocytes Th17: Université Pierre et Marie Curie-Paris VI; 2016.
29. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):3037-41.

30. Ghossaini M, Stutzmann F, Couturier C, Vatin V, Durand E, Lecoeur C, et al. Analysis of the SIM1 contribution to polygenic obesity in the French population. *Obesity*. 2010;18(8):1670-5.
31. Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *The American journal of medicine*. 1997;102(3):259-64.
32. Schoeller DA. The importance of clinical research: the role of thermogenesis in human obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(3):511-6.
33. Williamson D, Madans J, Anda R, Kleinman J, Kahn H, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(5):279-86.
34. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*. 2006;444(7122):1027-131.
35. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(3):979-84.
36. Cabou C, Cani PD, Campistrone G, Knauf C, Mathieu C, Sartori C, et al. Central Insulin Regulates Heart Rate and Arterial Blood Flow. *Diabetes*. 2007;56(12):2872-7.
37. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
38. Lebon J. Composition Corporelle et Inflammation: Relation avec les propriétés fonctionnelles et métaboliques du muscle squelettique au cours du vieillissement. 2015.
39. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059.
40. Sam S, Haffner S, Davidson MH, D'agostino RB, Feinstein S, Kondos G, et al. Relation of abdominal fat depots to systemic markers of inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(5):932-7.
41. Han T, Van Leer E, Seidell J, Lean M. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*. 1995;311(7017):1401-5.
42. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19(5):1083-9.
43. Rahman SA, Adjeroh D. Surface-based body shape index and its relationship with all-cause mortality. *PloS one*. 2015;10(12):e0144639.
44. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;2010(363):2211-9.

45. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9(1):88.
46. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2522-5.
47. Balkau B, Deanfield JE, Després J-P, Bassand J-P, Fox KA, Smith SC, et al. International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA). *Circulation*. 2007;116(17):1942-51.
48. Rauch U, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Annals of internal medicine*. 2001; 134(3):224–238.
49. Brennan IM, Feltrin KL, Horowitz M, Smout AJ, Meyer JH, Wishart J, et al. Evaluation of interactions between CCK and GLP-1 in their effects on appetite, energy intake, and antropyloroduodenal motility in healthy men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and comparative physiology*. 2005; 288(6):R1477– 1485.
50. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(27):1988-92.
51. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *International journal of clinical practice*. 2007;61(5):737–747.
52. Ferrannini E et al. (1991). Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991, 34:416–422...
53. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519-23.
54. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
55. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(8):579-91.
56. Bouchentouf, R. COURTE REVUE. " Pathologies respiratoires liées à l'obésité." *Journal of French-Vietnamese Association of Pulmonology* .2012; 3(6): 8-11.
57. Jubber A. Respiratory complications of obesity. *International journal of clinical practice*. 2004;58(6):573-80.
58. Brewis AA. Stigma and the perpetuation of obesity. *Social Science & Medicine*. 2014;118:152-8...
59. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(3):421-40.

60. Pesant M-H, Wunder D, Prolong F, Giusti V. Obésité et fertilité ne font pas bon ménage. *Revue médicale suisse*. 2010(242):662.
61. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1199-209. e4.
62. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013;65(1):71-7.
63. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(15):1097-105.
64. Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
65. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2013;380(9859):2197-223.
66. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003;289(2):187-93.
67. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):763-78.
68. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
69. Basdevant A, Bas-Theron F, Combris P, Ducimetiere P, Frelut M-L, Laville M, et al. Obésité: bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006.
70. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew A-M, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *American Psychologist*. 2007;62(3):220.
71. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes III J, Kreger BE, Belanger AJ, et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(26):1839-44.
72. Heal D, Aspley S, Prow M, Jackson H, Martin K, Cheetham S. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *International Journal of Obesity*. 1998;22:S18-S28.
73. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *Bmj*. 2007.
74. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes care*. 2004;27(1):155-61.

75. Nordisk N. Medication Guide Saxenda 2014.

76. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221: T1-16.

77. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(8):753-61.

78. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2015;261(3):421-9.

79. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(9):544-56.

II. Inflammation

II.1. Définition:

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse de l'organisme à une agression ayant pour origine des éléments physiques : chaleur, froid, rayonnements ionisants... ou des éléments solides exogènes ou endogènes : pathogènes microbiens, piqûre d'insecte, produits chimiques ou biologiques, composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines...) (**Figure 18**). C'est un processus habituellement bénéfique : son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, ou encore de régulations anormales du processus inflammatoire.

Quelle que soit la nature du facteur déclenchant, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes mais avec des intensités et des durées variables. La réaction inflammatoire peut être aiguë, voire suraiguë ; se manifeste immédiatement après l'intrusion des micro-organismes et dure jusqu'à 48 h environ. Elle est la réponse typique du système immunitaire inné. Pour exemple, on observe des états infectieux sévères lors de pancréatites aiguës, de brûlures... Elle peut aussi être chronique et ainsi durer des semaines, voire des années. (1)

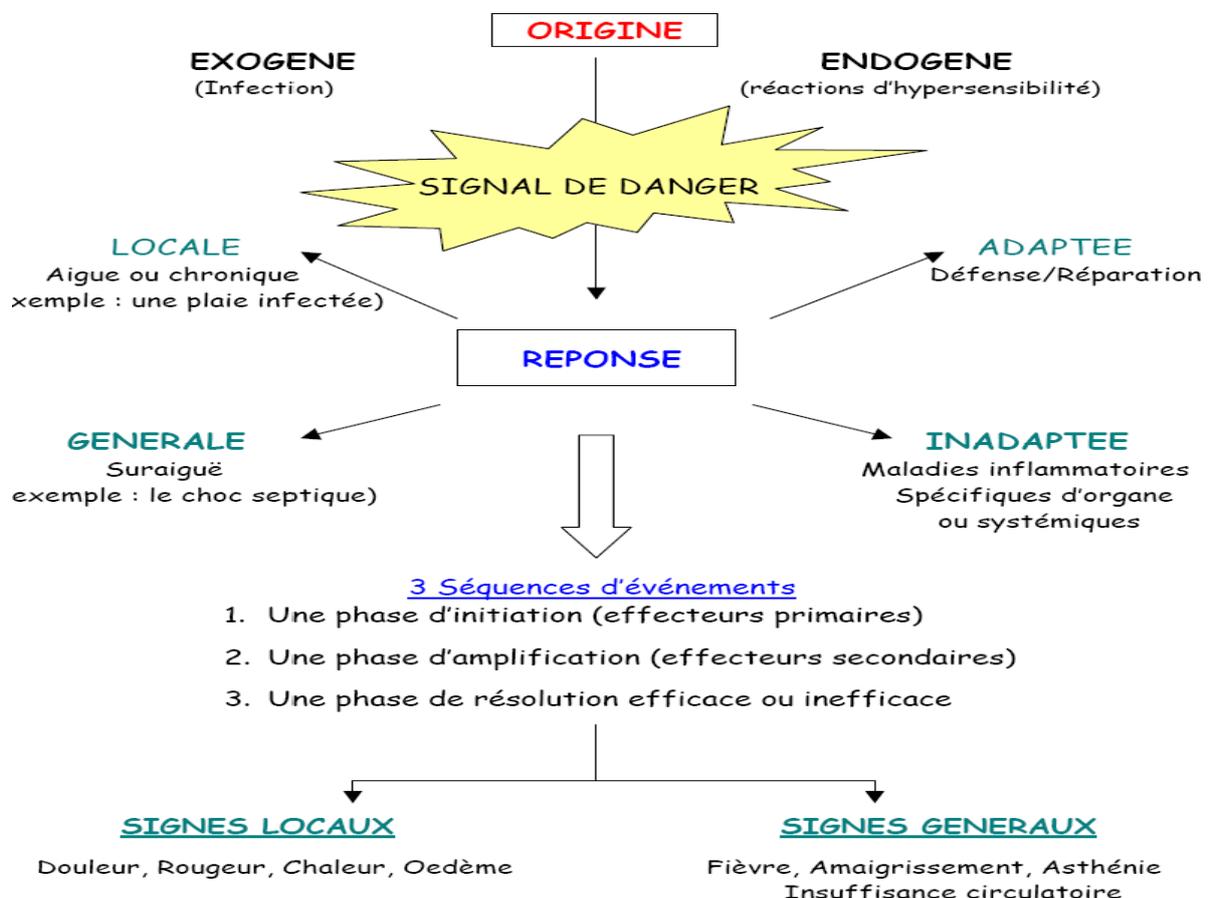


Figure 18 : La réaction inflammatoire schématisée

II.2. Types d'inflammations :

II.2.1. L'inflammation aigue :

Le processus de l'inflammation aigue est un processus dynamique et réversible conduisant à sa résolution. Ce type d'inflammation est traditionnellement définie par quatre mots latins, *calor* (chaleur), *dolor* (douleur), *rubor* (rougeur) et *tumor* (tuméfaction). Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression. (2)

L'inflammation aigue peut être divisée en trois phases (**Figure 18**) ;

- Une phase **d'initiation** qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
- Une phase **d'amplification** avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- Une phase de **résolution** et de **réparation** qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.(1)

Lors de la **phase initiale**, les premières cellules à entrer en action sont les neutrophiles et les macrophages. Une fois activés par la rencontre avec l'agent pathogène, ils déclenchent le processus de l'inflammation par la sécrétion de cytokines et chimiokines pro inflammatoires. Les cellules du système immunitaire inné sont alors recrutées à partir du sang sur le site inflammatoire. L'immunité innée va jouer un rôle dans l'élimination directe du pathogène, mais elle permet également le déclenchement de la réponse adaptative qui va aider à l'éradication du danger. **Dans la phase d'amplification**, les cytokines libérées par les macrophages et les neutrophiles, premières cellules recrutées sur le site inflammatoire, vont agir sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins voisins. Une augmentation du diamètre vasculaire apparaît, ce qui augmente l'afflux sanguin local, responsable de la chaleur et de la rougeur. De plus, l'activation des cellules endothéliales se manifeste par la sécrétion à leur tour de cytokines et chimiokines. La modification de leurs propriétés adhésives va alors favoriser le recrutement des leucocytes circulants. Le recrutement des macrophages et neutrophiles est ainsi suivi par la migration des monocytes et finalement des lymphocytes. La migration de ces cellules dans le tissu et leurs effets locaux sont responsables de la douleur et de la tuméfaction.

Une fois l'agression maîtrisée, la réaction inflammatoire est arrêtée. Les macrophages vont permettre le nettoyage des débris cellulaires mais également la sécrétion de cytokines permettant la réparation du tissu par les fibroblastes (collagènes) et par les cellules endothéliales (néoangiogenèse). Des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 vont progressivement remplacer les médiateurs inflammatoires et permettre l'inhibition de leur sécrétion ainsi que de leur action. L'inflammation est alors en **phase de résolution**. Une fois que les cellules immunitaires ne sont plus requises sur le site inflammatoire, elles vont quitter le tissu ou bien mourir par perte de signaux de survie ou par apoptose. (2) (**Figure 19**)

II.2.2. Inflammation chronique :

L'homéostasie tissulaire est régulée par une balance sensible entre recrutement, prolifération, migration et mort des cellules impliquées (**Figure 19**). Une dysrégulation de cette balance conduit à une réponse inflammatoire soutenue entraînant une inflammation chronique irréversible(3). L'inflammation chronique correspond donc à un échec de l'inflammation aiguë et induit de nombreuses pathologies. L'infiltrat cellulaire sur le site inflammatoire perdure et contribue ainsi à l'hyperplasie et à la destruction du tissu. Le microenvironnement joue un rôle primordial dans ce processus. En effet, la production de cytokines et chimiokines par les cellules présentes va favoriser la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire. Les raisons du maintien de l'inflammation sont encore à élucider. Cependant les mécanismes et médiateurs impliqués dans le processus de l'inflammation chronique sont similaires dans différentes maladies inflammatoires chroniques. (4; 5)

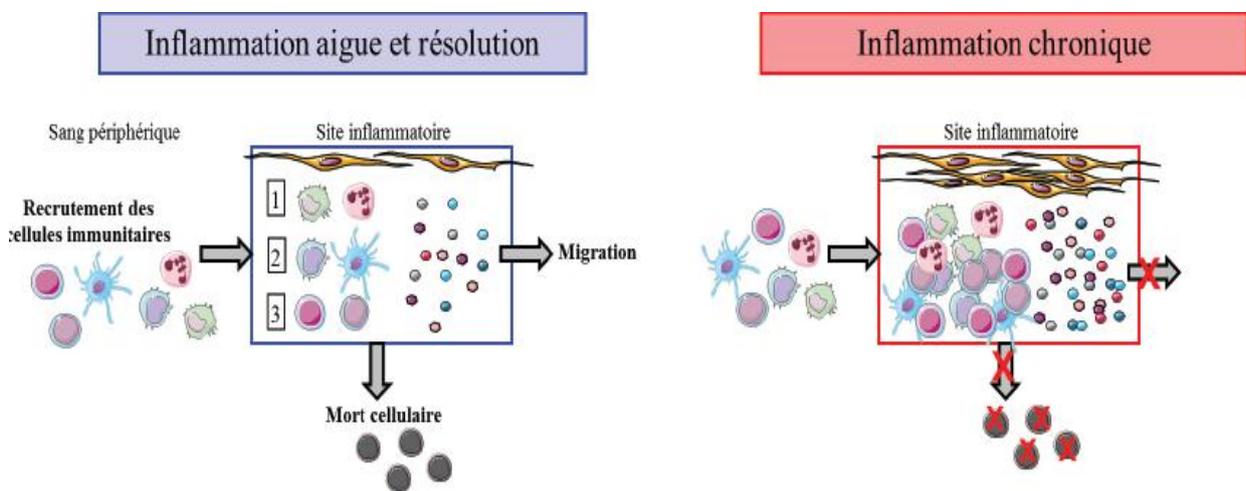


Figure 19: Inflammation aiguë et chronique schématisée.

Lors de la phase initiale de l'inflammation, les neutrophiles et macrophages [1] sont les premières cellules recrutées. La libération de cytokines et chimiokines va alors agir sur les cellules endothéliales et permettre dans un second temps le recrutement des monocytes et cellules dendritiques [2] puis des lymphocytes [3]. Une fois l'agression maîtrisée, la phase de résolution se déclenche : libération de cytokines anti-inflammatoires, migration hors du site inflammatoire et mort cellulaire. Lors de l'inflammation chronique, cette phase de résolution est absente. L'infiltrat immunitaire persiste, ce qui contribue à l'hyperplasie et à la destruction du tissu.

II.3. Les médiateurs de l'inflammation

II.3.1. La composante cellulaire :

A l'exception des cellules endothéliales, toutes les cellules participant à la réponse inflammatoire et immunitaire ont pour origine des cellules souches de la moelle épinière. Ces dernières se différencient au niveau médullaire sous l'effet de cytokines et de facteurs de croissance particuliers avant d'être libérées dans la circulation générale. Les principales cellules de l'inflammation sont :

- Les **granulocytes** (regroupent les polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles et basophiles), ce sont les cellules les plus abondantes du sang périphérique. Les **PPN** sont les cellules pivots de l'inflammation aigue, ils jouent essentiellement 2 rôle (la phagocytose et la dégranulation). Les PPN sont capables de synthétiser un grand nombre de médiateurs - - inflammatoires lipidiques et cytokiniques.

- Les **éosinophiles** résident essentiellement au niveau tissulaire. Ils libèrent différents médiateurs inflammatoires lipidiques, une grande variété de cytokines pro-inflammatoires ainsi que des chimiokines comme l'IL-8.

- Les **monocytes** représentent 2 à 10 % des leucocytes. Ce sont des cellules jeunes qui possèdent toutes les activités migratoires, chimiotactiques, phagocytaires et sécrétoires nécessaires à leur fonction. A terme, ils migrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages tissulaires multifonctionnels. Les monocytes sont considérés comme les **cellules pivots** de l'inflammation chronique. Ils jouent un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire.

A côté de ces cellules on trouve les **lymphocytes (B et T)** dont les rôles sont fondamentalement différents, ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines, les **mastocytes et les basophiles** impliqués dans l'initiation du phénomène inflammatoire et le recrutement des cellules immunes et enfin, les **cellules endothéliales vasculaires** qui régulent l'ensemble des étapes impliquées dans le **transport** transendothélial des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire. (6)

II.3.2. Les médiateurs solubles de l'inflammation :

i. Les médiateurs lipidiques:

Sous ce terme sont regroupés tous les produits terminaux du métabolisme de l'**acide arachidonique**, principalement les prostaglandines et les leucotriènes. (**Figure 20**)

Les médiateurs inflammatoires lipidiques les plus puissants sont la PGE2, la PGI2, et le LTB4

- La PGE2 et la PGI2 agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux : vasodilatation, augmentation de la perméabilité, œdème.
- La PGE2 facilite l'action des médiateurs de la douleur. Elle inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseurs, augmente la production d'immunoglobulines, diminue la production d'IL2 par les lymphocytes.
- Le leucotriène B4 est le plus important des leucotriènes. Il est l'agent chimiotactique des polynucléaires le plus puissant. Il active les phagocytes. (6)

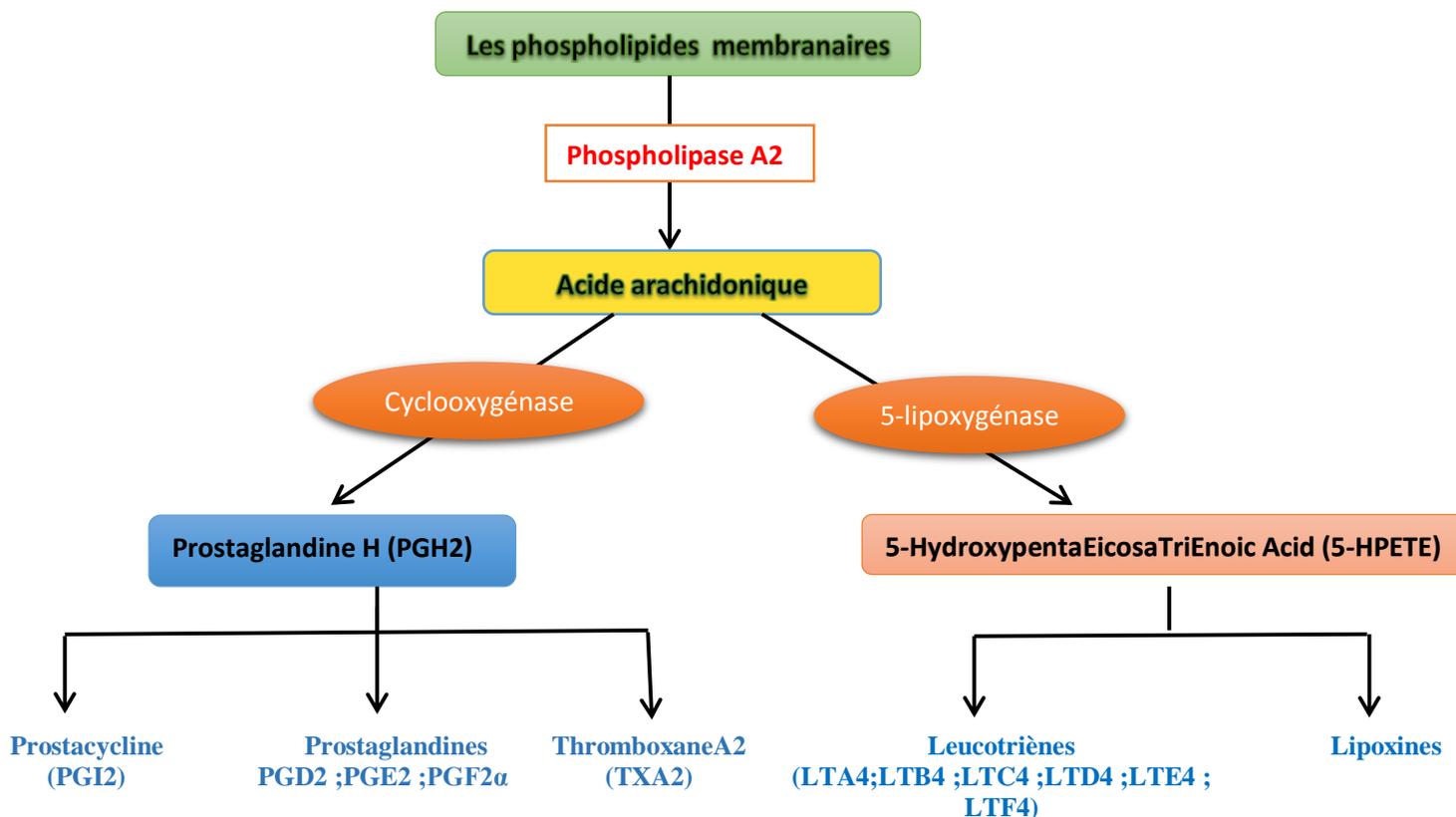


Figure 20 : Biosynthèse des eicosanoïdes. (6)

ii. Les cytokines :

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires. Synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus variés, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et agir sur un nombre important de cibles différentes. Les principales cytokines jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire sont : **TNF- α** (Tumor Necrosis Factor) et les **interleukines** IL-1 β , IL-6 et IL-8. (6)

a) **Le Tumor Necrosis Factor (TNF)**

Le TNF existe également sous deux formes : le TNF α et le TNF β . Le TNF- β (ou lymphotoxine- α), essentiellement sécrété par les lymphocytes T activés, est l'isoforme le moins actif. Le TNF- α est sécrété par une grande variété de cellules, essentiellement les monocytes et les macrophages, les PNN et dans une moindre mesure les lymphocytes T, les mastocytes et les fibroblastes.

Il intervient de façon prépondérante dans l'inflammation et agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique dont il existe deux formes : TNF-R1 et TNF-R2. Les effets qui résultent de la fixation du TNF- α sur ces récepteurs sont relativement pléiotropes. (7;8). En effet, le TNF- α induit la prolifération des lymphocytes, augmente le recrutement et l'activité phagocytaire des PNN ainsi que le métabolisme oxydatif.

b) Les interleukines (IL)

• L'interleukine-6 (IL6).

L'IL6 est produite par la plupart des cellules (monocytes, fibroblastes, ostéoblastes...) en réponse à des stimulus variés dont certains agents infectieux ou leurs composants. L'IL-6 agit en se fixant à un récepteur spécifique (IL-6R), et est impliquée dans la prolifération des lymphocytes T(9). L'IL6 intervient en stimulant la production hépatocytaire des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, SAA, haptoglobine, C3, fibrinogène, α 1-antitrypsine, α 2-macroglobuline... Cependant l'IL6 diminue la production d'IL1 et stimule la production de molécules intervenant dans les processus de réparation tissulaire : inhibiteurs des collagénases, IL1-Ra... Enfin, certains des effets de l'IL-6 impliquent une inhibition de la production du TNF- α , sous la forme d'un rétrocontrôle négatif afin de limiter la réponse inflammatoire aiguë.(10).

L'IL6 intervient aussi dans les mécanismes de l'immunité en favorisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, en stimulant la prolifération des lymphocytes T en association avec l'IL2 et en favorisant la génération de lymphocytes T cytotoxiques.

• L'interleukine-1 (IL1).

L'IL1 existe sous **deux formes moléculaires**, IL1 α et IL1 β différant par leur séquence d'acides aminés mais ayant les mêmes propriétés biologiques. Néanmoins, l'IL1 α aurait essentiellement des actions de messenger intracellulaire, l'IL1 β assurant les activités extracellulaires. Elle est produite principalement par les cellules du système des phagocytes. (1) mais aussi par les lymphocytes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales, les kératinocytes, les fibroblastes. L'IL1 est la seule cytokine à être synthétisée puis stockée dans la cellule sous forme d'un précurseur inactif. L'action de l'IL1 β -convertase est nécessaire à la formation de l'IL1 β active, celle-ci agissant sur les cellules cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique IL1-R.

L'IL1- β est une cytokine relativement pléiotrope, au même titre que le TNF- α , et leurs spectres d'activités se recoupent largement. L'IL1- β est capable, entre autres, de stimuler les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T, il induit leur prolifération favorise l'expression des récepteurs de IL-2 et augmente la production des autres cytokines.

• L'interleukine-8 (IL8).

L'IL8 est une chimiokine dont la propriété principale est d'attirer les leucocytes circulants vers un foyer inflammatoire. De nombreuses cellules stimulées par l'IL1 ou les TNF- α (monocytes, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales, hépatocytes...) produisent de l'IL8. Les polynucléaires neutrophiles sont la cible privilégiée de l'IL8 par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique : l'IL8-R. Ses effets incluent une augmentation du chimiotactisme, l'expression de molécules d'adhésion, la dégranulation et l'augmentation du métabolisme oxydatif des PNN(11).

c) autres cytokines

Il existe un très grand nombre de cytokines intervenant dans la régulation des processus inflammatoires. Le tableau 2 en présente quelques-unes parmi les plus importantes. (**Tableau 4**)

Tableau 4 : Sources et effets biologiques majeurs de quelques cytokines impliqués dans la réponse inflammatoire.

Cytokine	Sources cellulaires majeures	Effets biologiques majeurs dans l'inflammation
TNF-γ	Lymphocytes Th1. B	Activation des macrophages. prolifération des lymphocytes B. Inhibition de la prolifération des lymphocytes TH2
IL-2	Lymphocytes Th1	Prolifération des lymphocytes T. Libération des TNF- α ; IL-1 β ; TNF- γ par les leucocytes.
IL-4	Lymphocytes TH 2	Inhibition de la libération des cytokines pro inflammatoires par les monocytes/macrophages ; stimulation de la prolifération des lymphocytes T
IL-10	Lymphocytes Th 2 ; monocytes ; macrophages.	Inhibition de la libération des cytokines par les lymphocytes Th 1. Activité anti-inflammatoire générale
IL-12	Monocytes ; macrophages ; lymphocytes B	Libération d'IL-2 et d'INF- γ par les lymphocytes TH 1
IL-13	Lymphocytes T CD8	Régulation de l'activité des monocytes et macrophages ; inhibition de la libération des cytokines inflammatoires
IL-15	Monocytes ; macrophages	Prolifération des lymphocytes T
IL-17	Lymphocytes TH 1	Production des métalloprotéines par les macrophages ; libération IL-6, IL-8 et PGE2 par les fibroblastes.
IL-18	Monocytes ; macrophages	Croissance ; différenciation et activation des lymphocytes Th1. libération d'IL-8 par les fibroblastes synoviaux.

II.4. Les protéines de la réaction inflammatoire :

Les protéines de la réaction inflammatoire ou PRI sont des protéines dont la concentration plasmatique varie d'au moins 25% la première semaine de l'inflammation, elles peuvent être d'origine hépatique (tels que la protéine C-réactive (CRP), le serum amyloid A (SAA), l'haptoglobine, le fibrinogène, l' α 1-antitrypsine, la céruloplasmine ; leurs origine explique que ces marqueurs peuvent ne pas augmenter en cas d'insuffisance hépatocellulaire), plasmocytaire (Ig) ou bien macrophagique comme la ferritine.

II.4.1. Protéines positives :

Les protéines positives de la réaction inflammatoire sont des protéines dont le taux plasmatique augmente en cas d'inflammation. La plupart sont induites par les cytokines pro-inflammatoires. Certaines augmentent précocement (dès la 8^{ème} heure), ont une grande amplitude d'augmentation (>50 fois) mais une demi-vie courte (<48 heures) : **CRP, procalcitonine, SAA.**

D'autres au contraire augmentent tardivement (>24ème heure), ont une faible amplitude d'augmentation (2 à 4 fois) mais une demi-vie plus longue (>48 heures) : **haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène, α 1-antitrypsine, céruloplasmine, ferritine, C3.**

II.4.2. Protéines négatives :

Les protéines négatives de la réaction inflammatoire sont des protéines dont le taux plasmatique diminue en cas d'inflammation : **pré-albumine, albumine, transferrine, apolipoprotéine A1.** (12) (Tableau 5)

Tableau 5 : Les protéines positives et négatives de l'inflammation.

CINETIQUE	PRI POSITIVES	PRI NEGATIVES
RAPIDE	CRP	Albumine
	Sérum Amyloïde A (SAA)	Prealbumine
	α 1Antichymotripsine	Retinolbinding protein (RBP)
INTERMEDIERE	Haptoglobine	Transferrine
	Orosomucoïde	
	Fibrinogène	
	α 1Antitrypsine	
LENTE	Céruloplasmine	
	C3	
	Ferritine	

II.5. Exploration du syndrome inflammatoire :

II.5.1. Vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation est un examen de routine de première évaluation d'un processus inflammatoire. La vitesse de sédimentation explore indirectement le taux plasmatique de protéines de l'inflammation. La sédimentation des globules rouges est dépendante des caractéristiques morphologiques des hématies mais aussi des charges électrostatiques négatives qu'ils possèdent à leur surface. L'augmentation de certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibe ces charges négatives, favorise l'agrégation des hématies entre elles et augmente leur vitesse de sédimentation.

La méthode de référence pour mesurer la VS est celle de Westergreen. A la 60^{ème} minute, la VS correspond à la distance en mm séparant la surface du plasma de la partie supérieure du culot globulaire. La mesure de la VS à la 2^{ème} heure n'a pas d'intérêt pratique.

- **Intérêt**

La vitesse de sédimentation est le marqueur de première intention d'un syndrome inflammatoire, l'augmentation de la VS traduit habituellement la présence d'un état inflammatoire ou infectieux.

La Vs présente une bonne valeur pronostique : une amélioration clinique accompagnée d'une vitesse de sédimentation normale est de bon pronostic. Elle est également utile lors du suivi d'un patient. Cependant, elle n'aide en aucun cas le praticien pour l'élaboration de son diagnostic car elle est peu sensible et peu spécifique.

La VS tend à augmenter avec l'âge et elle est plus élevée dans le sexe féminin.

Selon la formule de Miller, la VS normale chez l'homme correspond à l'âge en années divisé par deux ; chez la femme, l'âge en années + 10 divisé par deux. La mesure de la VS n'est pas suffisante, certains facteurs sont susceptibles d'influencer la VS : certains majorent la VS et d'autres pouvant au contraire diminuer artificiellement la VS, d'où l'intérêt des dosages simultanés des protéines de la réaction inflammatoire. (13) (**Tableau 6**)

Tableau 6 : Principales causes de variations de la VS en dehors du syndrome inflammatoire

Augmentation de la VS sans syndrome Inflammatoire	Diminution de la VS pouvant masquer un Syndrome inflammatoire
<ul style="list-style-type: none"> • Age • Sexe féminin • Grossesse 3^{ème} trimestre • Hypercholestérolémie • Anémie • Hypergammaglobulinémie monoclonale ou polyclonale • Insuffisance rénale • Syndrome néphrotique 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyglobulie • Cryoglobulinémie • Hyperfibrinogénémie héréditaire ou au cours de la CIVD

II.5.2. Electrophorèse des protéines sériques :

L'augmentation des PRI peut être mise en évidence de façon assez grossière, par l'électrophorèse des protéines sériques. En effet cette électrophorèse peut apparaître normale si la réaction inflammatoire est modérée, l'un de ces principaux intérêts est de permettre la mise en évidence d'une élévation des immunoglobulines qui peut à elle seule, augmenter la VS. La CRP migre en zone gamma mais ses concentrations sont trop faibles pour que des modifications de son taux soient visibles sur le tracé électrophorétique. Le fibrogène, composant du plasma n'est pas étudié car cette technique est réalisée avec du sérum. Les protéines sériques, lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique, se répartissent en 5 fractions(14). (**Figure 21**)

- l'albumine

- les α 1-globulines, comprenant l'ORO, l' α 1- antitrypsine, l' α 1-antichymotrypsi

- les α 2-globulines comprenant l'HPT, la céruloplasmine, l' α 2-macroglobuline

- les β -globulines comprenant C3, la transferrine et des lipoprotéines

- les γ -globulines comprenant les Ig et la CRP.

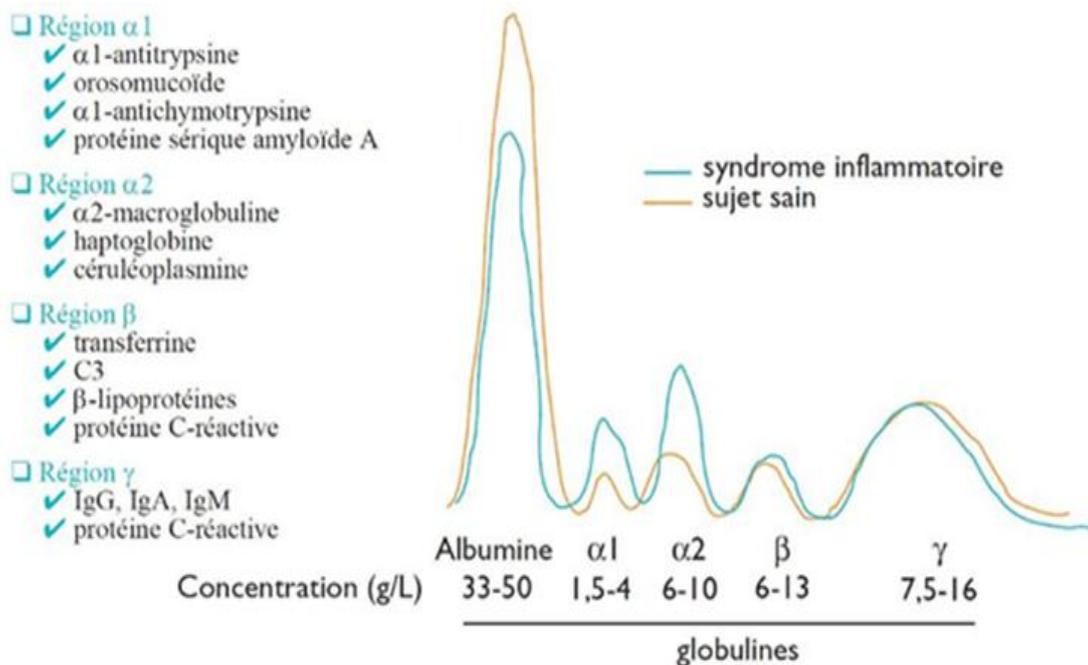


Figure 21 : le profil protéique chez les sujets sains comparé aux sujets souffrant d'un syndrome inflammatoire.

En cas d'inflammation aiguë, est caractérisé par une augmentation des $\alpha 1$ - et des $\alpha 2$ -globulines, contrairement à l'inflammation chronique où l'on constate une augmentation des γ -globulines et une diminution de l'albumine. L'électrophorèse peut donner aussi des indications étiologiques (hypo γ globulinémie, pic dans les γ -globulines, bloc $\beta\gamma$ en cas de cirrhose) (12). (**Figure22**)

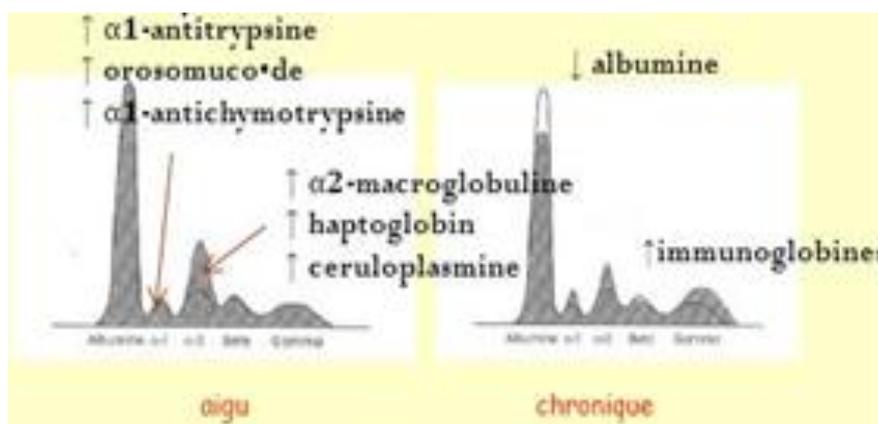


Figure 22 : Comparaison entre le profil protéique en cas d'inflammation chronique et en cas d'inflammation aiguë.

II.5.3. Hémogramme :

Les modifications de l'hémogramme sont peu spécifiques :

- Une anémie peut apparaître dès la 3^{ème} semaine d'un syndrome inflammatoire. Son intensité sera proportionnelle au degré d'inflammation (habituellement 8-11g/dl). Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire ou parfois microcytaire dans les formes prolongées sans réaction réticulocytaire. Signe essentiel même en présence d'une hyposidérémie (15), la transferrine est diminuée et la ferritinémie qui fait partie des PRI est habituellement augmentée.
- L'hyperleucocytose à type de PNN résulte de l'action de l'IL1 sur les précurseurs granuleux médullaires.
- L'hyperplaquetose peut atteindre 10⁶ éléments/mm³ au cours du syndrome inflammatoire biologique. Elle est proportionnelle à l'intensité du syndrome inflammatoire.

II.5.4. Dosage spécifique des protéines de l'inflammation :

La mesure de la vitesse de sédimentation (VS) est certes un examen peu coûteux et simple à réaliser, il n'est cependant ni spécifique ni sensible et varie très lentement dans le temps. Il peut donc être utile de lui associer le dosage d'une protéine C-réactive(CRP).On peut doser aussi deux protéines de cinétique plus lente et de plus faible amplitude , l'orosomucoïde (ORO) et l'haptoglobine(HPT)dont l'intérêt est moindre.(1).

• La Protéine C Réactive ou PCR :

C'est un excellent marqueur non spécifique synthétisé par le foie. Sa cinétique rapide s'accompagne d'une augmentation significative de la concentration plasmatique lors de processus inflammatoires d'étiologie variée (16). Après stimulation, on la décèle dès la 6^{ème} heure dans le sang, sa production est sous la dépendance de l'Il-6 qui stimule sa transcription. Le taux sérique normal de la CRP est compris entre 5 et 10 mg/L, il peut augmenter fortement (jusqu'à 50 fois la normale) au cours de nombreux états inflammatoires. La CRP n'augmente pas ou très peu au cours des infections virales. Son dosage est donc très intéressant pour distinguer les infections bactériennes des infections virales. (15).

La protéine C réactive est détectable dans le sang, même pour de très légers phénomènes inflammatoires, avant toute modification hématologique En médecine humaine, le dosage de la protéine C réactive est très utilisé par le praticien dans :

- l'aide au diagnostic : dépistage d'infections bactériennes dans des conditions cliniques difficiles, orientation étiologique du diagnostic,
- l'aide au pronostic : la protéine C réactive est un témoin de la réaction de l'organisme face à une agression de sévérité variable,
- la surveillance thérapeutique : la protéine C réactive est un marqueur précis et rapide.

- **Couple Haptoglobine – Orosomucoïde :**

L'HPT et l'ORO ont des cinétiques moins rapides que la CRP (élévation au 3-4^{ème} jour, maximale à 6-7 jours, normalisation en 9-12 jours). L'haptoglobine et l'orosomucoïde sont de bons marqueurs de la phase chronique de l'inflammation, elles sont considérées comme les plus spécifiques des protéines de l'inflammation. L'HPT est diminuée en cas d'hémolyse (l'HPT se lie à l'hémoglobine) et l'ORO en cas de tubulopathie et d'oestrogénothérapie. Normalement les augmentations de concentration d'HPT et d'ORO sont parallèles ($[HPT] \approx 1,3 \times [ORO]$). (12)

II.5.5. Dosages des cytokines pro-inflammatoires :

Ils n'ont pas d'intérêt en routine mais sont pratiqués par certaines équipes spécialisées pour étudier soit les déficits immunitaires (Interféron et IL-12), soit des profils cytokiniques dans le but de définir de futurs marqueurs diagnostiques ou de suivi dans différentes maladies (infections sévères, maladies auto-immunes ou allergiques).

La technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (en anglais Enzyme-Linked Immuno Assay) ou ELISA est principalement utilisée pour la détection quantitative des différentes cytokines humaines notamment le **Tumor Necrosis Factor** et les **interleukines**. (12). Cette technique est destinée à une utilisation diagnostic in vitro. (**Figure 23**)

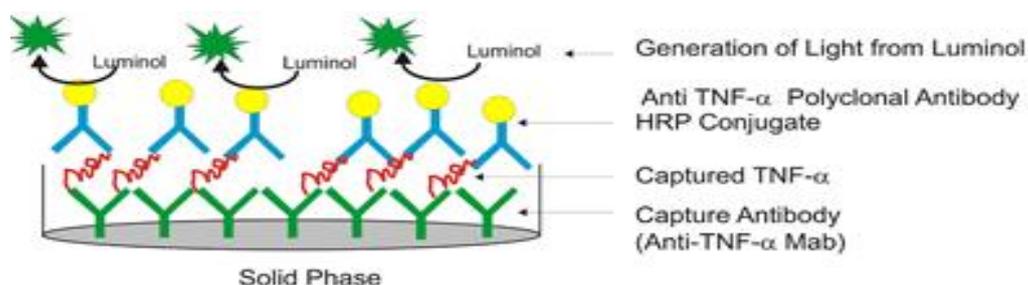


Figure 23 : Technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée du TNF- α .

II.6. Stratégies thérapeutiques :

II.6.1. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent tous en inhibant la cyclooxygénase 1 et/ou 2, d'où leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire pour certains. L'inhibition de cette enzyme par les AINS est responsable d'une diminution de production des prostaglandines E2 et I2, médiateurs importants des phénomènes inflammatoires. Mais l'inhibition de ces prostaglandines ainsi que du thromboxane A2 dans l'ensemble des tissus rend compte des effets indésirables potentiels de la plupart des AINS : diminution de la protection de la muqueuse gastro-intestinale (responsable d'ulcères gastro-duodénaux) (17) et diminution de l'agrégabilité plaquettaire (responsable d'une augmentation du risque hémorragique).

Les GC agissent essentiellement sur le métabolisme glucidique et protéique chez l'individu sain et exercent une puissante activité anti-inflammatoire dans des conditions pathologiques.

Le mode d'action des GC se situe essentiellement au niveau transcriptionnel. Ils se lient à leurs récepteurs intracellulaires pour exercer leurs effets par la répression ou l'induction de gènes. Leur activité anti-inflammatoire est relativement étendue : les GC suppriment la libération des prostaglandines et des leucotriènes, des cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α), des chimiokines comme l'IL-8, du NO, et inhibent l'expression de molécules d'adhésion. Les GC inhibent également la prolifération et la différenciation des lymphocytes T par des mécanismes multiples.(18)

Malgré leur efficacité, ces traitements ont de nombreux effets aduerses sur le long terme incluant la résorption osseuse,(19) des désordres hydro-électrolytique, des troubles endocriniens et métaboliques, digestifs, cutanés ou oculaires. Par ailleurs, leur utilisation est limitée chez les patients corticorésistants.

II.6.2. Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires :

Ils sont directement issus des progrès des connaissances quant au rôle de différentes cytokines dites pro-inflammatoires, en particulier du TNF α et de l'IL-1. Ces inhibiteurs directs du TNF et de l'IL-1 ne font pas partie de la famille des anti-inflammatoires, ils sont efficaces dans les maladies où la production de ces cytokines est en excès, comme la polyarthrite rhumatoïde. Les anti-TNF agissent sur le recrutement des macrophages et l'activation des cellules endothéliales.

Les molécules utiles au blocage de ces cytokines sont essentiellement représentées par des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes, comme :

*Anticorps monoclonal chimérique (homme-souris) anti-TNF α ou infliximab (Rémicade®). monoclonal capable de fixer le TNF α libre ainsi que le TNF α engagé sur son récepteur à la surface des cellules.

* Récepteur soluble au TNF ou Etanercept (Enbrel®), capable de fixer le TNF α et le TNF β .

*IL1-Ra recombinante (Anakinra®) Cet inhibiteur de l'IL1 participe à l'augmentation des taux sérique d'IL1-Ra, inhibiteur naturel de l'II β . (20).

III. Obésité et l'inflammation chronique à bas bruit

L'obésité est depuis peu considérée comme un état inflammatoire chronique évoluant à bas bruit, à l'instar de nombreuses pathologies qui lui sont associées comme l'athérosclérose, le diabète de type II et certaines maladies hépatiques entre autres. Ce concept repose sur le fait que les sujets obèses présentent une augmentation modérée, mais chronique, des taux circulants de médiateurs de l'inflammation eux-mêmes associés à une augmentation des risques cardiovasculaires. (21).

Le nombre des molécules contribuant à caractériser l'inflammation bas grade chez l'obèse ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. Il s'agit d'un véritable « cocktail » de molécules reliées à l'inflammation dont les taux s'élèvent modérément au cours de l'obésité. Un autre élément marquant est la modulation de ces facteurs au cours de la perte de poids. La perte de poids induite par une restriction calorique plus ou moins sévère diminue les taux circulants de ces médiateurs (CRPus, TNF α et d'IL6) chez l'obèse. (22)

III.1. Facteurs déclencheurs de l'inflammation au cours de l'obésité :

Les études chez les rongeurs ont permis d'établir une meilleure compréhension des mécanismes provoquant le développement de cet état inflammatoire qui semble être initié par l'accumulation des cellules immunes, notamment les macrophages, au niveau du tissu adipeux blanc, connue sous le nom d'infiltration macrophagique (23). De plus l'inflammation peut être provoquée par d'autres dérégulations d'événement moléculaire au sein des adipocytes. En effet, l'hypertrophie des adipocytes contribue au changement de leur profil d'expression génique et de sécrétion ainsi qu'à une activation des voies de signalisation inflammatoires.

Ces changements sont attribués aux facteurs de stress comme l'hypoxie (24 ; 25), le stress oxydatif et le stress du réticulum endoplasmique (26 ; 27). Ces changements contribuent à l'augmentation de la sécrétion des cytokines inflammatoires et donc à l'accumulation des cellules immunes inflammatoires au sein du tissu adipeux blanc. De ce fait, un microenvironnement inflammatoire se développe au sein de ce tissu défini par une inflammation locale dite à bas grade qui s'étend au niveau systémique provoquant ainsi l'installation progressive d'une résistance à l'insuline dans l'organisme. (Figure24)

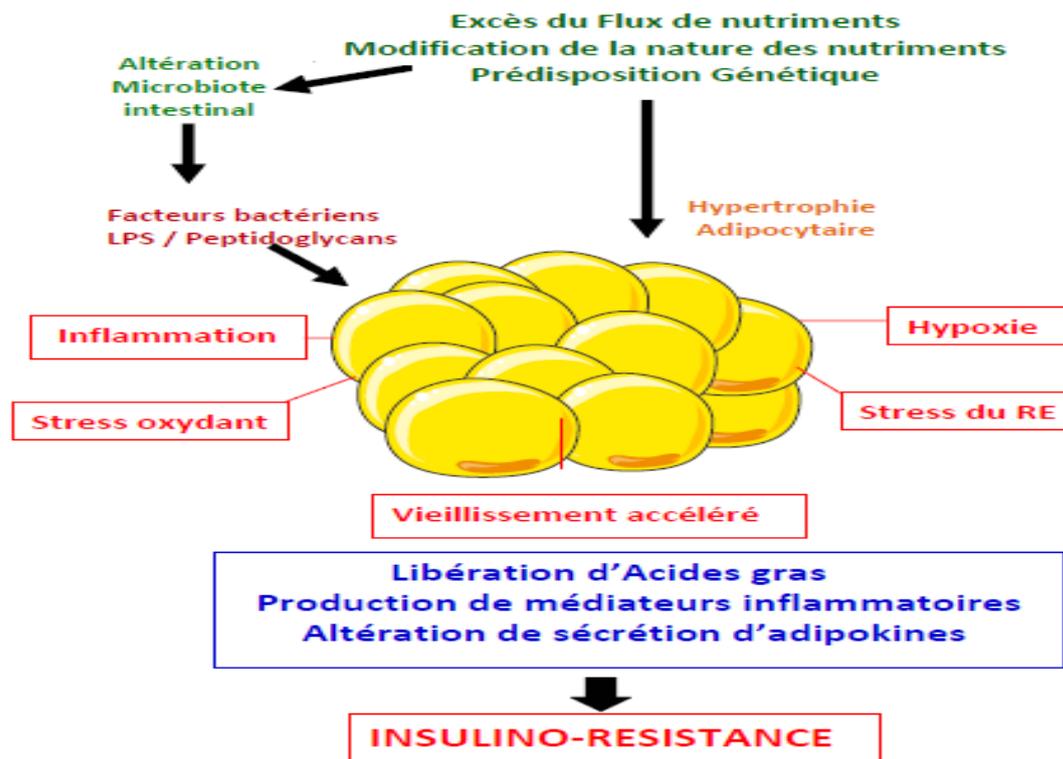


Figure24 : Dysfonctionnement du tissu adipeux impliqué dans le développement de l'insulino-résistance

III.1.1. Acides gras, stress du réticulum endoplasmique et stress oxydant :

Tout d'abord, l'augmentation du flux de nutriment dans les adipocytes pourrait être un des événements initiateur de l'inflammation du TA. Il a été montré que l'administration de lipides dans des souris induit une réponse inflammatoire après seulement quelques heures de traitement (28). A l'inverse, la perte de poids suite à une restriction calorique entraîne une diminution de l'inflammation (29).

Ainsi, une des théories pour expliquer l'origine de l'inflammation associée à l'obésité serait que les nutriments soient naturellement inflammatoires. Par exemple, une étude a montré qu'en condition normale d'apport de nutriments, afin d'atténuer l'inflammation physiologique induite par les nutriments, les adipocytes peuvent s'adapter au stress métabolique en augmentant l'expression de protéines anti-inflammatoires telles que STAMP2.

Mais, au cours de l'obésité, l'apport excessif répété en nutriment pourrait conduire à une perte de la réponse anti-inflammatoire des adipocytes (30). L'augmentation de l'apport en nutriments peut également perturber l'homéostasie de différentes organelles telles que le réticulum endoplasmique (RE). Ce stress du RE peut être induit par différentes molécules telles les AGS et le glucose qui augmentent dans TA au cours de l'obésité.(31) Finalement, le stress du RE dans les adipocytes inhibe la signalisation de l'insuline, augmente la lipolyse (32) et induit un profil sécrétoire pro-inflammatoire (26).

Chez l'humain, il a également été observé que le stress du RE est augmenté dans le TA obèse et diminué après une perte de poids induite par la chirurgie bariatrique (31). Le stress du RE peut également être la source d'un stress oxydatif, processus qui peut aussi déclencher une inflammation (33). Inversement, l'inflammation et le stress oxydatif peuvent induire un stress du RE créant ainsi un cercle vicieux qui perpétuent les complications métaboliques associées à l'obésité.(34)

III.1.2. Hypertrophie et hypoxie adipocytaire :

Lors de l'obésité, le TA subit une expansion importante résultant principalement de l'augmentation de la taille des adipocytes, c'est 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 (35).

De plus, l'hypertrophie peut rendre un adipocyte tellement large qu'il atteint la limite de diffusion de l'oxygène à travers la cellule, et ainsi créer des zones de micro-hypoxie dans le TA (36). Or, ce phénomène d'hypoxie est très néfaste pour la biologie cellulaire et provoque un dysfonctionnement du TA (37).

Un des régulateurs clés de l'hypoxie et de l'homéostasie oxygénique est le facteur HIF (facteurs induits par l'hypoxie), son expression est augmentée dans le tissu adipeux de sujets obèses comparativement aux sujets sains (38). Sa sous unité alpha (HIF-1 α) stimule une multitude d'adipokines pro-inflammatoires telles que le PAI-1 et l'IL-6. Il a aussi été montré que l'hypoxie diminue l'expression de molécules anti-inflammatoires telles que l'adiponectine (39). (**Figure25**)

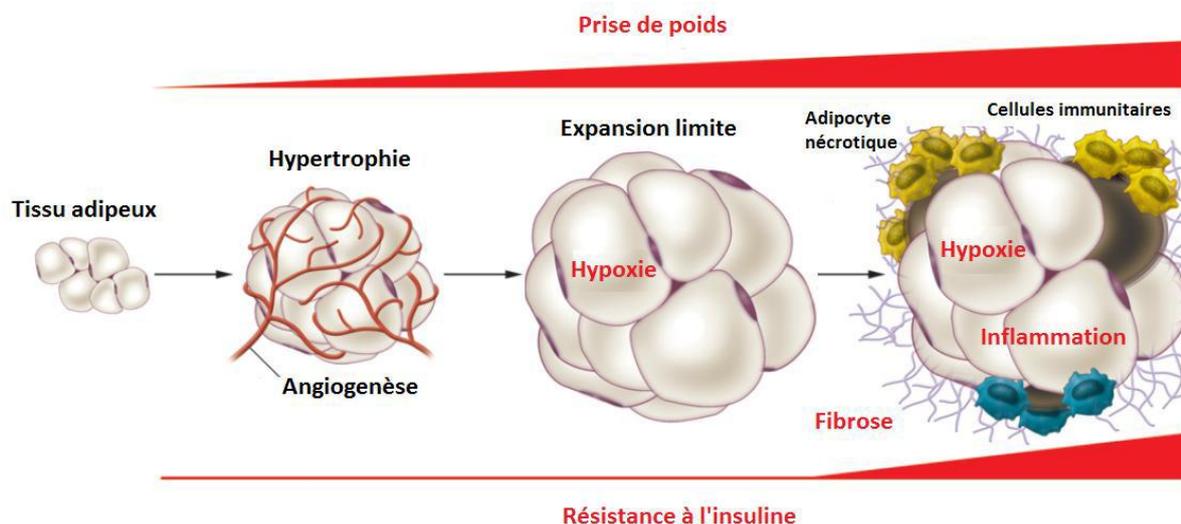


Figure 25 : Hypertrophie et hypoxie adipocytaire au cours de l'obésité. (40)
 (Au cours du développement pathologique du TA, l'hypertrophie adipocytaire associée à une limitation de l'angiogenèse peut induire une hypoxie tissulaire. Par conséquent, l'activation du gène HIF-1 α entraîne l'induction d'un programme fibro-inflammatoire qui est associé à la résistance à l'insuline).

III.1.3. Microbiote intestinal, LPS et TLR :

Des études récentes montrent l'implication que pourrait avoir la flore intestinale dans le développement de l'obésité. La transplantation d'une flore intestinale de souris ob/ob ou de souris sauvage à des souris axéniques (exemptes de germes) montre que les souris colonisées avec la flore intestinale de souris obèses présentent une augmentation de leur masse corporelle significativement plus importante que les souris colonisées avec la flore intestinale de souris sauvages (41). (**Figure26**)

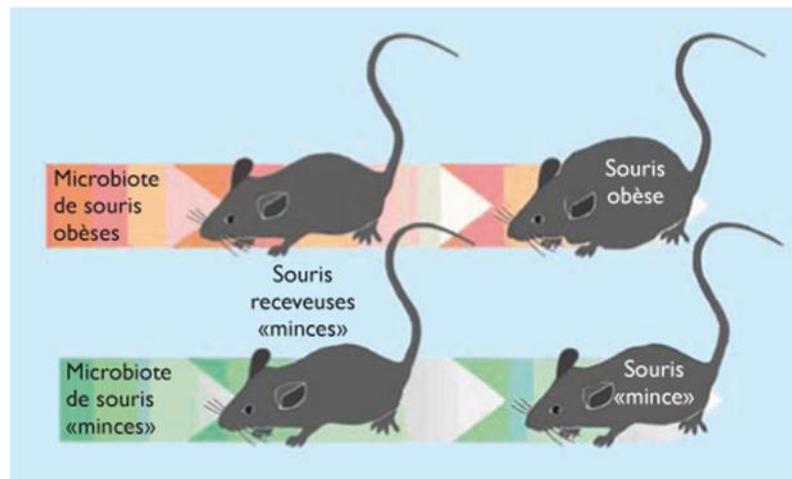


Figure 26 : Rôle du microbiote dans le développement de l'obésité.

Le rôle des lipopolysaccharides (LPS) semble également être intéressant dans le développement de l'inflammation de bas grade retrouvée dans l'obésité. Le LPS est produit de façon permanente dans les intestins suite à la lyse des bactéries gram -. Il est ensuite absorbé et transporté dans l'organisme via les lipoprotéines. L'injection de LPS à des souris sauvages provoque une augmentation de leur masse corporelle et adipeuse, de l'insulinorésistance et de l'expression de gènes codant pour des adipokines inflammatoires (42). L'action du LPS passe par l'activation des récepteurs de l'immunité TLR4 (Toll-like receptor 4) : la liaison du LPS au complexe CD14/TLR4 stimule la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α . Le LPS pourrait ainsi participer au phénomène inflammatoire de bas grade et à l'infiltration macrophagique caractéristique de l'obésité.

III.2. L'inflammation chronique à bas bruit et la résistance à l'insuline :

Les mécanismes moléculaires provoquant l'installation de l'insulinorésistance (IR) sont très complexes. Il est possible que plusieurs stimuli interviennent dans le développement de l'IR. L'inflammation chronique à bas bruit provoquée par l'accumulation de cellules immunes sécrétant des facteurs inflammatoires au sein du tissu adipeux blanc fait partie des stimuli provoquant l'IR.

En effet, des études ont montré qu'une suppression de la voie de l'IL-1 résulte d'une altération de la fonction des macrophages accompagnée d'une réduction de la sécrétion de l'IL-6 et TNF α et une amélioration de la sensibilité à l'insuline (43). De plus, cette étude a montré un effet synergique de l'IL-1 β et du TNF α sur la sécrétion de l'IL-6 par les adipocytes et ceci en activant d'une façon importante la voie de signalisation NF- κ B. En outre, ces facteurs contribuent à l'installation de la résistance à l'insuline en interférant avec la voie de signalisation de l'insuline. Les facteurs inflammatoires activent les voies de signalisation JNK et NF- κ B connues pour inhiber la voie de signalisation de l'insuline via l'augmentation de la phosphorylation inhibitrice des protéines IRS1 et IRS2 (insulin receptor substrat 1 and 2) sur des résidus sérine, une phosphorylation qui conduit à leur dégradation.(44)

III.2.1. Dérégulation de la production d'adipokines et l'insulino-resistance :

Les changements morphologiques du tissu adipeux liés à l'obésité conduisent à la dérégulation de la sécrétion des adipokines: le nombre d'adipocytes mais aussi leur taille sont directement reliés à l'expression et à la sécrétion de ces molécules (45) .L'infiltration macrophagique participe également à la dérégulation de la production d'adipokines (46).

En effet, l'obésité est associée à une augmentation de l'expression et de sécrétion des protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme le fibrinogène, la protéine C-réactive (CRP), le sérum amyloïde de type A (SAA), du PAI-1, des cytokines pro- inflammatoires telle que l'IL-6, l'IL-1 β , l'IL-8, le chemoattractant MCP-1, le TNF α , l'IFN- γ et de la leptine. Cette dernière est connue pour avoir des propriétés inflammatoires en impactant le système immunitaire innée et adaptatif (45 ;35). En parallèle, une diminution de l'expression de certaines adipokines anti-inflammatoires est observée comme l'adiponectine, une adipokine rendant les adipocytes plus sensibles à l'insuline (47).

La plupart de ces facteurs pro-inflammatoires notamment le TNF- α (48), l'IL-6 (49), l'IFN- γ (50) et l'IL-1 β (51) 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 IKK β qui inhibent la phosphorylation de la tyrosine d'IRS-1 induite par l'insuline en augmentant la phosphorylation de la sérine (52). De plus, les kinases régulent également les programmes de transcription en aval d'AP-1 et de NF- κ B, entraînant l'augmentation de l'expression et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les adipocytes, ce qui crée ainsi une boucle d'insulino-résistance et d'inflammation (53). (**Figure27**)

Or, la résistance à l'insuline adipocytaire inhibe son effet lipogénique et au contraire induit une lipolyse accrue conduisant à l'augmentation du contenu d'ANGE dans le TA, ce qui augmente encore l'insulino-résistance, mais également le dépôt ectopique d'acides gras créant ainsi un lipotoxicité hépatique, pancréatique, cardiaque (54).

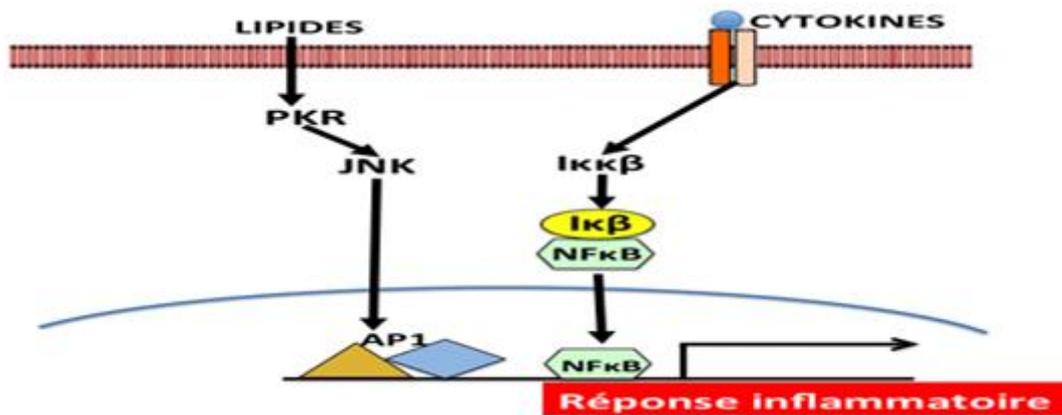


Figure27: Cytokines ; lipides et la réponse inflammatoire

III.2.2. Infiltration macrophagique du tissu adipeux et l'insulino-resistance:

Parmi les différents types cellulaires présents dans le tissu adipeux, les macrophages, cellules de l'immunité, semblent particulièrement intéressantes pour comprendre la physiopathologie de l'obésité. De nombreuses études montrent que l'infiltration macrophagique est corrélée avec l'IMC et avec la taille des adipocytes présents dans le tissu adipeux (23). Le pourcentage de macrophages dans le tissu adipeux sain est d'environ 10 % et il peut atteindre 40 % dans le tissu adipeux d'individus obèses.

Ces macrophages infiltrés sont organisés en agrégats, les « crown-like structure », entourant des adipocytes nécrotiques (55). Outre l'augmentation du nombre de macrophages dans le tissu adipeux, il a été observé que leur phénotype même était modifié dans l'obésité.

Deux sous-populations majeures de macrophages sont distinguées : Les macrophages M2 (anti-inflammatoires), présents en faible quantité dans le tissu adipeux sain et sécrètent notamment des cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 (56). Les macrophages M1 (proinflammatoires ou macrophages activés), expriment la protéine CD11c et produisent de grandes quantités de cytokines proinflammatoires, retrouvés en quantité importante dans le tissu adipeux de sujets obèses. (**Figure 28**)

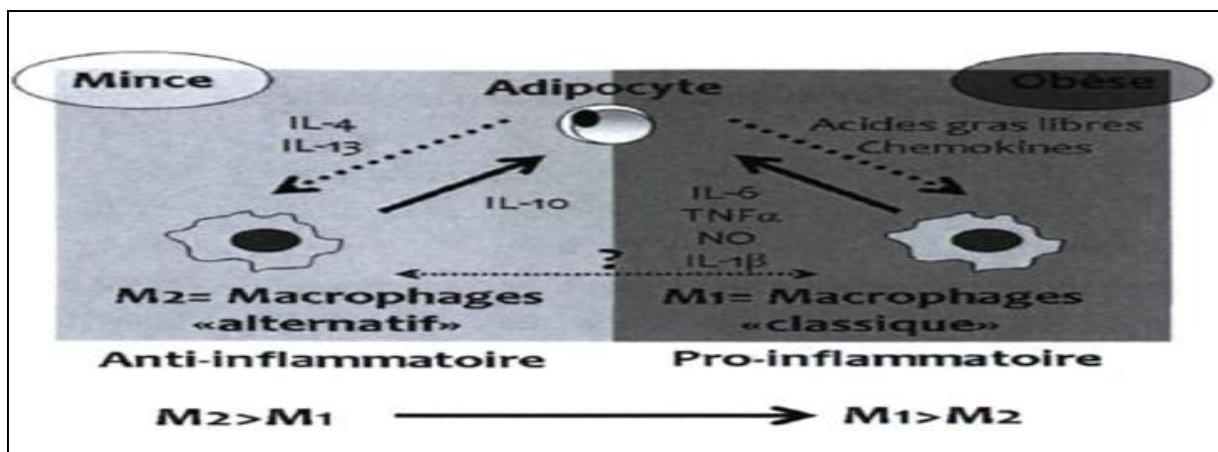


Figure28 : La régulation du phénotype des macrophages dans le tissu adipeux en fonction du microenvironnement tissulaire -adaptée (57).

Il a été montré que la modification du ratio M2/M1 était due à la migration et à l'activation de monocytes depuis la circulation sanguine vers les adipocytes nécrotiques et non à une conversion des macrophages M2 (présents dans le tissu sain en faible quantité) en macrophages M1.

Le recrutement et l'activation des monocytes circulants *via* plusieurs facteurs tels que le MCP-1, la leptine, l'hypoxie ou encore le stress des cellules endothéliales permettent l'entrée de ceux-ci au sein du tissu adipeux. Les monocytes se différencient ensuite en macrophages M1 qui une fois activés sécrètent à leur tour plusieurs molécules proinflammatoires susceptibles de participer au recrutement de nouveaux monocytes circulants. Ce recrutement de monocytes circulants apparaît comme primordial dans le développement de l'inflammation du tissu adipeux chez le sujet obèse. L'augmentation du TNF- α dans l'obésité serait due en partie à l'augmentation de l'infiltration des macrophages M1 (23). (**Figure 29**)

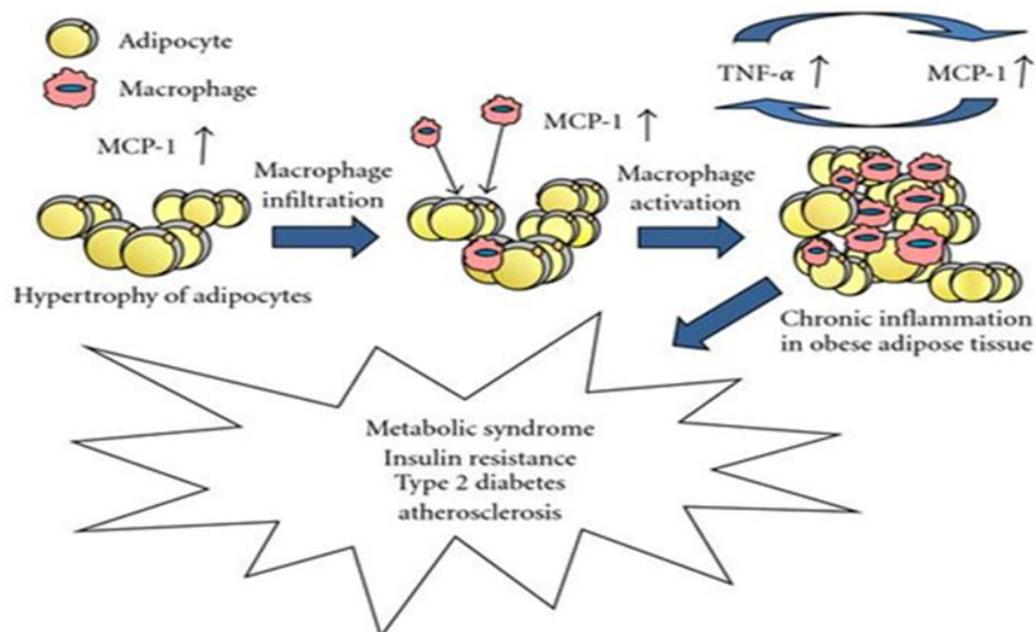


Figure 29 : Infiltration et activation macrophagique .

D'autre part, les interactions entre macrophages et adipocytes semblent établir une sorte de « boucle » qui aggrave le phénomène inflammatoire: les adipocytes hypertrophiés relâchent une quantité importante d'acides gras, capables *via* les récepteurs TLR4 (Toll-like receptor-4) d'activer les macrophages qui sécrètent alors de plus grandes quantités de cytokines proinflammatoires (58).

Enfin, l'augmentation des M1 est associée à un développement de l'IR. De nombreuses études ont montré le rôle important des gènes codant pour les facteurs inflammatoires exprimés par les macrophages et leur répercussion sur le développement de l'obésité, l'inflammation et l'IR, il a été montré que l'inactivation du gène codant le récepteur CCR2 dans les macrophages protège les souris du développement de l'inflammation et de l'IR (59).

III.3. Effet de l'activité physique sur l'inflammation systémique de bas grade :

Une pratique régulière d'activités physiques permettrait de diminuer les marqueurs inflammatoires et de prévenir l'inflammation chronique, laquelle a un effet négatif sur les propriétés fonctionnelles et métaboliques du muscle squelettique (60). En effet, les études menées chez les personnes âgées rapportent une relation inverse et « dose dépendante » entre le niveau d'activité physique et les marqueurs inflammatoires. Par exemple, la diminution de la CRP peut être observée avec un faible niveau d'activité physique (activité de loisir) (61), tandis que l'intensité des activités physiques doit être plus élevée (modéré à intense) pour produire une diminution de l'IL-6 et du TNF- α (62).

III.4. Effet de la réduction pondérale sur l'inflammation systémique de bas grade

La perte de poids induite par une restriction calorique plus ou moins sévère diminue les taux circulants de CRP, TNF α et d'IL6 chez l'obèse. Ces modifications ont été trouvées dans une cohorte d'une soixantaine de sujets massivement obèses. Après un an d'une perte de poids de 30% du poids initial en moyenne, l'équipe de recherche a observé une forte diminution du fibrinogène et de la CRP, ainsi que du SAA, de l'IL6, du TNF α et une élévation de l'adiponectine (22 ; 63). La cinétique de diminution est différente d'une molécule à l'autre, le sérum amyloïde A ou la CRP diminuent rapidement par rapport à l'IL6 (64). L'amaigrissement se caractérise donc par une diminution des marqueurs de l'inflammation circulants qui pourrait être en rapport avec l'amélioration des complications cardiovasculaires et de la résistance à l'insuline (65). (**Figure30**)

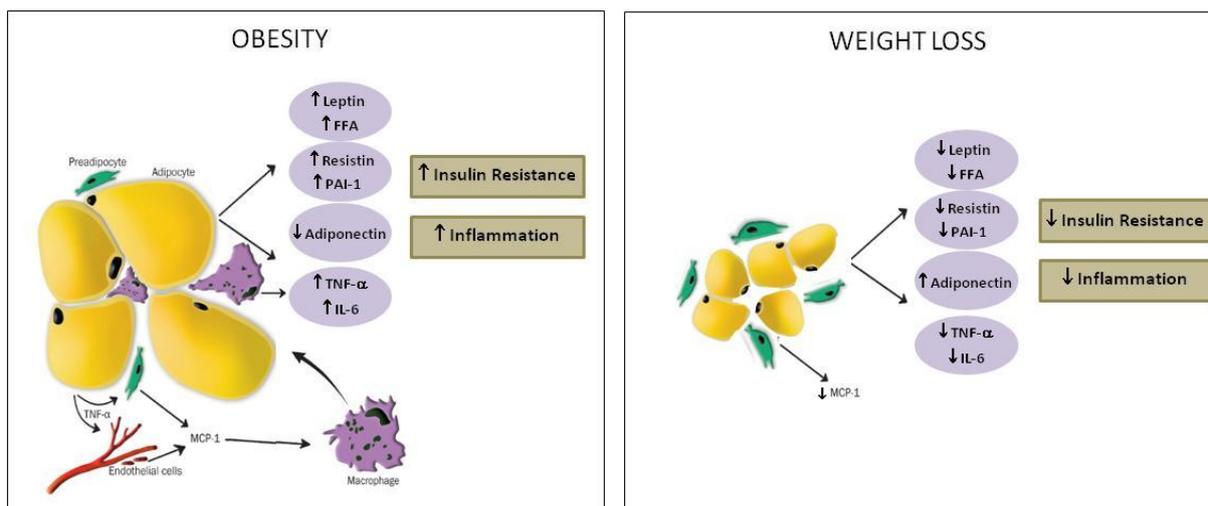


Figure 30: L'expression des marqueurs d'inflammation lors d'une obésité comparée à l'expression lors d'un amaigrissement.

Références

1. Zerbato M. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie: Thèse de doctorat d'université: Faculté de pharmacie. Nancy I: Université Henri Poincaré. France. 2010. 73p; 2009.
2. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *The FASEB journal*. 2007;21(2):325-32
- 3 Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *International journal of experimental pathology*. 2007;88(2):85-94.
4. Lowe DB, Storkus WJ. Chronic inflammation and immunologic-based constraints in malignant disease. 2011.
5. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition reviews*. 2007;65(suppl 3):S140-S6.
6. Russo-Marie F. *L'inflammation*: John Libbey Eurotext; 1998.
7. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002;296(5573):1634-5.
8. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends in cell biology*. 2001;11(9):372-7.
9. Ito H, Hirotani T, Yamamoto M, Ogawa H, Kishimoto T. Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology*. 2002;37(14):56-61.
10. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(2):S2.
11. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003;284(4):L566-L77..
12. Bletry.O, Kahn.J-E, Somogyi.A .*Immunopathologie Réaction inflammatoire*01/2006 (2ème édition).
13. Dartois H. Contribution à la mise en œuvre d'une méthode d'analyse des protéines sériques par électrophorèse en gel d'agarose à l'enva 2011.
- 14.Caquet R. 250 examens de laboratoire : prescription et interprétation. Paris: Elsevier masson.11^{ème} édition .2010.
15. Weill B, Batteux F. *Immunopathologie et réactions inflammatoires*: De Boeck Supérieur; 2003.
16. Gillet A. La protein C-reactive chez le chien. Etude bibliographique et essai d'un kit utilisant une technique ELISA. These pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire Lyon: Ecole Nationale Veterinaire de Lyon. 2002.

17. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology*. 1987;93(3):480-9.
18. Laan R, Jansen T, Van Riel P. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(1):6-12.
19. Rehman Q, Lane NE. Effect of glucocorticoids on bone density. *Pediatric Blood & Cancer*. 2003;41(3):212-6.
20. Bresnihan B, editor *The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2001: Elsevier.
21. Canello R, Clement K. Review article: Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(10):1141-7.
22. Poitou C, Lacorte J-M, Coupaye M, Bertrais S, Bedel J-F, Lafon N, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms in leptin, IL6 and adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery. *Obesity surgery*. 2005;15(1):11-23.
23. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
24. Fujisaka S, Usui I, Ikutani M, Aminuddin A, Takikawa A, Tsuneyama K, et al. Adipose tissue hypoxia induces inflammatory M1 polarity of macrophages in an HIF-1 α -dependent and HIF-1 α -independent manner in obese mice. *Diabetologia*. 2013;56(6):1403-12.
25. O'Rourke R, White A, Metcalf M, Olivas A, Mitra P, Larison W, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia*. 2011;54(6):1480-90.
26. Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. *Scientific reports*. 2012;2:799.
27. Hummasti S, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circulation research*. 2010;107(5):579-91.
28. Watt MJ, Hevener A, Lancaster GI, Febbraio MA. Ciliary neurotrophic factor prevents acute lipid-induced insulin resistance by attenuating ceramide accumulation and phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase in peripheral tissues. *Endocrinology*. 2006;147(5):2077-85.
29. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature medicine*. 2013;19(10):1338-44.
30. Wellen KE, Fucho R, Gregor MF, Furuhashi M, Morgan C, Lindstad T, et al. Coordinated regulation of nutrient and inflammatory responses by STAMP2 is essential for metabolic homeostasis. *Cell*. 2007;129(3):537-48.

31. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *Journal of lipid research*. 2007;48(9):1905-14.
32. Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*. 2005;87(1):99-109.
33. Bogdanovic E, Kraus N, Patsouris D, Diao L, Wang V, Abdullahi A, et al. Endoplasmic reticulum stress in adipose tissue augments lipolysis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2015;19(1):82-91.
34. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;16(1):378-400.
35. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson P-A, Gabrielsson BG, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *The FASEB Journal*. 2006;20(9):1540-2.
36. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(03):347-55.
37. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11.
38. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86.
39. Chen B, Lam KS, Wang Y, Wu D, Lam MC, Shen J, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;341(2):549-56.
40. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(6):2094-101.
41. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*. 2006;444(7122):1027-131.
42. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
43. McGillicuddy FC, Harford KA, Reynolds CM, Oliver E, Claessens M, Mills KH, et al. Lack of Interleukin-1 Receptor I (IL-1RI) Protects Mice From High-Fat Diet-Induced Adipose Tissue Inflammation Coincident With Improved Glucose Homeostasis. *Diabetes*. 2011;60(6):1688-98.
44. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *development*. 2008;1:2.

45. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):1023-33.
46. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;341(2):507-14.
47. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, et al. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell metabolism*. 2011;13(4):401-12.
48. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine & growth factor reviews*. 2003;14(5):447-55.
49. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(46):45777-84.
50. McGillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, Kim RJ, Shah R, Roche HM, et al. Interferon γ attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(46):31936-44.
51. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241-51.
52. Tanti J-F, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Current opinion in pharmacology*. 2009;9(6):753-62.
53. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS letters*. 2008;582(1):97-105.
54. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *Journal of lipid research*. 2009;50(Supplement):S395-S9.
55. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research*. 2005;46(11):2347-55.
56. Maury E, Brichard S. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;314(1):1-16.
57. Itoh M, Suganami T, Hachiya R, Ogawa Y. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *International journal of inflammation*. 2011;2011.
58. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(1):84-91.

- 59.** Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(1):115-24.
- 60.** Tiainen K, Hurme M, Hervonen A, Luukkaala T, Jylhä M. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010:glq056.
- 61.** Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5):1339-46.
- 62.** Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta*. 2010;411(11):785-93.
- 63.** Poitou C, Viguerie N, Canello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia*. 2005;48(3):519-28
- 64.** Poitou C, Coussieu C, Rouault C, Coupaye M, Canello R, Bedel JF, et al. Serum Amyloid A: A Marker of Adiposity-induced Low-grade Inflammation but Not of Metabolic Status. *Obesity*. 2006;14(2):309-18.
- 65.** Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.



CHAPITRE 2
PARTIE PRATIQUE

- **Problématique :**

L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans les pays développés ou en voie de développement est incontestable et préoccupante : selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cette pathologie a atteint le seuil épidémique et on estime aujourd'hui à près de 500 millions le nombre de personnes en surpoids ou obèses à travers le monde. En effet, en l'absence d'infection ou de processus auto-immun, un état inflammatoire chronique de bas grade se développe chez les individus obèses et joue un rôle important dans les comorbidités associées à l'obésité, telles que les maladies hépatiques non alcooliques, l'insulino-résistance, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Afin de comprendre ce rôle, il est important d'étudier si l'obésité ainsi que le surpoids sont réellement associés à une inflammation chronique de bas grade révélée par la surexpression des marqueurs inflammatoires.

- **Objectif :**

L'objectif de cette étude (cas-témoin) est d'examiner l'association entre l'inflammation et l'obésité en évaluant les niveaux d'expression des marqueurs de l'inflammation entre les normo-poids et les personnes obèses ou en surpoids.

I. Matériels et méthodes :

- **Type d'étude :**

Il s'agit de la réalisation d'une étude cas-témoin au niveau du laboratoire de Biochimie CHU Tlemcen, qui s'est déroulé sur une période de 6 mois de Septembre 2016 à mars 2017.

- **Population :**

La population visée par cette étude est composée de 60 sujets (10 hommes et 50 femmes) âgés de 19 à 65 ans, en bonne santé et ayant des indices de masse corporelle qui varient entre 18.59 et 35.69. Ces sujets ont été recrutés au niveau du centre de santé de « Sidi Chaker » Tlemcen. Lors de leur consultation, les sujets correspondant aux critères d'inclusion de l'étude ont été sollicités pour y participer. Après avoir expliqué la nature et les avantages de leur participation à l'étude, les sujets ont tous fourni un consentement libre et éclairé. Ils ont par le fait même accepté de se présenter au niveau du laboratoire de biochimie pour le prélèvement sanguin nécessaire à l'étude.

Les participants ont été stratifiés en deux groupes (obèses /témoins) selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé en utilisant l'indice de masse corporelle comme suite :

_ Un groupe d'obèses contenant 30 sujets obèses ou en surpoids dont l'IMC était supérieure ou égale à 25.

_ Un groupe de témoins contenant 30 sujets de poids normal dont l'IMC était entre 18.5 et 24.99, ces sujets ont été appariés en âges et en sexes avec ceux du groupe précédant.

➤ **Recueil des données :**

Pour chaque patient un questionnaire détaillé a été rempli, comprenant son identification, ses caractéristiques sociodémographiques, son évolution pondérale, l'état de sa santé, ses antécédents médicaux et familiaux, ses habitudes toxiques (alcools, tabac) ainsi que la fréquence de son activité physique.

➤ **Critères d'inclusions :**

Avant l'inscription à l'étude tous les participants devaient répondre aux critères d'inclusions suivants :

- L'Age >18 ans
- Avec l'indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg / m² pour le groupe obèse
- Avec l'indice de masse corporelle (IMC) entre 18.5 et 24.99 pour le groupe témoin
- Ne présentant aucun problème de santé

➤ **Critères de non inclusion :**

- Les sujets âgés de moins de 18 ans
- Les sujets souffrant de maladie cardiovasculaire, métabolique, dégénérative ou respiratoire
- Les sujets présentant des problèmes de santé chroniques actuels ou historiques;
- Les fumeurs;
- Tout patient ayant perdu du poids récemment ou suivant un régime alimentaire;
- Les sujets qui prennent des suppléments à base de plantes ou d'antioxydants;
- Les sujets ayant pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens de tous genres au cours des dernières semaines.

➤ **Critères d'exclusion :**

Ils ont été exclus de l'étude les sujets dont les critères d'inclusion n'ont pas été respectés lors du recrutement ou du dosage biochimique :

- les sujets présentant une hypertension artérielle
- les sujets diabétiques
- les sujets présentant une hypothyroïdie franche
- les sujets ayant un bilan hépatique perturbé et un profil protéique en faveur d'une insuffisance hépatique
- les sujets présentant un problème rénal
- les sujets dont la vitesse de sédimentation était plus de 50mm.

I.1. Examen clinique et mesures anthropométriques :

Pour chaque patient, un examen clinique a été réalisé comprenant :

- ✓ un interrogatoire détaillé
- ✓ une prise de tension
- ✓ une mesure du périmètre abdominale (selon les instructions de l'OMS)
- ✓ une mesure du tour de hanche
- ✓ une mesure de la taille
- ✓ une mesure de poids

Ces données anthropométriques permettaient le calcul de l'IMC (en divisant le poids sur le carré de la taille) et ensuite le classement des sujets :

- ✓ Sujets normo poids : IMC entre 18.5 et 24.99
- ✓ Sujets en surpoids : IMC entre 25 et 29.99
- ✓ Sujets obèses :
 - Obésité modérée : IMC entre 30 et 34.99
 - Obésité sévère : IMC entre 35 et 39.99
 - Obésité morbide : IMC \geq 40

I.2. Prélèvements sanguins :

Un prélèvement sanguin a été effectué pour chaque sujet le matin de 08 :30 et 10 :30 après un jeûne de 10 à 12h heures au niveau de la veine du pli du coude, la quantité de sang recueillie a été divisé en 4 tubes (Hépariné, Citraté, EDTA et Sec)

- Tube Héparine : réservé pour le bilan biochimique de base
- Tube Citraté : réservé pour la mesure de vitesse de sédimentation
- Tube EDTA : pour la détermination de quantité de l'hémoglobine glyquée
- Tube Sec : après centrifugation, le sérum a été séparé et conçu en deux fractions l'une conservée à 4°C pour la réalisation de l'électrophorèse de protéines sériques alors que l'autre a été congelé à -80°C pour le dosage des cytokines (TNF alpha , IL6) et du récepteur soluble de IL2 .

I.3. Procédure d'analyse :

I.3.1. Contrôle du métabolisme :

Les prélèvements sur tube EDTA et Hepariné ont été traités le jour même au niveau du service de biochimie pour la détermination respective de HbA1c ainsi que les paramètres du bilan biochimique de base : Glucose, triglycérides, cholestérol total, ALT, AST, protidémie, créatinine, urée. Tous ces essais ont été effectués sur un analyseur de chimie automatisé (SIEMENS) Dimension série.

L'HbA1c a été mesuré en utilisant le programme D-10 TM HbA1c basé sur la technique d'HPLC à échange d'ions, réf: 220-0101

➤ Réactifs utilisés:

- Réactif Glucose Flex: (Siemens # DF40)
- Réactif Triglycérides Flex: (Siemens # DF69A)
- Réactif cholestérol total Flex: (Siemens # DF27)
- Réactif ALT Flex: (Siemens # DF143)
- Réactif AST Flex: (Siemens # DF41A)
- Réactif protéine total Flex : (Siemens # DF73)
- Réactif Créatinine Flex: (Siemens # DF33B)
- Réactif Urée Flex: (Siemens # DF21)

Ce bilan vise à investiguer la fonction hépatique, rénale et également à détecter tout désordre physiologique tel que le diabète et les dyslipidémies. Dans le cadre de cette étude, un paramètre supplémentaire a été considéré (fer sérique), il constitue une aide pour l'investigation biologique.

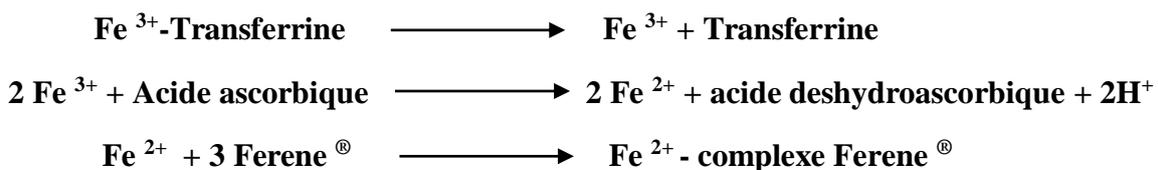
- **Dosage du fer sérique :**

Ce dosage a été effectué sur un analyseur de chimie automatisé (SIEMENS) en utilisant le réactif IRON Flex, référence : DF85

La méthode IRON est un test diagnostique in vitro conçu pour la mesure quantitative du fer dans le plasma humain, cette méthode est basée sur le principe suivant.

➤ **Principe :**

Dans les conditions acides, le fer (Fe^{3+}) lié à la protéine transferrine est libéré. En présence de l'agent réducteur acide ascorbique, (Fe^{3+}) est réduit en (Fe^{2+}). (Fe^{2+}) forme un complexe bleu avec le sel de l'acide 5,5' (3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine-5,6-diyl)-bis-2-furosulfonine di sodium (Ferene[®]). L'absorbance du complexe, mesuré grâce à une technique bi chromatique (600 ; 700nm) en point final, est directement proportionnelle à la concentration de fer dans le sérum.



(Absorption à 600 nm)

I.3.2. Paramètres de l'inflammation:

Les paramètres déterminés pour évaluer l'inflammation sont : la vitesse de sédimentation, l'électrophorèse de protéines sériques, les cytokines pro inflammatoires (TNF alpha et IL6) ainsi que le récepteur soluble de l'IL2.

- **Vitesse de sédimentation :**

La détermination de la vitesse de sédimentation de chaque patient a été réalisé le jour même du prélèvement au sein du service d'hémodiagnostic. La technique de mesure utilisée est la méthode dite de Westergreen(1).

➤ **Protocole :**

Le sang, prélevé sur tube citraté, est aspiré, sans bulle d'air, dans un tube rectiligne et gradué, de 2,55 mm de diamètre et de 300 mm de longueur. Le tube est placé à température ambiante sur un portoir vertical permettant l'obturation de son extrémité inférieure. La lecture de la hauteur du plasma surnageant sans globules rouges est effectuée à 1 heure. La sédimentation est la distance parcourue par les hématies laissant le plasma surnageant. Les résultats sont exprimés en mm (2).

- **Electrophorèse des protéines sériques :**

- **Principe :**

L'électrophorèse est une méthode classique de séparation de protéines sériques, ces protéines sont soumises à un champ électrique dans une phase liquide. Leur séparation repose sur leurs différences de charge, de taille et de structure. La direction et la vitesse de migration des particules sont régies par la charge (négative ou positive), la taille et la structure de la protéine, l'intensité du champ électrique et la nature du support.

A pH basique, la majorité des protéines sont chargées négativement (groupement COO⁻). Elles migrent de la cathode vers l'anode et vont se séparer en fractions selon leur taille (plus ou moins importante) et leur structure respective (globulaire ou non). Après la migration, les protéines sont colorées (rouge ponceau, bleu de coomassie ou noir amido en général). Une analyse densitométrique de la coloration permet d'exprimer le résultat sous forme d'une courbe. Ce tracé est dénommé électrophorégramme ou protéinogramme. Chaque fraction est repérée sur la courbe par la présence d'un pic. L'intégration des aires sous la courbe pour chaque pic définit les quantités relatives des protéines ou groupe de protéines. Ces quantités sont exprimées en pourcentage du total. En couplant une mesure des protéines totales à ces quantités relatives, on obtient la concentration de chaque protéine ou groupe de protéines. L'aspect de l'électrophorégramme peut déjà apporter de nombreuses informations et être évocateur de certaines affections (3).

- **Protocol :**

Une technique d'électrophorèse sur acétate de cellulose en tampon véronal sodique, à pH 8,7 a été effectuée sur un échantillon de 60 sérums suivant le mode d'emploi utilisé au niveau du service de biochimie où ont été réalisées les électrophorèses de notre étude.

Afin d'éviter tous les artefacts qui peuvent fausser l'interprétation du protéinogramme, tous les sérums hémolysés ont été écartés l'étude.

- **Dépôt :**

Avant de procéder au dépôt proprement dit, les plaques d'acétate de cellulose sont préalablement immergées dans une solution tampon durant 20 minutes. Les plaques sont ensuite pressées légèrement entre deux papier buvard afin d'éliminer l'excès de liquide. 10 µl de sérum non hémolysés sont alors déposés sur la ligne de départ de cette plaque d'acétate à l'aide d'un applicateur.

- **Migration électrophorétique :**

La plaque d'acétate de cellulose comportant les échantillons sériques est alors déposée dans une cuve d'électrophorèse qui possède deux compartiments contenant la solution tampon à pH 8.6 et une électrode. L'acétate de cellulose doit être vers le bas ; le couvercle de la cuve est ensuite refermé et la cuve est mise sous tension de 180 volts pendant 27 minutes.

✚ Coloration et décoloration :

Immédiatement après migration et sans séchage préalable, la plaque est révélée dans un bain colorant de rouge ponceau à 0.5% où elle est complètement immergée durant 6 minutes. La plaque est ensuite décolorée dans trois bains successifs d'acide acétique à 5 %, de 2 minutes chacun. A ce stade, la plaque présente des bandes de migration de couleur rose sur un fond blanc correspondant aux différentes fractions protéiques.

✚ Eclaircissement :

La plaque est transférée dans un bain de méthanol pur où on la laisse durant 4 minutes. La plaque est ensuite égouttée 10 à 15 secondes, puis transférée dans une solution éclaircissante, composée d'acide acétique glacial à 29%, de méthanol absolu à 67% et de réactif d'éclaircissement à 4%, où elle y reste immergée pendant 10 minutes. Elle est ensuite égouttée, puis, pour que l'éclaircissement soit complet, la plaque est séchée dans une étuve chauffée à 37-40 durant une dizaine de minutes.

✚ Lecture :

A la fin de toutes ces étapes, le résultat est visible sur la plaque d'acétate de cellulose. Celle-ci peut alors être lue par densitométrie à une longueur d'onde de 525 nm. En utilisant le logiciel Gel Analyser, les bandes colorées sont traduites sous formes de courbe (profil électrophorétique) qui pourrait être ensuite analysée et interprétée. Chaque bande correspond à un pic dont la hauteur est proportionnelle à l'intensité de la coloration. Les résultats sont exprimés en pourcentages, les concentrations sont calculées à partir de la protidémie totale(4).

• Dosage des cytokines pro inflammatoires :

a)- TNF alpha:

Le dosage quantitatif du TNF α dans le sérum a été réalisé par une technique immuno-enzymatique TNF α –ELISA (référence : EIA-4661)

➤ Principe :

Le DRG TNF α -ELISA est un immun essai de sensibilité amplifiée par une enzyme en phase solide réalisé sur une plaque de micro-titration. Le test utilise des anticorps monoclonaux (MAbs) dirigés contre des épitopes distincts de TNF- α . Les standards et les échantillons réagissent avec l'anticorps monoclonal de capture (MAb1) revêtu sur l'extrémité du puits de micro-titrage et avec un anticorps monoclonal (MAb2) marqué avec de la peroxydase de raifort (HRP). Après une période d'incubation permettant la formation d'un MAb1-TNF- α -MAb2-HRP enrobés: La plaque de micro-titrage est lavée pour éliminer l'anticorps non lié marqué aux enzymes. L'anticorps lié à l'enzyme est mesuré par une réaction chromo-génique. Une solution chromogène (TMB) est ajoutée et incubée. La réaction est interrompue par addition d'une solution d'arrêt et la microplaque est ensuite lue à la longueur d'onde appropriée. La quantité de substrat est déterminée colorimétriquement en mesurant l'absorbance, qui est proportionnelle à la concentration de TNF- α .

Une courbe d'étalonnage est tracée et la concentration de TNF- α dans les échantillons est déterminée par interpolation à partir de la courbe d'étalonnage. L'utilisation du lecteur ELISA et une méthode sophistiquée de réduction des données (réduction polychromatique des données) se traduisent par une grande sensibilité dans la gamme basse et dans une plage d'étalonnage étendue.

➤ **Préparation des réactifs :**

- **Calibrant** : reconstitution du calibrant 0 avec 8 ml d'eau distillée et les autres calibrant (1-5) avec 2 ml d'eau distillée.
- **Contrôles** : reconstitution avec 2 ml d'eau distillée
- **Solution conjuguée**: selon le nombre de puits utilisés, une dilution de la solution concentrée conjuguée avec le tampon conjugué doit être réalisé ex temporement de préférence suivant ce tableau. (**Tableau 7**)

Tableau 7 : Dilution des solutions conjuguées

Nombre de puits	Conjuguée concentrée (μ l)	Tampon conjugué (μ l)	Volume de travail (μ l)
16	100	1000	1100
24	150	1500	1650
32	200	2000	2200
46	300	3000	3300

- **Solution de lavage** : un volume adéquat de la solution de lavage est préparé en ajoutant 199ml d'eau distillée à 1ml de la solution de lavage, cette préparation doit être bien mélangée.
- **Solution de revelation**:0.2 ml de la solution chromogène concertée est transférée dans une ampoule du tampon substrat, une préparation ex temporelle est recommandée.

➤ **Protocole :**

- Les sérums de 60 sujets ont été soumis à ce dosage quantitatif , Les étapes du protocole sont résumées dans le (**Tableau 8**) .
- Une courbe de calibration a été préparée à partir des résultats des calibrant TNF α , les concentrations des échantillons en TNF α ont été déterminées par extrapolation.

Tableau 8 : Résumé du protocole TNF alpha- ELISA

	Calibrant (µl)	Echantillons (µl)/Contrôles (µl)
Tampon d'incubation	50	50
Calibrant (0-5)	200	-
Echantillons, contrôles	-	200
Incubation pendant 2 heures à température ambiante avec agitation continue Aspiration du contenu de chaque puits 3 lavages avec 400µl de la solution de lavage		
Calibrant 0	100	100
Le conjuguée anti TNFa HRP	50	50
Incubation pendant 2 heures à température ambiante avec agitation continue Aspiration du contenu de chaque puits 3 lavages avec 400µl de la solution de lavage		
Solution de révélation	200	200
Incubation 30min à température ambiante avec agitation continue mais à l'abri de la lumière		
Solution stop	50	50
Lecture des absorbances de chaque puits à l'aide d'un spectrophotomètre à 450 nm		

b)- Interleukine 6 :**➤ Principe :**

L'IMMULITE 2000 IL6 est un test immuno-métrique séquentiel chimiluminescent par amplification enzymatique, en phase solide, réservé à un usage diagnostique in vitro. Ce test constitue une aide pour l'étude des maladies inflammatoires.

L'IMMULITE 2000 IL6 (référence : PIL2K6P-16 ,2015-04-30) a été utilisé pour le dosage quantitatif de l'IL6 dans le sérum, par manque de réactif ce dosage a été effectué sur les sérums de 46 sujets seulement.

• Dosage du récepteur soluble de l'interleukine 2 :

Le dosage du récepteur soluble de il2 dans le sérum a été réalisé à l'aide de l'IMMULITE 2000 IL2R (référence : PIL2KIP-12,2015-04-22), ce test a été effectué sur 36 échantillons de sérums

➤ Principe :

IMMULITE 2000 IL2R est un dosage immuno-métrique chimiluminescent en phase solide, il se déroule en deux étapes.

La phase solide (une bille revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-il2R) est mélangée au réactif (phosphatase alcalin conjuguée à un anticorps poly clonal de lapin anti IL2R) et à l'échantillon. La phase solide, le réactif et l'échantillon sont incubés ensemble. L'IL2R soluble dans l'échantillon se lie à l'anticorps du réactif formant ainsi un complexe sandwich sur la bille. Le conjugué enzymatique non lié est alors éliminé par un lavage avec centrifugation axiale. Enfin le substrat chimiluminescent est ajouté à la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

I.4. Analyses statistiques :

L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 22 pour Windows. Un test T pour échantillons indépendants a été utilisé pour comparer les variables entre les deux groupes de l'étude. Les valeurs de p ont été utilisées pour illustrer le degré de signification statistique.

I.5. Limites de l'étude :

Cette étude concernant l'évaluation de l'état inflammatoire associée à l'obésité aurait été plus concluante avec un dosage de la CRP ultrasensible. Nous pensons que des résultats plus décisifs nécessitent un échantillon d'une taille plus importante, ce qui n'a pas été possible vu la durée de temps limitée. Le dosage de l'IL 6 et du sIL2R n'a pas été réalisé pour certains patients vu l'insuffisance de réactifs.

II. Résultats

La population de l'étude comprenait 60 sujets hommes et femmes, ces sujets ont été stratifiés en deux groupes (obèses et témoins) ; les variables anthropométriques, biochimiques et les paramètres de l'inflammation mesurés ont été comparés entre ces deux groupes en utilisant un test T de student basé sur la comparaison des moyennes ($P < 0,05$ a été jugée significative pour toutes les analyses).

II.1. Caractéristiques démographiques et anthropométriques des groupes d'étude :

II.1.1. Distribution en fonction de l'âge :

L'âge moyen des sujets était de $31,70 \pm 13,203$ ans, il variait entre 19 et 65 ans (**Figure 31**). Cet intervalle était divisé en 3 tranches de fréquences variables. Un maximum de fréquence fut observé dans la tranche d'âge comprise entre 19 et 34 ans, la fréquence la plus basse était constatée dans la tranche d'âge allant de 35 à 50 ans, alors que la fréquence entre 51 et 66 ne représentait que 10 sujets. (**Tableau 9**)

Tableau 9 : Répartition selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Fréquence	Pourcentage
19-34	46	76.7 %
35-50	4	6.7 %
51-66	10	16.7 %
Total	60	100 %

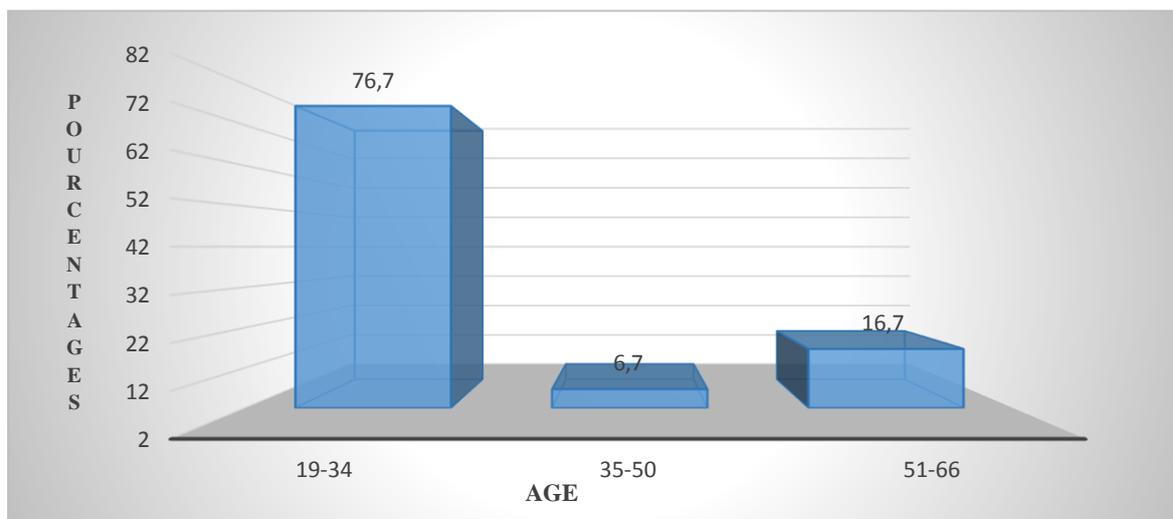


Figure 31 : Distribution en fonction des tranches d'âge

La différence constatée entre les moyennes d'âge des deux groupes de la présente étude était statistiquement non significative comme le montre le tableau suivant (**tableau 10**)

Tableau 10 : Comparaison de l'âge des groupes d'étude

	Obèses /témoins	N	Moyenne	Ecart type	T	P	P<0.05=*
Age	Obèses	30	31.97	13.179	0.155	0.877	
	Témoins	30	31.43	13.446			

II.1.2. Distribution en fonction du sexe :

Notre étude a compris 50 femmes et 10 hommes soit, respectivement ,83.3%et16.7%. (**Figure32**) .Ce qui montre prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.2. (**Tableau 11**)

Tableau 11 : Répartition selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Hommes	10	16.7
Femmes	50	83.3
Total	60	100,0

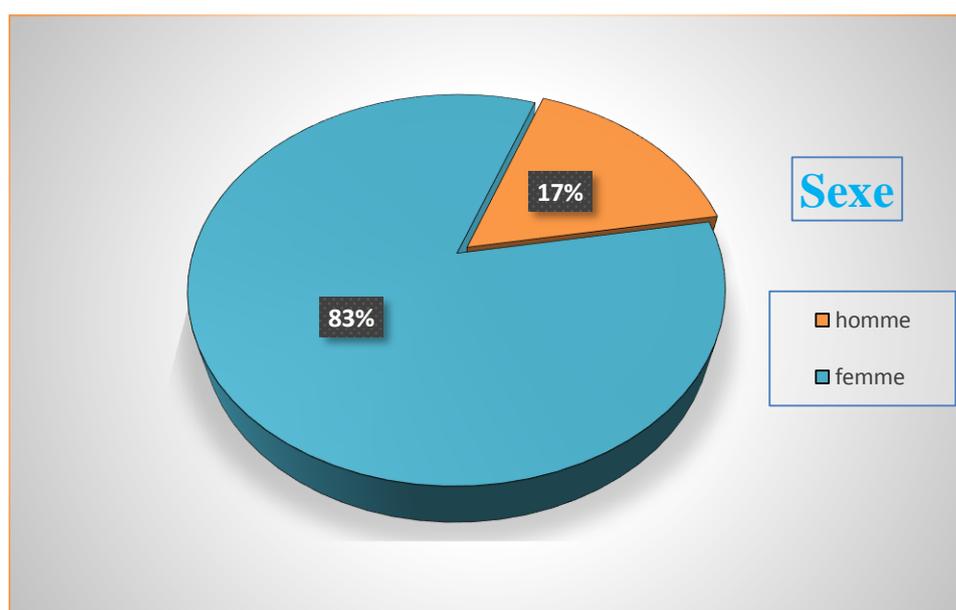


Figure 32 : Distribution en fonction du sexe.

II.1.3. Analyse des mesures anthropométriques :

Les caractéristiques anthropométriques des groupes évalués sont énumérées dans le **tableau 12**. Les moyennes de l'IMC, poids, tour de taille et tour de hanche étaient statistiquement différentes ($P < 0,05$) entre les deux groupes de l'étude, elles étaient significativement plus élevées chez le groupe d'obèses.

Tableau 12 : Caractéristiques anthropométriques des groupes d'étude.

	Obèses /témoins	N	Moyenne	Ecart type	T	P	P<0.05=*
Poids (Kg)	Obèses	30	82.43	9.497	9.756	0.000	*
	Témoins	30	60.93	7.451			
Taille (m)	Obèses	30	1.6527	0.08021	-0.15	0.988	
	Témoins	30	1.6530	0.07307			
IMC (Kg/m ²)	Obèses	30	30.1853	2.83465	12.181	0.000	*
	Témoins	30	22.2771	2.14682			
Tour taille (cm)	Obèses	30	97.13	8.839	7.581	0.000	*
	Témoins	30	82.33	6.019			
Tour hanches (cm)	Obèses	30	111.6	8.748	6.740	0.000	*
	Témoins	30	97.17	7.813			
Rapport	Obèses	30	0.8724	0.07279	1.250	0.216	
	Témoins	30	0.8502	0.06447			

II.1.4. Distribution en fonction de l'indice de masse corporelle :

Selon la classification de l'OMS, les sujets formant le groupe d'obèses ont été classés en fonction de leurs IMC ; la majorité de ces sujets avait un surpoids avec un pourcentage de 56.6 %. 40% étaient modérément obèses et seulement 3.33% ont été classés en obésité sévère.

Tableau 13 : Répartition selon l'IMC

Classes	IMC (Kg/m ²)	Fréquence	Pourcentage
Surpoids	25-29.9	17	56.6%
Obésité modérée	30-34.9	12	40.0%
Obésité sévère	35-39.9	1	3.33%
Obésité morbide	≤ 40	0	0%
Total		30	100%

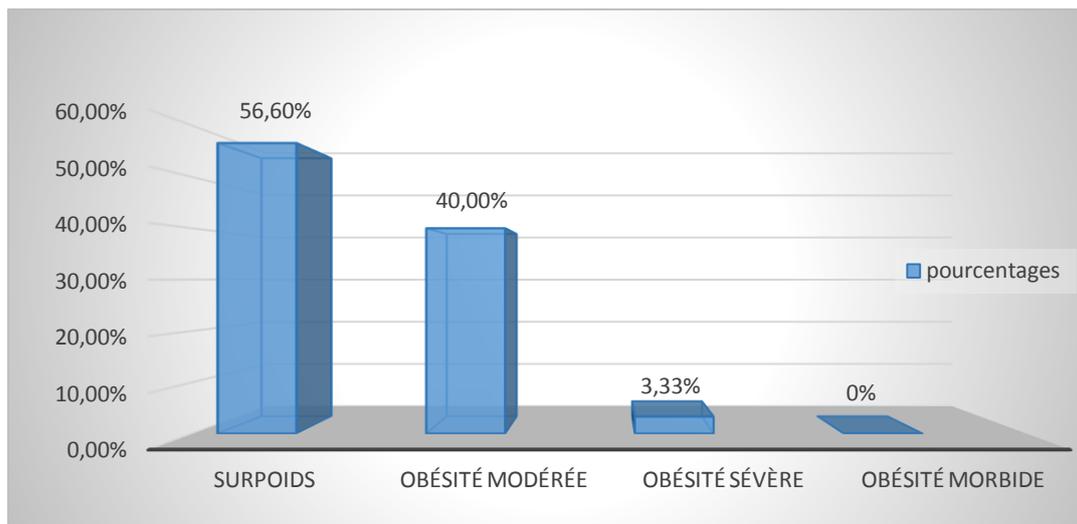


Figure 33 : Distribution des sujets du groupe d'obèses en fonction de leurs IMC

II.2. Comparaison des paramètres biochimiques (triglycérides, cholestérol total, Glycémie et Fer sérique) entre les deux groupes de l'étude :

Les données de l'analyse métabolique sont représentées dans le **tableau 14**. Lorsque les paramètres biochimiques classiques ainsi que les concentrations du fer sérique ont été comparés, une dyslipidémie a été confirmée chez les sujets obèses, les taux de triglycérides étaient significativement ($P < 0,05$) plus élevés chez les sujets obèses que chez les sujets témoins. Cependant, il n'y avait aucune différence statistique entre les autres paramètres (cholestérol total, glycémie et fer sérique) ($P > 0,05$).

Tableau 14 : Paramètres biochimiques des groupes d'étude

	Obèse /témoin	N	Moyenne	Ecart type	T	P	$P < 0.05 = *$
Triglycérides (g/L)	Obèses	30	1.1517	0.97101	2.541	0.015	*
	Témoins	30	0.6650	0.39669			
Cholestérol Total (g/L)	Obèses	30	1.6190	0.35099	0.621	0.537	
	Témoins	30	1.5603	0.3800			
Glycémie (g/L)	Obèses	30	0.9327	0.14047	1.331	0.188	
	Témoins	30	0.8873	0.12281			
Fer sérique ($\mu\text{g/dL}$)	Obèses	30	81.67	27.548	0.356	0.723	
	Témoins	30	78.63	37.646			

II.3. Comparaison de la concentration plasmatique des marqueurs de l'inflammation entre les deux groupes de l'étude :

L'évaluation de l'inflammation était basée sur la détermination des vitesses de sédimentations, des concentrations de 3 fractions des profils électrophorétiques (albumine, alpha 2 glycoprotéines, gamma globulines), des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha et IL6) ainsi que sur le dosage du récepteur soluble de IL2 (sIL-2R). Ces marqueurs ont été mesurés chez les deux groupes de l'étude et les résultats sont indiqués dans les tableaux ci-dessous (**Tableau15 et 16**).

La comparaison des moyennes de ces paramètres (vitesses de sédimentations, albumine, alpha 2 glycoprotéines et gamma globulines) entre les deux groupes indique qu'il existe des différences n'ayant pas atteint le seuil de signification ($P < 0,05$)

Tableau 15 : Paramètres de l'inflammation des groupes d'étude

	Obèse /témoin	N	Moyenne	Ecart type	T	P	P<0.05=*
Vs (mm)	Obèses	30	12,93	7,882	1.153	0.254	
	Témoins	30	10,73	6,868			
Albumine (g/L)	Obèses	30	36.7440	4.82060	-0.979	0.332	
	Témoins	30	38.0693	5.63235			
Alpha 2 glycoprotéines (g/L)	Obèses	30	8.9893	1.56755	1.054	0.296	
	Témoins	30	8.5403	1.72730			
Gamma globulines (g/L)	Obèses	30	17.1927	3.03561	0.645	0.522	
	Témoins	30	16.6510	3.45983			

Les résultats des dosages des cytokines TNF α et IL6 ainsi que du sIL-2R sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Taux des cytokines et du sIL-2R selon les groupes d'étude

	Obèses /témoin	N	Moyenne	Ecart type	T	P	P<0.05=*
TNF alpha (pg/L)	Obèses	30	8.70040	6.30670	2,478	0.017	*
	Témoins	30	5.28293	4.15523			
IL6 (pg/L)	Obèses	23	5,0257	7,66			
	Témoins	23	< 2				
sIL-2R (U/mL)	Obèses	18	455,72	181,029	3,439	0.002	*
	Témoins	18	283,56	111,093			

La limite de détection du test utilisé pour le dosage du TNF alpha été fixée à 0.7 pg/ml. Les taux plasmatiques du TNF alpha et du récepteur soluble de l'IL2 étaient significativement plus élevés chez les obèses par rapport aux témoins ce qui confirme la présence d'un état inflammatoire chez les obèses. La concentration de l'IL6 a été mesuré sur 46 sérums seulement (23 de chaque groupe) vu que la limite de détection été fixée à 2 pg/ml, celle-ci n'a pu être détecté chez les témoins.

II.3.1. Comparaison des taux sériques de TNF alpha détectés chez les sujets obèses et témoins:

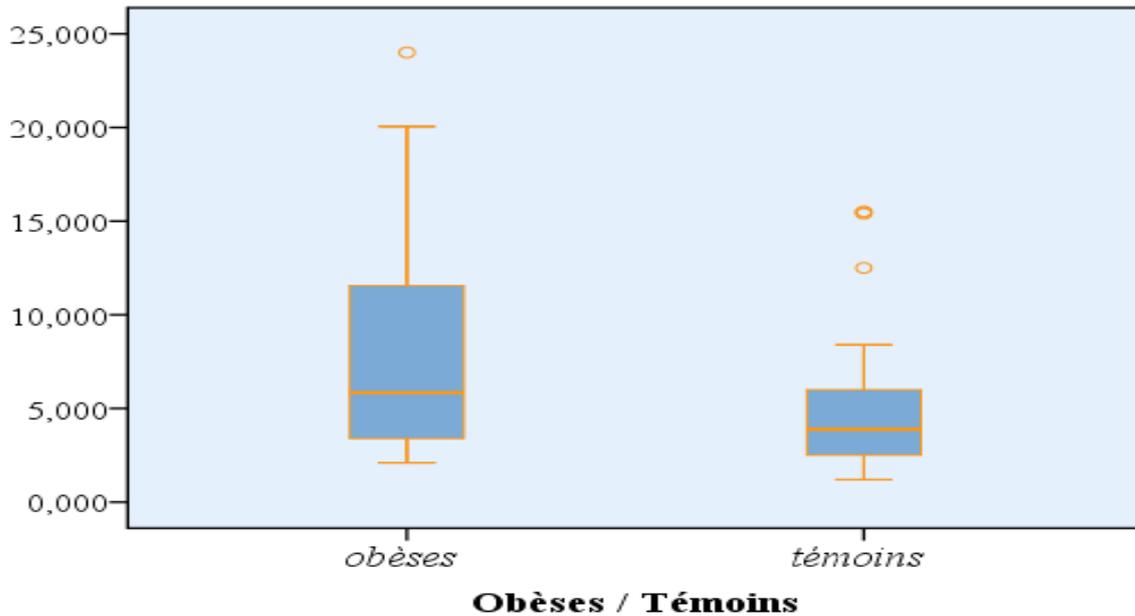


Figure 34 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens du TNF alpha entre les deux groupes

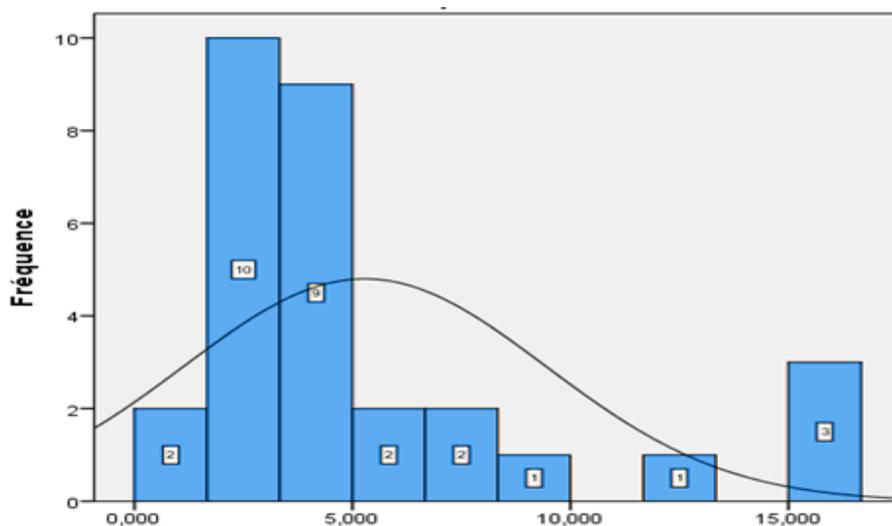


Figure35 : Histogramme de distribution de fréquence des taux de TNF alpha chez les témoins

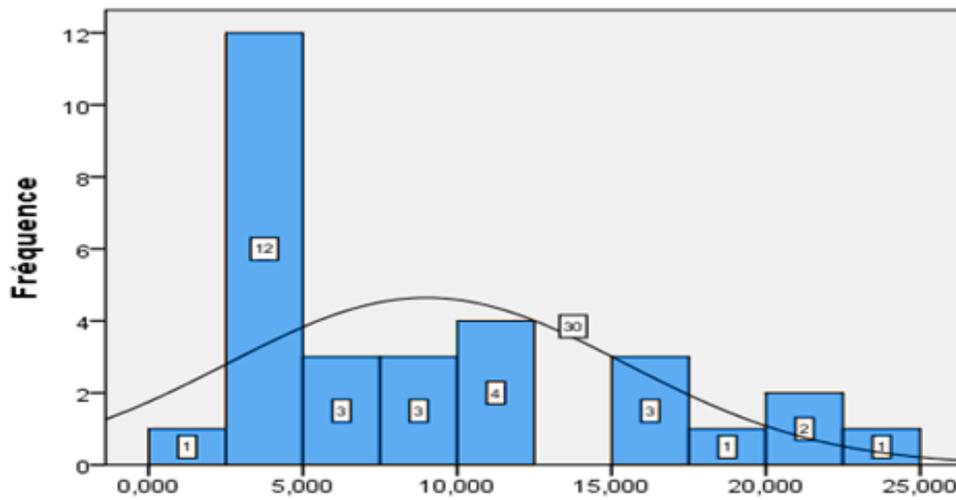


Figure 36 : Histogramme de distribution de fréquence des taux de TNF alpha chez les obèses

II.3.2 .Comparaison des taux sériques de l'sIL2R détectés chez les sujets obèses et témoins:

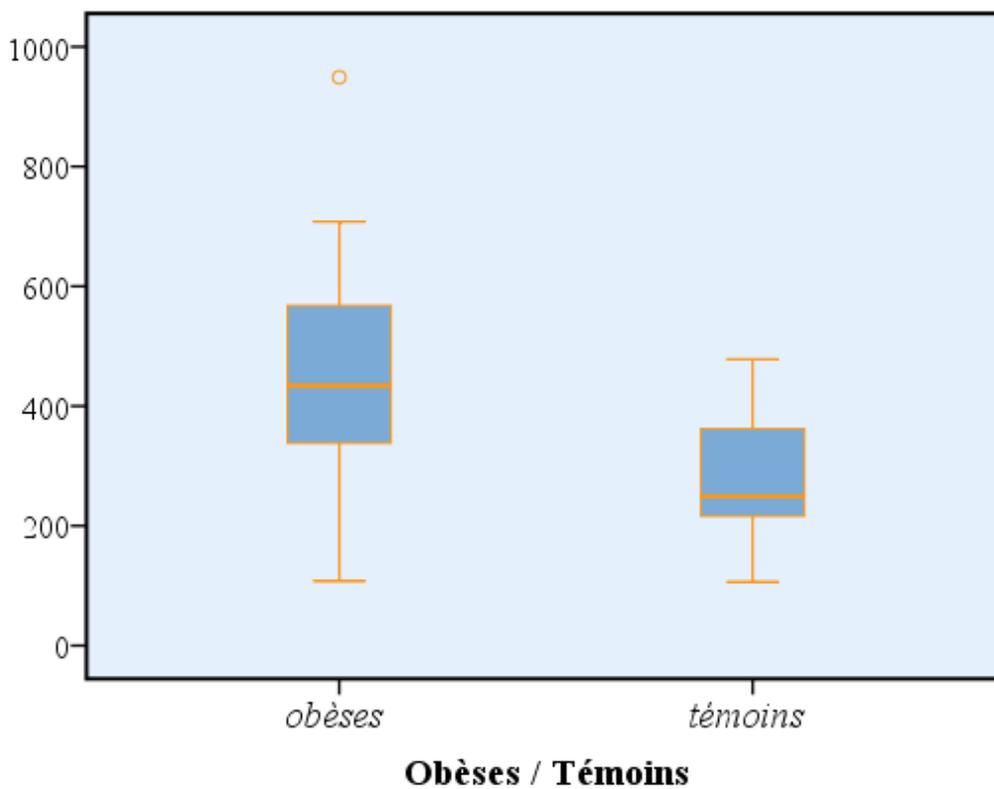


Figure 37 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de l'sIL2R chez les sujets obèses et témoins

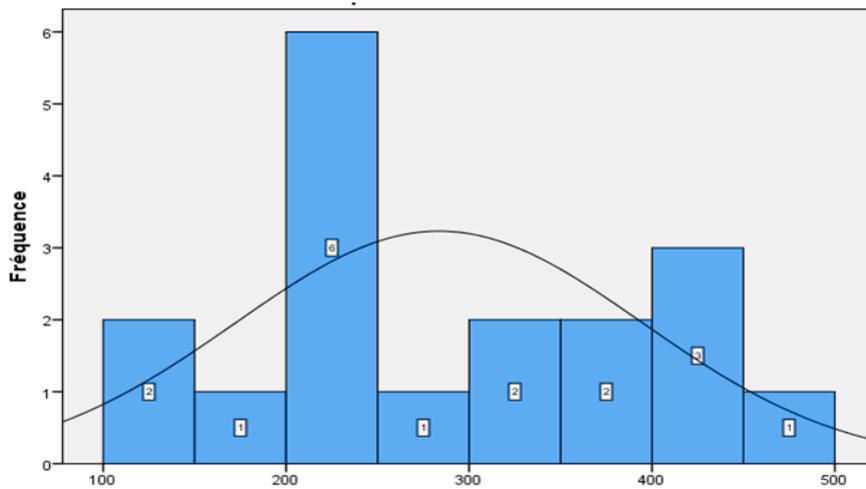


Figure 38 : Histogramme de distribution de fréquence des taux de sIL2R chez les témoins

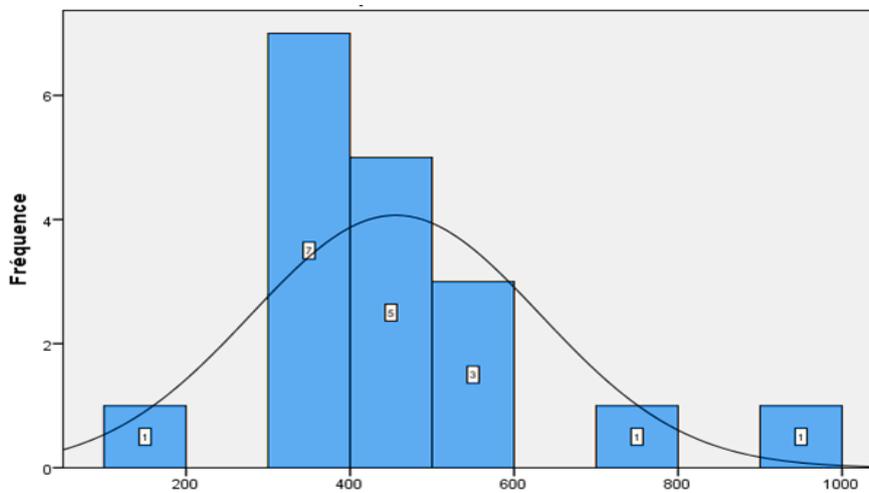


Figure 39 : Histogramme de distribution de fréquence des taux de sIL2R chez les obèses

II.3.3. Taux sériques de l'IL6 détectés chez les sujets obèses :

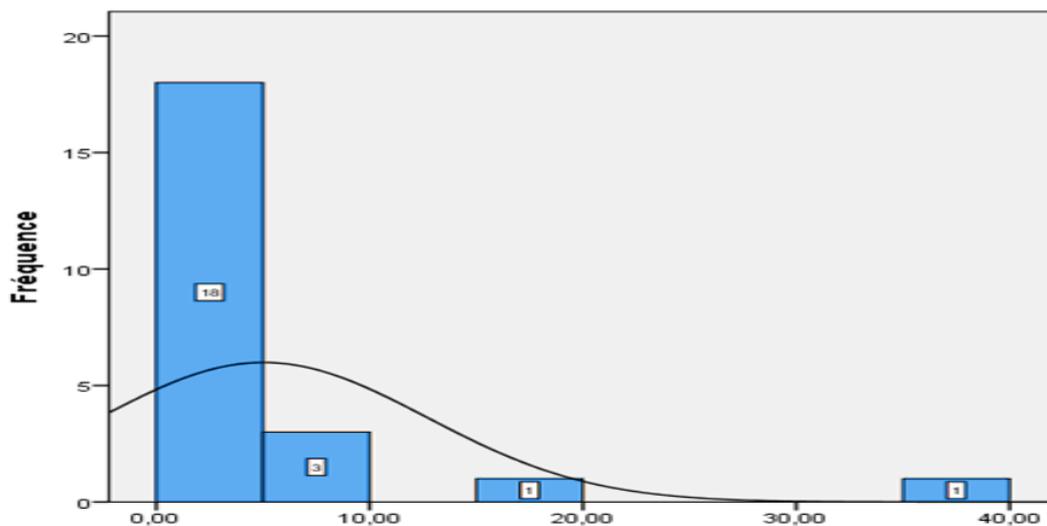


Figure 40 : Histogramme de distribution de fréquence des taux de l'IL6 chez les obèses.

III. Discussion :

L'obésité est une épidémie croissante dans le monde entier; Sa prévalence a augmenté considérablement au cours des 30 dernières années (OMS, 2013). L'obésité commune s'explique bien évidemment par un déséquilibre de la balance énergétique (apports énergétiques supérieurs aux dépenses), ce qui conduit à une accumulation excessive de tissu adipeux. L'excès d'adiposité est un facteur de risque établi pour des maladies métaboliques telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 (DT2), l'hypertension, la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD), les maladies polykystiques des ovaires et plusieurs types de cancer (5). L'excès de consommation calorique et un mode de vie sédentaire sont les facteurs de risque reconnus favorisant l'obésité. De nombreuses études menées chez l'homme ont montré que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique de bas grade caractérisé par une augmentation de la sécrétion de nombreuses molécules dont la leptine et des cytokines inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6 (6), l'intensité de la situation inflammatoire semble être liée au degré d'obésité.

Dans la présente étude, la vitesse de sédimentation, les protéines plasmatiques (l'albumine, l'alpha 2 glycoprotéines , les gamma globulines) ainsi que certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha , IL6) de même que le marqueur d'activation des cellules T sIL-2R / CD25 ont été mesurés comme biomarqueurs de l'inflammation afin d'étudier comment l'obésité influence leurs niveaux.

La population échantillonnée était relativement jeune, la moyenne d'âge était $31,70 \pm 13,203$ ans, de plus un maximum de fréquence été observé dans la tranche d'âge comprise entre 19 et 34 ans. Ceci est en conformité avec d'autres modèles d'études scientifiques (7). L'obésité dans notre pays touche aussi bien les personnes jeunes que les personnes âgées. Ces résultats peuvent être expliqués par les habitudes de grignotage très fréquentes chez les jeunes adultes, et par une alimentation riche en sucre et en graisse.

III.1. Dyslipidémie :

L'obésité est liée à une prévalence accrue de la dyslipidémie qui est un facteur de risque largement accepté pour les maladies cardiovasculaires, cette dyslipidémie consiste en une augmentation des triglycérides (TG) et des FFA, une diminution du HDL-C avec un dysfonctionnement des HDL et une augmentation du LDL-C normale ou légèrement augmentée avec une faible LDL dense. Les concentrations plasmatiques d'apolipoprotéine (apo) B sont également souvent augmentées, en partie à cause de la surproduction hépatique d'Apo B contenant des lipoprotéines (10).

Dans cette étude, le taux moyen de triglycérides était significativement plus élevé chez les sujets ayant un IMC ≥ 25 que ceux ayant un IMC entre 18.5 et 24.9 .Ce résultat concorde avec plusieurs études et cohortes mettant en valeur une corrélation entre l'obésité et l'hypertriglycéridémie (11-13). Les anomalies lipidiques sont plus fréquentes chez sujets les obèses ou en surpoids par rapport aux sujets de poids normaux. En effet, les obèses ont un profil lipidique hautement athérogène marqué par l'élévation du LDL cholestérol, des triglycérides, du cholestérol total, de l'apolipoprotéine B et une hypo HDLémie (14).

Diverses études notamment celles de Pi-Sunyer (15), Kissbah A(16) et Lemieux S (12) ont montré que l'hypertriglycéridémie est significativement plus prononcée chez les sujets ayant un IMC ≥ 25 que ceux ayant un IMC entre 18.5 et 24.99, ceci est en conformité avec les résultats de cette étude. Plusieurs travaux chez l'homme ont mis en évidence une corrélation entre les taux sériques de triglycérides et la corpulence globale (IMC), la composition corporelle (masse grasse) et la répartition du tissu adipeux (rapport taille sur hanche) dans diverses populations (17-19). Le facteur contributif le plus important pour la dyslipidémie liée à l'obésité est probablement la libération incontrôlée d'acide gras du tissu adipeux, en particulier le tissu adipeux viscéral, par la lipolyse, ce qui provoque une augmentation de l'apport d'acides gras au foie et la synthèse de lipoprotéines de très faible densité (VLDL). Des niveaux accrus d'acides gras libres peuvent diminuer l'expression de l'ARNm ou l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, et une synthèse accrue de VLDL dans le foie peut inhiber la lipolyse des chylomicrons, ce qui favorise l'hypertriglycéridémie (20).

L'inflammation joue également un rôle dans la dyslipidémie notamment via l'action lipolytique du TNF α ce qui accroît la sécrétion d'acides gras libres du tissu adipeux et favorise la captation et l'entreposage de ceux-ci par les tissus sensibles à l'insuline autres que le tissu adipeux, phénomène appelé accumulation ectopique des lipides. De plus, des études animales indiquent que le TNF α favorise l'accumulation de lipides via la suppression de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (21), une enzyme qui augmente l'oxydation des lipides dans les cellules. Comme il a été décrit, l'accumulation d'acides gras dans le foie a pour conséquence une augmentation de la sécrétion des lipoprotéines telles que les VLDL riches en triglycérides, ce qui mène à une dyslipidémie, de même qu'une RI.

L'obésité, en particulier l'obésité centrale (viscérale), est probablement la principale cause du syndrome métabolique (MetS), qui comprend la résistance à l'insuline, le diabète sucré de type 2, l'hypertension, le syndrome d'apnée obstructive du sommeil, la maladie du foie gras non alcoolique et la dyslipidémie (17). Selon la Fédération internationale du diabète, le syndrome métabolique se caractérise par la présence de trois ou plusieurs des caractéristiques suivantes: obésité, hyperglycémie, hypertension, faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et / ou hypertriglycéridémie. De nombreuses études internationales rapportent que la fréquence du syndrome métabolique est significativement plus élevée chez les obèses par rapport aux témoins. L'étude NHANES III (1988-1994) (22), a montré que la fréquence de ce syndrome chez les hommes et les femmes était respectivement 4,6 % et 6,2 % chez les sujets normopondéraux et 59,6 % et 50 % chez les obèses. Janssen I (23) a récemment démontré que le risque d'avoir un syndrome métabolique est 20 fois plus important chez les obèses que chez les sujets ayant un poids normal. L'étude marocaine de Rguibi M (19) qui a intéressé 249 femmes a noté une fréquence globale du syndrome métabolique de 16,3 % avec une fréquence plus importante chez les femmes obèses que chez les femmes ayant un poids normal. Selon Ascaso JF (24), Marchesini G (25) et Lee WJ (26) la fréquence du syndrome métabolique est respectivement de 48,4 %, 53 % et 50,7 % des obèses. Donc l'obésité est considérée comme une composante essentielle du syndrome métabolique, ce syndrome est bien connu pour augmenter le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires(27).

III.2. Paramètres de l'inflammation :

Le dépistage d'un syndrome inflammatoire repose sur la mesure de la vitesse de sédimentation (VS), cependant, elle n'est pas toujours corrélée à l'inflammation. Dans les cas litigieux, pour affirmer ou infirmer un syndrome inflammatoire, il faut doser les protéines de la réaction inflammatoire (PRI) (CRP, fibrinogène, haptoglobine, orosomucoïde...), celles-ci se différencient par l'amplitude et la cinétique des variations. Les PRI ne sont pas spécifiques des réactions inflammatoires : le fibrinogène est abaissé dans les CIVD, l'haptoglobine dans les hémolyses, l'orosomucoïde est augmenté dans l'insuffisance rénale et la transferrine dans les carences martiales. Dans les situations complexes les mécanismes de variation sont mieux appréciés par des profils protéiques(28). Il consiste à doser simultanément plusieurs PRI en exprimant les résultats en valeur normalisée. Le protéinogramme (profil électrophorétique) peut être caractéristique d'un syndrome bien spécifique, en cas de maladies, certaines fractions augmentent, d'autres diminuent, ce qui donne un protéinogramme caractéristique (29). L'inflammation chronique entre autre est associée généralement à une diminution de l'albumine et une augmentation de deux fractions protéiques ; les gammas globulines (comprenant les Ig et la CRP) et les alphas 2 globulines (comprenant l'HPT, la céruloplasmine, l' α 2-macroglobuline). De nombreuses études menées chez l'homme ont montré que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique évoluant à bas bruit caractérisé par une élévation des concentrations circulantes des protéines de la réaction inflammatoire comme le fibrinogène, la protéine C-réactive (CRP), l'haptoglobine, le sérum amyloïde de type A (SAA), L'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1), la céruloplasmine.....), l'augmentation de ces PRI est mise en évidence de façon assez grossière par l'électrophorèse des protéines sériques. (6)

Dans le présent mémoire, afin d'apprécier l'état inflammatoire chronique "associé " à l'obésité, une comparaison des moyennes de 3 fractions du profil électrophorétique (albumines, alpha 2 et gamma globulines) entre les deux groupes a été effectuée. Les différences constatées étaient statistiquement non significatives, ces résultats diffèrent à d'autres études (6, 30, 31). Par contre la moyenne d'albumine était plus faible chez les obèses/ surpoids par rapport aux témoins de poids normaux, ceci est en conformité avec les résultats d'autres études notamment celle de W. Rugsarash et al.(32). Une étude menée par l'équipe de N. Farigon et al a montré que l'hypoalbuminémie chez le sujet obèse serait un reflet du degré d'adiposité, de l'inflammation voir de lipotoxicité et non un marqueur de sarcopénie ou de dénutrition (30).

Parmi des PRI la CRP a une place privilégiée car c'est un examen sensible dont les variations sont indépendantes de la VS et très synchrones aux processus inflammatoires. Les concentrations circulantes de protéine C réactive (CRP) sont augmentées d'un facteur 5 chez les sujets adultes obèses comparés aux sujets de poids normal (32,33). Plusieurs examens chez l'homme ont mis en évidence une corrélation entre les concentrations de la CRP et la corpulence globale (IMC), la composition corporelle (masse grasse) et la répartition du tissu adipeux (rapport taille sur hanche) dans diverses populations (34-39). La production de CRP par le foie est directement contrôlée par les cytokines, en particulier par l'IL6, il a été proposé que l'augmentation des concentrations circulantes de cette cytokine pourrait jouer un rôle dans l'élévation de la CRP dans l'obésité (33).

En plus de la CRP, il faut aussi noter que les concentrations circulantes de fibrinogène(34) ainsi que celles de très nombreux autres marqueurs de l'inflammation, tels que la sérum amyloïde A, l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1) , certaines molécules d'adhésion solubles (*intercellular adhesion molecule 1* ou ICAM-1), sont plus élevées chez les patients obèses que chez les patients de poids normal (35, 37-40). Un autre élément marquant est la modulation de ces facteurs au cours de la perte de poids. Après un an d'une perte de poids de 30% du poids initial en moyenne, Clement et al, ont observé une forte diminution du fibrinogène et la CRPus, ainsi que d'autres PRI. (6)

La céruloplasmine fait partie aussi des protéines de l'inflammation dont les concentrations augmentent en cas d'obésité. Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation positive entre les concentrations de céruloplasmine et l'IMC, RTH ainsi qu'avec les taux de cholestérol et de triglycérides chez les obèses. Étant donné que la céruloplasmine a été démontrée pour augmenter en réponse au processus inflammatoire artérioscléreux, certains ont conclu que la détermination de la céruloplasmine sérique chez les sujets atteints d'obésité centrale pourrait être un outil utile pour identifier les patients présentant le plus grand risque d'infarctus du myocarde (31).

Le dosage des cytokines (TNF alpha et IL6) était particulièrement intéressant dans cette étude, en raison de leur rôle central dans l'inflammation .En plus de ces cytokines, le récepteur soluble de l'IL2(CD25) a été lui aussi dosé. C'est un marqueur fiable de l'activation des lymphocytes T.

Les résultats indiquent que les patients obèses/ surpoids ont des taux sériques de TNF- α , IL-6 et sIL-2R / CD25 nettement plus élevés par rapport aux témoins de poids normal et que cette augmentation (TNF- α et sIL-2R) est statistiquement significative .Ces résultats sont compatibles avec les résultats de très nombreuses études notamment celle de Bastard JP, *et al.* celle-ci a rapporté que les concentrations plasmatiques du facteur nécrosant alpha des tumeurs (TNFa) et de l'interleukine 6 (IL6) sont 2 à 3 fois plus élevées chez les sujets obèses que chez les sujets minces appariés pour le sexe et l'âge (32).

Plusieurs études chez les obèses rapportent des taux plasmatiques de TNF- α et d'IL-6 significativement plus élevés que chez les sujets de poids normal, ceci est en conformité avec les résultats de la présente étude (**Tableau 17**).

Tableau 17: Concentrations plasmatiques du TNF- α et de l'IL-6 rencontrées chez des individus de poids normal et obèses ou en surpoids.

Référence (* p <0.05 seuil de signification)	N	TNF alpha (pg/L)		IL6 (pg/L)	
		Sujets de poids normal	Obèses/ surpoids	Sujets de poids normal	Obèses/ surpoids
La présente étude*	60	5.28	8.7	<2	5.0257
Bastard et al*(32)	29	0.74	1.48	0.39	2.78
Ziccardi et al*(41)	96	3.6	5.8	1.4	3.18
Yudkin et al*(42)	107	3.18	4.12	1.35	3.22
Sprunger et al*(43)	27548	1.79	2.08	1.67	2.45
Ghanim et al*(44)	32	2.729	3.613	1.47	3.308
Moon et al*(45)	71	5.88	18.15	-	-
Hukshorn et al*(46)	10	-	-	0.62	1.32
Bruun et al*(47)	29	-	-	2.5	4.1
Roybalt et al*(48)	21	-	-	1.28	7.69

Alors que la majorité des études ont rapporté une augmentation significative des taux plasmatiques de TNF- α , certaines équipes n'ont toutefois pas détecté d'augmentation significative de TNF- α chez les sujets obèses en comparaison à des sujets non obèses (49). Malgré tout, le TNF- α et l'IL-6 semblent corrélés positivement avec l'IMC (41,49), cette corrélation a été observée même avec les concentrations circulantes du sIL-2R / CD25 (50,51). L'association de ces cytokines à l'obésité est d'autant plus tangible du fait qu'elle est réversible après une perte de poids. Effectivement, une normalisation de ces paramètres biologiques survient après une perte d'environ 5 à 10 % du poids initial (32, 41, 52-54).

Le tissu adipeux serait, au moins en partie, à l'origine de ces cytokines proinflammatoires, Il contribuerait d'ailleurs à la production de 15 à 35 % de l'IL-6 systémique autant chez les sujets de poids normaux que chez les sujets obèses (49), mais à l'inverse, la production de TNF- α par le tissu adipeux est négligeable autant chez les sujets de normo-poids que chez les obèses (49). Il existe toutefois une différence dans la production de cytokines pro-inflammatoires par la graisse viscérale versus la graisse abdominale. La graisse viscérale semble contribuer de façon prédominante à la production des cytokines pro-inflammatoires : le tissu adipeux viscéral produit trois fois plus d'IL-6 que le tissu adipeux sous-cutané (55). Ceci suggère que la graisse abdominale n'est pas directement impliquée dans les niveaux circulants élevés de TNF- α et d'IL-6 observés dans l'obésité. Une preuve non négligeable de ceci est que la liposuction n'entraîne pas de changement significatif dans les concentrations circulantes d'IL-6, de TNF- α et de CRP (56). À l'inverse, on note une diminution marquée des niveaux plasmatiques de ces deux cytokines lors de perte de poids chez des sujets obèses (32, 41, 52-54). Encore une fois, la perte de poids est donc un moyen pouvant diminuer significativement l'état inflammatoire chez les obèses.

Les causes de l'induction du TNF- α et de l'IL-6 dans l'obésité sont incertaines. Bon nombre d'évidences démontrent en effet que l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, l'hyperleptinémie, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont des agents causaux de l'élévation de ces deux cytokines pro-inflammatoires chez les individus obèses. Il a été clairement démontré que l'hyperglycémie stimule la synthèse et la sécrétion de TNF- α par les monocytes humains (57,58).

La stimulation chronique (18 heures) à des concentrations élevées de glucose (15 mmol/L) entraîne un stress oxydatif et la production de dérivés oxygénés qui stimulent la transcription du TNF- α par l'intermédiaire de l'activation de la voie du NF- κ B et de la protéine AP-1 (activator protein-1). Des concentrations élevées de glucose *in vitro* induiraient non seulement une augmentation de l'expression du TNF- α mais également l'expression de plusieurs molécules d'adhésion (58) ainsi qu'une augmentation significative d'IL-6 circulante (59). L'hyperinsulinémie observée dans l'obésité semble induire la sécrétion de TNF- α par les cellules mononuclées périphériques (60). Ces derniers ont montré que la masse graisseuse, proportionnelle à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie, pourrait contribuer à la production de TNF- α . Chez les individus obèses, les taux plasmatiques de leptine augmentent de façon proportionnelle à l'IMC (61). Un lien entre la leptinémie et l'état inflammatoire a été décrit chez les sujets obèses (62). La surexpression de TNF- α et de la leptine dans l'obésité engendrerait par conséquent une production d'IL-6 et de CRP, contribuant à un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires (62,63). Fait à noter, la leptine contrôle aussi la production de TNF- α et l'activation des macrophages (62). Certains chercheurs ont constaté que la leptine stimulant la prolifération des monocytes circulants humains augmente la production d'IL-6 et, dans une moindre mesure, du TNF- α favorisant un rôle hypothétique de la leptine en tant que nouvelle cytokine pro-inflammatoires.

Les lipides semblent également influencer les taux circulants du TNF- α et de l'IL-6. Han et al. (64) ont rapporté que la production de ces deux cytokines était plus élevée chez des sujets ayant une hypercholestérolémie modérée et sous diète riche en gras hydrogénés. L'équipe de Mizia-Steć (65) a pour sa part étudié les liens entre les hyperlipidémies et le niveau sérique du TNF- α . Les résultats obtenus ont montré une corrélation négative entre le niveau circulant de TNF- α et le cholestérol HDL et une corrélation positive avec les triglycérides. Les acides gras libres et les triglycérides en excès dans la diète augmenteraient significativement l'expression de l'ARN messager du TNF- α et des concentrations du TNF- α (45) et d'IL-6 (66) via l'induction d'un stress oxydatif généré par les cellules mononuclées (67). Par ailleurs, une diète riche en oméga-3 entraîne une diminution marquée des taux sériques de TNF- α et d'IL-6 (68). D'autre part, la stimulation des monocytes humains par des acides gras libres induirait une augmentation de la liaison du NF- κ B, une diminution d'I κ B- β et une augmentation de la transcription du TNF- α et de l'IL-6 (44).

Les concentrations sériques du récepteur soluble d'interleukine-2 (sIL-2R) ont été étudiées dans de nombreuses maladies inflammatoires ou malignes; de manière frappante, ces études ont constamment démontré que sIL-2R reflète l'activation des cellules immunitaires (69-71).

En fait, le sIL-2R est en corrélation avec diverses cytokines pro-inflammatoires, y compris l'IL-2 elle-même, IFN γ ou IL-6, mais aussi avec des chimiokines pro-inflammatoires telles que CCL3, CCL4, CXCL8.

La plupart de ces chimiokines ont été liées à l'activation des monocytes ou des cellules T (72). Une augmentation des taux sériques a été observée dans les maladies hépatiques (73) maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde (70). En outre, le SIL-2R est élevé dans plusieurs troubles néoplasiques et il semble utile d'estimer la survie et le suivi du traitement dans les tumeurs malignes comme le mélanome malin ou le carcinome nasopharyngé (74).

III.3.Rôle de l'inflammation dans la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 :

On comprend de plus en plus que l'inflammation chronique induite par l'obésité joue un rôle important dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. La première preuve expérimentale moderne qui soutient l'idée que l'inflammation est un médiateur de la résistance à l'insuline est issue d'une série d'études montrant que le traitement des adipocytes avec TNF- α diminue leurs niveaux de composants de signalisation de l'insuline (75).

Le rôle du TNF- α dans le développement de la résistance à l'insuline a été testé in vivo dans des modèles murins obèses, d'abord en utilisant un anticorps anti-TNF α neutralisant puis en utilisant des souris knock-out du récepteur TNF- α (76,77). Ces études ont montré ensemble que le TNF- α joue un rôle important dans le développement de la résistance à l'insuline induite par l'obésité dans les modèles murins en altérant la signalisation de l'insuline, en particulier dans les adipocytes. Ainsi, plusieurs études cliniques ont testé la capacité de l'anticorps anti-TNF- α à améliorer le diabète de type 2. Cependant, le consensus général était que le traitement n'améliorait pas le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 ou n'avait que des effets très légers. En revanche, la même approche a nettement amélioré l'arthrite rhumatoïde d'une manière très convaincante (78). Cependant, ces études ont principalement porté sur les effets de la cytokine TNF- α sur la signalisation de l'insuline plutôt que sur l'inflammation en soi.

Une série d'études épidémiologiques, en particulier celles menées par le groupe Ridker, a montré que le développement de la résistance à l'insuline et du DT2 est associé à une augmentation des taux circulants de marqueurs pro-inflammatoires, incluant l'IL-6, l'inhibiteur 1 d'activation du plasminogène PAI-1), l'amyloïde A sérique (SAA-1) et la protéine C réactive (CRP) (39, 79,80). Ces études suggèrent fortement que ces marqueurs, seuls ou combinés à d'autres marqueurs inflammatoires, sont des facteurs de risque pour le développement de la résistance à l'insuline et du DT2 chez l'homme.

Indépendamment des études épidémiologiques, certains ont constaté que l'obésité et l'hyperlipidémie activent l'inflammation dans des modèles animaux via la voie IKK β / NF κ B, induisant ainsi l'expression de ses gènes cibles, tels que ceux codant TNF α et IL-6 (81,82). De plus, l'inhibition pharmacologique ou génétique de la voie NF κ B dans des modèles animaux a été trouvée pour améliorer leur résistance à l'insuline induite par l'obésité et FFA (82,83). L'inhibition de cette voie chez l'homme améliore également le diabète de type 2 avec une inhibition concomitante de l'activité de NF κ B (44,84).

Il a été montré que les cytokines proinflammatoires dépendantes de NFκB, y compris le TNF-α et l'IL-6, ont une influence sur l'obésité / la résistance à l'insuline induite par le régime et que les cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 contre-régulent l'insulinorésistance induite par l'inflammation (76, 81,85).

Le traitement par une dose élevée de salicylates a amélioré efficacement la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 dans les deux modèles animaux et a été particulièrement intéressant lorsqu'ils ont utilisé le salicylate, pour inhiber la voie IKKβ / NFκB. Humains (83). Ces études ont conduit à l'hypothèse que l'inflammation subaiguë chronique joue un rôle important dans le développement de l'insulinorésistance induite par l'obésité et du DT2. Par ailleurs, le Liraglutide analogue de l'hormone gastro-intestinale Glucagon-Like Peptide (GLP)-1, prescrit jusqu'à présent dans le diabète sucré de type 2 à raison de 0.6-1.8 mg/jour (Victoza®) est désormais disponible pour le traitement de l'excès de poids à la posologie de 3 mg/jour (Saxenda®). Des études LEAD réalisées chez des patients diabétiques ont en effet montrés que l'injection de Liraglutide (Victoza ®) engendrait une perte de poids conjointement à l'amélioration de la HbA1c (86). Récemment, suite à un programme de recherche (SCALE) (87,88), la FDA a autorisé l'enregistrement de ce nouveau médicament Saxenda (Liraglutide) pour le traitement de l'obésité. Liraglutide est le premier analogue approuvé du peptide 1 de type glucagon (GLP-1) pour le traitement de l'obésité, il est indiqué comme adjuvant à un régime réduit en calories et une activité physique accrue chez les adultes atteints d'obésité (IMC ≥ 30 kg / m²) ou en surpoids (IMC ≥ 27 kg / m²) en présence d'au moins un état co-morbide lié au poids (89). Le GLP-1 est une hormone libérée en réponse à l'apport alimentaire. Il a été approuvé plus tôt et largement utilisé pour le traitement du diabète. Le GLP-1 endogène et le Liraglutide régulent l'appétit et la consommation alimentaire, ce qui diminue le sentiment de faim et augmente la satiété (90). La liraglutide provoque une stimulation de la sécrétion d'insuline dépendant du glucose et améliore le fonctionnement des cellules bêta dans le pancréas. Dans le même temps, Liraglutide inhibe la sécrétion inutilement élevée de glucose-glucagon. Le double effet de Liraglutide sur l'apport alimentaire et le taux de glycémie est important non seulement chez les patients souffrant d'obésité, mais aussi chez les patients atteints de diabète(89). Certaines études cliniques ont montré que Saxenda ®, combiné à un régime réduit en calories et à une activité physique accrue est bien toléré, induit une perte de poids significativement plus élevée que le régime et l'activité physique seule et régule quelque paramètres de l'inflammation (adiponectine, hsCRP, fibrinogène, microalbuminurie, PAI1,...) ce qui permet d'améliorer certains facteurs de risque associés à l'obésité(87,91).

Weißberg *et al.* ainsi que d'autres chercheurs ont également montré que d'autres cellules immunitaires de l'AT jouent un rôle essentiel dans le développement de l'inflammation induite par l'obésité et de la résistance à l'insuline (92, 93). Récemment, il a également été montré que les cellules immunitaires infiltrant le foie dans des modèles animaux, en particulier les cellules de Kupffer et les monocytes / macrophages, jouent un rôle important dans la régulation de l'inflammation induite par l'obésité dans le foie et donc médiate le développement de l'Insulino résistance (94). Ces résultats ensemble suggèrent fortement que l'inflammation induite par l'obésité est principalement médiée par des cellules immunitaires résidant dans les tissus.

III.4. Effet de la réduction pondérale sur l'inflammation systémique de bas grade :

Une réduction pondérale même modeste améliore les complications liées à l'obésité. Ziccardi *et al.* (41) ont mis en évidence une amélioration du stress endothélial après réduction pondérale. De nombreuses études indiquent que la diminution de la ration alimentaire et l'augmentation de l'activité physique sont des facteurs réduisant l'inflammation globale (95). Ceci a été établi pour la CRP, le TNF- α et l'interleukine 6 (32,36). La concentration plasmatique en PAI-1, CRP et *alpha 1 acid glycoprotein* est diminuée de façon importante chez les patients présentant une obésité morbide ayant subi une chirurgie bariatrique (40). K.Clément *et al* ont montré des modifications biologiques dans une cohorte comportant 60 patients obèses, un an après réduction pondérale (diminution de 30 % du poids initial). Une réduction importante de la CRP, de la SAA, de la protéine orosomucoïde, IL-6, TNF- α , fibrinogène et une augmentation du taux d'adiponectine circulante sont observées. La cinétique de ces modifications était différente d'une molécule à une autre. Par exemple, après intervention chirurgicale (chirurgie de l'obésité), le taux d'IL-6 diminue lentement alors que le taux de SAA et/ou de CRP diminue très rapidement (96).

Ils ont également établi l'amélioration de l'inflammation à bas grade systémique lors d'une réduction pondérale modérée, liée à un régime hypocalorique, et ceci était associé à une modification d'expression des gènes inflammatoires dans le tissu adipeux sous-cutané de femmes obèses (6). Environ 100 gènes liés aux processus inflammatoire ont été modifiés après 4 semaines de régime très hypocalorique (41 % en augmentation et 59 % en diminution). Ces gènes appartenaient à 12 familles fonctionnelles incluant les cytokines, interleukines, la cascade des facteurs de complément, les protéines de la phase aiguë et certaines molécules mettant en jeu les contacts cellulaires ou le remodelage de la matrice extracellulaire. Ainsi, après 4 semaines de régime très hypocalorique ayant entraîné en moyenne une réduction pondérale de 5 à 6kg, le profil d'expression des gènes inflammatoires du tissu adipeux sous-cutané chez des patients obèses ressemblait à celui des patients non obèses, malgré une différence persistante de phénotypes clinique et biologique entre ces deux groupes. L'amélioration de ce profil inflammatoire n'était pas seulement liée à la réduction d'expression de facteurs pro-inflammatoires mais également à l'augmentation de l'expression de facteurs anti-inflammatoire tels que l'IL-10 ou l'IL-1-Ra. Cette réduction de l'expression des gènes inflammatoires dans le tissu adipeux était associée à une diminution significative de l'infiltration inflammatoire macrophagique (97).

III.5. Modulation de l'inflammation par des facteurs diététiques anti-inflammatoires :

Les propriétés anti-inflammatoires des nutriments et des éléments non nutritifs tels que les polyphénols ont été une découverte importante en ce qui concerne les nouveaux traitements pour l'inflammation métabolique et les maladies métaboliques apparentées.

Chez les adultes, des études transversales ont démontré que les nutriments anti-inflammatoires sont constamment associés à des niveaux inférieurs de marqueurs inflammatoires (98-100). L'AGPI de LC *n*-3 est associé de façon indépendante à des niveaux inférieurs de marqueurs pro-inflammatoires IL-6, TNF- α et CRP (98-99). De plus, la vitamine C et l' α -tocophérol étaient associés inversement à plusieurs biomarqueurs du statut inflammatoire, dont la CRP et les espèces réactives d'oxygène, marqueurs liés à un risque accru de MCV(100). De même, dans une cohorte d'adolescents en surpoids, les AGPI de LC *n*-3, et en particulier l'EPA, étaient inversement proportionnels aux concentrations de CRP. Cependant, le paradigme que les nutriments anti-inflammatoires peuvent résoudre le phénotype pro-inflammatoires ou pas. Plusieurs études d'intervention ont montré des résultats variables (101-103). Une étude bien menée avec 324 participants qui ont étudié l'effet de la supplémentation en AGPI *n*-3 a montré des effets favorables sur les concentrations de CRP et d'IL-6 circulantes, comparativement à l'huile de tournesol(101). Des études *in vivo* ont été entreprises chez les animaux pour vérifier le rôle modulateur des AGPI *n*-3 sur le fonctionnement *ex vivo* des lymphocytes : ils agiraient en diminuant la capacité des cellules mononuclées du sang à sécréter des cytokines telles que : IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6 et *tumor necrosis factor* (TNF)-a (104). Hudert *et al.* (105) ont réalisé une étude sur les souris fat-1 transgéniques qui transforment spontanément les AGPI *n*-6 en *n*-3. Ils ont démontré que ces animaux sont protégés contre l'installation de colite inflammatoire du fait qu'ils synthétisent abondamment les dérivés de DHA, et que l'expression de médiateurs pro-inflammatoires (NF- κ B, TNF-, iNOS et IL-1b) diminue chez ces animaux. La supplémentation en AGPI *n*-3 purifiée a réduit significativement les concentrations de CRP et d'IL-6 circulantes chez trente-quatre hommes hypertriglycéridémiques après une supplémentation en DHA (3 g/j) (106). La supplémentation en EPA (1,8 g / j) a également abaissé de façon significative les concentrations de CRP après 3 mois dans une cohorte de quatre-vingt-douze sujets japonais obèses avec MetS (107). Il est intéressant de noter qu'un régime enrichi en EPA/DHA n'entraîne pas d'obésité chez le rat (108) ; de même, un régime hyperlipidique donné au rat après sevrage et enrichi en acide α -linoléique, précurseur de EPA et de DHA, empêche le développement excessif du tissu adipeux (109). Une étude croisée a montré une réduction significative de la CRP et de l'IL-6 chez trente femmes en surpoids, mais en bonne santé après une supplémentation de 12 semaines avec de l'huile de poisson (4,2 g / j) (102).

En ce qui concerne les antioxydants, les études sur les animaux et les interventions humaines ont également montré des résultats mitigés (110-113). La supplémentation en α -tocophérol, en conjonction avec la vitamine D3, a été démontrée pour diminuer les concentrations d'IL-6 *in vitro* et dans un modèle de souris obèses. . . La supplémentation de jeunes adultes en surpoids et obèses avec un verre de jus de tomate réduit le TNF- α et l'IL-6 après 20 jours (114). De même, McEneny *et al.* ont démontré une diminution de l'amyloïde sérique A, un marqueur indépendant du risque cardiovasculaire, après 12 semaines de supplémentation en lycopène(115). Dans deux cohortes distinctes d'adolescents en surpoids et obèses, le traitement avec un supplément d'antioxydants a influencé positivement la défense antioxydante et le stress oxydatif, sans amélioration des marqueurs inflammatoires observés (116-117).

Les voies inflammatoires ont été ciblées par les agents pharmaceutiques en tant que voies thérapeutiques potentielles pour le DT2. Des agents pharmaceutiques tels que Anakinra (bloqueur du récepteur de l'IL-1), l'inhibiteur du salsalate (IKK β -NF- κ B) et IL-1 β et TNF- α (antagonisme de l'IL-1 β et du TNF- α) (118) ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques. Cependant, bien que ces traitements se soient révélés prometteurs, l'immunosuppression à long terme et la sécurité reste incertaine (119). Contrairement aux agents pharmaceutiques, les nutriments sont considérablement moins puissants et peuvent constituer une option de traitement alternative.

Les composés anti-inflammatoires et antioxydants dérivés du régime combinés pourraient potentiellement cibler plusieurs composantes de l'inflammation et du stress métabolique d'une manière additive ou synergique (120-121). Une étude de Bakker *et al.* a montré qu'une combinaison de nutriments anti-inflammatoires chez les hommes en surpoids a augmenté l'adiponectine de 7%, indépendamment de la perte de poids, ainsi que d'influencer l'inflammation AT, le stress oxydatif et le métabolisme. Le choix des éléments nutritifs était basé sur leurs capacités anti-inflammatoires, visant à couvrir un large éventail de médiateurs de l'inflammation (121). Ensemble, ces résultats suggèrent qu'une combinaison d'un certain nombre d'éléments nutritifs anti-inflammatoires et antioxydants peut être plus bénéfique pour moduler l'inflammation métabolique que l'effet des nutriments uniques et des polyphénols, en ciblant les voies multiples.

Références

1. Caquet R. 250 examens de laboratoire : prescription et interprétation. Paris: Elsevier masson. 11^{ème} édition .2010.
2. Bletry.O, Kahn.J-E, Somogyi.A. Immunopathologie Réaction inflammatoire01/2006 (2ème édition).
3. Dartois H. Contribution à la mise en œuvre d'une méthode d'analyse des protéines sériques par électrophorèse en gel d'agarose à l'enva 2011.
4. Salmi M. Etude du profil protéique chez des patients atteints du cancer de l'estomac. Essai de mise en évidence de protéines potentiellement candidates pour le diagnostic: Université Mouloud Maameri de Tizi Ouzou.
5. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(12):923-34.
6. Clement K, Viguier N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *The FASEB Journal*. 2004;18(14):1657-69.
7. Peltzer K, Pengpid S, Samuels T, Özcan NK, Mantilla C, Rahamefy OH, et al. Prevalence of overweight/obesity and its associated factors among university students from 22 countries. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(7):7425-41.
8. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population health metrics*. 2012;10(1):22.
9. Yessoufou G, Attakpa E, Moussa FB, Hounhouigan J, Baba-Moussa L, Sezan A. Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2012;6(4):1695-702.
10. Wang H, Peng D-Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in health and disease*. 2011;10(1):176.
11. Despres J, Moorjani S, Tremblay A, Ferland M, Lupien P, Nadeau A, et al. Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein-lipid composition in premenopausal women. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1989;12(6):374-80.
12. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
13. Mahjoub F, Gamoudi A, Jamoussi H, GAIGI S, BLOUZA-CHABCHOUB S. Profil Métabolique de L'adulte Obèse Tunisien. *Tunisie médicale*. 2010;88(6):394-8.
14. Hu D, Hannah J, Gray RS, Jablonski KA, Henderson JA, Robbins DC, et al. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Obesity research*. 2000;8(6):411-21.
15. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity research*. 2002;10(S12):97S-104S.

16. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, KALKHOFF RK, ADAMS PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(2):254-60.
17. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *International journal of clinical practice*. 2007;61(5):737-747.
18. Alexander JK. Obesity and coronary heart disease. *The American journal of the medical sciences*. 2001;321(4):215-224.
19. Rguibi M, Belahsen R. Metabolic syndrome among Moroccan Sahraoui adult women. *American Journal of Human Biology*. 2004;16(5):598-601.
20. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(4):6184-223.
21. Steinberg, G.R., Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. *Cell Cycle*, 2007 :6(8): 888-94.
22. Park YW et al. The metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
23. Janssen I. Heart disease risk among metabolically healthy obese men and metabolically unhealthy lean men. *Can Med Assoc J* 2005; 172 : 1315-16.
24. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martinez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *European Journal of Internal Medicine* 2003;14: 101-6.
25. Marchesini G et al. The metabolic syndrome in treatment seeking obese persons. *Metabolism* 2004 ; 53: 435-440.
26. Lee W-J, Chen H-H, Wang W, Wei P-L, Lin CM, Huang M-T. Metabolic syndrome in obese patients referred for weight reduction surgery in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*. 2003;102(7):459-64.
27. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2005;12(6):295-300.
28. Dubost J, Soubrier M, Meunier M, Sauvezie B. De la vitesse de sedimentation au profil inflammatoire. *La Revue de médecine interne*. 1994;15(11):727-33.
29. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad A, Payne DA. Capillary electrophoresis and its application in the clinical laboratory. *Clinica Chimica Acta*. 2003;330(1):1-30.
30. Farigon N, Montel F, Miolanne M, Boirie Y. O38: Hypoalbuminémie du sujet obèse non agressé: marqueur de dénutrition ou de surnutrition? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014;28:S49-S50.
31. Cignarelli M, DePergola G, Picca G, Sciaraffia M, Pannacciulli N, Tarallo M, et al. Relationship of obesity and body fat distribution with ceruloplasmin serum levels. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(9):809-13.

32. Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(9):3338-42.
33. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive prote concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999 ; 99 : 2221-2.
34. Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, Karter A, Mayer-Davis EJ, Tracy R, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *International journal of obesity*. 2001;25(10):1407.
35. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*. 2002;161(1):233-42.
36. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 968-70.
37. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hulthen LM, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003 ; 166 : 387-94.
38. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 ; 282 : 2131-5.abst
39. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000 ; 148 : 209-14.
40. Van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 : 1759-66.
41. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.
42. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue ? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
43. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffman K, Bergmann MM, Ristow M, et al . Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetes* 2003;52:212-7
44. Ghanim H, Aijada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P and Dandonna P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 2004;110:1564-71.

45. Moon YS, Kim DH and Song DK. serum tumor necrosis factor-OE levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004;53 :863-7.
46. Hukshorn CJ, Lindeman JHN, Toet KH, Saris WHM, Eilers PHC, Westerterp Plantenga MS and Kooistra T. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1773-8
47. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-OE. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003;148:535-42.
48. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greenberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients. *Obesity research*. 2000;8(9):673-5.
49. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D, Miles JM, Yudkin J, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4196-200.
50. Hamdy NM. Relationship between pro-anti-inflammatory cytokines, T-cell activation and CA 125 in obese patients with heart failure. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(3):CR173.
51. Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):118-28.
52. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Schemthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Bio!* 2003 ;23:1042-7.
53. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Phennix BWJH, Loeser RF, Palla S, Bleecker E and Pahor M. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79:544-5 1.
54. Vendreli J, Broch M, Vilanasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12:962-71.
55. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):847-50.
56. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;2004(350):2549-57.

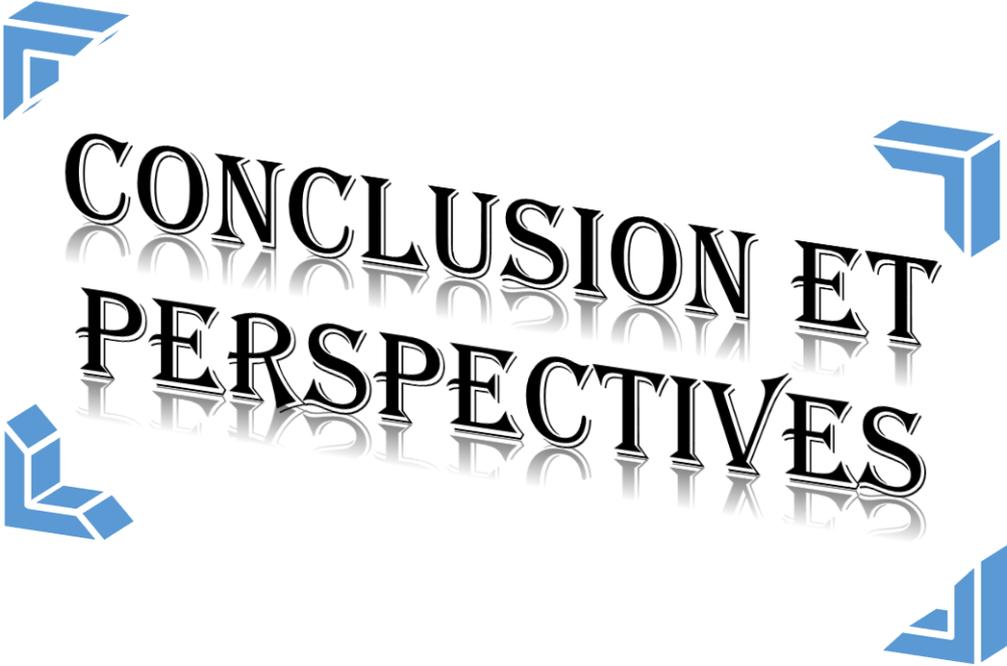
57. Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor α gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and-independent pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(23):17728-39.
58. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, Natarajan R. High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes*. 2003;52(5):1256-64.
59. Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, Purucker EA, Koch A, et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor- α . *Critical care medicine*. 2004;32(5):1109-14.
60. Kirwan JP, Krishnan RK, Weaver JA, Del Aguila LF, Evans WJ. Human aging is associated with altered TNF- α production during hyperglycemia and hyperinsulinemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2001;281(6):E1137-E43.
61. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(5):292-5.
62. Loffreda S, Yang S, Lin H, Karp C, Brengman M, Wang D, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *The FASEB Journal*. 1998;12(1):57-65.
63. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity*. 2003;11(4):525-31.
64. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ and Meydani \$N\$.
Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002;43 :445-52
65. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, et al. Hyperlipidaemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease. *Acta cardiologica*. 2003;58(1):9-15.
66. Fernández-Real J-M, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1362-8.
67. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52(12):2882-7.
68. Adam O. Dietary fatty acids and immune reactions in synovial tissue. *European journal of medical research*. 2003;8(8):381-7.
69. Rubin LA, Kurman C, Fritz M, Biddison W, Boutin B, Yarchoan R, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *The Journal of Immunology*. 1985;135(5):3172-7.
70. Semenzato G, Bambara L, Biasi D, Frigo A, Vinante F, Zuppini B, et al. Increased serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Journal of clinical immunology*. 1988;8(6):447-52.

71. Pizzolo G, Chilosi M, Vinante F, Dazzi F, Lestani M, Perona G, et al. Soluble interleukin-2 receptors in the serum of patients with Hodgkin's disease. *British journal of cancer*. 1987;55(4):427.
72. W Zimmermann H, Tacke F. Modification of chemokine pathways and immune cell infiltration as a novel therapeutic approach in liver inflammation and fibrosis. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*. 2011;10(6):509-36.
73. El-Shanawani F, Abdel-Hadi A, Abu ZN, Ismail A, El-Ansary M, El-Raai A. Clinical significance of aflatoxin, mutant P53 gene and sIL-2 receptor in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2006;36(1):221-39.
74. Seidler S, Zimmermann HW, Weiskirchen R, Trautwein C, Tacke F. Elevated circulating soluble interleukin-2 receptor in patients with chronic liver diseases is associated with non-classical monocytes. *BMC gastroenterology*. 2012;12(1):38.
75. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(2):971-6.
76. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON-*. 1993;259:87-.
77. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*. 1997;389(6651):610-4.
78. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(8):1771-6.
79. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in non-diabetic women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003; 23: 650-5
80. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(5):1596-600.
81. Cai D, Frantz D, Yuan M, Melendez PA, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic resistance to insulin due to hepatic activation of IKK α and NF- κ B. *Nat. Med*. 2005; 11: 183-190.
82. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(11):3015-25.
83. Herrero L, Shapiro H, Nayer A, Lee J, Shoelson SE. Inflammation and macrophages of adipose tissue in lipodystrophic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 240-5.

84. Goldfine AB, Silver R, Waleed A, Cai D, Tatro E, Lee J, Shoelson SE. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clinical translation science*. 2008; 1
85. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and axis IKK β / I κ B / NF- κ B in obesity and insulin-induced diet. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2003; 27: S49-52.
86. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
87. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England journal of medicine*. 20(7)
88. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-1451.
89. Nordisk N. Medication Guide Saxenda 2014.
90. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221: T1-16.
91. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*2015;314(7):687-99.
92. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
93. Werner W., W. S, Shen L, Wadia P., Yantha J, Paltser G, Tsui H, Wu P, Davidson MG, Alonso MN, Leong HX, Glassford A, Caimol M, Kenkel JA, Tedder TF, Mclaughlin T, Miklos DB, Dosch HM, Engleman EG. B cells promote insulin resistance by modulating T lymphocytes and producing pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med*. 2011; 17: 610-7.
94. Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Zhang P, Sipula I, Dube JJ, Scott DK, O'doherty RM. Depletion of hepatic Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and Resistance to insulin. *Diabetes*. 2010; 59: 347-57.
15;373(1):11-22.
95. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama*. 2003;289(14):1799-804.
96. Poitou C, Coussieu C, Rouault C, Coupaye M, Canello R, Bedel JF, et al. Serum Amyloid A: A Marker of Adiposity-induced Low-grade Inflammation but Not of Metabolic Status. *Obesity*. 2006;14(2):309-18.
97. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86.

98. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):439-46.
99. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *The Journal of nutrition*. 2004;134(7):1806-11.
100. van Herpen-broekmans W, Klöpping-ketelaars I, Cornelis K, Hans P, Hendriks F, Tijburg L, et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *European journal of epidemiology*. 2004;19(10):915-21.
101. Ramel A, Martinez J, Kiely M, Bandarra N, Thorsdottir I. Effects of weight loss and seafood consumption on inflammation parameters in young, overweight and obese European men and women during 8 weeks of energy restriction. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(9):987-93.
102. Browning L, Krebs J, Moore C, Mishra G, O'Connell M, Jebb S. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(1):70-80.
103. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Heuvel JPV, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(2):243-52.
104. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 1505S-1519S.
105. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, *et al.* Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 11276-81.
106. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *The Journal of nutrition*. 2009;139(3):495-501.
107. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Himeno A, Majima T, Yamada K, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decreased serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2009;32(11):1004-8.
108. Parrish CC, Pathy DA, Angel A. Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism* 1990 ; 39 : 217-9.
109. Raclot T, Groscolas R, Langin D, Ferré. Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *J Lipid Res* 1997 ; 38 : 1963-72.
110. Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effects of vitamins C and E and β -carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(2):429-37.
111. Thies F, Masson LF, Rudd A, Vaughan N, Tsang C, Brittenden J, et al. Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight,

- disease-free, middle-aged adults: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(5):1013-22.
- 112.** Wu JH, Ward NC, Indrawan AP, Almeida C-A, Hodgson JM, Proudfoot JM, et al. Effects of α -tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clinical chemistry*. 2007;53(3):511-9.
- 113.** Yang F, De Villiers WJ, McClain CJ, Varilek GW. Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-production and lethality in a murine model. *The Journal of nutrition*. 1998;128(12):2334-40.
- 114.** Ghavipour M, Saedisomeolia A, Djalali M, Sotoudeh G, Eshraghyan MR, Moghadam AM, et al. Tomato juice consumption reduces systemic inflammation in overweight and obese females| NOVA. *The University of Newcastle's Digital Repository*. 2013.
- 115.** McEneny J, Wade L, Young IS, Masson L, Duthie G, McGinty A, et al. Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(1):163-8.
- 116.** Codoñer-Franch P, López-Jaén AB, La Mano-Hernández D, Sentandreu E, Simó-Jordá R, Valls-Bellés V. Oxidative markers in children with severe obesity following low-calorie diets supplemented with mandarin juice. *Acta Paediatrica*. 2010;99(12):1841-6.
- 117.** Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *The Journal of nutrition*. 2014;144(2):193-201.
- 118.** Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nature reviews Drug discovery*. 2014;13(6):465-76.
- 119.** Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert opinion on investigational drugs*. 2015;24(3):283-307.
- 120.** Miniñane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(07):999-1012.
- 121.** Bakker GC, Van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(4):1044-5



**CONCLUSION ET
PERSPECTIVES**

CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

L'obésité a pris des proportions épidémiques à l'échelle mondiale, et l'Algérie n'échappe pas à cette tendance, la prévalence de l'obésité ayant augmenté au cours des 20 dernières années, à la fois chez les enfants et les adultes. Les sujets souffrant d'un excédent de poids ou d'obésité sont depuis longtemps considérés comme un groupe à risque élevé de contracter de nombreuses maladies notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et certaines formes de cancer.

L'une des réalisations les plus importantes dans le domaine des maladies métaboliques au cours de la dernière décennie, est que l'obésité est associée à un état d'inflammation systémique chronique de bas grade initié au sein du tissu adipeux. Cette inflammation est considérée comme un point focal dans la pathogenèse des complications métaboliques associées à l'obésité.

Globalement, l'inflammation chronique associée à l'obésité semble être le résultat d'un tissu adipeux dysfonctionnel caractérisé par une accumulation préférentielle de gras au niveau viscéral, une hypoxie adipocytaire, un état de stress oxydant, une augmentation du nombre de cellules immunitaires infiltrant le tissu adipeux, des changements dans la composition cellulaire du tissu adipeux et une hypersécrétion d'adipokines proinflammatoires, athérogènes et diabétogènes (16). La surexpression de cytokines proinflammatoires tels que le TNF- α et l'IL-6 par le tissu adipeux, observée dans un contexte d'obésité comme il a été montré dans cette étude, serait attribuable aux macrophages contenus dans le tissu adipeux. Plusieurs données épidémiologiques montrent une forte corrélation entre les marqueurs Pro-inflammatoires et les comorbidités les plus graves de l'obésité comme l'insulino-résistance .

La découverte de l'existence de processus inflammatoires « bas grade » ouvre de nouvelles perspectives dans la recherche des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'obésité, son évolution, son maintien, la résistance à la perte de poids qui caractérise l'obésité installée et ses complications multiples. Un enjeu futur sera d'identifier les mécanismes et les conséquences de l'infiltration des cellules de l'inflammation dans le tissu adipeux humain, ainsi que les molécules susceptibles de lier l'obésité à ses complications. En effet, la modulation de facteurs de l'inflammation pourrait représenter à l'avenir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement des pathologies associées à l'obésité.



ANNEXE



OBESITE ET INFLAMMATION

-Service de biochimie-

Fiche de renseignements

-Patient N° :.....

-Date :.....

-Nom :.....

- F H

-Age :.....

-Date de naissance :.....

-Adresse :.....

-Tel :.....

-PA :.....mm Hg

-Poids :..... -Taille :.....

- Tour de taille :..... -Tour des hanches :.....

- Rapport tour de taille /tour de hanche :.....

- IMC : P/T^2 :.....Kg/m²

-Normale : $18.5 \leq IMC \leq 25$

-Surpoids : $25 \leq IMC \leq 30$

-Obésité : $IMC \geq 30$

Obésité :

-modérée $30 \leq IMC \leq 35$

-sévère $35 \leq IMC \leq 40$

- morbide $IMC \geq 40$

Obésité :

-Prise de poids : récente

-ancienne

-non

-Perte de poids : récente

-ancienne

-non

-Pathologies sous-jacentes : oui non

-Médicaments actuellement pris :.....

-Vitamine : oui non

-Suppléments : oui non

-Contraceptifs oraux : oui non

-AINS : oui non

-Antécédants médicaux :

-Listes de problèmes de santé :.....

-Quels médicaments déjà pris :.....

-Antécédants familiaux :.....

-autres :

-Tabagisme :..... -Alcool :.....

-Occupation : étudiant(e)..... employé(e).....

-Sport : oui non



RESUME

Absract

For a long time obesity was considered as a simple esthetic problem linked to the sin of gluttony, now it's recognized as a real pathology to the point that the WHO declares it "the first non-infectious epidemic of history and major problem of the century ". Obesity increases the risk of developing a variety of pathologies, including insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension and NAFLD. It is currently well established that obesity is associated with a chronic low-intensity inflammatory condition that may be involved in the pathophysiology of metabolic complications associated with obesity. The objective of this study (case-control) is to examine the association between inflammation and obesity by evaluating inflammation biomarkers. The present study focused on a sample of 60 healthy subjects (10 men and 50 women), aged 19 to 65, with BMIs between 18.59 and 35.69. They were stratified according to their BMI into two groups: group Obese / overweight BMI ≥ 25 kg/m² and control group BMI between 18.5 kg/m² and 24.99 kg/m². The evaluation of inflammation was based on the determination of sedimentation speed, concentrations of 3 fractions of proteinograms (albumin, alpha 2 glycoproteins, gamma globulins), serum levels of IL2 soluble receptor and proinflammatory cytokines (TNF alpha and IL6). The mean values of these parameters were compared between the two groups, the concentrations of cytokines (TNF alpha and IL6) as well as those of sIL-2R were significantly higher in subjects with a BMI ≥ 25 . Proinflammatory markers are strongly correlated with comorbidities related to obesity, so systemic inflammation is a common underlying factor in the pathogenesis of many serious co-morbid diseases related to obesity.

Keywords : Obesity; chronic inflammation; proinflammatory cytokines; IL2 soluble receptor.

ملخص

لطالما اعتبرت السمنة مشكلة جمالية بسيطة مرتبطة بخطيئة الشرهية، الآن يتم الاعتراف بأنها مرض حقيقي لدرجة أن منظمة الصحة العالمية اعلنتها "أول وباء غير معدى في التاريخ ومشكلة القرن الرئيسية". السمنة تزيد من خطر الإصابة بمجموعة متنوعة من الأمراض، بما في ذلك مقاومة الأنسولين، داء السكري من النوع 2 اضطراب شحوم الدم وارتفاع ضغط الدم و امراض الكبد. من المعروف حالياً أن السمنة مرتبطة بحالة التهاب مزمن منخفض الكثافة الذي قد يكون مشترك في الفيزيولوجيا المرضية للمضاعفات الأيضية المرتبطة بالبدانة. الهدف من هذه الدراسة تقييم العلاقة بين الالتهاب والبدانة عن طريق تقييم المؤشرات الحيوية للالتهاب. ركزت هذه الدراسة على عينة من 60 شخصاً في صحة جيدة (10 رجال و 50 امرأة) تتراوح أعمارهم بين 19 و 65، مع مؤشر كتلة الجسم بين 18.59 و 35.69. وتم تصنيفهم إلى مجموعتين: المجموعة الأولى تتكون من اشخاص ذوي وزن طبيعي (مؤشر كتلة الجسم يتراوح بين 18.5 و 24.99) أما المجموعة الثانية تضم اشخاص يعانون من السمنة او الوزن الزائد (مؤشر كتلة الجسم ≥ 25). استند تقييم الالتهاب إلى تحديد سرعة الترسيب وتركيزات 3 أجزاء من البروتينات (الألبومين، ألفا 2 غليكوبروتينز، غاما غلوبولينز)، السيتوكينات (IL6 و TNF α) بالإضافة إلى تحديد مستوى sIL-2R الموالية للالتهابات في المصل. تم مقارنة هذه المؤشرات بين المجموعتين، وكانت تركيزات السيتوكينات أعلى بكثير عند الأشخاص ذوي مؤشر كتلة الجسم ≥ 25 . يعتبر ارتفاع معدل المؤشرات الحيوية للالتهاب همزة وصل بين السمنة و الأمراض المصاحبة لها.

الكلمات المفتاحية : السمنة، التهاب مزمن منخفض الكثافة، المؤشرات الحيوية للالتهاب.

Résumé

Longtemps considérée comme un simple problème esthétique lié au péché de la gourmandise, l'obésité est aujourd'hui reconnue comme une réelle pathologie à tel point que l'OMS la déclare « première épidémie non-infectieuse de l'histoire et problème majeur du siècle ». L'obésité augmente le risque de développer une variété de pathologies, y compris la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension et le NAFLD. Il est actuellement bien établi que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique de faible intensité pouvant intervenir dans la physiopathologie des complications métaboliques associées à l'obésité. L'objectif de cette étude (cas-témoin) est d'examiner l'association entre l'inflammation et l'obésité en évaluant les niveaux d'expression des marqueurs de l'inflammation.

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 60 sujets (10 hommes et 50 femmes) en bonne santé âgés de 19 à 65 ans, et ayant des IMC entre 18.59 et 35.69. Ils ont été stratifiés selon leurs IMC en deux groupes : groupe d'obèse/ surpoids IMC ≥ 25 et un groupe de témoins IMC entre 18.5 et 24.99.

L'évaluation de l'inflammation était basée sur la détermination des vitesses de sédimentations, des concentrations de 3 fractions des électrophorégramme (albumine, alpha 2 glycoprotéines, gamma globulines), des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha et IL6) ainsi que sur le dosage du récepteur soluble de IL2 (sIL-2R), les moyennes de ces paramètres ont été comparés entre les deux groupes, les concentrations des cytokines (TNF alpha et IL6) de même que celles du sIL-2R étaient significativement plus élevées chez les sujets ayant un IMC ≥ 25 .

Les marqueurs pro-inflammatoires sont fortement corrélés avec les comorbidités liées à l'obésité, l'inflammation systémique représente donc un facteur sous-jacent commun dans la pathogenèse de nombreuses maladies co-morbides graves liées à l'obésité.

Mots clés: Obésité; inflammation chronique ; dosage des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha et IL6) ; dosage du récepteur soluble de IL2.