

# **Etude du stress oxydant dans le syndrome métabolique**

**Présenté par:**

**OUABEL Siham**

**01/06/2015**

**Encadré par :**

**Dr BENALLAL Bouchra**



**Mémoire de Fin d'Etudes**

**Présenté à l'Université ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM**

**Faculté de Pharmacie**

**Pour l'Obtention du Diplôme  
d'Etat en Science Pharmaceutique**

**Juin 2015**

{ Etudiez comme si vous deviez vivre toujours ;  
vivez comme si vous deviez mourir demain. }  
**Saint Isidore.**





## Remerciements

---

**M**erci mon dieu

Je tiens fermement à mentionner le plaisir que nous avons eu à étudier à l'Université ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN où le travail présent dans ce mémoire a été réalisé.

Tout d'abord, je remercie tous les enseignants, qui ont croisé notre parcours éducatif et ont contribué de près ou de loin à notre instruction.

J'exprime mes sincères gratitude à mon encadreur, Madame BENALLAL Bouchra pour avoir accepté de m'encadrer, pour son aide et pour tout ce qu'il m'a appris.

Ce travail n'a pas été possible à réaliser sans le support moral de mon mari, ma famille et mes amis. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude envers eux.

J'associe aussi à cette œuvre tous mes collègues de promotion que nous avons eu le plaisir de côtoyer pendant notre cursus universitaire.

Enfin, un Merci particulier à tous ceux qui m'ont soutenu et cru en moi.



## Dédicaces

---

Je dédie ce travail

**A** ma très chère mère qui a toujours été là pour moi, ainsi qu'à mon père et à ma belle-mère. Merci de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

**A** mon cher mari, J'espère qu'il trouvera dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

**A** mes frères Faissal , Samir , Ghouti , Hamid , Abesse , Lotfi et ma sœur Hanane ainsi que mon oncle Rachid, je souhaite de les voir aller au-delà de mes modestes ambitions mais surtout de trouver la voie et de donner le vrai sens à leurs vie.

**A** mes meilleures amies Meryem, Hayet et Dalal , avec qui j'ai passé cinq merveilleuses années.



## Table des matières

<b>1</b>	<b>LE SYNDROME MÉTABOLIQUE:</b>	<b>11</b>
1.1	<b>DEFINITION:</b>	<b>11</b>
1.1.1	LA DEFINITION DE L'OMS1998-1999 ASSOCIE LES CRITERES SUIVANTS:	12
1.1.2	LA DEFINITION DE LA NCEP/ATP III 2001 :	13
1.1.3	LA DEFINITION DE L'AACE EN 2003 :	14
1.1.4	LA DEFINITION DE L'IDF (2005) :	15
1.2	<b>EPIDEMIOLOGIE :</b>	<b>19</b>
1.2.1	LA PREVALENCE DU SYNDROME METABOLIQUE :	19
1.2.2	LES CAUSES DU SYNDROME METABOLIQUE :	21
1.3	<b>PHYSIOPATHOLOGIE :</b>	<b>23</b>
1.3.1	L'OBESITE ABDOMINALE :	23
1.3.2	LA RESISTANCE A L'INSULINE :	28
1.3.3	INTOLERANCE AU GLUCOSE :	30
1.3.4	DYSLIPIDEMIE :	31
1.3.5	HYPERTENSION :	33
1.4	<b>LES RISQUES ASSOCIES AU SYNDROME METABOLIQUE :</b>	<b>36</b>
1.4.1	SYNDROME METABOLIQUE ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES :	36
1.4.2	SYNDROME METABOLIQUE ET LE DIABETE TYPE 2 :	36
1.5	<b>PRÉVENTION ET TRAITEMENT :</b>	<b>37</b>
1.5.1	MODIFICATIONS DES HABITUDES DE VIE :	37
1.5.2	PRISE MEDICAMENTEUSE :	38
<b>2</b>	<b>LE STRESS OXYDANT :</b>	<b>40</b>
2.1	<b>DEFINITION:</b>	<b>40</b>
2.2	<b>LES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE:</b>	<b>40</b>
2.2.1	ORIGINE:	41
2.2.2	LE ROLE PHYSIOLOGIQUE DES ERO:	43
2.3	<b>LE DESEQUILIBRE :</b>	<b>44</b>
2.3.1	ORIGINE :	44
2.3.2	LES EFFETS DU STRESS OXYDANT SUR LES STRUCTURES MOLECULAIRES :	45
2.4	<b>LES DEFENSES ANTIOXYDANTES :</b>	<b>47</b>
2.4.1	LES MECANISMES DE DEFENSE ENZYMATIQUES:	47
2.4.2	LES MECANISMES DE DEFENSE MOLECULAIRE :	48
<b>3</b>	<b>LE STRESS OXYDANT ET LES MALADIES METABOLIQUES:</b>	<b>53</b>
3.1	<b>LE STRESS OXYDANT ET LA RESISTANCE A L'INSULINE :</b>	<b>53</b>
3.2	<b>LE STRESS OXYDANT ET L'OBESITE :</b>	<b>54</b>
3.2.1	LE STRESS OXYDANT DANS L'ADIPOCYTE:	55
3.2.2	L'OBESITE ET LA DEFENSE ANTI-OXYDANTE :	56



## Liste des Figures

---

Figure 1: Prévalence du syndrome métabolique dans les pays en développement.....	20
Figure 2 : Mécanismes de l'augmentation du risque cardiométabolique induit par un excès de tissu adipeux viscéral. [27].....	26
Figure 3: Rôle des AGL circulants dans les différentes composantes du syndrome métabolique ....	27
Figure 4 : Physiopathologie de l'hypertension chez les personnes atteintes du syndrome métabolique.....	35
Figure 5 : Principales espèces réactives de l'oxygène et enzymes antioxydantes .....	40
Figure 6: Voie métabolique de l'oxygène et des ERO (espèces réactives de l'oxygène).....	42
Figure 7: Rôles physiologiques des espèces réactives .....	43
Figure 8 : Principaux sites cellulaires de productions des ERO. ....	44
Figure 9 : Illustration d'un mode d'action des radicaux hydroxyles (addition sur les doubles liaisons) avec une base de l'ADN, la guanine. ....	46



## Liste des Tableaux

---

Tableau 1 : Le syndrome métabolique selon l'OMS .....	12
Tableau 2 : Définition du syndrome métabolique selon AHA/NHLBI [7].....	14
Tableau 3 : Le syndrome métabolique selon l'AACE.....	14
Tableau 4 : Définition globale du syndrome métabolique de la FID.....	15
Tableau 5: Valeurs spécifiques au pays/à l'origine ethnique pour le tour de taille .....	16
Tableau 6 : Critères additionnels du syndrome métabolique pour la recherche d'après la fédération internationale des diabétiques (2006) .....	18
Tableau 7 : la prévalence du Smet selon les différents wilayas.....	21
Tableau 8 : Principales anomalies des lipoprotéines eu cours du syndrome métabolique (Vergès 2003, 2005, 2007) .....	33



## Abréviation

---

### A :

- ❖ **AACE** : American Academy of Clinical Endocrinologist)
- ❖ **AHA/NHLBI** : l' American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute
- ❖ **AG** = Acides Gras ;
- ❖ **AGNE** : Acide gras non estérifier
- ❖ **AGL** : Acides Gras libres
- ❖ **AVC** : accident vasculaire cérébral
- ❖ **Arg** : arginine
- ❖ **ATP** : adénosine triphosphate

### C:

- ❖ **CT** : Computed tomography;
- ❖ **CETP** : Protéine de transfert des esters de cholesterol
- ❖ **COX** : Cyclooxygénase

### D:

- ❖ **DEXA** : Dual Energy X-ray Absorptiometry

### E:

- ❖ **ERO** : Espèce Réactif en Oxygène

### G:

- ❖ **GSH-Px** : Glutathion Peroxydases

### H:

- ❖ **HDL** : cholesterol des lipoprotéines de haute densité
- ❖ **HOMAIR** : *Homeostatis Model Assesment Insulin Resistance Index* :  $22,5 / (\text{glycémie à jeun} \times \text{insulinémie à jeun})$
- ❖ **HOMA** : homeostasis model assesment;
- ❖ **HIF** : hypoxia induced factor

### I:

- ❖ **IMC** : Indice de masse corporelle
- ❖ **IDF** : fédération internationale du diabète
- ❖ **IRS** : insulin receptor substrate





## L:

- ❖ **LDL** = low-density lipoprotein ;
- ❖ **LPL** : la lipoprotéine lipase

## M:

- ❖ **MRI** = magnetic resonance imaging ;
- ❖ **MRS** = magnetic resonance spectroscopy ;
- ❖ **MCV** : maladie cardio vasculaire

## N:

- ❖ **NCEP/ATP III** : la US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
- ❖ **NOS** : NO synthase.

## O:

- ❖ **OA**: obésité abdominale

## P:

- ❖ **PA**: pression artérielle
- ❖ **PAI-1** = plasminogen activator inhibitor-1 ;
- ❖ **PEPCK** : phosphoénolpyruvate carboxykinase
- ❖ **PI3K** : phosphatidyl inositol 3 kinase
- ❖ **PDK I** : la phosphatidyl inositol dépendant kinase I
- ❖ **PKC** : protéines kinase C
- ❖ **PKB**: protéines kinase B
- ❖ **PG** : Prostaglandine
- ❖ **PGH synthase**: Prostaglandine H synthase

## R:

- ❖ **RI** : la résistance à l'insuline

## S:

- ❖ **Smet** : syndrome
- ❖ **SREBP1** : sterol regulatory element binding protein
- ❖ **Shc** : Src homology 2/ $\alpha$  collagen-related,
- ❖ **SNS** : système nerveux central
- ❖ **SOD** : superoxyde dismutases



- ❖ **ROS** : *reactive oxygen species* ou espèces réactives à l'oxygène

### T:

- ❖ **TA** : tension artérielle
- ❖ **TG** : triglycérides plasmatiques
- ❖ **TAV** : Le tissu adipeux visceral
- ❖ **TNF  $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

### V:

- ❖ **VLDL** : very low density lipoprotein



## Le syndrome métabolique

---





# **1 LE SYNDROME MÉTABOLIQUE:**

Le Smet, comme son nom l'indique n'est pas une maladie spécifique mais un syndrome. Un syndrome est un ensemble reconnu de symptômes sans cause évidente. Les composantes du syndrome coexistent assez régulièrement pour que leur apparition ne soit pas attribuée au hasard. Lorsque la cause est clairement définie, le syndrome devient maladie (Last, 1995). Le Smet désigne donc une combinaison d'anomalies métaboliques reliées entre elles, dont la signification clinique et l'origine exacte restent controversées.

## **1.1 DEFINITION:**

Il a été décrit pour la première fois dans les années 1920 par Kylin, un physicien suédois, comme étant l'association de l'hypertension, de l'hyperglycémie et de la goutte.[1] Marañón, un éminent physicien espagnol, l'a également décrit peu après. En 1947, dans un ouvrage classique, Vague a attiré l'attention sur l'adiposité de la partie supérieure du corps (obésité 'androïde' ou 'masculine') comme le type d'obésité le plus souvent associé aux anomalies métaboliques observées dans le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. [2]

Le concept de syndrome X a été proposé par Reaven en 1988, afin de décrire le regroupement de différentes anomalies métaboliques (hyperinsulinisme, désordres glucidiques, hypo-HDLémie, hypertriglycéridémie) et cardiovasculaires chez un même individu. L'obésité, non incluse dans un premier temps fût ajoutée par Reaven (1995) plusieurs années après. La description du syndrome X par Reaven éveille un intérêt nouveau pour ce concept dans le milieu de la recherche et de la santé.

Depuis la première définition officielle du syndrome métabolique par un groupe de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1999,[3] un certain nombre d'autres définitions ont été proposées. Parmi celles-ci, les plus largement acceptées ont été formulées par l'OMS, l'European Group for the Study of Insulin Resistance,[4], la US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III en 2001.[5] et la définition de l'ACE (American Academy of Clinical Endocrinologist)





**1.1.1 La définition de l'OMS1998-1999 associe les critères suivants:**

Ce premier travail a été initialement réalisé pour entamer une réflexion collective sur la définition du Smet. Il ne s'agissait que d'une ébauche qui ne demandait qu'à être améliorée. Pour sa définition, le groupe de travail de l'OMS s'est basé sur l'hypothèse que l'insulinorésistance était la composante essentielle du Smet. C'est pourquoi, leur définition exige l'existence d'une glycémie à jeun élevée ou d'une intolérance au glucose ou d'un diabète de type 2, associés à deux ou plus des critères suivants : obésité, hypertension ou traitement, dyslipidémie et microalbuminurie. Le tableau 1 présente les valeurs exactes des différents paramètres de diagnostic du Smet.[6]

Le syndrome métabolique selon l'OMS		
Un critère nécessaire	une glycémie à jeun élevée ( $\geq 1,10$ g/l)	
	un diabète de type 2	
	une sensibilité réduite à l'insuline	
associés à deux ou plus des critères suivants	Obésité	un rapport taille/hanche $> 0,9$ pour les hommes,
		$> 0,85$ pour les femmes
		ou un IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup>
	Dyslipidémie	les triglycérides $>1,7$ mMol/l
		et/ou HDL-c $< 0,9$ mMol/l pour les hommes, $<1$ mMol/l pour les femmes
	hypertension ou traitement	une TA $> 140/90$ mmHg
ou un traitement antihypertenseur.		
– Microalbuminurie	20 $\mu$ g/min	

**Tableau 1 : Le syndrome métabolique selon l'OMS**





Suite à la publication de l'OMS, l'EGIR (1990) rédige une modification de la définition du Smet, s'appliquant aux personnes n'ayant pas de diabète. Ce groupe propose d'utiliser le taux d'insuline à jeun pour estimer l'insulinorésistance et le taux de glucose sanguin à jeun pour l'intolérance au glucose. Il exige une insuline plasmatique >75e percentile de la mesure HOMAIR et à laquelle doivent s'ajouter deux autres critères

### 1.1.2 La définition de la NCEP/ATP III 2001 :

Du fait de l'association du Smet aux risques cardiovasculaires (Wilson et coll. 1999) le groupe de travail américain NCEP-ATP III se propose à son tour de définir le Smet dans le but de prévenir les événements cardiovasculaires et afin de rendre le concept du syndrome métabolique "facile à utiliser" pour les cliniciens.

Cette définition mise à jour en 2005 par l'American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) . Le syndrome métabolique est défini par la présence de trois des facteurs suivants ou plus (tableau 2)

<b>Définition du syndrome métabolique selon AHA/NHLBI [7]</b>	
<b>Présence de trois des cinq paramètres suivants :</b>	
<b>Paramètres</b>	<b>Critères diagnostiques</b>
Circonférence de taille élevée*	102 cm chez les hommes 88 cm chez les femmes
Triglycérides élevés	150 mg/dL (1,7 mmol/L) ou traitement médicamenteux pour triglycérides élevés
C-HDL diminué	< 40 mg/dL (0,9 mmol/L) chez les hommes < 50 mg/dL (1,1 mmol/L) chez les femmes ou traitement médicamenteux pour C-HDL diminué
Tension artérielle élevée	130 mmHg (systolique) ou 85 mmHg (diastolique) ou traitement médicamenteux pour hypertension
Glycémie à jeun élevée	100 mg/dL ou traitement médicamenteux pour glucose élevé





\*Mesure de la circonférence de la taille au niveau de la crête iliaque, en fin d'expiration.

**Tableau 2 : Définition du syndrome métabolique selon AHA/NHLBI [7]**

### 1.1.3 La définition de l'AACE en 2003 :

En 2003, l'AACE déclare sa position dans un rapport intitulé «l'insulinorésistance » (Einhorn et coll. 2003). Ce rapport ne donne pas de définition précise mais se base sur l'hypothèse que l'insulinorésistance serait la caractéristique principale du Smet .

Elle privilégie un critère de glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/l auquel doit s'ajouter d'autres critères (tableau 3)

<b><u>Le syndrome métabolique selon l'AACE</u></b>	
Un critère nécessaire	glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l
associés à un des critères suivants	un IMC $> 25$ kg/m <sup>2</sup>
	les triglycérides $> 1,5$ g/l
	HDL-c $< 0,4$ g/l chez les hommes, $< 0,5$ g/l chez les femmes
	une PA $> 130/85$ mmHg
	autres caractéristiques de l'insulino résistance.

**Tableau 3 : Le syndrome métabolique selon l'AACE**

Toutefois, les définitions différaient non seulement dans les composants proposés mais également dans les points critiques utilisés pour chaque composant. Ces divergences ont entraîné une grande confusion. Celle-ci ne concerne pas seulement l'utilité de la définition dans le cadre clinique, mais elle apparaît également dans les tentatives visant à comparer la charge du syndrome métabolique dans différentes populations [8]

Devant la nécessité de définir des critères diagnostiques uniques, utilisables dans n'importe quel pays et permettant un repérage rapide des personnes à risque, la fédération internationale du diabète a réuni un groupe d'experts chargé de décider d'une définition unique du syndrome métabolique. [9].





## 1.1.4 La définition de l'IDF (2005) :

En 2005, la Fédération internationale du diabète (FID) a tenté d'établir un consensus dans les critères de la définition, avec des différences persistantes, surtout reliés à l'origine ethnique de l'individu (tableau 4)

Définition globale du syndrome métabolique de la FID	
Obésité central	Tour de taille* – propre au groupe ethnique
Plus l'un des deux facteurs suivants	
Taux élevé de triglycérides	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
Faibles taux de cholestérol HDL	<1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez les hommes <1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez les femmes ou traitement spécifique
Hypertension	Systolic : ≥130 mmHg ou diastolic : ≥85 mmHg ou traitement d'une hypertension
Taux élevé de glycémie veineuse**	Glycémie veineuse à jeun ≥5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment  Au delà de 5,6 mmol/L ou 100 mg/dL, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé mais pas nécessaire pour définir la présence du syndrome

**Tableau 4 : Définition globale du syndrome métabolique de la FID**

\* Si l'IMC est >30kg/m<sup>2</sup>, l'obésité centrale peut être supposée et il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

\*\* Dans la pratique clinique, la tolérance abaissée au glucose est également acceptable, mais tous les rapports épidémiologiques de la prévalence du syndrome métabolique devraient utiliser uniquement la glycémie veineuse à jeun et la présence d'un diabète précédemment diagnostiqué pour évaluer ce critère. La prévalence incluant également les résultats de la glycémie sur 2 heures peuvent être ajoutés en tant que résultat supplémentaire [10]







Valeurs spécifiques au pays/à l'origine ethnique pour le tour de taille		
Pays/groupe ethnique		Tour de taille (cm) (en tant que mesure de l'obésité centrale)
Europoïdes	Homme	≥ 94
	Femme	≥ 80
Sud-asiatiques	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 80
Chinois	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 80
Japonais	Homme	≥ 85
	femme	≥ 90

**Tableau 5: Valeurs spécifiques au pays/à l'origine ethnique pour le tour de taille**

Ces points critiques sont pragmatiques et de meilleures données sont requises pour les associer au risque.

L'ethnicité doit servir de base au classement et non le pays de résidence.

Pour les populations ethniques d'Amérique du Sud et centrale, les recommandations relatives aux populations sud-asiatiques doivent être appliquées jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles.

Pour les populations d'origine sub-sahariennes et les populations de la méditerranée orientale et arabes, les données des populations européennes doivent être utilisées jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles. [10]

Cette définition de l'IDF qui se voulait consensuelle a fait l'objet de critiques en particulier de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Elles jugeaient les critères de définition ambigus, les valeurs seuils mal définies [11], par ailleurs, avec des valeurs seuils du tour de taille plus basses que celles de la NCEP/ATP III, elle augmente la prévalence du syndrome métabolique dans le monde.

Celui-ci soulignait clairement que la définition précise du « syndrome » demeurerait toujours incertaine et que les données cliniques sur son impact sur la santé et son traitement étaient très limitées, de sorte que le diagnostic de « syndrome métabolique » ne devrait pas être utilisé, et le





clinicien devrait plutôt se concentrer sur une prise en charge adéquate des différentes conditions reliées aux critères. [12]

Malgré les efforts d'harmonisation entre les recommandations de la FID et de l'AHA, il existe toujours quelques points de désaccords entre ces deux instances. Comme nous l'avons vu en particulier sur l'importance et la définition de l'obésité.

D'après Alberti et coll. (2009) une définition commune a pu être déterminée excluant l'obésité abdominale comme pré-requis obligatoire.

La présence de trois sur les cinq critères suivant permet de définir le Smet :

- tour de taille élevée (en fonction des ethnies et du sexe : tableau 5)
- TG élevés  $> 1,7$  mmol/l ou traitement pour réduire les TG
- HDL-c réduit  $< 1$  mmol/l chez l'homme et  $< 1,3$  mmol/l chez la femme ou traitement pour réduire les HDL-c
- tension élevée  $\geq 130/85$  mmHg ou traitement de l'hypertension
- taux de glucose à jeun élevé  $\geq 100$  mg/dl ou traitement du diabète

Cette nouvelle définition reconnaît que le risque associé au tour de taille diffère en fonction des populations. Cependant, Alberti et coll. (2009) mettent en avant qu'il est complexe d'établir des seuils en fonction des ethnies étant donné la mixité des populations. De plus, le seuil de risque de développer des maladies cardiovasculaires par rapport à son tour de taille n'est pas encore clairement défini.

Des études complémentaires devront donc établir précisément la relation entre le tour de taille, le Smet et les risques cardiovasculaires dans les différentes populations.

Comme nous venons de le voir, les intentions d'établir une définition commune du Smet sont bien réelles, cependant des divergences de point de vue persistent toujours à la fois entre les composantes mais aussi au sein des composantes du Smet. Ces divergences engendrent des confusions pour diagnostiquer et pour établir les prévalences du Smet dans les diverses populations. Critères additionnels du syndrome métabolique pour la recherche d'après la fédération internationale des diabétiques (2006) (tableau 6):





<b>Critères additionnels du syndrome métabolique pour la recherche d'après la fédération internationale des diabétiques (2006)</b>	
<b>Distribution anormale de la masse grasse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Distribution générale de la masse grasse (DEXA)</li> <li>- Distribution de la masse grasse (CT/MRI)</li> <li>- Biomarqueurs du tissu adipeux : leptine, adiponectine</li> <li>- Foie gras (MRS)</li> </ul>
<b>Dyslipidémie athérogénique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apolipoprotéine B</li> <li>- Petites particules de LDL</li> </ul>
<b>Dysglycémie</b>	Test oral de glucotolérance
<b>Insulinorésistance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveau d'insuline à jeun/proinsuline</li> <li>- HOMA-IR</li> <li>- Modèle minimal de Bergman</li> <li>- AG élevés (à jeun et pendant un test oral de glucotolérance)</li> <li>- M-value pendant le clamp</li> </ul>
<b>Dysrégulation vasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure du dysfonctionnement endothélial</li> <li>- Microalbuminurie</li> </ul>
<b>Etat pro inflammatoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protéine réactive C</li> <li>- Cytokines élevées (ex : TNF-, IL-6)</li> <li>- Diminution du taux d'adiponectine</li> </ul>
<b>Etat pré thrombotique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facteurs fibrinolytique (PAI-1, ...)</li> <li>- Facteurs de coagulation (fibrinogène,..)</li> </ul>
<b>Facteurs hormonaux</b>	axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

**Tableau 6 : Critères additionnels du syndrome métabolique pour la recherche d'après la fédération internationale des diabétiques (2006)**

CT = Computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging ; MRS = magnetic resonance spectroscopy ; LDL = low-density lipoprotein ; HOMA = homeostasis model assessment; TNF- = tumor necrosis factor-alpha ; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1 ; AG = Acides Gras ; DEXA = Dual Energy X-ray Absorptiometry





## **1.2 EPIDEMIOLOGIE :**

### **1.2.1 La prévalence du syndrome métabolique :**

Connaître la prévalence du Smet est fondamental si l'on souhaite estimer l'ampleur de ce phénomène. A partir de ces chiffres, il est plus facile de mettre en place une politique de santé publique adaptée et réaliser des comparaisons entre les populations.

La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition, de l'année de l'étude, de l'âge et du sexe de la population, ce qui complique les analyses entre pays et entre continents [8 ,13].

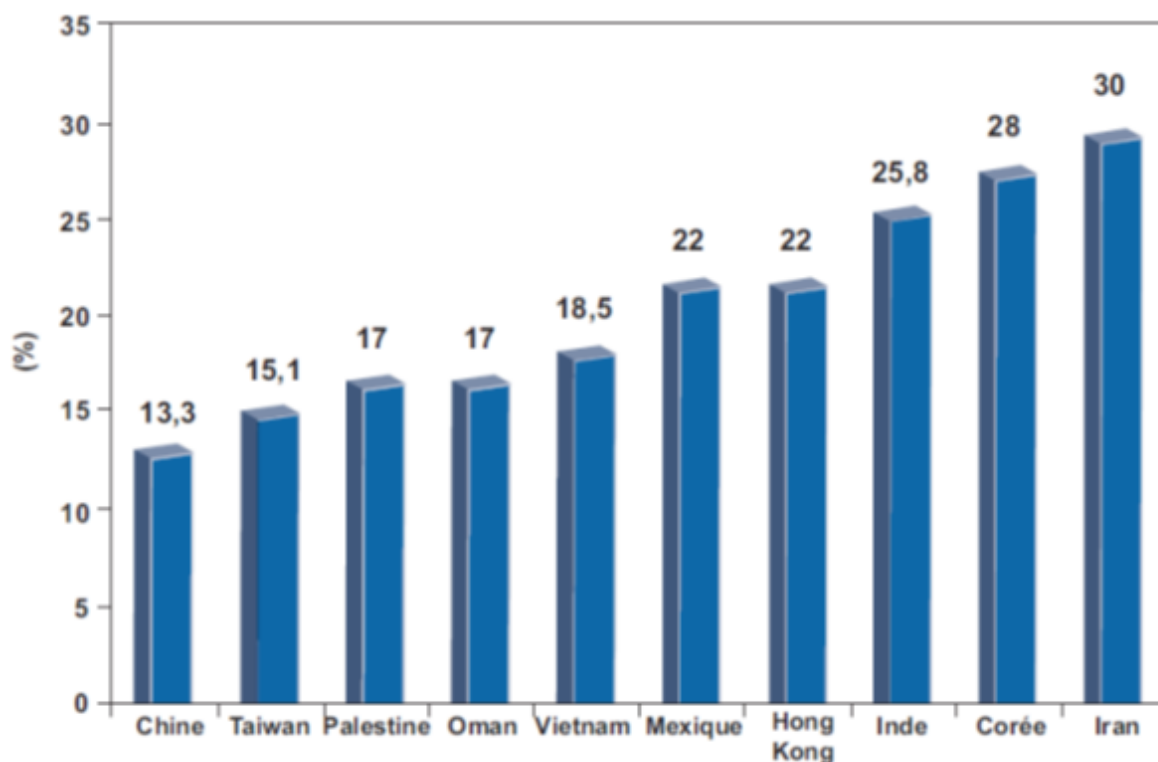
#### **1.2.1.1 Prévalence du syndrome métabolique dans le monde :**

D'après la définition du NCEP-ATPIII, l'Amérique, l'Europe, l'Australie, l'Oman, l'Iran et la Turquie sont les plus touchés par le Smet avec une prévalence touchant environ un quart de leur population. Au sein de l'Europe et de l'Amérique, il existe entre les pays une plus faible disparité de la prévalence du Smet comparativement à l'Asie, où La prévalence varie de 13 % en Chine à 30 % en Iran [14] . En Inde, la prévalence du Smet est également faible selon l'étude de Deepa et coll. (2007) .

Dans les pays développés. Face aux changements démographiques en cours et au vieillissement de la population, l'impact du syndrome métabolique sera beaucoup plus grand dans les régions en développement .[14]

Sachant que le Smet touche davantage les personnes âgées, la Chine est sans doute une plus faible prévalence (figure 1 [14]) par rapport aux autres pays étudiés en raison de leur population qui est en moyenne beaucoup plus jeune.





**Figure 1: Prévalence du syndrome métabolique dans les pays en développement**

Au-delà des données globales de prévalence du Smet, l'analyse de la prévalence des composants du Smet permet d'orienter les politiques de santé publique selon des axes d'intervention différents pour chaque pays. Par exemple, Aux Etats-Unis, l'obésité abdominale est le principal contributeur du syndrome métabolique alors qu'en France et Europe c'est l'hypertension artérielle [15].

Pour conclure, au niveau mondial, les chiffres obtenus dans les différentes études montrent que le Smet chez l'adulte touche aussi bien les pays industrialisés que les pays «en voie de développement».





### 1.2.1.2 Prévalence du syndrome métabolique en Algérie :

En 2008 Le taux de prévalence du syndrome métabolique en Algérie atteint 26,33 %, selon une enquête médicale nationale dont les résultats ont été annoncés ,lors du 2<sup>ème</sup> congrès de la Société Algérienne de Médecine Vasculaire (SAMEV).

Le tableau suivant (7) représente la prévalence du Smet selon les différents wilayas ; par rapport à deux étude différentes et selon le sexe

		Tlemcen [16]			Alger [17]	Oran 2009 [18]			Constantine 2009		
<b>NCEP/A TP III</b>	Prévalence (%)	17,4	H	14,5	26,4	20	H	13,7	22,3	H	19,5
			F	19,6			F	29,9		F	24,6
IDF	Prévalence (%)	25,7	H	20,4	28,3				25,4	H	23,8
			F	29,7						F	28,6

**Tableau 7 : la prévalence du Smet selon les différents wilayas**

### 1.2.2 Les causes du syndrome métabolique :

Elles sont généralement mal connues , elles reflètent probablement une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux et les interactions entre ceux-ci. Des études récentes confirment la contribution des facteurs génétiques à la concentration du syndrome métabolique et de ses composants au sein de groupes familiaux. De nombreuses données scientifiques montrent que les Indiens d'Asie ont une plus forte disposition génétique au diabète que les autres groupes ethniques [20] [14].

Parmi les facteurs génétiques, on peut citer ceux déterminant la corpulence, la répartition de la masse grasse, l'hyperinsulinisme, les différents métabolismes (lipoprotéines...) [19].





Les facteurs liés à l'environnement sont mieux connus et on décrit la sédentarité, le tabagisme, l'excès de calories apportées sous formes de lipides et de sucres ajoutés en particulier.

De nombreux autres facteurs de découverte récente comme la présence des cellules inflammatoires au sein du tissu adipeux, des altérations de la sécrétion d'adipocytokines dont le rôle est à déterminer dans la physiopathologie du syndrome métabolique **[19]**.





### **1.3 PHYSIOPATHOLOGIE :**

Malgré les différentes définitions et critères du Smt , globalement, nous pouvons distinguer les composants suivants : la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et l'obésité.

#### **1.3.1 L'obésité abdominale :**

Selon les critères récents définissant le syndrome métabolique selon les organismes AHA-NHLBI et FID (les tableaux 2 et 4), l'élément majeur est l'obésité centrale. Cela est relié au fait que le facteur pathogénique sous-jacent semble être l'obésité abdominale, particulièrement viscérale. Des études épidémiologiques de grande envergure confirment le rôle important de l'obésité centrale dans la MCV, car une circonférence de la taille augmentée était le facteur de risque modifiable le plus important pour la mortalité cardiovasculaire. [12]

##### **1.3.1.1 La physiologie de tissu adipeux :**

Le tissu adipeux apparaît comme un des acteurs majeurs du syndrome métabolique, mais sa physiologie est complexe. En effet, le métabolisme adipocytaire est contrôlé par un grand nombre de facteurs hormonaux et de cytokines, celles-ci étant en partie sécrétées par le tissu adipeux lui-même (leptine, TNFalpha)[21]

Ces facteurs modulent l'état de différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire ainsi que l'expression des enzymes intervenant dans le métabolisme lipidique.

Certaines enzymes sont impliquées dans la fonction de stockage des graisses comme la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les triglycérides des VLDL et des chylomicrons permettant ainsi le captage des acides gras par la cellule adipeuse, l'acide gras synthétase qui intervient dans la







lipogénèse ou encore la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzyme glycéronéogénique dans le tissu adipeux.

D'autres sont, à l'inverse des premières, lipolytiques, c'est-à-dire qu'elles permettent la libération des acides gras à partir des triglycérides de stockage : il s'agit de la lipase hormono-sensible et de la monoglycéride lipase.

Certaines hormones, telles que l'insuline, sont purement inductrices de l'accumulation des graisses. D'autres sont lipolytiques comme le glucagon ou l'adrénaline. D'autres, enfin, présentent une dualité d'action, favorisant l'adipogénèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux adipocytes mais ayant un rôle lipolytique sur la cellule en phase de différenciation terminale ; il s'agit du cortisol et de l'hormone de croissance. Les cytokines, TNFalpha et leptine, favorisent également la lipolyse. Les stéroïdes sexuels sont vraisemblablement aussi lipolytiques bien que leurs effets soient encore très controversés. La régulation de la différenciation, de la prolifération ou de l'apoptose des adipocytes est actuellement encore mal connue. [22]

### 1.3.1.2 Les facteurs de différenciation

Les facteurs de différenciation qui interviennent séquentiellement sur les préadipocytes sont de trois familles

Les facteurs sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1), (type a ou c) . SREBP1 est induit très précocement au cours de la différenciation adipocytaire et son importance au cours de ce processus a été largement montrée.

La deuxième famille importante dans la différenciation adipocytaire est la famille PPARgamma avec deux isoformes gamma1 et gamma2. Ces facteurs de transcription, récepteurs nucléaires des acides gras ou de leurs dérivés, s'associent avec les récepteurs de l'acide rétinoïque (RXR) pour activer l'expression de gènes positivement impliqués dans la différenciation de l'adipocyte en induisant en particulier la LPL et la PEPCK. La forme gamma2 aurait un rôle plus important dans l'adipocyte que gamma1 [22] .

La troisième famille de facteurs de transcription impliqués est la famille CCAAT/ enhancer binding proteins (C/EBP) : C/EBP beta et delta interviennent précocement dans la mise en place de la





différenciation avec SREBP alors que C/EBPalpha joue un rôle dans les stades plus tardifs en maintenant l'expression de PPARgamma à un haut niveau et le phénotype différencié de l'adipocyte.[23]

Des relations entre l'activation de ces facteurs de transcription et les hormones ou cytokines ont été montrées : l'insuline, en particulier, joue un rôle important car elle active SREBP1 [23]. De même, elle stimule l'expression de PPARgamma et de gènes spécifiquement adipocytaires par l'intermédiaire de PPARgamma [24]. Outre son effet adipogénique, PPARgamma a été également montré exercer un effet proapoptotique sur les adipocytes. Cet effet serait en fonction de la taille cellulaire : alors que PPARgamma active la différenciation des petits adipocytes, ce facteur induirait l'apoptose des grands adipocytes.

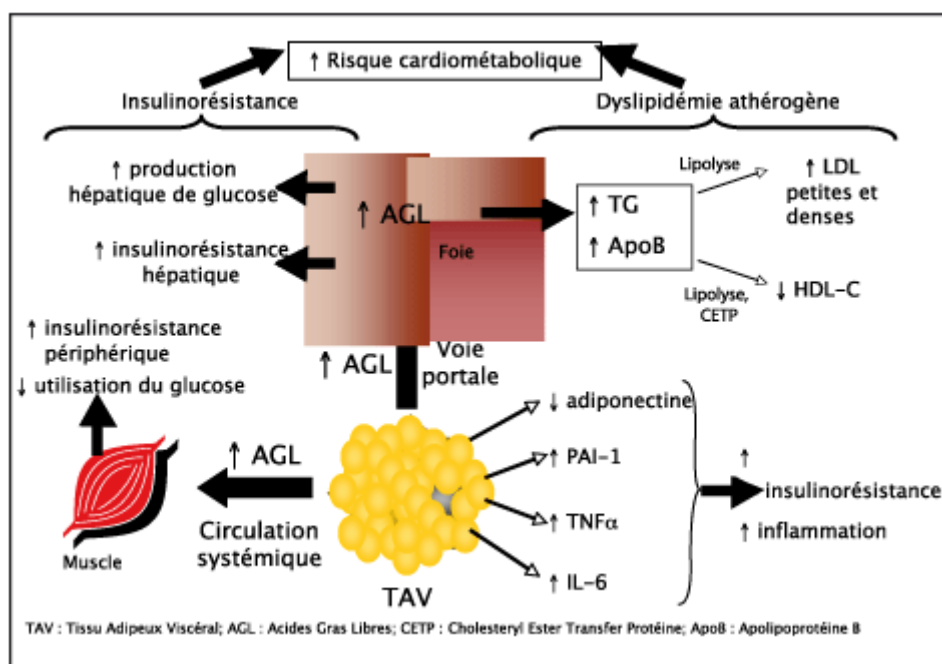
### **1.3.1.3 Le rôle de l'adipocyte dans le syndrome métabolique :**

Le tissu adipeux viscéral (TAV) diffère du tissu adipeux sous-cutané [25]. Les adipocytes viscéraux ont comme particularité de pouvoir drainer directement par voie portale les acides gras libres (AGL) issus de la lipolyse, maintenant ainsi un flux élevé de ces AGL vers le foie. En effet l'augmentation des AGL plasmatiques s'accompagne d'une diminution de l'utilisation cellulaire du glucose.

L'adipocyte a été longtemps considéré comme une cellule de stockage et de réserve d'énergie sous forme de triglycérides. Cependant, depuis une dizaine d'années, l'adipocyte est étudié pour ses propriétés sécrétrices [26], puisqu'il synthétise et libère de nombreux facteurs de nature peptidique et non peptidiques parmi lesquels la leptine, hormone impliquée dans le phénomène de satiété, le TNFalpha (adipocytokines pro-inflammatoires) et l'interleukine 6 (IL6), deux cytokines potentiellement impliquées dans le syndrome métabolique, le PAI-1, facteur prothrombotique, l'angiotensinogène, facteur impliqué dans la régulation de la pression artérielle, le transforming growth factor-beta et la prostaglandine E2, deux facteurs angiogéniques ubiquitaires, la LPL et la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), impliquées dans la régulation du métabolisme lipidique, ainsi que des protéines de la voie alterne du complément .

Ainsi, de nombreux mécanismes résumés sur la figure 2 concourent à une augmentation du risque cardiométabolique lorsqu'il existe un excès de TAV.





**Figure 2 : Mécanismes de l'augmentation du risque cardiométabolique induit par un excès de tissu adipeux viscéral. [27]**

Plus récemment, d'autres molécules synthétisées et sécrétées par l'adipocyte ont été mises en évidence comme la résistine qui agirait en inhibant l'action de l'insuline [28] ou comme l'adipocyte complement related protein 30 kDa (Acrp 30) qui agirait en tant que prohormone et dont le fragment actif (gAcrp 30) obtenu après clivage protéolytique stimulerait l'oxydation des acides gras par les muscles [29]. Cependant, le mode d'action de ces molécules sécrétées par le tissu adipeux, de façon endocrine comme c'est le cas pour la leptine ou, de façon autocrine ou paracrine reste à mieux appréhender.

De plus, des anomalies fonctionnelles des adipocytes apparaissent, notamment un stress du réticulum endoplasmique et des mitochondries, conduisant au développement d'une insulinorésistance (de Ferranti and Mozaffarian, 2008). L'inflammation contribue elle aussi à ce phénomène puisque des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires conduisent à la résistance à l'insuline (Saltiel and Kahn, 2001). L'IL-6 est associée à une inhibition de la signalisation de l'insuline dans des myotubes humains (Rieusset *et al.*, 2004).



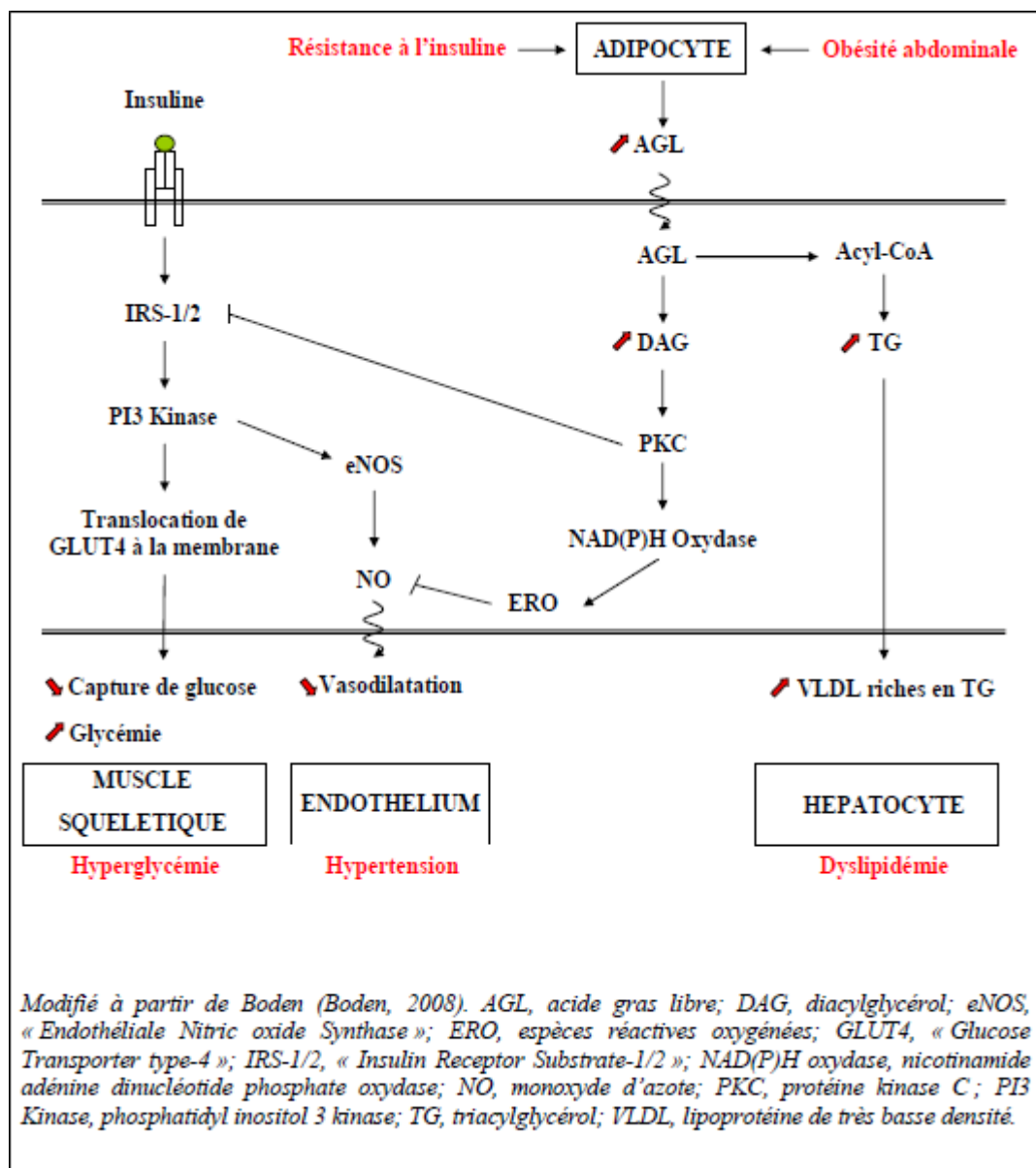


Figure 3: Rôle des AGL circulants dans les différentes composantes du syndrome métabolique



## 1.3.2 La résistance à l'insuline

D'autre part, certains auteurs, y compris Reaven, affirment que l'élément causal est la résistance à l'insuline. Cependant, il demeure très difficile de départager les effets indépendants de la résistance à l'insuline et de l'obésité abdominale viscérale, ces deux facteurs étant très fortement interdépendants. [12]

### 1.3.2.1 Voies de signalisation de l'insuline : physiologie

La molécule d'insuline est produite par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline a un rôle d'hormone hypoglycémisante, et elle possède une activité anabolique majeure dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques. Elle exerce, en outre, des effets sur la croissance, la différenciation cellulaire et l'homéostasie du potassium.

Ces effets, lorsque l'insuline se lie à son récepteur membranaire spécifique, s'expriment en priorité sur ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.

La liaison d'une molécule d'insuline sur son récepteur spécifique va entraîner son activation en révélant une activité tyrosine kinase et conduire à son autophosphorylation sur des résidus tyrosines, mais aussi une phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats. Ces protéines appartiennent à deux familles jouant des rôles relativement différents dans la transmission de l'information hormonale.

La principale est la famille des **protéines IRS** (*insulin receptor substrate*) qui sont relocalisés dans la cellule après l'activation. Cette relocalisation vers différents compartiments permet un adressage du message insulinaire. En effet, après avoir été phosphorylées par le récepteur, ces protéines recrutent à leur tour d'autres protéines qui participent à la transmission du message. En priorité on trouve l'enzyme phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K) qui va phosphoryler des lipides membranaires. Cette phosphorylation va permettre la localisation à la membrane et l'activation d'une kinase plus distale, la *phosphatidyl inositol dépendant kinase I* (PKD I), qui à son tour est





capable d'activer certaines protéines kinase C (PKC) ainsi qu'une kinase d'une autre famille, la protéine kinase B (PKB). Toutes ces kinases sont des sérine/thréonine kinases. [30]

Un des effets principaux de l'insuline sur le transport du glucose dans le muscle et le tissu adipeux va finalement être transmis par les voies divergentes des PKB et des PKC pour permettre la translocation à la membrane plasmique des vésicules intracellulaires portant les transporteurs de glucose insulino-dépendants, les GLUT4 [26]. Pour compléter l'effet de l'insuline, un système de reconnaissance mutuelle des vésicules portant les GLUT4 et de la membrane plasmique est nécessaire et demande un signal d'activation original et spécifique de l'insuline n'impliquant pas les protéines substrats classiques.

L'autre effet métabolique majeur activé par l'insuline est la synthèse de glycogène. Là encore, plusieurs voies intracellulaires sont concernées qui partent toutes des protéines IRS puis de la PI3K puis divergent pour activer les enzymes de synthèse de glycogène et inactiver les enzymes qui les rétrocontrôlent. Ces protéines IRS et PI3K sont également impliquées dans des effets nucléaires et participent à l'activation de l'expression des nombreux gènes codant pour des enzymes du métabolisme glucido-lipidique qui sont régulés par l'insuline.

La seconde famille de protéines substrats activées par le récepteur de l'insuline et d'autres facteurs de croissance est la famille des protéines Shc qui joueraient plutôt un rôle dans l'activation de la croissance cellulaire. Cette voie est activée de façon moins efficace par l'insuline que la voie IRS [31].

### **1.3.2.2 La physiopathologie :**

Dans une cellule, la résistance à l'insuline peut toucher chacune des étapes allant du récepteur lui-même jusqu'aux étapes les plus distales.

L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes. Un des plus étudiés implique la phosphorylation antagoniste de résidus sérine ou thréonine sur le récepteur et surtout sur les protéines substrats IRS. Cette phosphorylation met fin à l'activation physiologique du récepteur en bloquant la transmission du signal insuline en particulier vers la voie métabolique PI3 kinase. Surtout, son exacerbation en pathologie aurait un rôle délétère induisant une résistance à l'hormone. Si le tissu adipeux devient résistant à l'insuline, la lipolyse adipocytaire est mal freinée par cette hormone et l'excès d'AGNE circulants libérés favorise la résistance musculaire à l'insuline





[26]. Plusieurs molécules métaboliques ou de signalisation sont capables d'induire cette phosphorylation, telles les acides gras libres et le glucose, mais également des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$  ou l'IL (interleukine)- $1\beta$  ou même l'insuline, tous agents responsables de résistance à l'insuline. Ainsi, les cytokines et les acides gras libres sécrétés par le tissu adipeux en excès dans le syndrome métabolique sont de fait impliqués dans la résistance à l'insuline du foie et des muscles [32]

De plus, GLUT4 est étroitement impliquée dans l'action de l'insuline sur les tissus [33] Par conséquent, une diminution d'expression ou d'activité de cette protéine dans les tissus musculaires et adipeux pourrait être envisagée pour expliquer une partie de la résistance à l'insuline. Les AGL diminuent la transcription des gènes codant pour GLUT4 et diminuent la stabilité de leur ARNm (Armoni *et al.*, 2005; Long and Pekala, 1996).

Cependant, il est important de souligner que l'augmentation des AGL induit paradoxalement une sécrétion compensatoire d'insuline ainsi qu'une diminution de sa clairance afin de maintenir l'euglycémie. Seuls les individus dont la compensation est insuffisante deviennent hyperglycémiques, expliquant ainsi pourquoi seulement 50% des obèses insulino-résistants développent un diabète de type-2 (Boden, 2005).

### 1.3.3 Intolérance au glucose :

Les défauts d'action de l'insuline dans le métabolisme du glucose entraînent des déficiences de la capacité de l'hormone d'une part à supprimer la production hépatique et rénale de glucose, et d'autre part à induire la capture et l'utilisation du glucose dans les tissus insulino-sensibles. La relation entre insulino-résistance et intolérance au glucose est bien connue : afin de compenser ses défauts d'action, l'organisme est capable de modifier la sécrétion et/ou la clairance de l'insuline (Byrne *et al.*, 1995) pour maintenir une glycémie normale. Lorsque la sécrétion d'insuline commence à diminuer et devient insuffisante pour maintenir l'euglycémie, l'organisme devient intolérant au glucose et des phases d'hyperglycémie apparaissent, notamment en périodes post-prandiales.





### 1.3.4 Dyslipidémie :

Le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont caractérisés par une très grande fréquence des anomalies lipidiques (Laakso, 1996) .Il est observé des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides (Vergès, 2005) . Les principales anomalies quantitatives sont l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL cholestérol.

Les anomalies qualitatives comprennent essentiellement des VLDL de grandes tailles, un enrichissement des LDL et HDL en triglycérides, une oxydation des LDL et en cas de diabète une glycation des apolipoprotéines. Toutes ces anomalies (quantitatives et qualitatives) sont athérogènes. Les principales anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique sont reporté dans le tableau 8.

#### 1.3.4.1 Lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL) :

L'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2, est essentiellement dus à une augmentation des VLDL et à un moindre degré des LDL ( Vergès , 2005). L'augmentation des triglycérides résulte de l'augmentation des VLDL circulantes qui sont de plus enrichies en triglycérides. Plusieurs mécanismes en sont responsables : avant tout une surproduction de particules riches en triglycérides résultant d'une augmentation du flux hépatique des substrats ( glucose et AGNE) permettant la synthèse de ces triglycérides.

Cette augmentation de l'anabolisme des VLDL s'accompagne d'une diminution de leur catabolisme avec une diminution de l'épuration de ces particules. Cette modification de la clairance des particules riches en triglycérides résulte de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase. L'ensemble de ces modifications réalise un cercle vicieux par lequel les acides gras circulants, qui ne sont pas captés par les adipocytes, sont utilisés par le foie pour fabriquer des VLDL qui après hydrolyse par la lipase donnent des acides gras qui ne sont pas internalisés par les adipocytes. [32]

De façon complémentaire aux anomalies du métabolisme, la composition des particules riches en triglycérides est modifiée dans le syndrome métabolique, les VLDL sont augmentées de volume et plus riches en triglycérides (augmentation du rapport triglycérides/apoB). Cette modification est concordante avec la diminution de la conversion des VLDL en LDL (ce qui expliquerait le taux normal de LDL) et de leur élimination directe. En effet, normalement ces « grosses » VLDL riches en triglycérides devraient être plus rapidement dégradées par la lipase, ce qui n'est donc pas le cas







dans le syndrome métabolique comme cela est souligné précédemment. De plus ces VLDL riches en triglycérides (dont l'hydrolyse est diminuée) vont stimuler l'activité de la CETP permettant l'échange des triglycérides avec des esters de cholestérol aboutissant à des VLDL dont le contenu en esters de cholestérol est augmenté donc plus athérogènes [36].

Enfin il est intéressant de noter que si l'insulino-résistance favorise l'hyperproduction hépatique de VLDL et la cascade d'anomalies métabolique secondaires, il faut aussi noter que l'hypertriglycéridémie elle-même et la richesse de l'alimentation en graisses sont deux facteurs qui à leur tour aggravent l'insulino-résistance.[31]

### **1.3.4.2 HDL :**

La diminution des HDL-C, lipoprotéines en charge du transport du cholestérol retrouvée chez les personnes atteintes du Smet et diabétiques de type 2, est liée à l'accroissement de son catabolisme. D'après Vergès et coll. (2006).

Tout d'abord, le ralentissement du catabolisme des VLDL entraîne une diminution des particules HDL. Les HDL riches en triglycérides et pauvres en cholestérol sont ensuite hydrolysées au niveau hépatique par la lipase hépatique et leur apoprotéine A1 est éliminée par le rein. L'augmentation des activités CETP, sécrétée en partie par les adipocytes, et lipase hépatique au cours du diabète de type 2 pourrait rendre compte de la diminution du HDL cholestérol. Les androgènes stimulant l'activité de la lipase hépatique, ce dernier mécanisme serait particulièrement actif chez les hommes. L'action des lipases et l'augmentation de production des VLDL explique que la diminution des HDL dans le syndrome métabolique porte plus particulièrement sur la fraction HDL2, fraction la plus riche en cholestérol. [37].

En plus l'échange du cholestérol et des triglycérides entre les VLDL et les HDL est très délétère en termes de lipoprotéines .Il entraîne l'enrichissement des HDL en triglycérides et la diminution de leur efficacité pour le transport reverse du cholestérol.





<b>Principales anomalies des lipoprotéines eu cours du syndrome métabolique (Vergès 2003, 2005, 2007)</b>			
Lipoprotéines	Taux plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production	↗VLDL1 (grande taille)
LDL	Normale		LDL petites et denses Riche en TG ↗ Oxydation
HDL	↘	↗catabolisme	Riche en TG
<b>Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2</b>			
Lipoprotéines	Taux plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ production ↘ catabolisme	↗VLDL1 (grande taille) Glycation apolipoprotéines
LDL	Normal (ou légèrement ↗)	↘ catabolisme	LDL petites et denses Riche en TG ↗ oxydation Glycation apolipoprotéines
HDL	↘	↗ catabolisme	Riche en TG Glycation apolipoprotéines

**Tableau 8 : Principales anomalies des lipoproteines eu cours du syndrome métabolique (Vergès 2003, 2005, 2007)**

### 1.3.5 Hypertension :

L'hypertension peut être induite par l'état de résistance à l'insuline (Ferrannini *et al.*, 1987) durant lequel l'effet vasodilatateur de l'insuline est perdu (Tooke and Hannemann, 2000). Par contre, les effets de l'insuline sur la réabsorption tubulaire du sodium (Kuroda *et al.*, 1999) et l'activité du système nerveux sympathique sont maintenus (Egan, 2003). Ainsi la stimulation de la croissance des cellules musculaires lisses, et l'altération du passage ionique transmembranaire (Fronzo et al, 1991). Tous ces mécanismes peuvent être associés et entraîner une augmentation de la pression artérielle dans le syndrome métabolique.



Les AGL peuvent interagir avec le SNS. Ainsi, Umpierrez et coll. (2009) ont montré que l'injection d'AGL chez les obèses diabétiques de type 2 augmentait rapidement leur PA.

Une autre explication potentielle de l'hyperactivité du SNS serait l'implication de la leptine dans l'hypertension (Björntorp 2004). La leptine est une hormone sécrétée principalement par le tissu adipeux. Lors d'un excès de leptine comme c'est le cas chez les personnes obèses (Ostlund et coll. 1996), lors d'injections systémique ou centrale de leptine ou encore chez les animaux transgéniques surexprimant la leptine, d'après Björntorp (2004) il est constaté une élévation de la PA. En raison de son récepteur central la leptine serait au moins en partie impliquée dans les mécanismes d'élévation de la PA (Björntorp 2004).

Une diminution de l'effet vasodilatateur de l'insuline, en raison de l'insulinorésistance pourrait aussi favoriser l'augmentation de la PA (Jullius et coll.1991). En effet, au niveau des cellules endothéliales, la perfusion d'insuline augmente la production de monoxyde d'azote (NO) (vasodilatateur) mais l'élévation d'AGL empêche cette augmentation (Baron, 2002) en activant la PKC et la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NAD(P)H oxydase) et en inhibant IRS-1/2 (Boden, 2008) (**Figure 3**). De plus, l'insuline pourrait stimuler directement le SNS (Björntorp 2004).

L'augmentation des AGL, de la leptine et de l'insulinorésistance ne seraient pas les seuls facteurs explicatifs de l'hyperactivité du SNS. En effet, le stress, l'anxiété peuvent être impliqués dans ce phénomène.



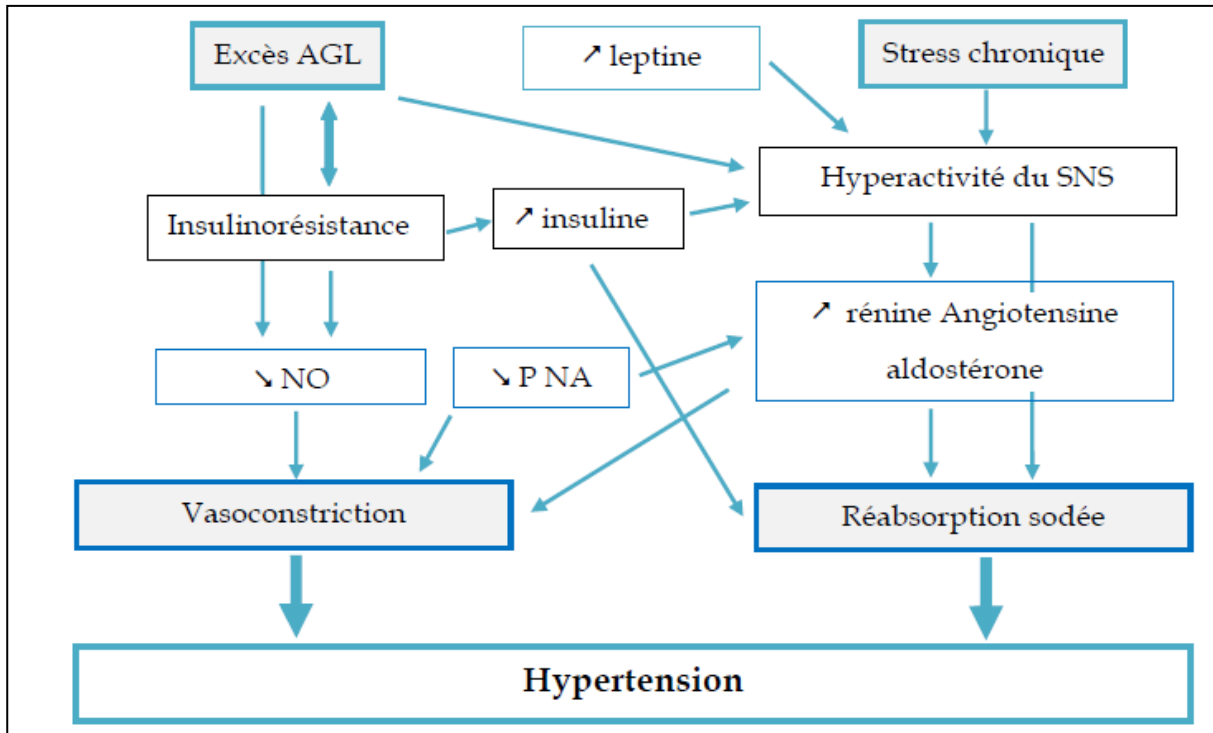


Figure 4 : Physiopathologie de l'hypertension chez les personnes atteintes du syndrome métabolique.



## **1.4 LES RISQUES ASSOCIES AU SYNDROME**

### **METABOLIQUE :**

L'importance du Smet est déterminée non seulement par sa prévalence, mais aussi par ses risques associés. Le principal objectif du Smet est justement d'aider à identifier les personnes à haut risque de développer des maladies cardiovasculaires et/ou le DT2 .

#### **1.4.1 Syndrome métabolique et risques cardiovasculaires :**

De nombreuses études [38,39 ] ont montré que les sujets atteints du syndrome métabolique présentent un risque accru de développer une maladie CV athéroscléreuse. Le risque relatif de développer une maladie cardiovasculaire varie selon la population étudiée, la définition utilisée et le nombre de composants du Smet présents chez une même personne. Ainsi, Dekker et coll. (2005) démontrent que plus le nombre de composants du Smet est présent chez une personne plus le risque de maladies cardiovasculaires est important. Si l'on utilise les critères du NCEP ATP III, le risque accru de morbidité et de mortalité CV se situe dans un éventail de 1,5 à 4,65 [40]. Par exemple, dans l'analyse du NHANES III, il est apparu que le syndrome métabolique est associé à un risque deux fois plus élevé d'infarctus du myocarde (IM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) [41]. Cette constatation ne devrait pas susciter une grande surprise, étant donné que de nombreuses composantes du syndrome sont des facteurs de risque CV indépendants bien connus.

#### **1.4.2 Syndrome métabolique et le diabète type 2 :**

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





environ la moitié des nouveaux cas de diabète étaient porteurs du syndrome métabolique (défini selon le NCEP) (Wilson *et al.*, 2005).

### **1.5 PRÉVENTION ET TRAITEMENT :**

La prise en charge du Smet vise à réduire les composants du Smet et par voies de conséquences les risques d'apparition d'accidents cardiovasculaires et/ou de DT2. Elle peut se faire de manière globale en modifiant les habitudes de vie ou bien de manière plus spécifique en intervenant sur différents composants du Smet à l'aide de médicaments

#### **1.5.1 Modifications des habitudes de vie :**

L'obésité le paramètre étiologique le plus important favorisant le développement du syndrome métabolique, la prise en charge la plus précoce possible de ce facteur de risque est primordiale dans la prévention et le traitement de cette entité.

Une modification des habitudes de vie incluant une augmentation de l'activité physique et une alimentation équilibrée avec un régime hypocalorique en cas de surpoids et/ou d'obésité constituent la base de la prise en charge.

Des données indirectes démontrent que l'activité physique améliore les différents paramètres du syndrome. Une perte de l'ordre de 5 à 10 % du poids corporel emmène des bénéfices significatifs sur tous les éléments du syndrome.[12]

Il est à noter qu'un programme d'activité physique intense peut être délétère chez des sujets âgés ou suspects d'insuffisance coronarienne chez lesquels une épreuve d'effort pourra être proposée avant de débiter l'activité physique.

Concernant le régime alimentaire, la déclaration scientifique de l'AHA sur la prise en charge du Smet propose d'adopter en plus de la restriction calorique totale qui permet de réduire la MG, un régime alimentaire de meilleure qualité pour réduire les effets athérogènes de certains aliments (Grundy et coll. 2005). Celui-ci devra avoir une faible teneur en acide gras trans, en sodium, en sucres simples et contenir davantage de légumes, de grains entiers et de fruits.





### 1.5.2 Prise médicamenteuse :

En plus des mesures hygiéno-diététiques, chaque facteur du Smet peut être contrôlé par un traitement médicamenteux spécifique, Par exemple les agents pharmacologiques qui améliorent la sensibilité à l'insuline semblent avoir une place de choix dans le traitement des patients avec un syndrome métabolique en raison du rôle physio-pathologique joué par l'insulinorésistance dans cette entité. Plusieurs traitements médicamenteux (la metformine, l'acarbose, l'orlistat ou la rosiglitazone) ont fait la preuve de leur efficacité en termes de prévention de la survenue du diabète de type 2 chez des sujets intolérants au glucose et qui pour la plupart présentaient un excès pondéral [43, 44,45].

La prise de metformine chez des patients avec HGM et ITG diminue le risque d'évoluer vers le DB2 et est souvent associée à des améliorations dans certains facteurs métaboliques associés au syndrome. [12]

l'utilisation d'agents antiobésité, tels l'orlistat ou la sibutramine, résulte en une perte de poids chez plusieurs patients avec obésité, améliorant leur profil métabolique et diminuant le risque d'évolution vers le DB2. [12]

D'autres médicaments peuvent être aussi prescrits pour des composants du Smet comme pour l'hypertension ou encore la dyslipidémie, cependant les médicaments ciblant l'obésité et l'insulinorésistance sont considérés comme les thérapies les plus prometteuses pour ce syndrome.

**La modification des habitudes de vie sera préférée à la prise de médicaments dans un premier temps. Malheureusement, cette prise en charge peut s'avérer insuffisante pour normaliser les risques cardiovasculaires et de DT2 chez certaines personnes, justifiant la proposition d'un traitement médicamenteux supplémentaire. Cependant, il n'existe actuellement aucun médicament scientifiquement approuvé, capable de réduire tous les risques du Smet sur le long terme et ciblant exclusivement le syndrome métabolique.**





## Le stress oxydant

---







## 2 LE STRESS OXYDANT :

### 2.1 DEFINITION:

Le stress oxydatif est un état caractérisé par un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et les capacités antioxydantes de l'organisme (enzymes antioxydantes et systèmes antioxydants non enzymatiques) (Delattre et al.2005) [46]

Un stress oxydatif pourra être induit lors de la surproduction d'espèces réactives et /ou par suite de l'inhibition des systèmes antioxydants qui peuvent être inactivés , soit directement, soit par défaut de synthèse .[47]

### 2.2 LES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE:

L'oxygène est un radical libre peu réactif, présent le plus souvent sous forme de dioxygène. Physiologiquement et dans certain circonstance, il est à l'origine de la formation de dérivés plus réactifs appelés espèces réactives oxygénées (ERO).Ces molécules sont très nombreux, de forme radicalaire (contenant un électron non apparié). Il existe de très nombreuse ERO mais les plus important sont l'ion superoxyde ( $O_2^-$ ) , le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) , le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ) , l'hypochlorite ( $ClO^-$ )et le peroxynitrite ( $NO_3^-$ ) (figure 1) [48]

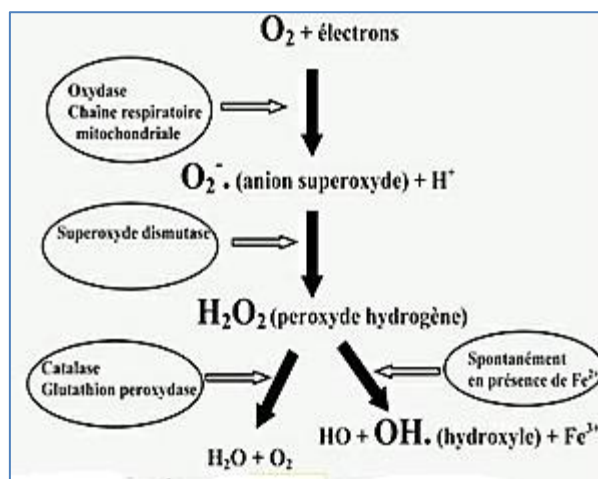


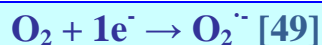
Figure 5 : Principale espèces réactives de l'oxygènes et enzymes antioxydantes



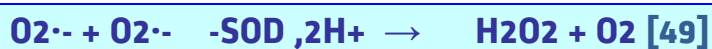


### 2.2.1 Origine:

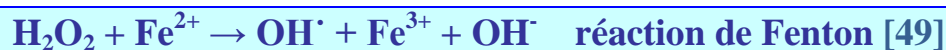
En présence de rayonnements, de métaux ou d'enzymes, l'oxygène est capable de capter un électron pour donner le radical superoxyde  $O_2^-$  qui est un radical modérément réactif selon la réaction suivante:



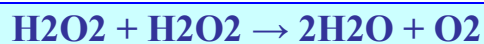
Ce radical est le substrat d'enzymes essentielles, les superoxyde dismutases (SOD), qui le transforment en eau oxygénée  $H_2O_2$  selon la réaction suivante:



L'eau oxygénée (ou peroxyde d'hydrogène) peut avoir plusieurs destinées. En présence de métaux, en particulier de fer  $Fe^{++}$ , elle est transformée en radical hydroxyl  $OH^\cdot$  par la réaction de Fenton.

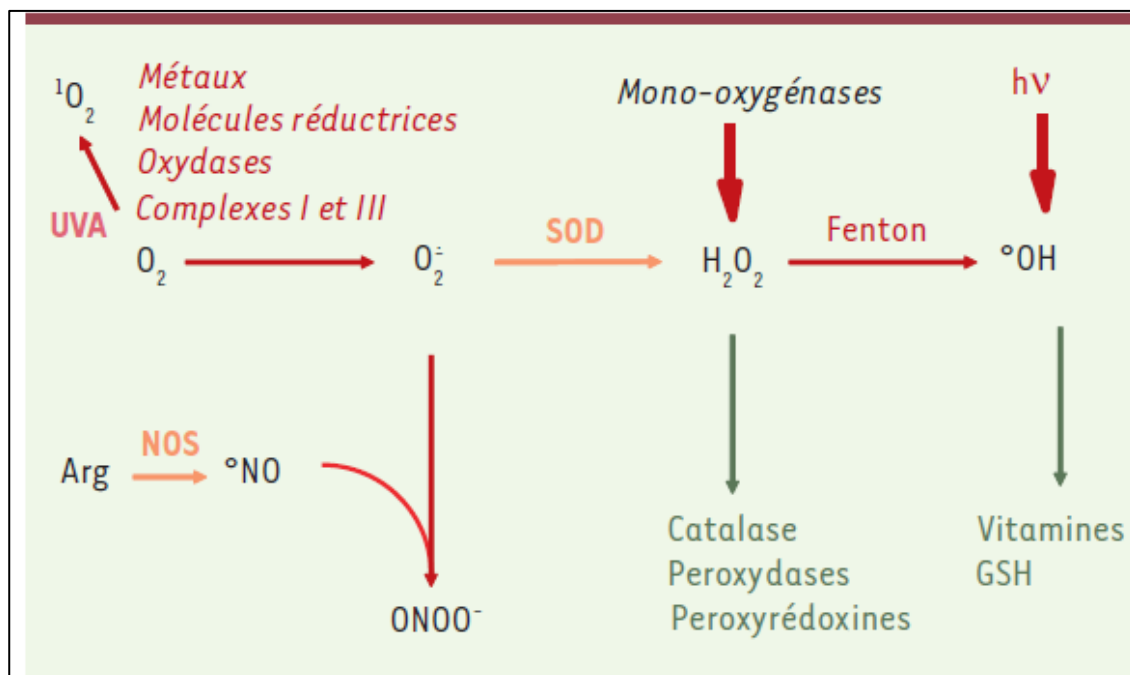


Ce dernier est extrêmement réactif et va oxyder très rapidement les molécules voisines, formant parfois d'autres radicaux libres[50]. L'eau oxygénée peut aussi subir des réactions de détoxication catalysées par la catalase comme la réaction de dismutation de l'eau oxygénée en oxygène en eau



Ou réaction de glutathion catalyser par peroxydase ou les peroxyrédoxines. De même, plusieurs composés, notamment les vitamines E et C, peuvent interagir avec les radicaux et éviter leur accumulation [51]. Sous l'influence de rayonnements UV, l'oxygène peut être transformé en oxygène singulet. Le métabolisme de l'oxygène croise celui de l'azote puisque  $O_2^-$  interagit avec un autre radical, le monoxyde d'azote NO et conduit au composé toxique, le peroxydinitrite  $ONOO^-$ .(Figure 2)





**Figure 6: Voie métabolique de l'oxygène et des ERO (espèces réactives de l'oxygène).**

Les ERO peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l' $O_2$  et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ERO. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'ERO, mais dont l'intensité demeure controversée (voir plus loin). D'autres activités enzymatiques fournissent aussi des ERO, notamment les NADPH oxydases au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques. Ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'ERO.[52]

Il existe, dans la cellule, d'autres oxydants très puissants, qu'ils soient des radicaux libres ou non [53] par exemple des oxydants chlorés (HOCl) sont libérés par les macrophages et ont une activité bactéricide importante. Par ailleurs, le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques. Or, le NO interagit avec l'anion superoxyde pour donner le peroxynitrite, composé extrêmement réactif et toxique. NO et peroxynitrite interagissent avec des protéines et peuvent altérer leurs propriétés.

D'autres molécules comme les hydroquinones se retrouvent sous forme de radicaux libres après leur réaction avec le radical  $^{\circ}OH$ , et, de par leur structure, stabilisent leur électron célibataire (radical semi-quinonique). Elles sont ainsi susceptibles de diffuser dans la cellule et d'oxyder d'autres molécules à distance, propageant ainsi une chaîne de réactions radicalaires.



## 2.2.2 Le rôle physiologique des ERO:

Du fait de l'importance de l'oxygène dans les systèmes biologiques, en situation physiologique, les espèces réactives sont créées en continu dans l'organisme. Ainsi, les radicaux libres générés de façon permanente par le métabolisme normal de l'oxygène, ne sont pas seulement des produits agressifs mais aussi des modulateurs de voies de transduction du signal et de l'expression de gènes qui participent à l'homéostasie vasculaire. Ils jouent le rôle de messenger pour la cellule, dans l'apoptose et dans la défense contre les infections. [54]

Le NO en est un exemple classique, puisqu'en activant la guanylate cyclase cytosolique, il exerce des fonctions physiologiques dans le système vasculaire, immunitaire, neuronal et métabolique. Il en est de même de l'anion superoxyde et de l'eau oxygénée qui activent plusieurs voies de signalisation comme la voie NFκB, Nrf-2, P53, JNK et P38 MAPK. Ces composés jouent un rôle crucial au cours de l'inflammation et de l'équilibre entre la croissance, l'apoptose et la sénescence cellulaires. La production des ERO est stimulée par des hormones, des facteurs de croissance et des cytokines. [55]

L'anion superoxyde  $O_2^-$ , produit dans la chaîne respiratoire des mitochondries ou durant la phagocytose, est nécessaire à la performance de la réponse immunitaire ; par exemple, un déficit de sa production peut déterminer la survenue de la granulomatose septique chronique caractérisée par l'incapacité de l'organisme à lutter contre l'agression d'agents microbiens pyogènes. [56-57]

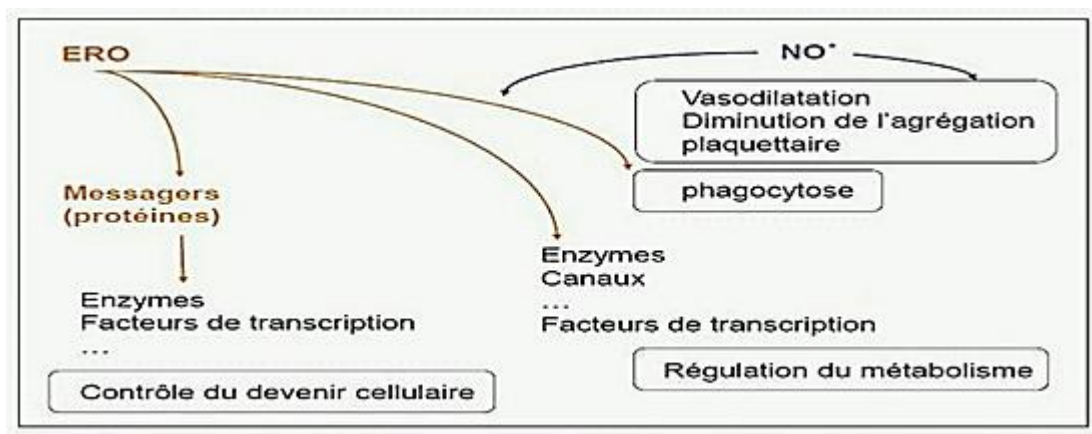


Figure 7: Rôles physiologiques des espèces réactives



## 2.3 LE DESEQUILIBRE :

### 2.3.1 Origine :

Le stress oxydatif est la résultante d'un déséquilibre profond dans la balance entre les prooxydants, producteurs d'espèces radicalaires, et les antioxydants, au profit des premiers. L'oxygène est un carburant indispensable à la vie des cellules aérobies, en tant que récepteur final d'électrons dans l'organisme, se transforme en molécule d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette réaction est importante puisqu'elle est associée à la production de 38 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) à haut potentiel énergétique à partir d'une molécule de glucose (contre 2 seulement dans un processus anaérobie). Mais tous les organismes aérobies paient le prix de ces avantages métaboliques. En effet, les cellules convertissent 3 % de la quantité totale d'oxygène consommée en espèces réactives de l'oxygène (notées ERO) [58]. Les ERO sont majoritaires mais des radicaux soufrés, nitrogénés, phosphorés ou carbonés sont également formés. Ces ERO qui peuvent être radicalaires ou non radicalaires, sont aussi produites en permanence par différents systèmes enzymatiques dont les plus importants sont les NAD(P)H-oxydase et les NOsynthase, et par libération de fer libre à partir des protéines chélatrices (ferritine, transferrine) ou d'une oxydation de certaines molécules (glucose, hémoglobine, cathécholamine). (figure 4).

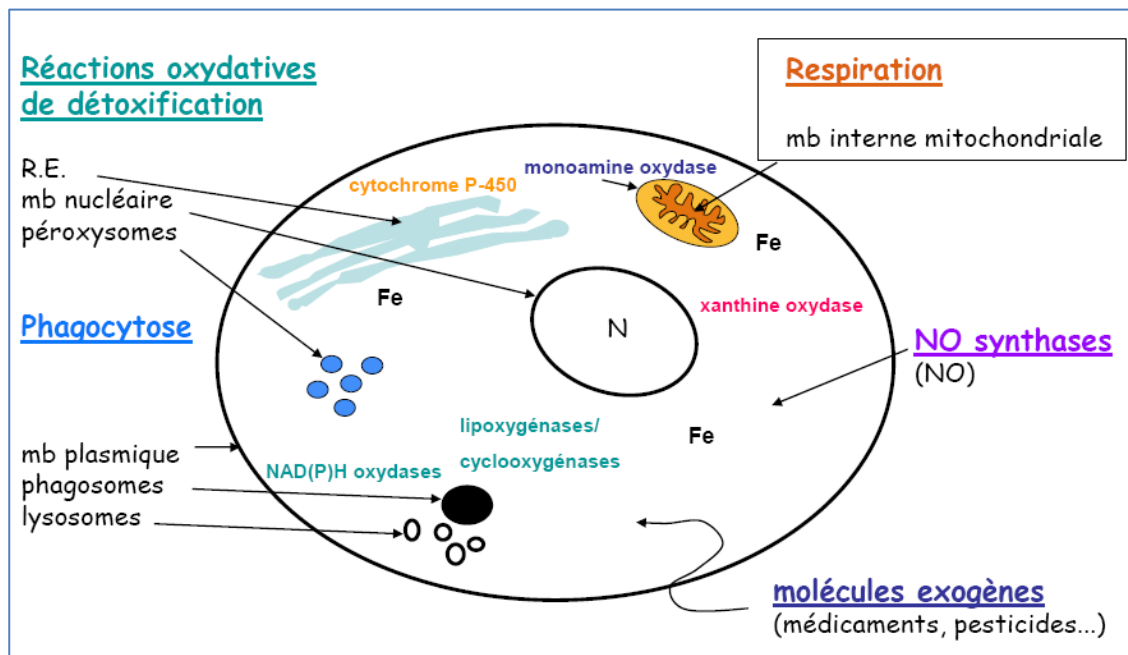


Figure 8 : Principaux sites cellulaires de productions des ERO.



L'origine de ce déséquilibre peut également être de nature exogène : une alimentation pauvre en antioxydants, une exposition aux rayons ultraviolets, à l'action de substances oxydantes (solvants, pesticides, anesthésiques, tabac) ou lors d'un accroissement brutal de l'apport en oxygène [59]. Les ERO très électrophiles tentent de ré-apparier leur électron célibataire en agressant toutes les molécules susceptibles de céder un électron ; leur durée de vie est donc très courte. L'espèce agressée devient à son tour radicalaire, initiant de cette façon un processus de réactions en chaîne[57].

### 2.3.2 Les effets du stress oxydant sur les structures moléculaires :

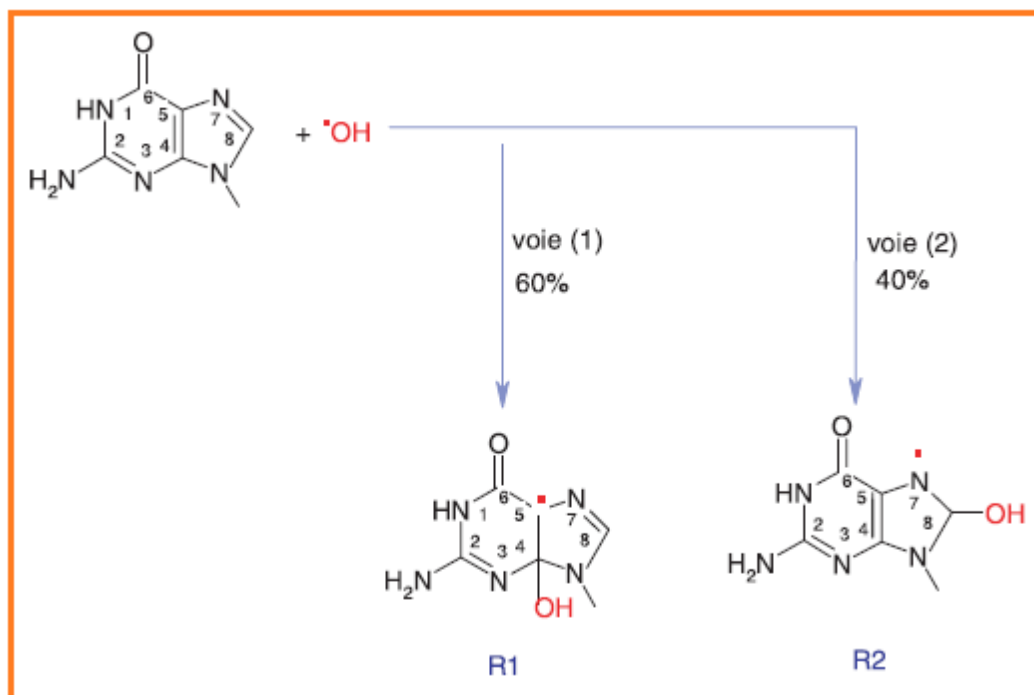
L'acide désoxyribonucléique (ADN), les lipides membranaires polyinsaturés ou encore les protéines sont les cibles privilégiées des ERO. Le déséquilibre prooxydant entraîne la formation de lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées et de multiples dysfonctionnements cellulaires : processus pro-inflammatoires, d'apoptose et/ou de nécrose [60].

#### 2.3.2.1 L'ADN

Les ERO, en particulier les radicaux hydroxyles, sont capables de léser et de modifier des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Les bases nucléiques sont susceptibles d'être oxydées, conduisant notamment à la formation de 8-oxo-guanine, à l'origine de mutations géniques. C'est sans doute ce qui explique la génotoxicité des radicaux libres. [61]

Les radicaux OH<sup>•</sup> sont capables de réagir avec les désoxyriboses de la molécule d'ADN.(figure5). Les multiples dégâts engendrés sont réparables grâce aux mécanismes d'excision et de resynthèse effectuées par des enzymes de reconnaissance et de réparation de l'ADN. Mais lorsque ces systèmes de protection sont eux même atteints par l'oxydation, de graves altérations du matériel génétique sont induites, comme des mutations pouvant être à l'origine de cancers [57].





**Figure 9 : Illustration d'un mode d'action des radicaux hydroxyles (addition sur les doubles liaisons) avec une base de l'ADN, la guanine.**

Deux radicaux libres sont formés : R1 (centré sur l'atome de carbone 5) et R2 (centré sur l'atome d'azote 7). Ce dernier (R2) donne naissance à la 8-oxoguanine, un des principaux marqueurs du stress oxydant dans l'ADN.[49]

### 2.3.2.2 Les protéines

Les protéines sont aussi la cible des ERO, en particulier certains acides aminés comme la cystéine, la méthionine et la tyrosine. Cette oxydation joue un rôle dans la maturation et dans la signalisation mais peut aussi conduire à une toxicité cellulaire. Une oxydation plus franche des protéines peut conduire à leur carbonylation et à leur dénaturation. [62]

Les ERO peuvent dénaturer les protéines de soutien comme le collagène mais aussi les protéines circulantes comme l'albumine ou la transferrine. Les protéines de reconnaissance moléculaire (enzymes, anticorps ou récepteurs membranaires) sont aussi des cibles de l'oxydation radicalaire [57].

Ils contribuent aussi à la glycation des protéines et à la formation des dérivés de cette glycation qu'on appelle les AGE (advanced glycation endproducts).[ 62]





### **2.3.2.3 Les lipides polyinsaturés et la peroxydation lipidique**

Au cours de la phase d'initiation de la peroxydation lipidique, les ERO arrachent un atome d'hydrogène aux chaînes insaturées des acides gras pour former des radicaux alkyles. Au cours de la phase de propagation, les réactions en chaîne interviennent ensuite dans la membrane où les radicaux alkyles réagissent avec l'oxygène moléculaire pour former des radicaux peroxydes. Cette phase est stoppée essentiellement grâce à l'action des antioxydants physiologiques. La peroxydation lipidique a pour conséquence l'altération de la fluidité des membranes qui, associée à leur désorganisation globale, peut conduire jusqu'à leur lyse [57].

## **2.4 LES DEFENSES ANTIOXYDANTES :**

A partir de l'équilibre entre la nécessité de l'oxygène et les dangers potentiels des radicaux libres, l'organisme a développé de puissants systèmes de défense antioxydants permettant de contrôler et de maîtriser le plus précisément possible ce métabolisme. La défense contre ces ERO repose sur deux mécanismes distincts ; les enzymes et les molécules antioxydantes proprement dites (vitamines C et E, thiols, quinones, caroténoïdes, flavonoïdes)

### **2.4.1 Les mécanismes de défense enzymatiques**

Les trois systèmes principaux de défense enzymatique impliquent les superoxydes dismutases (SOD), les catalases et les glutathion peroxydases

#### **2.4.1.1 Les SOD**

Les superoxyde dismutases (SOD) sont des métalloenzymes largement distribuées au sein des organismes aérobies dont elles assurent la survie [63]. Leur rôle est de catalyser la dismutation du radical superoxyde  $O_2^{\cdot -}$  en  $H_2O_2$  et  $O_2$  à une vitesse extrêmement importante (environ  $2 \cdot 10^9 L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$ ). Il existe deux types de SOD selon la nature métallique de leur cofacteur : une SOD cytoplasmique Cu et Zn dépendante et la SOD mitochondriale Mn dépendante. C'est la découverte de ces deux enzymes dans les cellules qui a permis de démontrer pour la première fois l'existence de radicaux libres dans les organismes vivants. Ainsi, c'est en démontrant la réalité de







puissants systèmes antioxydants enzymatiques endogènes que McCord et Fridovitch ont mis en évidence pour la première fois l'importance du concept du stress oxydant [64,65]

### **2.4.1.2 Les catalases**

Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formé, intermédiaire dangereux pour la cellule, est partiellement éliminé par les catalases localisées dans les peroxysomes. Cette localisation est stratégique puisque c'est là que des enzymes à flavines, l'urate oxydase, le glucose oxydase et les D-amino-oxydases produisent le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [57]

### **2.4.1.3 Les glutathion peroxydases (GSH-Px)**

Ce sont des enzymes à sélénium ayant la propriété de catalyser la réduction des hydroperoxydes et du peroxyde d'hydrogène par le glutathion réduit. Le recyclage permanent de ce dernier est assuré par la glutathion réductase. Le rôle de la GSH-Px est très important dans la plupart des tissus [66], par exemple dans les globules rouges et les plaquettes où elle réalise la totalité de l'élimination de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## **2.4.2 Les mécanismes de défense moléculaire**

Certaines molécules présentes dans l'organisme ont des propriétés antiradicalaires. Ces antioxydants sont pour la plupart apportés par l'alimentation, d'où l'attention portée aux aliments dans le renforcement du système de défense contre le stress oxydant. Ces molécules agissent par échange ou appariement d'électron célibataire. Elles sont capables d'inactiver les espèces réactives de l'oxygène par des processus d'oxydoréduction. Il s'agit en quelque sorte de substance à effet tampon : lorsqu'elles sont présentes dans des zones de risque, comme les membranes cellulaires, certaines protéines et l'ADN, elles les protègent en orientant l'espèce réactive vers une voie métabolique précise.

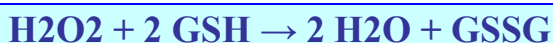




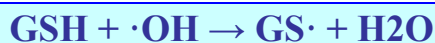
## 2.4.2.1 Les thiols

Le glutathion (L-γ- glutamyl- Lcystéinyglycine) existe sous deux formes chimiques, la forme oxydée (GSSG) et la forme réduite (GSH), celle-ci représentant environ 98 % du glutathion total. [57]

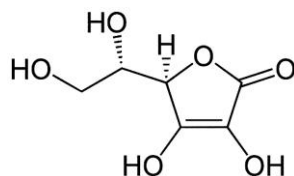
Le glutathion est un tripeptide dont la concentration intracellulaire est importante puisqu'elle est de l'ordre de  $10^{-4}$  à  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>[67]. La fonction thiol confère au glutathion un rôle d'antioxydant, c'est-à-dire de réducteur (donneur d'électron ou d'atome H), qu'il exerce vis-à-vis de nombreuses espèces oxydées, et en particulier vis-à-vis de l'eau oxygénée



et des radicaux hydroxyles



## 2.4.2.2 Vitamine C:



La concentration d'ascorbate (vitamine C) est comparable à celle du glutathion puisqu'elle peut atteindre  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> dans certains types cellulaires. La molécule d'acide ascorbique et sa forme déprotonée, l'ascorbate (présent majoritairement à pH physiologique), sont des agents réducteurs. L'ascorbate est un très bon capteur de radicaux libres oxygénés puisqu'il réagit non seulement avec les radicaux hydroxyles  $\cdot\text{OH}$ , mais aussi avec les radicaux superoxydes  $\text{O}_2^{\cdot-}$  (et leur forme protonée  $\text{HO}_2\cdot$ ), ce qui est tout à fait remarquable puisque ces derniers sont connus pour être très peu réactifs. En outre, l'ascorbate capte les radicaux peroxydes  $\text{RO}_2\cdot$ . [49]

## 2.4.2.3 La vitamine E

La vitamine E (α-tocophérol) est l'antioxydant liposoluble majeur des lipides. Elle protège in vivo les structures moléculaires particulièrement sensibles à l'oxydation (double liaisons des acides gras polyinsaturés, bases nucléotidiques des brins d'ADN) et les structures condensées riches en lipides (membranes, lipoprotéines)





### **2.4.2.4 Les caroténoïdes et les polyphénols**

Ils constituent de vastes familles de composés (plusieurs centaines) parmi lesquels se trouvent le  $\beta$ -carotène (famille des caroténoïdes), l'acide caféique et la quercétine (famille des polyphénols). Caroténoïdes et polyphénols sont généralement de bons capteurs de radicaux hydroxyles  $\cdot\text{OH}$  et peroxydes  $\text{RO}_2\cdot$ .

Ils sont donc susceptibles d'inhiber les chaînes de peroxydation lipidique, mais d'une manière moins efficace semble-t-il que ne le fait l' $\alpha$ -tocophérol. En outre, les caroténoïdes ont un rôle spécifique de capteur d'oxygène singulet,  $^1\text{O}_2$ , ce qui leur permet d'exercer une protection vis-à-vis des dommages induits par les rayons ultraviolets de la lumière solaire. L'ensemble de ces propriétés antioxydantes permettrait d'expliquer, tout au moins en partie, les bénéfices apportés par les régimes alimentaires basés sur une consommation de fruits, de légumes, de thé et de vin rouge (en quantité modérée).[49]

### **2.4.2.5 Les bioflavonoïdes**

Les bioflavonoïdes, molécules végétales de la famille des polyphénols aux structures chimiques diverses, comme les acides benzoïques (acides salicyliques), coumarines, lignines et les tanins, sont connues pour leurs propriétés antioxydantes. Les phénols réagissent rapidement avec les radicaux libres peroxydes en donnant un radical phénoxy incapable de propager la réaction radicalaire. Leur effet protecteur est effectif dans de nombreuses pathologies comme les maladies inflammatoires et cardiovasculaires, le diabète, la cataracte et le cancer. La protection cardiovasculaire serait due à une protection des lipoprotéines et à une réduction des thromboses par effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire[57]

### **2.4.2.6 Les chélateurs de métaux**

La chélation des ions métalliques par différentes molécules biologiques endogènes représente une voie majeure de la défense antioxydante extracellulaire. Elle empêche la formation de radicaux  $\text{OH}\cdot$  en bloquant les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss. Elle limite également la décomposition d'hydroperoxydes en radicaux alkoxydes et peroxydes ainsi que l'autooxydation des thiols. Quelques protéines du plasma présentent cet effet : la transferrine et la lactoferrine





complexent le fer, l'haptoglobine et l'hémopexine fixent des hèmes et la céruléoplasmine et l'albumine sont capables de fixer le cuivre[57].

### **2.4.2.7 Les oligo-éléments**

Les oligo-éléments sont des cofacteurs enzymatiques impliqués dans toutes les grandes voies métaboliques et notamment dans la protection contre les espèces radicalaires. Le rôle antioxydant paradoxal du fer s'exerce par l'intermédiaire de la catalase. Cependant sous forme d'ion  $Fe^{2+}$  libre, le fer peut être prooxydant par l'intermédiaire des réactions de Fenton et d'Haber-Weiss. Le zinc remplit de multiples rôles dans l'organisme : un effet antioxydant par sa participation au maintien de l'activité de la SOD cytoplasmique cuivre et zinc dépendante, un effet modulateur de l'apoptose et une activité de défense anti-infectieuse [68,69]

Le cuivre agit en synergie avec le zinc dans la SOD cytosolique, et possède ainsi un effet antioxydant et par conséquent un effet anti-inflammatoire et anti-infectieux, notamment dans les tissus cutanéomuqueux.

Le sélénium, connu pour son pouvoir anti-péroxydant, agit par l'intermédiaire de la glutathion peroxydase (GSH-Px) dans la lutte contre les ER toxiques. Sous forme de sélénocystéine, il entre dans la composition structurale du site actif des GSH-Px qui catalysent la réduction de  $H_2O_2$  et des hydroxydes organiques présents dans la cellule, respectivement en eau et en alcool. Une carence d'apport en sélénium peut affecter les capacités de défense antioxydantes de l'organisme et joue un rôle important dans la pathogénie de nombreuses maladies [70,71]

Le manganèse exerce une action antioxydante spécifique à travers l'activité des SOD mitochondriales pour moduler la production des radicaux libres au cours de la phosphorylation oxydative dans la respiration.





## Le stress oxydant et les maladies métaboliques

---





### **3 LE STRESS OXYDANT ET LES MALADIES METABOLIQUES:**

Les composantes du syndrome métabolique, obésité, résistance à l'insuline, hypertension, sont associées à un stress oxydant (Hopps *et al.*, 2010; Urakawa *et al.*, 2003) qui pourrait jouer un rôle important dans les pathologies liées au syndrome métabolique comme les maladies cardiovasculaires et le diabète de type-2 (Ceriello and Motz, 2004). Ceci suggère que le stress oxydant pourrait être un événement précoce dans ces maladies plutôt qu'une conséquence ou un élément isolé. Les patients ayant un syndrome métabolique ont une diminution des défenses antioxydantes (diminutions de la vitamine C, de l' $\alpha$ -tocophérol et de l'activité de la SOD plasmatique) et une augmentation de la peroxydation lipidique (niveaux élevés des « Thiobarbituric acid Reactive Species » (TBARS) sériques) et protéique (augmentation des protéines carbonylées) (Armutcu *et al.*, 2008; Palmieri *et al.*, 2006).

#### **3.1 LE STRESS OXYDANT ET LA RESISTANCE A L'INSULINE :**

Le stress oxydant constitue une des hypothèses pouvant expliquer le développement de la RI. Bien que des concentrations modérées de ROS potentialisent l'action de l'insuline, une production accrue de ROS en réponse à un excès de nutriments (acides gras et glucose) peut induire une RI notamment au niveau du muscle squelettique et du tissu adipeux. Tel que le  $H_2O_2$ , interfèrent directement avec la voie de signalisation de l'insuline, réduisant ainsi son action et de ce fait, induit la RI [72].

Enfin, l'attaque radicalaire modifie la transcription des transporteurs du glucose, et le taux de GLUT-1 est augmenté alors que le GLUT-4 est réduit (Bloch-Damti et Bashan, 2005).

L'activation de la PKC par des ERO pourrait aussi être impliquée dans l'insulinorésistance. L'activation de la PKC entraîne une phosphorylation des résidus sérine/thréorine des IRS, qui





conduit à l'inactivation des récepteurs hormonaux (Berti et al., 1994) (Shulman, 2000) (Yu et al., 2002), inhibant ainsi la transmission du signal insulinique et la capture cellulaire du glucose qui en découle (Kahn, 1992) (Shulman, 2000) (Yu et al., 2002). De plus, Maddux et al. (2001) observent sur des myotubes L6, une inhibition du transport du glucose, après exposition des cellules à un stress oxydant.

La capacité des ERO à oxyder et endommager l'ADN, les protéines, et les lipides ne serait donc pas le seul mécanisme en cause dans la toxicité des ERO, puisqu'ils seraient aussi capables de fonctionner comme des seconds messagers et d'induire des voies de signalisation cellulaires rédox-sensibles. L'activation de ces voies de signalisation a été mise en cause dans l'insulinorésistance, la diminution de sécrétion de l'insuline, et les dommages cellulaires responsables des complications cliniques du diabète.

### **3.2 LE STRESS OXYDANT ET L'OBESITE :**

Des travaux ont mis en évidence que le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies, incluant l'obésité (Suzuki et al., 2003; Urakawa et al., 2003), le diabète de type 2 (Elmerson et al., 2003), l'athérosclérose (Stentz et al., 2004)

Un état de stress oxydant a été rapporté au cours de l'obésité, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Ainsi des protéines modifiées par un aldéhyde issu de l'oxydation des lipides, le 4-hydroxynonéal, ont été identifiées dans le tissu adipeux de souris obèses insulino-résistantes. Plusieurs protéines impliquées dans la réponse au stress cellulaire, à la lipotoxicité, à la signalisation de l'insuline, ont subi une carbonylation, processus lié directement à l'oxydation, témoignant ainsi de la présence d'un stress oxydant .[73]

En outre un récent travail expérimental mené sur des rats rendu obèses par sevrage précoce a apporté une preuve supplémentaire du lien entre obésité et stress oxydant [74].

En effet, ces rats, comparativement à des animaux témoins, ont développé une obésité viscérale accompagnée d'hypertension et dyslipidémie .Les animaux présentaient également un état de stress oxydant au niveau du plasma et de foie, objectivé par l'augmentation d'un marqueur de peroxydation lipidique (TBARS) et une diminution des activités enzymatique antioxydantes (SOD,GSH-Px). [75]





Chez l'homme, l'association de l'obésité à un état de stress oxydant a été montrée par Keaney et al. [76] chez environ 3000 sujets obèses issus de la cohorte Framingham, grâce au suivi de la concentration des isoprostanes urinaires, marqueur considéré comme l'un des plus pertinents dans le domaine du stress oxydants [77]. De même, une sensibilité accrue du plasma à l'oxydation a été décrite chez les sujets obèses [78].

Par ailleurs une revue récente de MARCHI [79] précise le lien entre l'obésité et le stress oxydant en focalisant sur le rôle clé de la propriété kinase C (PKC) et de p66<sup>Shc</sup> (iso forme de 66kDa des protéine Shc (« Src homology 2/ $\alpha$  collagen-related ») substrat du récepteur de l'insuline), tous les deux sensible au stress oxydant et impliqué dans les maladies cardiovasculaire et l'obésité [80,81]. Le stress oxydant entraîne aussi une dérégulation des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et un état d'insulino-résistance, qui peut participer à la pathogénèse des maladies cardiovasculaire et du diabète associé à l'obésité [82].

### 3.2.1 Le stress oxydant dans l'adipocyte:

Le stress oxydant peut ainsi stimuler la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes. Au cours de l'obésité, l'accumulation excessive de lipides stimule le développement du tissu adipeux en activant la prolifération des pré-adipocytes, leur différenciation en adipocytes et en augmentant la taille des adipocytes [83]. Or, il a été montré que le stress oxydant induit par le peroxyde d'hydrogène favorise la différenciation des pré-adipocyte en adipocyte, en régulant positivement des activateurs transcriptionnels tels que le «CCAAT/Enhancer Binding protein- $\beta$ » (C/EBP- $\beta$ ) et le « Peroximal Proliferator Activated Receptor- $\gamma$  » (PPAR- $\gamma$ ), intervenant dans le programme de différenciation adipocytaire [84].







### 3.2.2 L'obésité et la défense anti-oxydante :

En regard des défenses antioxydantes insuffisantes, un apport alimentaire faible en antioxydants, lesquels sont retrouvés notamment dans les fruits, les légumes et les fibres alimentaires, peut affecter l'efficacité de ces défenses et une telle consommation a été rapportée chez des individus obèses vivant au Canada, aux États-Unis, en Europe et en Nouvelle-Zélande [85]. De plus, les concentrations sanguines de vitamines (C, E, caroténoïdes) et de minéraux (zinc, sélénium, magnésium) antioxydants sont plus faibles chez les personnes obèses comparativement aux non-obèses, tant chez les enfants que les adultes [86-87]. Bien que l'obésité perturbe les défenses antioxydantes tissulaires, il est possible que, dans les stades précoces du développement de l'obésité (chez l'enfant), il y ait une élévation initiale en enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase et la superoxide dismutase pour contrebalancer le stress oxydant [88]. Néanmoins, la chronicité de l'obésité pourrait épuiser les sources d'enzymes antioxydantes dans le temps [89, 90].

**Plusieurs hypothèses ont été évoqués pour expliquer comment le stress oxydant est susceptible de participer à la pathogenèse de l'obésité, mais cette dernière elle-même pourrait être responsable de l'induction d'un état de stress oxydant. Le stress oxydant est donc à la fois induit par l'obésité, mais il favorise aussi l'accumulation des graisse, ce qui créer un cercle vicieux.**





## Conclusion générale

---

Dans ce travail nous avons étudié et développé la relation entre le syndrome métabolique et le stress oxydatif, et principalement l'intérêt de l'obésité abdominale qui est le facteur de risque davantage associée à l'oxydation des LDL.

On a placé le stress oxydant dans les acteurs majeurs des complications métaboliques associées à l'obésité. Sachant qu'il participe à la pathogenèse de l'obésité par les différents mécanismes principalement en stimulant la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes et par la suite l'accumulation excessive de lipides. Mais l'obésité aussi pourrait être responsable de l'induction d'un état de stress oxydant par la perturbation des défenses anti-oxydantes tissulaires.

La relation entre le stress oxydant et le syndrome métabolique n'est pas exclusivement pour l'obésité mais elle est aussi impliquée dans les différents autres composants tels que la résistance à l'insuline et l'oxydation lipidique.

La présence du stress oxydant dans tous les principaux éléments du syndrome à créer un cercle vicieux entre les deux.





## Bibliographie

---

- [1] Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923; 44: 105-27.
- [2] Vague J. Sexual Differentiation. A Factor Affecting the Forms of Obesity. Presse Med 1947; 30: 339-40.
- [3] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.
- [4] Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442-3.
- [5] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97
- [6] Alberti KG, Zimmet PZ:Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.Part 1:Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of aWHO Consultation.Diabet Me1998; 15(7):539-53.
- [7] Grundy SM, et coll:Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome:An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.Circulation 2005; 112(17):2735-52.
- [8] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
- [9] L. Curtis, J .Barttolomei, M, C, G MERLO Le syndrome métabolique chez le patient sous traitement antipsychotique : un défi pour le psychiatre psychothérapeute Schweizer archiv für neurologie und psychiatrie 159;1 2008 : 7-15
- [10] Paul Zimmet, George Alberti, Jonathan Shaw << Nouvelle définition globale du syndrome métabolique : raisonnement et résultats>> ,Diabetes voice , Septembre 2005 volume 50 numero 3 , page 31-32
- [11] F. Raoux Syndrome métabolique : définition et épidémiologiemt cardio 2 ; 2 2006 : 174-182
- [12] JohnWeisnagel,MD, FRCPC "Le syndrome métabolique : un « X » sur la santé " , le clinicien octobre 2008 :page 72-73
- [13 ]Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004 ; 33 : 351-75



- [14] Viswanathan Mohan et Mohan Deepa "Le syndrome métabolique dans les pays en développement" ,Diabete voice Mai 2006, volume 51 , page 16
- [15] D. Lameira, S. Lejeune, J.J. Mourad , Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques Annales de dermatologie 135, supplément 4 ; 2008 : S249-S253
- [16] A Yahia-Berrouiguet et al. Enquete sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaire à Tlemcen (Algerie) Médecine des maladie métabolique Vol 3 ; N°3- mai-juin 2009 pp 313-319
- [17] A.Chibane et al. Prévalence du syndrome métabolique chez la femme dans une banlieue algéroise. Diabètes et métabolis, Volume 37 Issue 1, Supplement 1 March 2011, Pages A58
- [18] L. Houti I. Hamani-Medjaoui, S.A. Lardjam-Hetrafc, H. Ouhaibi-Djelloulic, L. Goumidif, S. Mediene-Benchekor "Épidémiologie du syndrome métabolique dans la population urbaine en Algérie. Oran, Algérie" page 5-7
- [19]F. Andreelli, O.Ziegler Comment prendre en charge le syndrome métabolique A.M. Endocrinol. - 66 ; 2 cahier 3 ; 2005 : 2536-2545
- [20] Mohan V, Balasubramanyam M, Radha V. Genomics and proteomics of Type 2 diabetes in Indians. J Assoc Physicians India 2005; 53: 507-9.
- [21] Hwang CS, Loftus TM, Mandrup S, Lane MD. Adipocyte differentiation and leptin-expression. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997 ; 13 : 231-59.
- [22] Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. Transcriptional control of adipogenesis. *Cur Opin Cell Biol* 1998 ; 10 : 165-73.
- [23] Kotzka J, Müller-Wieland D, Koponen A, et al. ADD1/SREBP-1c mediates insulin-induced gene expression linked to the MAP kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 249 : 375-9.
- [24] Rieusset J, Andreelli F, Aubœuf D, et al. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human adipocytes. *Diabetes* 1999 ; 48 : 699-705.
- [25] Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue : their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 2000 ; 21 : 697-738.
- [26] Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000 ; 15, 106 : 473-81.
- [27] M. Farnier « Dyslipidémie de l'obésité abdominale : mécanismes et caractéristiques (partie I) », archives des maladies du coeur et des vaisseaux Vol 100, N° 12 - décembre 2007 pp. 979-984





- [28]Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 ; 409 : 307-12.
- [29]Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 2005-10
- [30] Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux, Soraya Fellahi, Philippe Giral Le syndrome métabolique ou syndrome X, dix ans plus tard  
Volume 13, numéro 6, Juin - Juillet 2001
- [31] Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 931-43.
- [32] Jacqueline Capeau, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux " Syndrome métabolique et insulinorésistance : physiopathologie " Volume 2, numéro 2, Mars-Avril 2006 page 155-164
- [33]Bastard JP, Jardel C, Guerre-Millo M, Hainque B. Les transporteurs d'hexoses chez l'homme : leur rôle dans l'insulino-sensibilité des tissus périphériques. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 108-18.
- [34] Bastard JP, Cuevas J, Cohen S, Jardel C, Hainque B. Percutaneous adipose tissue biopsy by mini-liposuction for metabolic studies. *J Parenter Enteral Nutr* 1994 ; 18 : 466-8.
- [35]Bastard JP, Hainque B, Jardel C, et al. Tissue-specific regulation of Glut4 and Glut5 expression in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Metab* 1995 ; 2 : 259-68.
- [36]Erkelens DW. Metabolic basis for hypertriglyceridaemia in familial combined hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 1998 ; 19 (suppl. H) : 23H-6H.
- [37] Bruckert E, Dejager S, Chapman MJ. Ciprofibrate therapy normalises the atherogenic low-density lipoprotein subspecies profile in combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1993 ; 100 : 91-102
- [38] Iribarren C, Go A, Husson G, et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1799-1807.
- [39] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;228:2709-2716.
- [40]Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38: 64-80.
- [41]Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109: 42-46.



- [42] Stéphane Droupy; Aurélien Descazeaud " Syndrome métabolique et dysfonctions sexuelles" Sexologies Volume 16, n° S1 juin 2007 pages 6-9
- [43] KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002, 346, 393-403.
- [44] TORGERSON JS, HAUPTMAN J, BOLDRIN MN, SJOSTROM L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study : a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care, 2004, 27, 155-161.
- [45] . CHIASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. JAMA, 2003, 290, 486-494.
- [46] *BEAUDEUX Jean-Louis, DURAND Geneviève "Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives (2e ed.)" . ; MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS / LAVOISIER ,Année 9/2011 .Page 115*
- [47] P G C Campbell, Francine Denizeau, Emilien Pelletier « Écotoxicologie moléculaire : principes fondamentaux et perspectives de développement », Sainte-Foy, Que. : Presses de l'Université du Québec, 2004 .Page :182.
- [48] Carole Ichai; Hervé Quintard; Jean-Christophe Orban « Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement » ; Springer-Verlag France, ©2011. Partie Oxygène ,Stress oxydatif par J.C Orban .Page :427-428
- [49] Monique Gardès-Albert, Dominique Bonnefont-Rousselot, Zohreh Abedinzadeh et Daniel Jore Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique? ,L'actualité chimique novembre décembre 2003 page 92-95
- [50] Gardès-Albert M, Jore D. Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène. In : Delattre JB, Bonnefont-Rousselot D, eds. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier, 2005 : 1-23.
- [51] Roussel AM, Nève J, Hininger I. Antioxydants et nutrition. In : Delattre JB, Bonnefont-Rousselot D, eds. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier, 2005 : 261-80.
- [52] Barouki R, Morel Y. Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress : mechanisms and biological implications. Biochem Pharmacol 2001 ; 61 : 511-6.



- [53] Beaudoux JL, Vasson MP. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. In : Delattre JB, Bonnefont-Rousselot D, eds. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier, 2005 : 45-86
- [54] D. Human ; Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. Sci. Aging Knowl. Environ., 37 (2002) 14.
- [55] orel Y, Barouki R. Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes. Med Sci (Paris) 1998 ; 14 : 713-21.
- [56]L. Beaman, B. L. Beaman ; The role of oxygen and its derivates in microbial pathogenesis and host defense. Ann. Rev. Microbiol., 38 (1984) 27-48.
- [57]M. P. Lehucher-Michel, J. F. Lesgards, O. Delubac, P. Stocker, P. Durand, M. Prost ; Stress oxydant et pathologies humaines. Press Med., 30 (2001) 1076-1081.
- [58] C. Ferradini ; Espèces activées radicalaires de l'oxygène. Biochimie, 68 (1986) 779-785.
- [59] A. M. Michelson ; Oxygen radicals. Agents. Actions. Suppl., 11 (1982) 179-201.
- [60] J.-L. Beaudoux, J. Delattre, P. Therond, D. Bonnefont-Rousselot, A. Legrand, J. Peynet ; Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. Oxidative stress in the antherosclerotic process. Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 21 (2006) 144-150.
- [61]Morel Y, Barouki R. Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes.nMed Sci (Paris) 1998 ; 14 : 713-21.
- [62]Robert Barouki "Stress oxydant et vieillissement" ,MEDECINE/SCIENCES n° 3, vol. 22, mars 2006 .Page 266-72
- [63] H. M. Hassan ; *Biosynthesis and regulation of superoxide dismutase*. Free Rad. Biol. Med., 5 (1988) 377-385.
- [64] J. M. McCord, I. Fridovich ; *The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen*. J. Biol. Chem. 244 (1969) 6056-6063.
- [65] J. M. McCord, I. Fridovich ; *The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. II. The mechanism of the mediation of cytochrom C reduction by a variety of electron carriers*. J. Biol. Chem., 245 (1970) 1374-1377.
- [66] M. J. Richard, F. Belleville, J. Chalas ; *Les glutathions peroxydases : intérêt de leur dosage en biologie clinique*. Ann. Biol. Clin., 55 (1997) 195-207.
- [67] Halliwell B., Gutteridge J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed., Oxford University Press, 1999.



- [68] P. Faure, A. M. Roussel, M. J. Richard, S. Halimi, A. Favier ; *Zinc and insulin sensitivity*. Biol. Trace Elem. Res., 32 (1992) 305-310.
- [69] R. A. Anderson, A. M. Roussel, N. Zouari, S. Mahjoub, J. M. Matheau, A. Kerkeni ; *Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus*. J. Am. Coll. Nutr., 20 (2001) 212-218.
- [70] A. T. Diploc ; *Antioxidant nutrients and diseases prevention : an overview*. Am. J. Clin. Nutr., 53 (1991) 189-193.
- [71] M. P. Rayman ; *The importance of selenium to human health*. Lancet, 356 (2000) 233-241.
- [72] Yu, B.P., *Cellular defenses against damage from reactive oxygen species*. Physiol Rev, 1994. **74**(1): p. 139-62.
- [73] Grimsrud, PA, Picklo, M S, Griffin, TJ, Bernlohr, DA (2007) Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. Mol Cell Proteomics 2007: pp. 624-637
- [74] Franco, JG, Lisboa, PC, Lima, NS (2013) Resveratrol attenuates oxidative stress and prevents steatosis and hypertension in obese rats programmed by early weaning. J Nutr Biochem 24: pp. 960-966
- [75] D. Bonnefont-Rousselot "Obésité et stress oxydant" March 2014, Volume 9, Issue 1, page: 8-9
- [76] Keaney, JF, Larson, MG, Vasan, RS (2003) Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: pp. 434-439
- [77] Morrow, JD (2000) The isoprostanes: their quantification as an index of oxidant stress status in vivo. Drug Metab Rev 32: pp. 377-385
- [78] Pipek, R, Dankner, G, Ben-Amotz, A (1996) Increased plasma oxidizability in participants with severe obesity. J Nutr Environ Med 6: pp. 267-272
- [79] Marchi, E, Baldassari, F, Bononi, A (2013) Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. Oxid Med Cell Longev 2013: pp. 564961
- [80] Giorgi, C, Agnoletto, C, Baldini, C (2010) Redox control of protein kinase C: cell-and disease-specific aspects. Antiox Redox Signal 13: pp. 1051-1085
- [81] Berniakovich, I, Trinei, M, Stendardo, M (2008) p66Shc generated oxidative signal promotes fat accumulation. J Biol Chem 283: pp. 34283-34293







- [82] Anderson, EJ, Lustig, ME, Boyle, KE (2009) Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 119: pp. 573-581
- [83] Spiegelman, BM, Flier, JS (2001) Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104: pp. 531-543
- [84] Lee, H, Lee, YJ, Choi, H (2009) Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem* 284: pp. 10601-10609
- [85] Vincent, H.K., K.E. Innes, and K.R. Vincent, *Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity*. *Diabetes Obes Metab*, 2007. **9**(6): p. 813-39.
- [86] Reitman, A., et al., *Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity*. *Isr Med Assoc J*, 2002. **4**(8): p. 590-3
- [87] Moor de Burgos, A., M. Wartanowicz, and S. Ziemiński, *Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women*. *Eur J Clin Nutr*, 1992. **46**(11): p. 803-8.
- [88] Erdeve, O., et al., *Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children*. *Biol Trace Elem Res*, 2004. **98**(3): p. 219-28.
- [89] Olusi, S.O., *Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. **26**(9): p. 1159-64.
- [90] Vincent, H.K., et al., *Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(3): p. 378-88.