



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ESEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers*

Département de Biologie

Mémoire

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
En biologie**

Option : Biologie moléculaire et génétique humaine.

Thème

Evaluation du risque de l'obésité dans la population féminine
et association du polymorphisme Apo E, dans la ville de
Tlemcen

Présenté par : M^{elle} Hadri Fatima Zahra

Soutenu le : 17 / 06 / 2015

Jury :

Présidente : _____ Mme Baba Ahmed Fatima Zahra

Maître de conférences A

Examinatrice : _____ Mme Triki Chahinaz

Maitre Assistante A

Promoteur : _____ Mme Medjati Nouria

Maître de conférences.A

Année universitaire

2014/2015



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ESEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers*

Département de Biologie

Mémoire

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
En biologie**

Option : Biologie moléculaire et génétique humaine.

Thème

Evaluation du risque de l'obésité dans la population féminine
et association du polymorphisme Apo E, dans la ville de
Tlemcen

Présenté par : M^{elle} Hadri Fatima Zahra

Soutenu le : 17/06/2015

Jury :

Présidente : Mme Baba Ahmed Fatima Zahra

Maître de conférences A

Examinatrice : Mme Triki Chahinaz

Maitre Assistante A

Promoteur : Mme Medjati Nouria

Maître de conférences A

Année universitaire

2014/2015

Remerciements

J'adresse tout d'abord mes profonds remerciements, ma vive reconnaissance et ma sincère gratitude à mon encadreur Mme MEDJATI N, maitre de conférences à la faculté des sciences de la nature et de la vie, des sciences de la terre et univers, d'avoir accepté de m'encadre et pour ces conseil et ses précieuses orientation qu'elle n'a cessé m'apporter tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier Mme BABA AHMED F.Z, maitre de conférences au département de Biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie, des sciences de la terre et univers, pour accepter de présider ce jury et qui a guidée judicieusement ce travail.

Je remercie Mme TRIQUI C, maitre assistant au département Biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie, des sciences de la terre et univers, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je ne cesse jamais à remercier très chaleureusement Mme DALI YUCEF M Dr l'Université de Tlemcen, de m'avoir aidé, orienté, conseiller et soutenue pendant toute la duré de ce travail.

Je remercie Me MAHDAD Y, pour toute l'aide qu'il m'apporté pour soutien, se conseil.

Je remercier aussi Mme BOUCHRIT Z, professeur à l'Université de Tlemcen, et aussi à toute l'équipe de laboratoire de valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, et surtout CHARAF DDINE WATHEQ MALTI pour leurs aides et orientation durant ce travail.

Je remercie à chef service du centre SIDI CHAKER Tlemcen et Me BOUGHRARA Y suppresseur qu'ils m'ont accepte se faire mon stage, et toute l'équipe de laboratoire pour l'environnement du travail qu'est m'ont procuré et pour toutes les facilités des moyennes.

Finally, je remercie tous les enseignants, qui m'ont suivi le long de mes études, et tous ceux et celles qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire a :

Mon très chère père qui ma encouragé et soutenu tout ou long des mes études, que dieu les garde et le protèges.

Mon très chère marie NOURI qui ma toujours chérit et ma souhait le mieux, et son mère NACERA et son père GHOUTI que dieu les gardes et les protèges.

Ma sœur FATIMA qui dieu la protège.

Mes frères ZAKI et ADEL.

Mon tout la famille, mes cousins et cousines et leur enfant.

Mes amies RACHIDA, SORAYA, HANANE, DJAMILA, ASSIA.

Mon encadreur Mme MADJATI N.

Tous les promotions 2014/2015 et surtout promo biologie moléculaire et génétique humain.

Tous nos professeur de l'école primaire jusqu'à ceux de l'universitaire.

FATIMA

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Introduction.....1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

| | |
|--|----------|
| 1. L'obésité | 3 |
| 1.1 Définition de l'obésité | 3 |
| 1.2 Epidémiologie de l'obésité | 3 |
| 1.3 Indice de masse corporelle | 3 |
| 1.3.1 Classification de l'obésité en fonction de l'IMC..... | 4 |
| 1.3.2 Poids et taille | 4 |
| 1.3.3 Tour de taille..... | 4 |
| 1.3.4 Tour de hanche | 5 |
| 1.4 Les différents types de l'obésité | 5 |
| 1.4.1 L'obésité androïde ou centrale..... | 5 |
| 1.4.2 L'obésité gynoïde | 5 |
| 1.4.3 L'obésité pléthorique | 5 |
| 1.5 Fcteurs de risque..... | 5 |
| 1.6 Sociologie de l'obésité | 6 |
| 1.7 Les pathologies associées à l'obésité | 6 |
| 1.7.1 Les maladies cardiovasculaires | 6 |
| 1.7.2 Hypertension artérielle | 7 |
| 1.7.3 Diabète de type 2..... | 7 |
| 1.7.4 Dyslipidémie | 8 |
| 1.8 Génétique de l'obésité | 8 |
| 1.8.1 L'obésité mono génique | 8 |
| 1.8.1.1 Mutation de la leptine..... | 9 |
| 1.8.1.2 Mutation du récepteur aux mélanocortine (MC4R) | 9 |
| 1.8.2 L'obésité multifactorielle | 9 |
| 1.8.3 L'obésité polygénique..... | 9 |
| 2. L'apoprotéine E..... | 10 |
| 3. Etude de l'association de l'Apo E et l'obésité..... | 10 |

Chapitre II : Matériel et Méthodes

| | |
|---|----|
| 1. Population étudiée | 12 |
| 1.1 Questionnaire | 12 |
| 1.2 Prélèvement et préparation des échantillons | 12 |
| 2. Détermination des paramètres biochimiques | 12 |
| 2.1 Dosage du glucose..... | 12 |
| 2.2 Dosage du la créatinine | 12 |
| 2.3 Dosage du l'urée..... | 12 |
| 2.4 Dosage du cholestérol | 13 |
| 2.5 Dosage du triglycéride..... | 13 |
| 2.6 Dosage du HDL..... | 14 |
| 3. Extraction de l'ADN | 14 |
| 3.1 Lyse des globules rouges..... | 14 |
| 3.2 Lyse des globules blancs | 14 |
| 3.3 Précipitation de l'ADN | 14 |
| 3.4 Dosage de l'ADN | 15 |
| 4. Amplification du gène de l'Apo E | 15 |
| 4.1 Le mix | 15 |
| 4.2 Les cycles d'amplification..... | 16 |
| 4.3 Test d'amplimères | 16 |
| 5. Analyse statistiques | 16 |
| Chapitre III : Résultats et Interprétation | |
| 1. Caractéristiques de la population étudié..... | 17 |
| 1.1 Âge | 17 |
| 1.2 Poids | 18 |
| 1.3 Taille..... | 18 |
| 1.4 Tour de taille..... | 18 |
| 1.5 Tour de hanche | 19 |
| 1.6 Indice de masse corporelle | 19 |
| 1.7 HTA et tension artérielle | 19 |
| 1.8 Diabète | 20 |
| 1.9 Cholestérolémie..... | 20 |
| 1.10 Les maladies cardiovasculaires | 20 |
| 1.11 Consanguinité | 20 |
| 1.12 Antécédents familiaux de l'obésité | 20 |

| | |
|--|----|
| 2. Paramètres biochimiques..... | 20 |
| 2.1 Bilan glycémique..... | 21 |
| 2.2 Créatinine | 21 |
| 2.3 Urée | 21 |
| 2.4 Bilan lipidique | 21 |
| 2.4.1 Cholestérol | 21 |
| 2.4.2 Triglycérides..... | 22 |
| 2.4.3 HDL..... | 22 |
| 2.4.4 LDL..... | 22 |
| 3. Les données sociodémographique..... | 22 |
| 4. Facteurs de risque liés à l'obésité..... | 23 |
| 4.1 Ajustement du modèle logistique..... | 23 |
| 4.2 Capacité prévisionnelle du modèle logistique..... | 24 |
| 5. Exploration de donnée d'extraction de l'ADN pour la création de banque d'ADN..... | 24 |
| 6. Résultat des indications de liaison..... | 25 |
| Discussion..... | 27 |
| Conclusion..... | 28 |
| Références bibliographiques..... | 29 |

Annexe

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AG : Acide gras.

ALA : Acide α -linoléique.

Apo E : Apo lipoprotéine E.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

BET: Bromure d'éthilium.

BMI : Body mass index.

CRP : Protéine C réactif.

DHA : Acide docosahexanoïque.

DT 2 : Diabète de type II.

EPA: Acide eicosa pentaénoïque.

GOD: Glucose oxydase.

HCl : Acide chlorhydrique.

HDL: High-Density Lipoprotéine.

HTA : Hypertension artérielle.

IDM : Infarctus de myocarde.

IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de masse corporelle.

IOTF : International Obesity Task Force.

LDL : Lowdensity lipoprotéine.

MAGE : Moyenne des amplitudes des exercices glycémique.

MC-4R : Mélanocortine 4.

MCV : Maladie cardiovasculaire.

NaOH : Hydroxyde de sodium.

NPY 5-R : Neuro peptide γ -5.

ObEpi : Epidémiologie de l'obésité.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONU : Organisation des nations unies.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAS : Pression artérielle systolique.

PC1 : Proconvertase 1.

POD : Peroxydase.

POMC : Proopiomélanocortine.

UV : Ultraviolet

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau 1 : Données descriptive de la population des cas et des témoins..... | 17 |
| Tableau 2 : Répartition de la population cas témoins selon les tranches d'âge..... | 18 |
| Tableau 3 : Répartition des IMC de population cas et témoins | 19 |
| Tableau 4 : Résultats des paramètres biochimiques chez les populations cas et témoins | 21 |
| Tableau 5 : Données sociodemographique | 22 |
| Tableau 6 : Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire..... | 23 |
| Tableau 7 : Test d'adéquation de l'ajustement. | 23 |
| Tableau 8 : Mesure d'association entre le variabilité de réponse et la prévision de prbabilité | 24 |
| Tableau 9 : Moyenne de la cocentration des extrais d'ADN et pourcentage de la pureté..... | 25 |

Introduction

L'obésité a progressé ces dernières années. A l'heure actuelle, l'OMS parle d'une véritable épidémie à l'échelle mondiale (*WHO, 1997*).

L'obésité apparait comme le principal facteur intermédiaire expliquant la plus forte prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) chez les femmes (*Atalah et al, 2006*).

L'obésité, une facette de la malnutrition par excès est un problème de santé publique, généralement connu des pays développés du Nord, où au moins 20% des Européens et des Blancs des Etats-Unis d'Amérique sont concernés entre l'âge de 20 à 60 ans. Ce chiffre passe à 40% chez les femmes des pays de la Méditerranée, de l'Europe Orientale et chez les femmes noires des Etats-Unis d'Amérique (*OMS, 1996*). La prévalence de l'obésité ne cesse de s'accroître au fil des années sur un mode quasi épidémique dans ces pays (*Delpuech et al, 1997*). Néanmoins, des mesures telles que la surveillance épidémiologique, la sensibilisation des populations, l'édiction des recommandations nutritionnelles ont été prises par des états pour réduire la prévalence de l'obésité (*Maire et al, 1997*).

L'obésité existe désormais dans tous les pays du monde. Sa prévalence, particulièrement élevée dans certains pays industrialisés, augmente également dans les pays en voie de développement. Elle a atteint 10 à 40 % dans la majorité des pays européens au cours des 10-15 dernières années (*Charles, 2004*). D'après les dernières estimations de l'agence de l'ONU pour la santé, le nombre de personnes présentant un excès de poids pourrait passer de 1 milliard aujourd'hui à 1,5 milliard en 2015 (*Ciheam-iam, 2004*). Plus de 75 % des femmes âgées de plus de 30 ans présentent un excès pondéral dans des pays aussi différents que l'Afrique du Sud, la Barbade, l'Egypte, les Etats-Unis d'Amérique, Malte, le Mexique et la Turquie. Il y a environ trois cent millions d'adultes obèses de par le monde ; un nombre encore plus grand d'adultes souffre d'excès de poids (*Ciheam-iam, 2004*).

Par ailleurs, au Maroc, la prévalence de l'obésité chez les femmes à l'échelle nationale est passée de 14,6% en 1985 à 27,5% en 2007 (*Ouali, 2011*). La Tunisie semble se situer à un stade déjà avancé selon les enquêtes de consommation et niveau de vie, et la prévalence de l'obésité s'est élevée chez les femmes de 8,7% en 1980 à 17,4% en 1995 et à 22,7% en 2000 (*Beltaifa et al, 2002*).

En Algérie, l'obésité n'est pas encore bien connue, cependant un certain nombre d'éléments est constitué, par l'enquête nationale santé en 1990, qui révéla une modification du profil de morbidité d'ailleurs confirmé en 2005, ceci dans un contexte de profondes mutations socioéconomiques, culturelles et comportementales (*Tahina, 2010*). La prévalence de l'obésité en 2005 est de 55,9% de personnes âgées de 35-70 ans (*Tahina, 2010*).

L'obésité provoque une augmentation de la tension artérielle et s'accompagne de dysfonctionnement du métabolisme des lipides, du glucose, de l'insuline. L'hypertension favorisant l'athérosclérose. Elle est également la cause d'hypertrophie et de défaillance du cœur ou d'insuffisance rénale. A côté des déterminants comme l'âge et l'hérédité, il existe des déterminants comportementaux variés et communs à beaucoup de maladie chronique comme les maladies cardiovasculaires (MCV) (*Hainant, 2003*).

L'objectif principal de cette recherche est de déterminer les facteurs de risque de l'obésité et l'association du polymorphisme epsilon l'Apo E, ainsi que les corrélations entre

profil lipidique, diverses pathologies et l'obésité. Cette dernière est mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, par le rapport des circonférences de poids, taille, tour de taille et tour de hanche.

Synthèse bibliographique

1. L'obésité :

1.1 Définition de l'obésité :

L'obésité se définit comme une augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme dans une proportion telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé (*IOTF, 1998*). La mesure de référence internationale actuelle est l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quételet ou Body Mass Index (BMI), égal au rapport du poids en (kg) sur le carré de la taille en (mètre) (*Boirie, 2009*).

L'obésité est une accumulation excessive ou anormale de graisse dans le tissu adipeux, accompagnée d'un excédent de poids. Autrement dit, elle survient lorsque la balance énergétique est positive. C'est-à-dire, lorsque l'individu mange plus de calories qu'il n'en dépense et qu'il y a donc un déséquilibre entre une activité physique insuffisante et une alimentation trop riche en calories. Cependant, il existe d'autres facteurs qui peuvent influencer cette prise de poids comme les facteurs psychosomatiques, l'hérédité, les traitements médicaux, la sédentarisation ou la culture alimentaire (*Salinier et al, 2004*).

1.2 Epidémiologie de l'obésité :

La prévalence de l'obésité chez l'adulte de 18 ans et plus, était estimée dans ces enquêtes à 6,1 % en 1980 et 6,5 % en 1991 (*Charles, 2008*). Plus récemment, les études ObÉpi de 1997, 2000 et 2003 ont permis une actualisation de ces chiffres. Les estimations de la prévalence de l'obésité chez l'adulte de 18 ans et plus se situaient à 8,5 % en 1997, 10,1 % en 2000 et 11,9 % en 2003 (*Charles et al, 2002*).

De 1997 à 2012, on observe une augmentation du tour de taille moyen, passant de 79,8 cm à 86,5 cm chez les femmes. De plus, la proportion de femme avec un tour de taille supérieur à 88 cm est passée de 24,6% à 43% pendant cette même période (*Elise, 2013*).

En 2012, la prévalence de l'obésité est plus élevée pour les femmes que les hommes, quel que soit le degré d'obésité, la prévalence globale est augmentée de 15,7 % à 89,2% chez les femmes dans le nord-pas-de calais (*Programme régionale de l'obésité, 2014*).

Les changements dans la prévalence de l'obésité au cours des 20 dernières années ont été décrits à partir de données nationales dans un certain nombre de pays (*Seidell et al, 1997, Flegal et al, 1998*).

Les résultats d'une enquête nationale santé menée en Algérie en 2005, ont montré que 66,52% des femmes sont obèses (*Enquête nationale santé, 2005*).

L'OMS estime à près de 700 millions de nombre de personnes obèses en 2015 avec une augmentation de 75% en 10 ans (*OMS, 2003*).

1.3 Indice de masse corporelle (IMC) :

L'indice de masse corporelle (IMC) ou Body Mass Index (BMI) est aujourd'hui l'outil le plus couramment utilisé pour mesurer la corpulence et étudier le poids sur la taille² (*Keys et al, 1972*). L'utilisation de l'IMC est recommandée dès les années 1980 dans le champ médical (*Royal collège of physicians 1983 ; National Institute of Health, 1985*).

Mais c'est l'organisation mondiale de la santé qui en qualifiant l'obésité d'épidémie mondiale non virale, et en consacrant l'IMC comme instrument de diagnostic et de prévention a imposé internationalement son usage (*OMS, 2000*).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (Kg)}}{\text{Taille}^2 \text{ (m)}} \text{ (Kg/m}^2\text{)}.$$

1.3.1 Classification de l'obésité en fonction de l'IMC :

L'obésité a été stratifiée en différentes classes (*OMS, 2003*) :

- L'obésité modéré: $30 < \text{IMC} < 34,9$.
- L'obésité sévère: $35 < \text{IMC} < 39,9$.
- L'obésité morbide: $\text{IMC} > 40$.

1.3.2 Poids et taille :

Le problème du surplus de poids touche maintenant une si grande partie de la population des pays industrialisés que les organisations concernées le décrivent comme une véritable épidémie (*Flegal, 1999 ; Bourn et al, 2001 ; GTPPP, 2003 ; OMS, 2003 ; GTPPP, 2005*). Selon les données, rapports de poids et de taille, la prévalence de l'obésité a tendance à augmenter avec l'âge jusqu'à la tranche d'âge de 55 à 64 ans, puis elle diminue. En France, l'enquête déclarative ObEi, effectuée en 2006, indique que 16,5% des sujets de plus de 65 ans sont obèses, 13,3% ont un IMC compris entre 30 et 35 Kg/m², 2,5% entre 35 et 39,9 Kg/m² et seulement 0,7% ≥ 40 Kg/m². Dans le nord American en 2000, l'IMC fixé à 30 Kg/m² était de 32% avec une progression prévue à 37,4% en 2010 (*Arrterburn et al, 2004*).

Après 80 ans, la prévalence de l'obésité est moitié moindre qu'entre 50 et 59 ans. Cette diminution est la conséquence soit d'une adaptation spontanée de la balance énergétique et des métabolismes, soit d'une sélection des survivants dans la mesure où l'obésité sévère est assortie d'un risque de morbide mortalité accrue bien démontré chez l'adulte plus jeune (*Janssen, 2007*).

L'obésité est la conséquence d'une inadéquation entre les apports et les dépenses énergétiques. Chez les personnes âgées, la dépense énergétique diminue avec l'âge à partir de 50ans, il en est de même pour l'activité physique (*Schaap et al, 2006*).

1.3.3 Tour de taille :

Une répartition de la graisse sur la partie supérieure du corps, obésité androïde, est plutôt observée chez l'homme mais également chez la femme après la ménopause. Une répartition sur la partie basse du corps, obésité gynoïde, est plutôt typique de l'obésité féminine. Le tour de taille est mesuré avec un mètre ruban à mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque antéro-supérieure sur la ligne médio axillaire. Cette mesure clinique simple est importante, car il a été montré qu'elle est bien corrélée avec la quantité de graisse intra-abdominale (*Rosine, 2005*).

Chez l'adulte, les seuils dénotant une augmentation du risque de pathologies métaboliques et vasculaires sont différents chez l'homme et chez la femme :

- ≥ 80 cm chez la femme, ≥ 94 cm chez l'homme : niveau 1.
- ≥ 88 cm chez la femme, ≥ 102 cm chez l'homme : niveau 2.

La mesure du tour de taille a surtout un intérêt quand l'IMC est inférieur à 35 Kg/m^2 (*Collège de Nutrition, 2010*).

1.3.4 Tour de hanche :

Le tour de hanche apparaît comme un facteur protecteur indépendant puisqu'il est significativement et inversement corrélé au risque d'infarctus du myocarde (IDM), même après ajustement par l'IMC, la taille et les autres facteurs de risque (supérieur à 109,8 cm chez la femme et 105 cm chez l'homme) (*Yusuf et al, 2005*).

1.4 Les différents types d'obésité :

1.4.1 L'obésité androïde ou centrale :

Forme d'obésité avec prédominance de la graisse au niveau de la partie du tronc et de la paroi abdominale (obésité hypertrophique) (*Sangnidjo, 2006*). Ces obésités sont cliniquement définies par un rapport de taille/ tour de hanche supérieur à 0,85 chez les femmes (*Halimi, 2005*).

1.4.2 L'obésité gynoïde :

Forme d'obésité avec prédominance de la graisse au niveau des ceintures pelviennes (obésité hyperplasique) (*Sangndjo, 2006*).

1.4.3 L'obésité pléthorique :

La graisse s'accumule dans toutes les parties du corps (*Sangnidjo, 2006*).

1.5 Facteurs de risques :

Les facteurs de risque liés à l'obésité sont :

- Comportements alimentaires (*Léonard et al, 2005*).
- Mode de vie sédentaire (*Trenblay et al, 2010*).
- Stress conduisant à des comportements nutritionnels inadaptés (*Lecerf, 2006*).
- Habitudes de vie familiale (*Charles et al, 2011*).

- Manque de sommeil (*Knutson et al, 2008*).
- Faible apport en calcium (*Heuney, 2011*).
- Les médicaments (*Morton et al, 2006*).
- Age (*ObÉpi-Roche, 2009*).
- Les facteurs génétiques (*Cappuccio et al, 2008 ; chaput, 2008*).

1.6 Sociologie de l'obésité :

L'obésité est présente dans toutes les classes

sociales, pour des raisons différentes dans chacune d'entre elles. L'obésité est plus fréquente chez les sujets en situation de précarité, ceci peut être expliqué par la précarisation du travail, des rythmes alimentaires et la qualité nutritionnelle (*Poulain. 2011*).

1.7 Les pathologies associées à l'obésité :

1.7.1 Les maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) se définissent comme l'ensemble des troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins (*Simoneau, 2011*).

Les MCV sont des maladies chroniques permanentes causées par l'interaction entre les prédispositions génétiques, les comportements liés à la santé et l'environnement (*Arongoet al, 2009*).

La présence chez l'individu de certains facteurs de risque augmente la possibilité de développer une maladie donnée. Les MCV étant des maladies multifactorielles, plusieurs facteurs peuvent provoquer leurs survenues, une mauvaise alimentation, la HTA et trois facteurs inertiels à savoir l'obésité, la sédentarité et le diabète (*National and stat perspectives, 2004*).

Les MCV regroupent une catégorie d'accidents variés qui reposent sur une base commune : l'atteinte du cœur ou des vaisseaux sanguins. Les accidents en questions sont les atteintes cardiaques avec deux catégories principales, soient l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde, la forme la plus fréquente de décès dans les sociétés industrialisées. Quant aux atteintes vasculaires, elles touchent la plupart des organes mais principalement le cerveau, les reins, le cœur et les membres inférieurs. Le vieillissement de la paroi artérielle sous la forme de l'athérome et la formation de thrombose intra vasculaire est le mécanisme représentant le point commun de la plupart de ces accidents (*Daigh, 2006*).

Les MCV les plus rencontrées sont les cardiopathies ischémiques, les maladies vasculaires cérébrales, l'insuffisance cardiaque et des maladies vasculaires périphériques. Le rhumatisme articulaires aigu et les cardiopathies rhumatismales chroniques sont également des formes de MCV rencontrées dans la population (*Daigh, 2006*).

L'obésité est l'épidémie mondiale du XXI^e siècle. Elle représente un problème de santé majeur présent dans la plupart des pays industrialisés (*Keil et al, 1989*). Un excès de poids entraîne un effort plus important du muscle cardiaque, une augmentation de la tension artérielle, du taux de cholestérol et des triglycérides et favorise le diabète. Un IMC élevé aggrave les pronostics pour les personnes vivants avec une MCV (*Dagenaise et al, 2005*).

A cet effet, l'obésité viscérale caractérisée par un tour de taille élevé, est un indicateur permettant d'identifier simplement et commodément les gens avec un profil de risque élevé de MCV. L'IMC établi à partir du poids en fonction de taille constitue aussi un des indicateurs permettant de définir le risque cardiovasculaire d'individu (*Statistique canada, 2005*). L'IMC élevé augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'infarctus coronarien et de mort subite (*Poirier et al, 2000*). L'obésité devrait être considérée en tant que facteur de risque modifiable majeur pour les maladies cardiaques ischémiques (*Eckel et al, 1998*).

L'obésité constitue donc, un désordre métabolique chronique associé aux MCV conduisant à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est clair qu'à mesure que s'accumule l'excès d'énergie dans le tissu adipeux, il existe une variété d'adaptation par l'altération des structures et des fonctions cardiaques et ce, même en l'absence de comorbidité (*Poirier et al, 2003*).

1.7.2 Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle se définit par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140mmHG et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90mmHg (*Saint-Leger et al, 2001*).

Les relations potentielles entre l'obésité et l'HTA sont de mieux en mieux cernées grâce aux progrès de la recherche clinique. Un excédent de 10 Kg par rapport au poids idéal entraîne une élévation de la pression artérielle de 3mmHg pour la PAS et de 2mmHg pour la PAD. Cette relation apparaît plus marquée en cas d'obésité dite « androïde ». Il faut cependant faire remarquer que tout obèse n'est pas nécessairement hypertendu. Il existe donc vraisemblablement une prédisposition génétique (*Geronooz et al, 2000*).

Le sujet obèse normo tendu se caractérise sur le plan hémodynamique par une augmentation du débit cardiaque, une augmentation du volume éjecté à chaque systole, mais les résistances vasculaires périphériques seront augmentées, exposant le cœur de l'obèse à une surcharge tant au niveau du pré charge qu'au niveau de la post charge (figure1) (*Messerli et al, 1982*).

1.7.3 Diabète de type II :

Le diabète de type II (DT2) est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscle) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion du glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet de certaines hormones intestinales qui stimulent la sécrétion postprandiale de l'insuline (*Melliyuds et al, 2011*).

L'obésité et le DT2 ont connu une augmentation similaire. D'après les estimations, jusqu'à 90% de tous les cas de DT2, sont attribués à l'obésité et au surpoids. La surcharge pondérale favorise également le développement d'une tolérance abaissée au glucose (*Hossain et al, 2007*). La distribution de la masse adipeuse est aussi importante que le poids corporel ; si une augmentation de l'IMC est associée aux MCV et au DT2, le risque de développer ces maladies est étroitement liée au tour de taille (*National institutes of Health, 1998*).

1.7.4 Dyslipidémie:

Les patients dyslipidémiques sont généralement caractérisés par une augmentation des concentrations sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. En pratique clinique courante, on peut individualiser trois grands types de dyslipidémies : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et hyperlipidémie (*Bruch et al, 2005*).

L'hypercholestérolémie est associée au risque de maladie coronaire. Le risque de maladie coronaire prématurée s'accroît en présence d'une concentration élevée de cholestérol même en l'absence d'autre facteur de risque. Si les triglycérides sont supérieurs à 4g/l (4,6mmol),quelque soit le niveau du cholestérol total, le LDL ne peut être calculé (*Bruch et al, 2005*).

Si le sujet n'a pas de facteur de risque des MCV et si le LDL est inférieur à 1,60g/l (4,1mmol) et les triglycérides < 1,5g/l (1,7mmol) et le HDL > 0,40g/l (1,0mmol) : le bilan lipidique est normal. Il n'est pas justifié de répété de bilan, sauf en cas d'apparition d'un nouveau facteur de risque de MCV (*Grimaldi et al, 1999*).

L'obésité, en particulier de type androïde est un élément d'orientation en faveur de l'existence d'une hyperlipidémie (*Reeder et al, 1996 ; Grover et al, 1999*).Par ailleurs, ce type d'obésité est fortement corrélé à la survenue de maladie coronaire (*Larson et al, 1984 ; Lee et al, 1993*). Cette corrélation s'explique cependant en grande partie par son association avec des facteurs de risque d'athérosclérose et de thrombose, commela HTA, l'intolérance au glucose et l'insu lino-résistance (*Bruch et al, 2005*).

L'obésité androïde associée à un HDL bas, à une glycémie ou HTA limite, est un facteur de risque majeur des accidents coronaires (*Bruch et al, 2005*).

1.8 Génétique de l'obésité :

1.8.1 L'obésité mono génique :

L'obésité mono génique avec anomalie affectant des facteurs clés de la régulation du poids corporel, les mutations du gène de la leptine ou de son récepteur aboutissent à des obésités rares et extrêmes (*Montogue et al, 1997*). Seules quelques familles porteuses de ces mutations ont été rapportées. On a observé dans ce cas une obésité précoce et sévère avec les anomalies associées (*Cone et al, 2005*). A côté de ces situations rares d'obésité mono génique, on peut observer une obésité où des mutations portent également sur un seul gène comme mélanocortines (MC4R).

Ce récepteur exprimé au niveau de l'hypothalamus, semble jouer un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie pondérale (*Cone et al, 2005*).

1.8.1.1 Mutation de la leptine :

La leptine est une hormone peptidique codée par le gène « *Ob* ». Sa sécrétion détermine l'importance de la masse adipeuse. Le rôle principal de la leptine intervient dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique (figure 2) (*Delattre et al, 2003*).

La leptine agit au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (décisionnel dans la prise alimentaire) grâce à deux mécanismes complémentaires :

- En stimulant le MC4-R (Mélanocortine 4 Receptor), le récepteur de la POMC (Proopiomélanocortine).
Cela conduit à une stimulation de la voie anorexigène ;
- En inhibant le NPY5-R (Neuropeptide Y 5 Receptor), le récepteur du NPY. Cela conduit à une inhibition de la voie orexigène.

Les mutations peuvent atteindre les gènes de la leptine, de son récepteur, de la POMC ou encore de la PC1 (Proconvertase 1), enzyme de clivage de la POMC. Ces modifications génétiques entraînent des situations d'obésité exceptionnelles à pénétrance complète et de transmission autosomique récessive (*Delattre et al, 2003*).

1.8.1.2 Mutation du récepteur aux mélanocortines (MC4R) :

Les mélanocortines sont sécrétées par l'hypothalamus sous l'effet de la leptine. Elles sont responsables de l'activation des récepteurs cérébraux MC4R qui jouent un rôle clef dans le maintien de l'homéostasie énergétique et qui sont associés à la suppression de la prise alimentaire. Les mutations de MC4-R entraînent des obésités de gravité variable à pénétrance incomplète, d'expression variable et de transmission autosomique dominante (*Delattre et al, 2003*).

1.8.2 Obésité multifactorielle :

Les connaissances récemment acquises dans le domaine de la génétique de l'obésité reposent sur l'étude de polymorphismes génétiques de gènes candidats. Des banques d'ADN ont été constituées dans plusieurs pays. Grâce au développement technologique d'outils de criblage moléculaire de plus en plus puissants. L'exploration du génome de familles présentant plusieurs cas d'obésité est possible. Cette stratégie, qui a permis de mettre en évidence plusieurs localisations chromosomiques liées à l'obésité, continue aujourd'hui de se développer. L'identification des gènes impliqués dans l'obésité ainsi que l'étude de leurs mutations aura pour but de confirmer leur rôle dans cette pathologie (*Delattre et al, 2003*).

1.8.3 L'obésité polygénique :

Elle résulte de l'interaction entre plusieurs gènes de prédisposition entre eux et des facteurs environnementaux (alimentaire, activité physique faible, facteur psychologique) (*Dabern et al, 2001*).

2. L'apoprotéine E :

L'apoprotéine E est une protéine ubiquitaire (*Soulie, 1998*). La connaissance de cette molécule a aidé à résoudre l'étiologie de certaines maladies, et à mieux faire comprendre le métabolisme des lipoprotéines. Elle a fourni un des meilleurs modèles expérimentaux et remarquablement illustré la notion de prédisposition génétique et l'interaction gène-gène et gène-environnement (*Davignon et al, 1999*).

Le gène de l'Apo E a été identifié. Il est unique et situé à l'extrémité centromérique de l'ensemble d'une famille de gène codant pour le groupe Apo E, C-I et C-II, sur le chromosome 19 dans région q13.2. Ce gène de 3,7 Kb, comporte quatre exons et trois introns (*Robitaille, 1994*). Il s'étend sur 3597 nucléotides et code pour un ARNm de 1163 nucléotides. Le premier exon est non codant, le deuxième exon code pour un peptide signale, le troisième exon pour les 61 premiers acides aminés et le quatrième pour l'essentielle de la protéine mature, en outre le gène comprend quatre séquences ALU (*Kipaik et al, 1985*).

Les polymorphismes de l'Apo E sont en fait l'expression d'un seul gène, possédant trois allèles différentes situées à un même locus qu'on a identifié comme étant les allèles ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 et chaque individu possède deux allèles, ces allèles dans la population donnent six phénotypes, dont trois sont homozygotes (E_2/E_2 , E_3/E_3 , E_4/E_4) et trois sont hétérozygotes (E_4/E_2 , E_3/E_2 , E_4/E_3) (*Robitaille, 1994*).

L'Apo E est une composante majeure prenant part au processus général d'homéostasie du cholestérol. Son rôle dans le métabolisme lipidique fait l'objet de travaux de plusieurs groupes qui révèle la capacité qu'avait l'Apo E de diriger la destinée métabolique des lipoprotéines. Les polymorphismes des iso formes E_2 , E_3 , E_4 interviennent au niveau du site d'interaction avec les récepteurs LDL et entraînent des changements charges. Ces changements pourront modifier les interactions avec les récepteurs (*Siest et al, 1995*).

L'iso forme E_2 serait moins affine que l'iso forme E_3 et E_4 pour ces récepteurs, l'iso forme E_4 étant elle plus affine que E_3 . La présence de l'iso forme E_4 se traduit par un métabolisme accéléré des lipoprotéines riches en triglycérides. Bien que son effet soit indétectable à l'échelle individuelle, le polymorphisme génétique de l'Apo E déterminerait 10% de la variance des taux de cholestérol dans les populations. Ce polymorphisme intervient ainsi dans la variation de la prévalence de MCV (*Siest, 1995*). Chez les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 , le risque de MCV est plus élevé (*Wilson, 1994*).

L'effet de génotype de l'Apo E sur des concentrations lipidiques (*Vuorio, 1997 ; Lambert et al, 2001*) et le risque coronaire (*Eto, 1988 ; De kunjff et al, 1990 ; Gylling et al, 1991 ; Ferriers et al 1994 ; Bertolini et al, 2000*), chez les sujets dyslipidémiques a été précédemment étudié avec des résultats variables (*Mozas et al, 2003*).

3. Etude d'association de l'Apo E et l'obésité :

Plusieurs études ont analysé l'association entre le polymorphisme ϵ de l'Apo E et l'obésité. En effet, une étude a montré une association significative entre l'allèle ϵ_2 et l'obésité (*Zeljko et al, 2011*). En revanche, une autre étude menée sur la population

brésilienne a montré une association significative entre $\epsilon 4$ et l'obésité (figure 3) (Alvim *et al*, 2010).

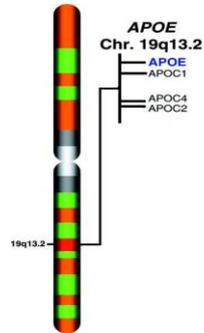


Figure 3: Localisation cytogénétique du gène l'Apo E sur le chromosome 19 (Simon *et al*, 2003).

Matériel et méthodes

1. Population étudiée :

Notre travail est réalisé dans le laboratoire de valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique.

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau du centre médical de Sidi Chaker.

Notre étude porte sur 30 femmes obèses à l'IMC supérieur à 30 kg/m² comparées à 30 femmes témoins ayant des IMC normaux, c'est-à-dire inférieurs à 30 kg/m².

1.1 Questionnaire :

Nous avons recueilli les informations suivantes (consanguinité, antécédent familiaux de l'obésité, antécédent personnel, âge de révélation de l'HTA, niveau d'instruction, statut matrimonial, situation socioprofessionnelle, pathologies associées : DT 2 ; HTA ; MCV ; dyslipidémie), et les paramètres de l'obésité (poids, taille, tour de taille, tour de hanche et l'IMC,).

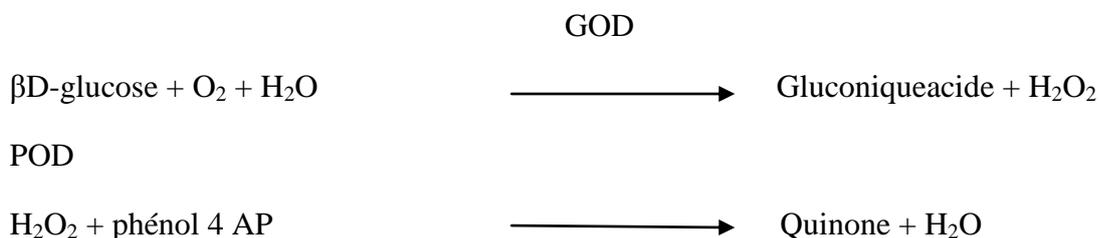
1.2 Prélèvement et préparation des échantillons :

- Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, par les veines du pli du coude ;
- Le sang est recueilli dans les tubes héparinés (pour l'analyse du bilan lipidique) et les tubes EDTA (pour l'extraction d'ADN).
- Les tubes EDTA sont congelés.
- Les tubes héparinés sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 15 minutes.
- Les sérums sont récupérés pour les dosages du glucose, créatinine, urée, cholestérol, triglycéride, HDL et LDL (Système Biomagreb).

2. Détermination des paramètres biochimiques :

2.1 Dosage du glucose :

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :

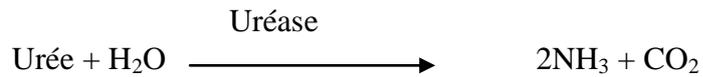


2.2 Dosage de la créatinine :

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.

2.3 Dosage de l'urée :

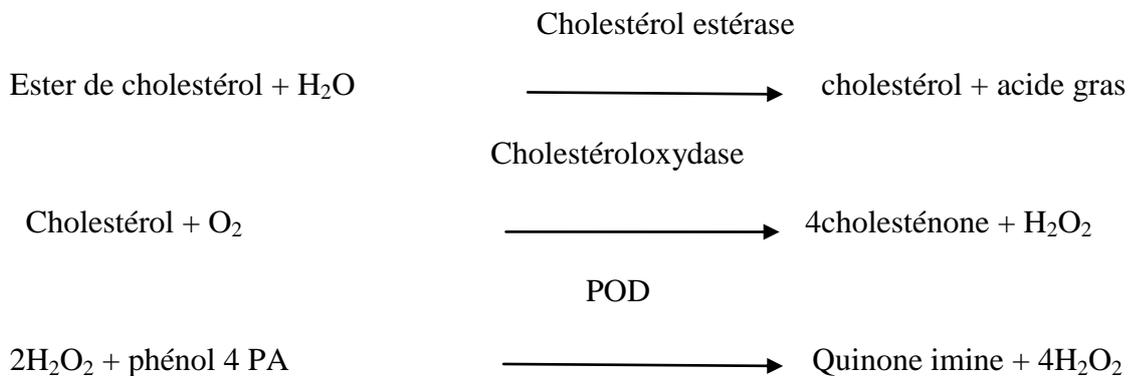
L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



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

2.4 Dosage du cholestérol :

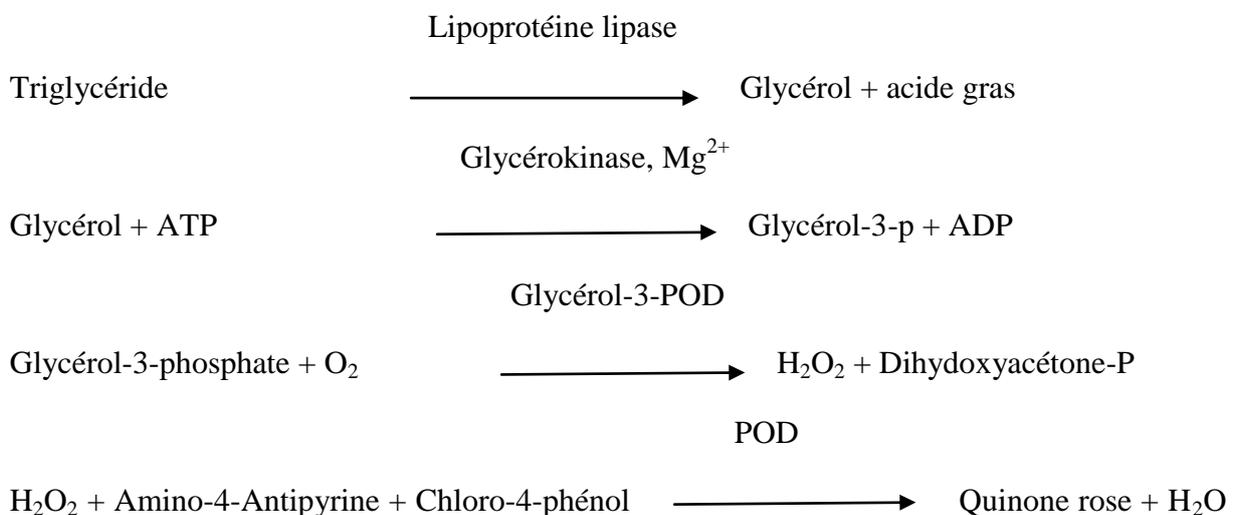
Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinone imine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase.



La quantité de quinone imine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

2.5 Dosage des triglycérides :

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



2.6 Dosage HDL :

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par une méthode enzymatique.

Le calcul de LDL :

$$\text{LDL (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL (g/l)} - \text{triglycéride/5 (g/l)}$$

3. Extraction de l'ADN:

La méthode d'extraction de l'ADN est faite selon la technique NaCl « Salting Out » (Miller *et al.* 1989). Elle a été choisie en raison de sa rapidité, sa facilité ainsi que l'absence du risque de toxicité par des produits dangereux tels que le phénol. Cette technique se déroule en plusieurs étapes.

3.1 Lyse des globules rouges :

Après décongélation au bain-Marie à 37°C, la lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang avec une solution hypotonique TE 10/10 (Tris/HCl 10mM et EDTA 10mM ; pH = 8.0). Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges ayant une membrane fragile), puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15min. La centrifugation quant à elle permet de séparer le surnageant qui contient les débris de globules rouges, des globules blancs qui sont précipités au fond du tube formant un culot.

Cette opération de lavage est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre qui correspond aux globules blancs.

3.2 Lyse des globules blancs :

Le culot de leucocytes est traité par 5ml de solution de lyse des globules blancs (Tris/HCl 10mM ; EDTA 0.1M et SDS 0.5% ; pH = 8.0). 100µl de protéinase K à 20 mg/ml sont additionnés pour digérer les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, le mélange est incubé au bain-Marie à 37°C pendant une nuit. L'EDTA est un chélateur d'ions bivalents inhibant l'activité des DNases et le SDS est un puissant détergent lysant les membranes cellulaires et dissociant les complexes d'acides nucléiques.

3.3 Précipitation de l'ADN :

Deux millilitres de NaCl 5M sont ajoutés dans chaque tube. Après une centrifugation de 10min à 4000 tours/min, le surnageant contenant l'ADN est transféré dans un autre tube et est précipité avec deux volumes d'éthanol absolu froid. L'ADN est visible à l'oeil sous forme de filaments formant une méduse. Cette dernière est récupérée et ensuite lavée avec une solution d'éthanol à 70% pour se débarrasser des traces éventuelles de sels, puis séchée et dissoute.

dans des tubes eppendorf en présence de 100 à 600 μ l de TE10/1 (Tris/HCl 10mM et EDTA 1mM ; pH = 8.0) selon la taille de la méduse. L'ADN est dissout totalement dans ce tampon sous agitation douce à +4°C pendant plusieurs jours.

3.4 Dosage de l'ADN :

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'une aliquote diluée au 1/100 (20 μ l d'ADN + 1980 μ l d'eau distillée stérile). Une première lecture à une longueur d'onde de 260nm nous permet d'estimer la densité optique des acides nucléiques. Une seconde lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280nm afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines.

Pour avoir un critère de pureté indicatif, le rapport de DO_{260nm}/280nm est établi. Il doit être compris entre 1.5 et 2. Une valeur inférieure à 1.5 témoigne d'une contamination par les protéines, et une valeur supérieure à 2 d'une contamination par les sels. Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50ng/ μ l d'ADN.

Les méduses d'ADN sont mises dans un plateau agitateur pendant plusieurs jours afin de permettre leur complète dissolution.

4. Amplification du gène de l'Apo E :

4.1 Le mix :

L'amplification du gène de l'APO est effectuée dans un mélange réactionnel de 50 μ l contenant 120 ng d'ADN, 1U de Taq polymérase (Invitrogén) dans 5 μ l de son tampon de réaction 1X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8 pM du mélange des dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.75 pM de chacune des deux amorces : EC3 et EC5. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O (qsp 50 μ l).

Les amorces utilisées pour l'amplification sont :

Sens : 5'-AGCAGGTCTGTTCCAAGG-3'

Anti sens 5'-CTTGGGTGTGTAGAAGAAGC-3'

4.2 Les cycles d'amplification :

| | | | |
|-------------------------|------|--------|-----------|
| ✦ Dénaturation initiale | 94°C | 2 min | |
| ✦ Dénaturation | 94°C | 20 sec | |
| ✦ Hybridation | 64°C | 40 sec | 7 cycles |
| ✦ Extension | 72°C | 40 sec | |
| ✦ Dénaturation | 94°C | 20 sec | |
| ✦ Hybridation | 57°C | 40 sec | 25 cycles |
| ✦ Extension | 72°C | 40 sec | |

4.3 Test d'amplimères :

Si l'amplification aboutit, les amplimères du gène de l'Apo E seront testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 3 %. La migration est réalisée à 90 Volts pendant 20 minutes, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La visualisation du polymorphisme génétique et des phénotypes associés nécessite une digestion enzymatique par *Hha* I (enzyme de restriction).

Les amplimères du gène de l'APOE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 3 %. La migration est réalisée à 90 Volts pendant 20 minutes, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La visualisation du polymorphisme génétique et des phénotypes associés nécessite une digestion enzymatique par *Hha* I (enzyme de restriction).

5. Analyses statistiques :

Toutes les analyses ont été réalisées grâce aux logiciels MINITAB/version 16.

Les résultats sont présentés en valeur pour les variables qualitatives et par moyenne+/- écart type pour les variables quantitatives.

Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du Khi-deux et les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test « *t* » de Student.

Pour déterminer les facteurs de risque liés à l'obésité, une régression logistique binaire a été utilisée. Les facteurs de risque choisis ont été sélectionnés par la régression sur les meilleurs sous-ensembles. La valeur de $P < 0,05$ est considérée comme significative et celle de $P < 0,01$ comme hautement significative.

Résultats et interprétations

1. Caractéristiques de la population étudiée :

Notre échantillon compte 30 femmes obèses et 30 femmes témoins. Les résultats des données sont consignés dans le tableau 2.

Tableau 1 : Données descriptives de la population des cas et des témoins.

| Données descriptives | Cas N= 30 | Témoins N= 30 | P |
|------------------------------------|----------------|------------------|-------|
| Âge (m ± ET ; ans) | 53,27 ± 11.38 | 39,10 ± 10.97 | 0,000 |
| Poids (m ± ET ; Kg) | 94,80 ± 15.08 | 68,23 ± 6,56 | 0,000 |
| Taille (m ± ET ; m) | 1,64 ± 0,042 | 1,68 ± 0,043 | 0,001 |
| Tour de taille (m ± ET ; cm) | 116,97 ± 19,13 | 88,63 ± 8.01 | 0,000 |
| Tour de hanche (m ± ET ; cm) | 125,33 ± 12,95 | 100,43 ± 6,83 | 0,000 |
| IMC (m ± ET ; Kg/m ²) | 35,14 ± 4,31 | 24,23 ± 2,29 | 0,000 |
| PAS (m ± ET ; mmHg) | 127,33 ± 10,48 | 120,33 ± 4,90 | 0,002 |
| PAD (m ± ET ; mmHg) | 85,67 ± 13,05 | 80,00 ± 8,71 | 0,052 |
| Pathologies associées (%) | 100% | 3,33% | 0,000 |
| HTA (%) | 100% | 0% | 0,000 |
| Diabète (%) | 60% | 0% | 0,000 |
| Cholestérolémie (%) | 36,67% | 0% | 0,000 |
| MCV (%) | 29,67% | 0% | 0,000 |
| Consanguinité | 40% | 73,33% | 0,27 |
| Antécédents familiaux de l'obésité | 83,33% | 53,33% | 0.01 |

m ± ET : moyenne ± écart type.

Les résultats obtenus, montrent qu'il existe une différence significative entre les groupes des cas et celui des témoins concernant l'âge, les antécédents familiaux, le poids, la taille, le tour de taille, le tour de hanche, l'IMC, PAS et les pathologies associées.

1.1 Âge :

La moyenne d'âge des cas était de 53,27 ± 11,38ans, avec des extrêmes allant de 27 ans à 75 ans.

La moyenne d'âge des témoins était de $39,10 \pm 10,97$ ans, avec des extrêmes allant de 19 ans à 58 ans.

On note que la moyenne d'âge des cas est significativement différente de la moyenne des témoins avec un $P < 0,05$.

Tableau 2: Répartition de la population cas témoins selon les tranches d'âge.

| Tranche d'âge (ans) | Cas | Témoins |
|---------------------|--------|---------|
| 19-29 | 3,33% | 20% |
| 30-39 | 6,67% | 26,67% |
| 40-49 | 20% | 40% |
| 50-59 | 33,33% | 13,33% |
| 60-69 | 26,67% | 0% |
| >70 | 10% | 0% |

Nous remarquons que les pourcentages des différentes tranches d'âge sont différents entre cas et témoins. A partir de 60 ans, le pourcentage des témoins est nul.

1.2 Poids :

La moyenne du poids des cas était de $94,80 \pm 15,08$ Kg avec des extrêmes allant de 80 Kg à 140 Kg.

La moyenne de poids des témoins était de $68,23 \pm 6,56$ Kg, avec des extrêmes allant de 50 Kg à 78 Kg.

On note que la moyenne du poids des cas est significativement différente de la moyenne des témoins avec un $P < 0,05$.

1.3 Taille :

La moyenne de taille des cas était de $1,64 \pm 0,042$ m, avec des extrêmes allant de 1,58 m à 1,72 m.

La moyenne de taille des témoins était de $1,68 \pm 0,043$ m, avec des extrêmes allant de 1,60 m à 1,75 m.

On note que la moyenne de taille des cas est significativement différente de la moyenne des témoins avec un $P < 0,05$.

1.4 Tour de taille :

La moyenne de tour de taille des cas était de $116,97 \pm 19,13$ cm avec des extrêmes allant de 90 cm à 185 cm.

La moyenne de tour de taille des témoins était de $88,63 \pm 8,01$ cm avec des extrêmes allant de 69 cm à 102 cm.

On note que la moyenne de tour de taille des cas est significativement différente de la moyenne des témoins avec un $P < 0,05$.

1.5 Tour de hanche :

La moyenne de tour de hanche des cas était de $125,33 \pm 12,95$ cm, avec des extrêmes allant de 105 cm à 147 cm.

La moyenne de tour de hanche des témoins était de $100,43 \pm 6,83$ cm, avec des extrêmes allant de 83 cm à 112 cm.

On note que la moyenne de tour de taille des cas est significativement différente de la moyenne des témoins avec un $P < 0,05$.

1.6 Indice de masse corporelle :

Le poids corporel et la taille sont enregistrés, l'IMC est calculé selon l'indice de Quételet ($\text{poids}/\text{taille}^2$, Kg/m^2) et réparti en plusieurs classes dans le tableau 3.

Tableau 3: Répartition des IMC de population cas et témoins.

| IMC | Cas | Témoins |
|-----------------|--------|---------|
| IMC < 25 | 0% | 63,33% |
| 25 < IMC < 29,9 | 0% | 33,33% |
| 30 < IMC < 34,9 | 63,33% | 0% |
| 35 < IMC < 39,9 | 26,67% | 0% |
| IMC > 40 | 10% | 0% |

La moyenne de l'IMC pour les cas est égale à $35,14 \pm 4,31$ Kg/m^2 et celle des témoins est de $24,23 \pm 2,29$ Kg/m^2 (tableau 1). On note une différence significative entre la moyenne de l'IMC chez les cas et les témoins ($P < 0,05$).

63,33% de la population des cas avaient une obésité modérée où l'IMC variait de 30-34,9 Kg/m^2 . 26,67% des cas avaient une obésité sévère entre 35-39,9 Kg/m^2 et 10% avaient une obésité morbide > 40 Kg/m^2 . Chez la population témoin, 63,33% avait un IMC normal < 25 Kg/m^2 et 33,33% étaient en surpoids (IMC entre 25-29,9 Kg/m^2).

1.7HTA et tension artérielle :

La moyenne de la tension artérielle systolique des cas est de $127,33 \pm 10,48$ mmHg. Elle est significativement plus élevée que celle des témoins qui est de $120,33 \pm 4,90$ mmHg ($P < 0,05$).

La moyenne de la tension artérielle diastolique des cas est de $85,67 \pm 13,05$ mmHg. La différence avec les témoins n'est pas significative ($80,00 \pm 8,71$ mmHg, $P > 0,05$).

Parmi la population des cas 100% était hypertendu contre 0% des témoins sains.

L'hypertension artérielle est retrouvée significativement liée à l'obésité ($P < 0,05$).

1.8 Diabète :

Le pourcentage de diabétiques dans la population des cas est de 60%. La population des témoins quant à elle ne présente aucun cas de diabète ($p < 0,05$).

1.9 Cholestérolémie :

Le pourcentage de cholestérolémie dans la population des cas est de 36,67% et la population des témoins quant à elle n'en présente aucun cas ($p < 0,05$).

1.10 Les maladies cardiovasculaires :

Le pourcentage des MCV dans la population des cas est de 26,67%, la population témoin, quant à elle ne présente aucun cas de MCV ($p < 0,05$).

1.11 Consanguinité :

La consanguinité n'est pas significativement différente ($P > 0,05$).

1.12 Antécédents familiaux de l'obésité :

Les antécédents familiaux de l'obésité présentent une différence significative entre cas et témoins ($P < 0,05$). Chez les obèses, au moins l'un des parents était obèse.

2. Paramètres biochimiques :

Les résultats obtenus à partir de l'étude des paramètres biochimiques sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau 4: Résultats des paramètres biochimiques chez les populations cas et témoins.

| Paramètres | Cas | Témoins | P |
|--------------------|--------------|--------------|-------|
| Glycémie (g/l) | 1,28 ± 0,53 | 0,97 ± 0,21 | 0,004 |
| Créatinine (mg/l) | 11,34± 2,54 | 11,46 ± 1,79 | 0,83 |
| Urée (g/l) | 0,32 ± 0,004 | 0,34 ± 0,076 | 0,33 |
| Cholestérol (g/l) | 2,17 ± 0,62 | 1,75 ± 0,36 | 0,002 |
| Triglycéride (g/l) | 1,56 ± 0,68 | 1,27 ± 0,45 | 0,057 |
| HDL (g/l) | 0,53 ± 0,19 | 0,52 ± 0,14 | 0,81 |
| LDL (g/l) | 1,34 ± 0,54 | 0,97 ± 0,40 | 0,04 |

2.1 Bilan glycémique :

La moyenne de la glycémie est significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins.

La moyenne de la glycémie des cas est de 1,28 ± 0,53g/l et celle des témoins est de 0,97 ± 0,21g/l (P <0,05).

2.2 Créatinine :

La moyenne de la créatinine des cas est de 11,34 ± 2,54mg/l, celle des témoins est de 11,46 ± 1,79 mg/l. Il n'y a pas de différence significative entre cas et témoins.

2.3 Urée :

La moyenne de l'urée des cas est de 0,32 ± 0,004g/l et celle des témoins de 0,34 ± 0,076 g/l,(P> 0,05).

2.4 Bilan lipidique :

2.4.1 Cholestérol :

La moyenne du cholestérol est significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins.

La moyenne du cholestérol des cas est de 2,17 ± 0,62g/l et celle des témoins est de 1,75 ± 0,36g/l (P <0,05).

2.4.2 Triglycérides :

La moyenne des triglycérides des cas est égale à $1,56 \pm 0,68$ g/l. Celle des témoins est égale à $1,27 \pm 0,45$ g/l, ($P > 0,05$).

2.4.3 HDL :

La moyenne de HDL des cas est de $0,53$ g/l $\pm 0,19$ et celle des témoins est de $0,52 \pm 0,14$ g/l. Pas de différence significative entre cas et témoins

2.4.4 LDL :

La moyenne de LDL est significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins.

La moyenne de LDL des cas est de $1,34 \pm 0,54$ g/l et celle des témoins est de $0,97 \pm 0,40$ g/l ($P < 0,05$).

3. Les données sociodémographiques :

Tableau 5:Données sociodémographiques.

| Les données | Cas | Témoins | P |
|----------------------------------|--------|---------|------|
| Statut matrimonial | | | |
| Marié | 86,67% | 80% | 0,41 |
| Célibataire | 0% | 20% | |
| Veuve | 6,67% | 0% | |
| Divorcée | 6,67% | % | |
| Niveau d'étude | | | |
| Analphabète | 10% | 0% | 0,22 |
| Primaire | 50% | 13,33% | |
| Moyenne | 16,67% | 36,67% | |
| Secondaire | 10% | 23,33% | |
| Universitaire | 13,33% | 26,67% | |
| Situation professionnelle | | | |
| Avec emploi | 16,67% | 40% | 0,04 |
| Sans emploi | 83,33% | 60% | |
| Type d'habitat | | | |
| Individuelle | 83,33% | 73,33% | 0,34 |
| Collective | 16,67% | 26,67% | |

Dans cette enquête socio-économique, seuls les résultats de la situation professionnelle étaient significatifs. La population active parmi les cas est de 16,67% contre 40% des témoins. Les femmes au foyer constituent 83,33% des cas contre 60% des témoins ($P < 0,05$).

Le statut matrimonial, le niveau d'étude et le type d'habitation ne sont pas significativement différents ($P > 0,05$).

4. Facteurs de risque liés à l'obésité :

Parmi tous les facteurs étudiés, la régression des meilleurs sous-ensembles a retenu les facteurs suivants avec un R^2 (coefficient de détermination) égal à 84,7% (âge, tour de taille, tour de hanche, cholestérol, triglycérides, LDL, antécédents familiaux de l'obésité, le diabète et la consanguinité).

Le modèle a permis d'obtenir les résultats suivants avec un minimum de prédicteurs pour la régression logistique binaire.

Tableau 6: Résultats de l'étude du modèle de régression logistique binaire.

| Prédicteurs | Z | P | Odd-ratio | Intervalles de confiance à 95% des OR |
|------------------------------------|------|-------|-----------|---------------------------------------|
| Age | 3,66 | 0,000 | 4,10 | 1,93-8,71 |
| Tour de taille | 3,45 | 0,001 | 1,27 | 1,11-1,45 |
| Tour de hanche | 2,45 | 0,001 | 2,08 | 1,18-3,65 |
| Cholestérol | 2,78 | 0,005 | 9,29 | 1,93-44,76 |
| Triglycéride | 1,42 | 0,15 | 4,08 | 0,58-28,67 |
| LDL | 2,80 | 0,005 | 14,97 | 2,25-99,55 |
| Diabète | 0,00 | 0,99 | 1,38 | 0,00* |
| Consanguinité | 1,64 | 0,1 | 12,23 | 0,62-242,50 |
| Antécédents familiaux de l'obésité | 2,41 | 0,016 | 4,37 | 1,32-14,50 |

Les prédicteurs significatifs sont : l'âge, tour de taille, tour de hanche, cholestérol, LDL et antécédents familiaux de l'obésité ($P < 0,05$), par contre les prédicteurs non significatifs sont : les triglycérides, diabète, consanguinité et ($P > 0,05$).

4.1 Ajustement du modèle logistique :

Le tableau 7 justifie le choix du modèle logistique. En effet le test d'adéquation de l'ajustement par la méthode de Pearson, la Somme des carrées d'écart et Homers-Lemeshow accepte le modèle logistique, avec un P supérieur à 0,05.

Tableau 7: Test d'adéquation de l'ajustement.

| Méthodes | Ki deux | DL | P |
|---------------------------|---------|----|------|
| Pearson | 49,22 | 56 | 0,72 |
| Somme des carrées d'écart | 48,08 | 56 | 0,76 |
| Homer-Lemeshow | 9,31 | 8 | 0,32 |

4.2 Capacité prévisionnelle du modèle logistique :

On constate d'après le tableau 8, un très fort pourcentage de paires de concordants (89,9%), c'est-à-dire que dans 89,9% de cas, les facteurs sont liés à la variable réponse.

Le D de Somers, le gamma-kruskal sont des résumés du tableau des paires concordant et discordant. Ces mesures sont, en général, comprises entre 0 et 1 où les valeurs les plus élevées indiquent que le modèle a de meilleures capacités de prévision. Dans ce cas, les deux premières mesures valant 0,80, impliquent une très forte capacité de prévision. Le tau de Kendall donne une capacité relativement bonne.

Tableau 8: Mesures d'association entre la variabilité de réponse et la prévision de probabilité.

| pires | Nombres | pourcentage | Mesures récapitulatives |
|------------|---------|-------------|----------------------------|
| Concordant | 809 | 89,9% | D de Somers 0,80 |
| Discordant | 88 | 9,8% | Gamma Goodman-Kruskal 0,80 |
| Ex aequo | 3 | 0,3% | Tau de Kendall 0,41 |
| totale | 900 | 100% | |

5. Exploration de données d'extraction de l'ADN pour la création d'une banque d'ADN :

L'extraction et la purification des acides nucléiques sont les premières étapes dans la plupart des études de biologie moléculaire.

La quantification de l'ADN et la détermination de sa pureté a été réalisé grâce à la spectrophotométrie, en utilisant la longueur d'onde 260 nm qui sont la zone d'absorbance maximale des acides nucléiques.

Le rapport R entre la longueur d'onde 260/280 a permis de savoir s'il y a présence de protéines résiduelles dans la solution d'ADN.

Un rapport (R= 260/280 nm) inférieur à 1,5 indique une contamination aux protéines, par contre un rapport supérieur à 2 indique une contamination par les sels.

Le tableau suivant donne le pourcentage d'extrait pur, contaminé par le NaCl ou les protéines ainsi que la moyenne de la concentration de l'ADN obtenue.

Tableau 9: Moyenne de la concentration des extraits d'ADN et pourcentage de la pureté.

| | |
|--|------------|
| % d'échantillon ADN extrait pur obtenu | N=0 (0%) |
| % d'échantillon d'ADN extrait contaminé par NaCl | N= 0 (0%) |
| % d'échantillon d'ADN extrait contaminé par protéine | N= 6 (75%) |
| % d'échantillon d'ADN extrait contaminé par l'ARN | N= 2 (25%) |
| Moyenne de la concentration d'ADN (ng/μl) | 286,45 |

N : nombre des échantillons.

6. Résultats des indications de liaisons :

Malheureusement, l'amplification n'a pas pu aboutir, car les extraits d'ADN ne sont pas totalement dissouts. Il est donc nécessaire de patienter afin que l'ADN soit complètement dissout et de continuer les manipulations pour rendre compte, de façon détaillée, des indications de liaison pour chaque phénotype. Par ailleurs, il faudra travailler sur un échantillon plus grand, pour voir si ce polymorphisme est lié à l'obésité dans notre population.

Discussion

L'obésité est une maladie chronique. Ses complications sont nombreuses et peuvent mettre en cause le pronostic vital. Les principales maladies associées à l'obésité sont les MCV, DT2, dyslipidémie, les apnées du sommeil et certains cancers (*Ben hassine et al, 2006*).

Cette étude a pour objectif l'estimation et l'évaluation des facteurs de risque de l'obésité et la création d'une banque d'ADN pour l'exploration et la détermination du polymorphisme génétique chez les femmes obèses dans la population de Tlemcen.

Les résultats de cette analyse ont montré que chez les femmes obèses, plusieurs facteurs de risque sont établis tels que l'âge, le cholestérol, LDL et le tour des hanches.

Il en ressort une association statistiquement significative entre le risque de l'obésité et l'âge, le tour de taille, tour de hanche, PAS, pathologies associées, glycémie, cholestérol et LDL-cholestérol.

Dans notre étude, tout comme dans une étude tunisienne, l'obésité est largement influencée par l'âge (*Beltaifa, 2000*).

La pression artérielle systolique à son tour est retrouvée significativement élevée chez notre population obèse.

La prévalence de l'HTA est plus élevée chez les sujets obèses, en particulier chez les sujets jeunes. Le risque de l'HTA est 5 fois plus important chez les sujets obèses que chez ceux ayant un poids normal (*Wolf et al, 1997*). Dans plus de 85% des cas, l'HTA survient chez des sujets dont l'IMC est supérieur à 25 Kg/m² (*Kustarinen et al, 2000*).

Le nombre des diabétiques retrouvé dans la population obèse est significativement plus élevé que celui des témoins, il en est de même pour la moyenne de la glycémie chez les cas comparés aux témoins. L'impact de l'obésité sur le DT2 est majeur : 50 à 80% des patients diabétiques de type 2 sont obèses (*Ziegler et al, 1998*). L'incidence du DT2 est environ 3 fois plus élevée chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses (*Ziegler et al, 1998*).

La moyenne significativement plus élevée de cholestérol total et LDL-cholestérol chez les cas comparés aux témoins démontre que le cholestérol prend une place importante, pour ce qui est d'être un facteur de risque pour l'obésité.

De nombreuses études épidémiologiques, dont certaines réalisées en France ont montré qu'une concentration élevée de cholestérol total et LDL-cholestérol augmente considérablement le risque coronaire (*Sans et al, 1997*). Le LDL-cholestérol en excès joue un rôle primordial dans le déclenchement et le développement de l'athérosclérose (*Libby, 2001*).

D'autres études indiquent que l'IMC est liée à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque de MCV et peut donc être utilisé pour mesurer les risques pour la santé associés à l'obésité dans le contexte d'enquêtes représentative de la population (*Lau et al, 2007*).

Près de ¼ des femmes de poids normal présentent un risque accru ou élevé pour la santé d'après leur circonférence de la taille (*Shields, 2012*).

La mesure du tour de taille augmente avec la corpulence. Le périmètre abdominal est une donnée utile au dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires chez un patient obèse dont le profil de risque est inconnu (*Pouchain et al, 2007*).

Au Canada en matière de pratique clinique, la circonférence de la taille, outre l'IMC est utilisée pour évaluer les risques pour la santé associés à l'obésité chez les femmes adultes (*Lau et al, 2007*).

L'étude sociodémographique a montré une association significative entre le risque de l'obésité et la situation socioprofessionnelle ainsi que les antécédents familiaux de l'obésité.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les femmes qui travaillent font plus attention à leur ligne que les femmes qui ne travaillent pas, elles auraient une dépense énergétique plus importante aussi. Elles sont influencées par les modèles modernes d'habillement qui prônent la minceur. De même, les femmes qui travaillent paraissent occupées à l'intérieur et à l'extérieur du ménage. En milieu rural, on a peut-être un problème de définition de la notion de travail par rapport au milieu urbain. A ce niveau les femmes peuvent se considérer comme n'ayant pas une activité professionnelle, mais physiquement elles travaillent toute la journée (*Beltaifa, 2002*). En Chine les femmes au foyer sont parmi la population plus obèse (*Ge et al, 1994*).

La fréquence d'un excès pondéral dans la famille des patients était d'autant plus élevée que la corpulence du patient était importante, ce qui est en accord avec les données. Le risque individuel de développer une obésité chez un sujet avec des antécédents familiaux d'obésité augmente de façon presque linéaire avec le degré d'obésité de l'apparenté, il est multiplié par deux si l'apparenté a un IMC à 30, et par cinq à huit si l'IMC > 40 kg/m² (*Basdevant et al, 2004*).

Au-delà des facteurs de risque environnementaux, les facteurs génétiques peuvent aujourd'hui nous donner de nouvelles perspectives en ce qui concerne l'obésité.

Dans cet élan, on a réalisé une banque d'ADN en utilisant la méthode d'extraction au NaCl (Salting out), une méthode simple et sans danger de toxicité.

Sur les 8 échantillons, 6 échantillons ont été identifiés comme étant contaminés aux protéines et 2 échantillons ont été identifiés comme étant contaminés aux ARN, en sachant que cette contamination aux protéines n'était pas très importante avec un rapport entre la longueur d'onde 260/280 égale à 1,20 et qu'il est possible d'avoir des résultats à partir de ces extraits.

Conclusion

L'obésité chez les femmes touche toutes les classes d'âge surtout après 40 ans. On peut simplement définir l'obésité comme la 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 l'autre.

L'obésité est un facteur de risque de plusieurs maladies chroniques comme les MCV, HTA, DT2 et dyslipidémie. Les conséquences psychologiques et sociales de la maladie sont également susceptibles de diminuer la qualité de vie, l'excès de tissu adipeux, la répartition du tissu adipeux, la prise de poids à l'âge adulte et la durée de l'obésité sont les quatre principaux facteurs prédictifs de la morbide mortalité. Le rôle de l'obésité androïde semble particulièrement déterminant.

Le modèle de la régression logistique a retenu comme facteur de risque de l'obésité : l'âge, tour de taille, tour de hanche, cholestérol, LDL et antécédents familiaux de l'obésité ($P < 0,05$), par contre les prédictifs non significatifs sont : les triglycérides, diabète, consanguinité ($P > 0,05$).

Même si les facteurs de l'environnement en particulier la sédentarité croissante et les modifications récentes du mode alimentaire restent prépondérants, le rôle de la génétique dans le développement de l'obésité a été bien établi au cours de ces dernières années.

Les études d'association pangénomique ont permis de mettre en évidence un grand nombre de variants géniques en rapport avec l'IMC, mais aussi d'autres paramètres liées à l'obésité.

Une meilleure connaissance de ces facteurs de prédisposition génétique pourrait permettre à terme, de mieux identifier la population à risque de développer une obésité, comme le LDL-cholestérol qui est un facteur de risque qui multiplie par 14 fois la chance de développer l'obésité, ainsi que de disposer de cibles thérapeutiques mieux adaptées.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

1. Alvim RO, Freitas SR, Ferreira NE, Santos PC, Cunha RS, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. (2010). APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. *Lipids in health and disease*. 9:128.
2. Arango M, Xiegozy A, Binek A, Johansen H. (2009). Suivi des maladies cœur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada.
3. Arterbuwn DE, Cran PK, SullivmSD. (2004). The coming epidemic of obesity in elderly American. *Jam Geriat*. 52 : 1907-1912.
4. Atallah A, Inamo J, Lang T et al. Février (2006). HTA en population précaire aux Antilles : Rôle majeur de l'obésité ? *Nutrition, Diabète et Facteurs de Risque*. 4 : 67-70.
5. Basdevant A, Gary-Grand B. (2004). *Médecine de l'obésité*. Paris, Flammarion médecine science Flammarion.
6. Beltaifa L. (2000). Obésité et comportement alimentaire des femmes adultes en Tunisie en période de transition. Université de Paris VI, Paris. 94.
7. Beltaifa L, Benalaya N. (2002). Le modèle l'obésité en Tunisie. 41.
8. Beltaifa L, Benalaya N, Delpeuch F. (2002). Le modèle causale obésité en Tunisie. 41 : 71-93.
9. Ben hassine L, Abid L, Khalfallah N. (2006). Obésité et morbidité.
10. Bertolini S, Cantafora A, Averna M et al. (2000). Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *ArteriosclerThrombVascBiol*. 20(9) :41-52.
11. Boirie Y. (2009). Obésité physiopathologie et conséquence. *Service de nutrition clinique*. 63009:151-158.
12. Bourn J. (2001). Tackling obesity in England. Report by the Comptroller and Auditor General HC220:1-65. National Audit Office, Chambre des communes, Angleterre. www.Nao.org.UK/publications/nao_reports/00-01/0001220.pdf
13. Bruch T, Caron P, Rodien C, Micco B, Devolex C, Jaquet P. (2005). Hyper thyroïdie. 246.
14. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 31 (5) : 619-26.
15. Chaput JP. (2008). The Association Between Sleep Duration and Weight Gain in Adults : A 6-year prospective study from the Quebec family study. *Sleep*. 1; 31(4): 517-523.

16. Charles M, Basdevant A, Escherége E. (2002). Prévalence de l'obésité de l'adulte en France la situation en 2000 à partir des résultats des études obEpi. *Ann Endocrinol.* 63: 154-158.
17. Charles MA. (2008). Obésité : épidémiologie et facteur de risque. 3 :30 15-27.
18. Charles JP, Sarah S. (2011). Habitude de vie reliée à l'obésité de personnes traitées avec une médication anti psychotique. 8, 1-10.
19. Charles MA. (2004). Les causes de l'épidémie au cœur de notre société ; Fondation Recherche Médicale.
20. Ciheam-iam. (2004). Baromètre santé nutrition Languedoc-Rousillon-2002; surpoids, obésité et facteurs associés; Montpellier.
21. College de nutrition. (2010). Obésité de l'adulte. Universitaire medicale virtuelle Francophone. 3-13.
22. Cone RD. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neursci.* 8 : 751-758.
23. Dabern B, Clement K, PellouxV et al. (2001). Mutational assolysic of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein and alpha melanohte-stimulating hormones genes in severlyobes children *J pediatri.* 139 : 204-209.
24. DagenaisGR et al. (2005). Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. 149 : 54-60.
25. Daigth JM.(2006). Les maladies du cœur et les maladies cardiovasculaires général prévalence morbidité et mortalité au Qubéc.
26. Davignon J, Cohn JS, Mubile L, Bernier L. (1999). Apolipoprotéine E and atheroscolerose in sight animal and human strctries (lin chin. Actra). 286 :115-143.
27. De Knijff, P, Stalenhoef, AF, Mol MJ et al. (1990). Influence of apo E polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler.* 83(1):89-97.
28. Delattre J, Durand G, Jardillier JC. (2003). « Biochimie pathologique, aspects moléculaires et cellulaires ». Flammarion Médecine-Sciences, Paris, France. Chap. 12, 133-159.
29. Delpauch F, Maire B. (1997). Obésité et développement des pays du sud. *Médecine tropicale.* 57 : 382-386.
30. Eckel RH, Kranss RM. (1998). American heart association call to action obesity as a major risk factor for coronay heart disease.97: 9-100.
31. Elise GP. (2013). Pratique d'une activité physique et ses facteurs limitants dans une population d'adultes obèses: Diminution des affects dépressifs et possibilités d'action par le médecin généraliste. 124 : 1-125.

32. Enquête Nationale Santé, Algérie. (2005). Transition épidémiologique et système de santé, Projet TAHINA- INSP-AL.
33. Eto M, Watanabe K, Chonan N et al. (1988). Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4. *Atheroscler*. 72(2-3):123–12.
34. Ferrieres J, Sing CF, Roy M et al. (1994). Apolipoprotein E polymorphism and heterozygous familial hypercholesterolemia: sex-specific effects. *ArteriosclerThromb*. 14(10):1553–1560.
35. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. (1998). Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int. J. Obes*. 22:39-47.
36. Flegal KM. (1999). The obesity epidemic in children and adults: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31:S509-14.
37. Ge K, Neisell R, Guo X, Cheng L, Mu H, Zhai F, Popkin BM. (1994). The body mass index of Chinese adults in the 1980 in Ear J Clin Nutr. 48, suppl 3: 148-154.
38. Geronoz, Krzesinski JM. (2000). Obésité et HTA de la physiopathologie au traitement. 55 :921-928.
39. Grimaldi A, Heutier A. (1999). Epidemiologie of cardiaque vascular complication of diabetsmetab. 25 : 12-20.
40. Groupe de travail provincial sur la problématique du poids (GTPPP). (2003). Les problèmes reliés au poids au Québec : un appel à la mobilisation. Association pour la santé publique du Québec, 24 pages. www.aspq.org/DL/appelmob.pdf.
41. Groupe de travail provincial sur la problématique du poids (GTPPP). (2005). Les problèmes reliés au poids au Québec : un appel à l'action. Association pour la santé publique du Québec, 60 pages. <http://client.k3media.com/PDF%20final%20Un%20appel%20e0%20l'action.pdf>.
42. Grover SA, Levinton C, Paquet S. (1999). Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia a validated clinical index *J Clin Epidemiol*. 52, 49-55.
43. Gylling H, Aalto-Setälä K, Kontula K et al. (1991). Serum low density lipoprotein cholesterol level and cholesterol absorption efficiency are influenced by apolipoprotein B and E polymorphism and by the FH-Helsinki mutation of the low density lipoprotein receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 11(5):1368–1375.
44. Hainant. (2003). Facteur de risque des maladies cardiovasculaires. 1-8.
45. Halimi S. (2005). Obésité (267a). *Corpus médical faculté de médecine de Grenoble*.
46. Heaney RP. (2011). Calcium and obesity effect size and clinical relevance *nutrition reviews*. 69 : 333-334.

47. Hossain P, Kawar B, El naus M. (2007). Obesity and diabetes in the developing world a group challenge. *356* : 213-215.
48. Janssen I. (2007). Morbidity and mortality risk Associated with an overweight BMI in older men and women obesity (selever spring). *15* : 1827-1840.
49. Keil U, Kaulasmaa K. (1989). Who monica project : risk factors. *Int J epidemic*. *18* : 46-55.
50. Keys A, Flamino F, Martti J, Kurvonen, Noboru K, Henry L. (1972). Indice of relative weight and obesity journal of chronic diseases. *25* : 329-343.
51. Kipkaik, David J, Catherine A, Reardon, Glenn and al. (1985). Nucleotide sequence and structure of the human l'Apo E gene. *Proc. Natl. Sci. USA*. *82*: 3445-3449.
52. Knutson KL, Van Cauter E. (2008). Association between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann NY Acad Sci*. *1129* : 287-304.
53. Kustarinen MJ, Nissinen AM, Vartiainen EA et al. (2000). Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997. *18* : 255-262.
54. Lambert M, Assouline L, Feoli-Fonseca JC et al. (2001). Determinants of lipid level variability in French-Canadian children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. *21(6)*:979-984.
55. Larson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. (1984). Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death : 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J Clin Res Ed*. *288* : 1401-1404.
56. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM et al. (2007). 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *Canadian medical association journal*. *176* : 1-13.
57. Lecerf JM. (2006). Stress et obésité. *20* : 99-107.
58. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS. 1993. Body weight and mortality. A 27 year follow-up of middle-aged men. *JAMA*. *270* (28) : 23-31.
59. Léonard T, Foulon C, Dguelfi J. (2005). Troubles du comportement alimentaire chez l'adulte. *2* : 96-127.
60. Libby P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. *104* : 365-372.
61. Mellitus D. (2011). Diagnostic and classification of diabetes mellitus. *27* : 5.
62. Messerli F. (1982). Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *1165-1168*.
63. Montague CT, Froquoy IS, Whitehead JP et al. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature*. *387* : 903-908.

64. Mozas P, Castillo S, Reyes G et al. (2003). Spanish group FH. Apolipoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia. *Am Heart J.* 145(6) : 999–1005.
65. Morten S, Obarzanek E, Culetto JA. (2006). Obesity research-limitat of methods measurements and médication. *JAMA.* 265 : 826-834.
66. National Institue of Health. (1985). « consensus développement conferencestatement ». *Annals of international medicine* 103 :1073-1077.
67. National insitutes of health-clinical guidelines on the identification evolution and treatment of overweight and obesity in adult the evidence report obes. (1998). 6 :51-209.
68. National and stat perspective Centre for disease control and brevention the burden of chronic diseases and thier risk factors. (2004).
69. Ob Epi-Roche. (2009). Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. [www. Roche.fr](http://www.Roche.fr). 17-38.
70. OMS.(1996). Alimentation, nutrition et santé-relever le défi mondial. Aide-Mémoire. Novembre. 137 : 2-3.
71. OMS. (2003). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale.
72. Organisation mondiale de la santé (OMS). (2003). Obésité : prévention et prise en charge del'épidémie mondiale. Rapport d'une consultationde l'OMS. OMS, Genève. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_fre.pdf.
73. Ouali K. (2011). Dix millions de marocain en surpoids et 3,6 millions déjà obèses.
74. Poirier P, Eckel RH.(2000). The heart and obesity. In : fuster V, Alexander R W, King S, Oronker R A, Robets R, Wellens H JJ, eds. *Hurst the heart*, 10 ed. New York : Mggawhillcompanies. 22 : 89-303.
75. Poirier P, Després JP. (2003). Waist ciraumferrenceviceral obesity and cardiovascular risk cardiopulmrehabil. 23 : 161-170.
76. Pouchain D, Amoyel P, Bringer J. (2007). Obésité abdominale et facteur de risque cardiovasculaire chez les adultes en médecine générale. *La revue de praticien médecine générale*. tome 21, N 784, 785 : 3-6.
77. Poulain JP. (2011). Sociologie de l'obésité déterminants sociaux et construction sociales de l'obésité. *Trait médecine et chirurgie de l'obésité*. Médecine science publication Lavoisier. 35-46.
78. Programme régionale de lutte contre l'obésité. 2014-2018.
79. Reeder BA, Liu L, Horlick L. (1996). Selective xreening for dyslipidimia in a canadienne population *JclinEpedemiol.* 49 : 217-22.
80. Rosine J. (2005). Obésité abdominale : la mesure du tour de taille. 37-40.

81. Royal college of physicians. (1983). "Obesity A report of the royal college of physicians". Journal of the Royal College of physicians of London. 17, 5-64.
82. Robitaille N. (1994). Polymorphisme de l'Apo E au sein de la population du LACST-JEAN CHIBOU GAMOUN. Québec thèse.
83. Saint-leger S, Rezing K. (2001). Hypertension artérielle et grossesse. Développement et santé (internet. Documentation. Iedamed. Org/IMG/doc-10869.doc). 145.
84. Salinier C, Suire AM., Faure GA, Buna D, DreanoAS, LetoretM. (2004). L'obésité aux Etas Unis. 1- 31.
85. Sanignidjo SA. (2006). Prévalence et déterminant de l'obésité en milieu universitaire cas du compus d'abomy.
86. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. (1997). The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. EurHeart J. 18, 1231-1248.
87. Schaap LA, Plujum SM, Deeg DJ Visser M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sacopenia) and strength An J Med. 119: 09-17.
88. Seidell J. (1997). Time trends in obesity an epidemiological perspective Horm. Metab. 29 : 155-158.
89. Shields M, Tremblay MS., Connor GorberS, Jansen I. (2012). Mesure de l'obésité abdominale à l'intérieur des catégories d'indice de masse corporelle 1981 et 2007-2009. Rapport sur la santé.23.
90. SiestG, Pillot T, Régis-BaillyA et al. (1995).Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. Clin Chem. 41(8) : 1068–1086.
91. Simon M, Hone E, Gandy S, Martin R. (2003). Expanding the association between the l'Apo E gene and the risk of alzheimer disease possible role for l'ApoEpromoterpolymorphisme and alteration in Apo E transcription journal of neurochemistry.84 : 1215-1236.
92. Simoneau EM. (2011). Les maladies cardiovasculaires.1-40.
93. SoulieK. (1998). Apolipoprotéine E thèse on line.
94. Statistique Canada. 2005. Comparabilité de la CIM-10 et de la CIM-9 le statistique de la mortalité au canada. No 84-548-XIF au catalogue.
95. Tahina. (2010). Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans. 10011 : 12-14.
96. Tremblay et al. (2010). Physiological and heath implication of a sedentary life style Appl. Physiol. Nutr. Metab. 35 : 725-740.
97. Vuorio AF, Turtola H, Piilanti KM et al. (1997). Familial hypercholesterolemia in the Finnish north Karelia: a molecular, clinical, and genealogical study. ArteriosclerThrombVascBiol.17(11) : 3127–3138.

100. WHO (World Health Organization). (1997). Obesity: preventing & managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva.

101. Wilson P.F, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. (1994). Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia and coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. JAMA.272(21) : 1666–1671.

102. Yusuf S et al. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 2700 participants from 52 countries a case control study. 366 : 1640-1649.

103. Ziegler O, Dedry O. (1998). Epidémiologie des obésités de l'adulte. Enayd Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition.506 : 7.

Annexes

Questionnaire

Code :

Date :

Nom et Prénom :

Localité :

Les données sociodémographiques :

Age :

Sexe : 1. Masculin

2. Féminin

Statut matrimonial : 1. Célibataire

2. Marié (e)

Niveau d'instruction :

Situation socioprofessionnelle :

Type d'habitat :

Issu d'un mariage consanguinité : 1. Oui

2. Non

Antécédent familiaux de l'obésité : 1. Oui 2. Non

Antécédent personnel :

Age de révélation de l'HTA :

Paramètres de la santé :

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Tour de taille (cm) :

Tour de hanche (cm) :

IMC :

PAS : PAD :

Pathologie associées : 1. Oui Type :

Paramètres biologiques

Glycémie :

Urée :

Créatinine :

Bilan lipidique :

Cholestérol :

Triglycéride :

HDL :

LDL :

Préparation des solutions pour l'extraction d'ADN

3.1 Préparation des solutions d'extraction :

- Préparation de 500ml EDTA (0,5 M ; PH = 8) :
 - Faire dissoudre 93,06g de EDTA dans 400ml d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500ml, et avec du NaOH (5M) règle le PH à 8.
- Préparation de 500ml Tris HCl (1M ; PH=8) :
 - Faire dissoudre 60,57g de EDTA dans 400ml d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500ml, et avec du HCl règle le PH à 8.
- Préparation de 100ml de SDS 10% :
 - Pour 10% : 10 g -----> 100ml eau distillée.
- Préparation de NaCl (5M) :
 - Pour 5M: 292,25 g -----> 1000ml eau distillée.
- Préparation de 2L de TE10/10 :
 - 20ml tris-Hcl (1M, pH=8) -40ml EDTA (0.5M, pH=8) -qsp 2L eau distillée.
- Préparation de 1L de TE10/1 :
 - 10ml tris-Hcl (1M, pH=8) -2 ml EDTA (0.5M, pH=8) -qsp 1L eau distillée.
- Préparation de 200ml de solution de lyse des globules blancs (SLB) :
 - 2ml tris-Hcl (1M, pH=8)
 - 40ml EDTA (0.5M, pH=8) -10ml SDS (10%)
 - 200 ml eau distillée.

Résumé

L'étude réalisée sur un échantillon de 60 individus, dont 30 femmes obèses (IMC > 30), et 30 femmes témoins (IMC < 30) a permis d'établir le profil des sujets à risque de développer de l'obésité dans la ville de Tlemcen. Les caractères étudiés liés significativement à l'obésité sont : l'âge (OR=4,10 ; 95% CI=1,93-8,71; P<0,05), le cholestérol (OR= 9,29 ; 95% CI= 1,93-44,76 ; P <0,05), LDL (OR=14,94; 95% CI=2,25-99,55 ; P<0.05), situation professionnelle (P=0,04, Khi-deux), le tour de taille ratio (OR= 1.24; 95% CI= 1,11-1,45 ; P<0.05), le tour de hanche (OR= 2,08; 95% CI= 1,18 – 3,65 ; P<0.05), antécédents familiaux de l'obésité (OR= 2,41 ; 95% CI= 1,32-14,50; P < 0,05). Le modèle établi par la régression logistique a rejeté les facteurs suivants : consanguinité (OR= 12,23 ; 95% CI= 0,62-242,50 ; P= 0,1), les triglycérides (OR=4,08; 95% CI=0,58-28,67, P=0.15), diabète (OR=1,38 ; 95% CI= 0,00* ; P= 0.99), statut matrimonial (P=0,41), niveau d'étude (P=0,22) et type d'habitat (P=0,34).

En conclusion, l'association entre plusieurs facteurs de risque pour l'obésité a été établie. La composante génétique reste à étudier, particulièrement la liaison de l'obésité avec le polymorphisme du gène de l'APOE.

Mot clés : obésité, facteurs de risque, cholestérol, LDL, triglycéride, diabète.

Abstract

The study, conducted on a sample of 60 individuals, including 30 obese women (BMI > 30), and 30 control women (BMI < 30) was used to establish the profile of subjects at risk of developing obesity in the city of Tlemcen. The traits studied significantly related to obesity are: age (OR = 4.10; 95% CI = 1.93 to 8.71; P < 0.05), cholesterol (OR = 9.29; 95% CI = 1.93 to 44.76; P < 0.05), LDL (OR = 14.94; 95% CI = 2.25- 99.55 P < 0.05), professional situation (P=0,04 Khi-deu), waist circumference ratio (OR = 1.24; 95% CI = 1.11 to 1.45, P < 0.05), hip circumference (OR = 2.08; 95% CI = 1.18 to 3.65, P < 0.05), family history of obesity (OR = 2.41; 95% CI = 1.32 to 14.50; P = 0.016). The model established by logistic regression rejects the following factors: consanguinity (OR = 12.23; 95% CI = 0.62 to 242.50; P = 0.1), triglyceride (OR = 4.08; 95% CI = 0.58 to 28.67, P = 0.15), diabetes (OR = 1.38; 95% CI = 0.00* ; P = 0.99), marital status (P=0,41), level of study (P= 0,22), and type of collective or individual housing (P=0,34)

On conclusion, the association between several risk factors for obesity has been established. The genetic component remains to be studied, particularly the binding of the obesity with the polymorphism of the APOE gene.

Keys words: obesity, risk factors, cholesterol, LDL, triglyceride, diabetes.

المخلص

الدراسة التي أجريت على عينة من 60 شخصا، من بينهم 30 امرأة بدينة، و 30 امرأة التحكم تم استخدامها لإنشاء الملف الشخصي في خطر الإصابة بالسمنة في مدينة تلمسان. الصفات المدروسة ذات صلة إلى حد كبير في السمنة هي السن (OR=4.10 ; 95% CI=1.93-8.71 ; P<0.05)، الكولسترول (OR=9.29 ; 95% CI=1.93-44.76 ; P<0.05)، LDL، (OR=14.94 ; 95% CI=2.25-99.55 ; P<0.05)، الوضع المهني (OR=0.04) ، محيط الخصر (OR=1.24 ; 95% CI=1.11-1.45 ; P<0.05)، محيط الورك (OR=2.08 ; 95% CI=1.32-14.50 ; P<0.05)، تاريخ العائلي للسمنة (OR = 2,41; 95% CI = 1,32 to 14,50; P = 0.016)، نموذج أنشأها الانحدار اللوجستي لرفع عوامل التالية: قرابة (OR = 12.23; 95% CI = 0.62 to 242.50; P = 0.1)، الدهنيات (OR = 4.08; 95% CI = 0.58 to 28.67, P = 0.15)، مرض السكري (OR = 1.38; 95% CI = 0.00* ; P = 0.99)، الحالة الاجتماعية (P=0,41)، المستوى الدراسي (P= 0,22) و نوع السكن جماعي أو فردي (P=0,34).

في الختام، تم تأسيس الارتباط بين العديد من عوامل الخطر للسمنة. يبقى عنصر وراثي لدراستها، ولا سيما الربط من السمنة مع الأشكال من ألجين APOE.

الكلمات المفتاحية: السمنة، عوامل الخطر، كوليسترول، LDL، الدهنيات، المرض السكري.