



**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine 1**  
**Faculté des Science de la Nature et de la Vie**  
**Département de biochimie et BMC**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**  
**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : science biologique**  
**Spécialité : *biochimie moléculaire et santé***

Intitulé :

---

# **L'obésité et l'athérosclérose**

---

*Présentée et soutenue par:*

*Chouit khouloud*  
*Rached soulef*

*Le : 02/07/2017*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : Ben-hamdi Asma**

**Rapporteur : kabouche samy**

**Examineurs : chakmak lynda**

*Année universitaire*  
*2016-2017*

# *Remerciements*

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En préambule à ce mémoire, je souhaitais adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

La première personne que je tiens à remercier est notre encadrant **Mr. KABOUCHE**, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Sans oublier le corps professoral et administratif de la Faculté des Sciences de la nature et de la vie de Constantine, département de Biochimie et BMC, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Je n'oublie pas mes parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches, amis et camarades qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

# *Remerciements*

Je tiens à remercier DIEU le tout puissant, pour la force qu'il me donne, et qu'il donne aux personnes qui m'ont aidées et soutenues nous adressons nous remerciements aux personnes qui nous ont aidé dans la réalisation de ce mémoire et tous qui ceux qui nous ont soutenues de près comme de loin

*nous exprimons nos plus vifs remerciements à Mr. KEBBOUCHE.* En tant qu'encadreur de ce mémoire, il nous a guidé dans la conduite de ce travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer, Nous tenons à le remercier également pour sa patience et sa disponibilité tout au long de ce mémoire

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant les années des études .Leurs conseils riches d'enseignements et leurs encouragements ont été pour nous des apports déterminants dans la réalisation de ce travail

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ma mère Farida et mon père Miloud qui sont sacrifiées pour mon bonheur et ma réussite et qui représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*A ma chère sœur Sandra pour leur prière et soutien*

*A mon frère Bardro m'a toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire*

*A tous mes oncles et tantes*

*A mes cousins et cousines*

*A mes amis, je témoigne une grande reconnaissance pour tout ce que nous avons partagé*

*A tous ceux qui ont été à mes côtés jusqu'à aujourd'hui*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ma mère Khadidja et mon père Messaoud qui sont sacrifiées pour mon bonheur et ma réussite et qui représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*A ma chère sœur Sara pour leur prière et soutien*

*A mes frères ; El-hadi ; Merouane ; Ramzi ; Lamine qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire*

*A tous mes oncles et tantes*

*A mes cousins et cousines*

*A mes amis, je témoigne une grande reconnaissance pour tout ce que nous avons partagé*

*A tous ceux qui ont été à mes côtés jusqu'à aujourd'hui*

## *Liste des abréviations*

**A1** : Angiotensine 1.  
**A2** : Angiotensine 2.  
**ADP** : Adipose.  
**AG** : Acide Gras.  
**AGPI** : Acide gras polyinsaturés.  
**ARCOL** : Comité française de coordination des recherches sur l'athérosclérose et le cholestérol.  
**AT-III**: Antithrombine III  
**AVC**: Accident vasculaire cérébral.  
**CDC**: Centers for Disease Control and Prevention.  
**CE** : Cellule Endothéliale  
**CETP** : Cholesterol ester transfer protein.  
**CM**: Chylomicrons.  
**CML** : Cellules Musculaires Lisses.  
**CS** : cellules spumeuses.  
**DT2** : Diabète type 2.  
**ECA** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.  
**EDRF**: Endothelial cell-derived relaxing factor.  
**ERN** : Espèces réactives de l'azote.  
**ERO**: Espèces réactives de l'oxygène.  
**FTO**: Fat mass and obesity associated.  
**GDP**: Guanosine diphosphate.  
**GTP** : Guanosine triphosphate.  
**HDL**: High density lipoprotein.  
**HL**: lipase hépatique.  
**HLA-D** : Antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.  
**HTA**: Hypertension artérielle.  
**HyperTG** : Hypertriglycéridémie.  
**ICAM-1** : InterCellular Adhesion Molecule-1.  
**IDF** : International diabète fédération.  
**IDL**: Intermediate density lipoprotein.  
**IL-1** : Interleukine 1.  
**IMC**: Index de masse corporelle.  
**LCAT**: Lécithine-cholestérol acyltransférase.  
**LDL**: Low density lipoprotein.  
**LDLox** : LDL oxydée.  
**Lp(a)**: Lipoprotéine a.  
**LPC**: Lysophosphatidylcholine.  
**Lip** : Lipides.  
**LPL** : Lipoprotéine lipase.  
**LPO**: Lyoxygénases.  
**LRP**: LDL-receptor Related Protein.  
**Lympho** : Lymphocyte.  
**a<sub>2</sub>M**: a<sub>2</sub>-Macroglobuline  
**MCV**: Maladies cardiovasculaire.  
**MCP-1**: Macrophage Colony Protein-1.  
**M-CSF**: Macrophage-Colony Stimulating Factor.  
**MM-LDL**: Mildly oxidized LDL.  
**MMP**: matrix metallo protéinases.

**MONICA:** Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease.

**MPO:** Myéloperoxydase.

**NADPH :** Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**OMS :** Organisation mondiale de la santé.

**Ox-LDL:** Highly Oxidized LDL.

**PAF-AH:** Platelet Activating Factor AcetylHydrolase.

**PG :** Protéoglycannes.

**PGI<sub>2</sub> :** Prostaglandine I<sub>2</sub> (Prostacycline).

**PLTP:** Phospholipid transfer protein.

**PPARs:** Peroxisome proliferator activated receptor.

**RTH:** Rapport taille/hanche.

**SR-BI:** Scavenger Receptor-class B type I.

**SVA :** Substances Vaso-Actives.

**TC :** tissu conjonctif.

**TG:** Triglycérides.

**UCP:** Uncoupling proteins

**VCAM-1:** Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

**VLDL:** Very low density lipoprotein.

## Liste des figures

	Page
<b>Figure 1</b> : Fréquence de complications et pathologies associées à l'obésité.....	4
<b>Figure 2</b> : Prévalence de l'obésité dans le monde.....	5
<b>Figure 3</b> : Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge et du sexe.....	6
<b>Figure 4</b> : Schéma d'un Adénovirus.....	7
<b>Figure 5</b> : Micrographies du <i>Methanobrevibacter smithii</i> .....	10
<b>Figure 6</b> : Les causes de l'obésité.....	11
<b>Figure 7</b> : Obésité et risque cardiovasculaire : Prévalence de maladies cardiovasculaires en fonction de l'IMC et du tour de taille chez l'homme et la femme.....	12
<b>Figure 8</b> : Obésité et risque diabétique : Prévalence du diabète de type 2 en fonction de l'IMC et du tour de taille chez l'homme et la femme.....	12
<b>Figure 9</b> : Conséquences d'un déséquilibre énergétique.....	14
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique des constituants de la plaque.....	16
<b>Figure 11</b> : Prévalence d'une atteinte athéroscléreuse asymptomatique en présence d'une localisation symptomatique.....	17
<b>Figure 12</b> : Taux de mortalité, par pays, liée aux pathologies cardiaques d'origine ischémique, 1990.....	19
<b>Figure 13</b> : Structure de la paroi artérielle.....	20
<b>Figure 14</b> : Résumé des diverses propriétés des cellules endothéliales.....	21
<b>Figure 15</b> : Structure du cholestérol.....	24
<b>Figure 16</b> : Structure des triglycérides.....	25
<b>Figure 17</b> . Structure des phospholipides.....	26
<b>Figure 18</b> : Structure générale d'une lipoprotéine plasmatique.....	27
<b>Figure 19</b> : Classification des lipoprotéines. Densité, taille et composition respectives de chaque lipoprotéine.....	29
<b>Figure 20</b> : Métabolisme des chylomicrons, lipides provenant de l'alimentation.....	32
<b>Figure 21</b> : Métabolisme des lipides endogènes.....	33
<b>Figure 22</b> : Des modifications oxydatives des LDL seraient responsables de l'athérosclérose.....	34
<b>Figure 23</b> : Représentation schématique de l'activation de la NADPH oxydase .....	37
<b>Figure 24</b> : Conséquences du stress oxydant vasculaire : effets cellulaires.....	38
<b>Figure 25</b> : Formation de la plaque athéroscléreuse: vue générale et détail des étapes.....	39
<b>Figure 26</b> : Oxydation des LDL.....	40
<b>Figure 27</b> : Hypothèses sur le rôle anti-athérogène des HDL.....	42
<b>Figure 28</b> : Rôles de la lipoprotéine (a) : principales voies d'action <i>potentielles</i> de la Lp(a) au niveau de la paroi vasculaire.....	43
<b>Figure 29</b> : Représentation de la paroi vasculaire saine et de la « strie lipidique » .....	45
<b>Figure 30</b> : Représentation de plaque d'athérome mature.....	46
<b>Figure 31</b> : Lésions pré-athérosclérotiques.....	47
<b>Figure 32</b> : Plaque d'athérosclérose non compliquée.....	48
<b>Figure 33</b> : Coupe d'une plaque d'athérosclérose non compliquée.....	48
<b>Figure 34</b> : Répartition des sujets selon l'âge et le sexe.....	55
<b>Figure 35</b> : Répartition des sujets selon le statut civil.....	56
<b>Figure 36</b> : Répartition des sujets par catégories socioprofessionnelles.....	56
<b>Figure 37</b> : Secteur éclaté de fréquence des classes d'IMC chez les sujets.....	58
<b>Figure 38</b> : Répartition des maladies cardiovasculaires chez les sujets selon le sexe.....	59



<b>Figure 39</b> : Répartition des sujets selon les maladies cardiovasculaires causées par l'athérosclérose.....	59
<b>Figure 40</b> : Prévalence de l'obésité dans l'athérosclérose.....	60
<b>Figure 41</b> : Répartition de l'obésité et du surpoids dans l'athérosclérose.....	60
<b>Figure 42</b> : Répartition des fumeurs et non fumeurs dans l'athérosclérose selon le sexe.....	61
<b>Figure 43</b> : Consommation alimentaire hebdomadaire.....	62
<b>Figure 44</b> : Répartition des hypertendus selon l'âge et le sexe.....	63
<b>Figure 45</b> . Répartition des malades hypertendus atteints l'athérosclérose selon le sexe et l'âge.....	63
<b>Figure 46</b> : Prévalence des diabétiques dans l'athérosclérose.....	64
<b>Figure 47</b> : Répartition des diabétiques selon l'âge et le sexe.....	64
<b>Figure 48</b> : Répartition des malades atteints d'athérosclérose selon l'âge et le sexe.....	65

## *Liste des tableaux*

	Page
<b>Tableau 01</b> : L'IMC et les risques pour la santé.....	7
<b>Tableau.02</b> : Le tour de taille, L'IMC et les risques pour la santé.....	7
<b>Tableau 03</b> : Principales causes de décès dans le monde en 1990.....	18
<b>Tableau 04</b> : Evolution du classement des principales causes de décès dans le monde données de 1990 et prévisions pour 2020.....	19
<b>Tableau 05</b> : Propriétés des espèces majeures d'apolipoprotéines humaines.....	30
<b>Tableau 06</b> : Modifications oxydatives des lipoprotéines de basse densité.....	36
<b>Tableau.07</b> : Représente la répartition des sujets selon l'âge et le sexe.....	55
<b>Tableau 08</b> : Représente la répartition des sujets selon le statut civil.....	56
<b>Tableau 09</b> : Tour de taille moyen selon le sexe.....	57
<b>Tableau 10</b> : Représente les moyennes de l'IMC chez les sujets enquêtés.....	57
<b>Tableau 11</b> : Répartition des sujets selon les classes de l'IMC.....	58
<b>Tableau 12</b> : Prévalence de l'obésité et du surpoids dans l'athérosclérose.....	60
<b>Tableau 13</b> : Répartition des fumeurs et non fumeurs dans l'athérosclérose selon le sexe..	61

# Sommaire

## ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

### I. OBESITE

1- Obésité.....	3
1-1 Définition.....	3
1-2 Les différentes formes de l'obésité.....	3
1-2-1 l'obésité androïde.....	3
1-2-2 l'obésité gynoïde.....	3
1-3 Prévalence de l'obésité.....	4
1-3-1 Donnés mondiales.....	4
1-3-1-1 Aux états unis.....	5
1-3-1-2 Le Mexique.....	5
1-3-1-3 La France.....	5
1-3-2 Donnés nationales.....	6
1-4 Mesures de l'obésité .....	6
1-4-1 L' IMC .....	6
1-4-2 Le tour de taille.....	7
1-5 Les causes de l'obésité.....	7
1-5-1 La génétique.....	8
1-5-2 L'hérédité.....	8
1-5-3 Maladies liées à l'obésité.....	9
1-5-4 Facteurs psychologiques.....	9
1-5-5 Facteurs environnementaux.....	9
1-5-7 L'hypothèse infectieuse.....	9
1-5-7-1 les infections virales.....	9
1-5-7-2 les infections bactériennes.....	10
1-6 Conséquences de l'obésité.....	11
1-7 Déséquilibre énergétique.....	12

### II. ATHEROSCLEROSE

2. Athérosclérose.....	15
2-1 Historique.....	15
2-2 Définition.....	15
2-3 Epidémiologie de l'athérosclérose.....	16
2-3-1 Une maladie aux répercussions multiples.....	16
2-3-2 Une maladie anatomiquement diffuse.....	17
2-3-3 Première cause de mortalité dans le monde.....	17
2-3-4 Une grande disparité suivant les régions.....	18
2-4 Prévisions.....	19

2-5	Structure de la paroi vasculaire.....	20
2-5-1	Intima.....	20
2-5-2	Média.....	21
2-5-3	Adventice.....	22
2-5-4	Particularités selon le calibre.....	22
2-6	Evolution des théories.....	22
2-6-1	La théorie d'incrustation.....	22
2-6-2	La théorie inflammatoire.....	22
2-6-3	La théorie d'imbibition.....	22
<b>3-</b>	<b>La théorie lipidique de l'athérosclérose.....</b>	<b>23</b>
3-1	Les lipides.....	23
3-1-1	Définition.....	23
3-1-2	Importance biologique des lipides.....	23
3-1-2-1	Dans l'alimentation.....	23
3-1-2-2	Dans l'organisme.....	23
3-1-3	Les classes des lipides.....	24
3-1-3-1	Le cholestérol.....	24
3-1-3-1-1	Sources du cholestérol.....	24
3-1-3-1-2	Rôle biologique du cholestérol.....	24
3-1-3-2	Les triglycérides.....	25
3-1-3-3	Les phospholipides.....	26
3-2	Les lipoprotéines.....	27
3-2-1	Définition.....	27
3-2-2	Classification.....	27
3-2-2-1	Les chylomicrons.....	27
3-2-2-2	Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL).....	28
3-2-2-3	Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL).....	28
3-2-2-4	Les lipoprotéines de faible densité (LDL).....	28
3-2-2-5	Les lipoprotéines de haute densité (HDL).....	28
3-2-2-6	La lipoprotéine (a).....	28
3-2-3	Les récepteurs des lipoprotéines.....	29
3-2-4	Les apoprotéines.....	30
3-2-5	Métabolisme des lipoprotéines circulantes.....	31
3-2-6	La peroxydation des lipides.....	33
<b>4-</b>	<b>la théorie oxydative de l'athérosclérose.....</b>	<b>33</b>
4-1	Le stress oxydant.....	34
4-1-1	Origines vasculaires des ERO et des espèces réactives de l'azote.....	35
4-1-2	Oxydation des lipoprotéines et athérosclérose.....	35
4-1-3	Mécanismes biochimiques d'un stress oxydant vasculaire.....	36
4-1-4	Conséquences d'un stress oxydant vasculaire.....	37
<b>5-</b>	<b>Le processus de l'athérogénèse.....</b>	<b>38</b>
5-1	Physiopathologie.....	38
5-1-1	le rôle des LDL.....	40
5-1-2	Conséquences d'oxydation des LDL.....	41
5-1-3	Rôle des autres lipoprotéines.....	42

5-1-3-1	Les HDL.....	42
5-1-3-2	La lipoprotéine(a).....	43
5-1-4	Activation des cellules endothéliales.....	44
5-1-5	Attraction et activation des monocytes.....	44
5-1-6	Formation des cellules spumeuses.....	45
5-1-7	Formation de la plaque d'athérome mature.....	45
5-1-8	Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse.....	46
5-1-9	Modifications de la paroi artérielle.....	46
5-2	<b>Anatomopathologie de la plaque d'athérome.....</b>	<b>47</b>
5-2-1	Lésions pré-athérosclérotiques.....	47
5-2-2	Plaque d'athérosclérose simple non compliqué.....	48
5-2-3	Plaque d'athérosclérose compliquée.....	49
6-	<b>Etiologie et facteurs de risque.....</b>	<b>49</b>
6-1	<b>Facteurs de risque constitutionnels.....</b>	<b>49</b>
6-1-1	Age.....	49
6-1-2	Sexe.....	50
6-1-2-1	Athérosclérose chez la femme ménopausée.....	50
6-1-3	Hérédité et antécédents familiaux.....	51
6-2	<b>Facteurs de risque environnementaux modifiables.....</b>	<b>51</b>
6-2-1	Tabagisme.....	51
6-2-2	Régime alimentaire.....	51
6-2-3	Obésité.....	51
6-2-4	Sédentarité.....	51
6-2-5	Facteurs psychosociaux.....	52
6-2-6	Diabète.....	52
6-2-7	Dyslipidémies.....	52
6-2-8	Hypertension artérielle.....	52

## **PARTIE PRATIQUE**

<b>I.</b>	<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>53</b>
3-1	Objectifs.....	53
3-2	Nature de l'étude.....	53
3-3	Echantillonnage.....	53
3-3-1	Les critères d'inclusions.....	53
3-3-2	Les critères d'exclusions.....	53
3-4	Déroulement de l'étude.....	53
3-5	Collecte des données.....	53
3-5-1	Matériel.....	54
3-5-2	Méthodes.....	54
3-5-2-1	Questionnaire.....	54
3-5-2-2	Mesures anthropométriques.....	54
<b>II.</b>	<b>RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>55</b>
	Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon.....	55

<b>I.</b>	<b>Description de la population d'étude</b> .....	55
	I.1 Répartition des sujets selon l'âge et le sexe.....	55
	I.2 Répartition des individus selon le statut civil.....	56
	I.3 Répartition des individus selon la classe professionnelle.....	56
<b>II.</b>	<b>Mesures anthropométriques</b> .....	57
	II.1 poids moyen.....	57
	II.2 Taille moyenne.....	57
	II.3 Tour de taille moyen.....	57
	II.4 Indice de la masse corporelle moyen.....	57
	II.4.1 Répartition des sujets selon les classes d'IMC.....	57
<b>III.</b>	<b>Obésité et maladies cardiovasculaires</b> .....	59
	Répartition des maladies cardiovasculaires chez les sujets selon le sexe.....	59
	Répartition des sujets selon les maladies cardiovasculaires causées par l'athérosclérose..	59
	Prévalence de l'obésité et du surpoids dans l'athérosclérose.....	60
<b>IV.</b>	<b>Les facteurs de risque cardiovasculaire</b> .....	61
	<b>IV.1 Le tabagisme</b> .....	61
	Répartition des fumeurs et non fumeurs dans l'athérosclérose selon le sexe.....	61
	<b>IV.2 L'hypertension artérielle</b> .....	62
	Répartition des malades hypertendus selon le sexe et l'âge.....	62
	<b>IV.3 Régime alimentaire</b> .....	62
	Consommation alimentaire hebdomadaire des sujets.....	62
	<b>IV.4 Le diabète</b> .....	63
	Prévalence des diabétiques dans l'athérosclérose.....	64
	Répartition des diabétiques selon l'âge et le sexe.....	63
	<b>IV.5 L'âge et sexe</b> .....	63
	Répartition des malades atteints d'athérosclérose selon l'âge et le sexe.....	64







L'obésité est devenue la première maladie « inflammatoire » non infectieuse de l'histoire de l'humanité. C'est une véritable épidémie, qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement. Une vaste étude internationale parue en 2010 montre que 10% des adultes dans le monde sont obèses. Ce sont en fait 500 millions de personnes adultes qui sont obèses, représentant 9,8% d'hommes et 13,8% de femmes parmi la population mondiale.<sup>1</sup> Selon les dernières estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), d'ici 2015, environ 2,3 milliards d'adultes auront un surpoids et plus de 700 millions seront obèses.

L'Algérie n'échappe pas à ce fléau : L'OMS, se référant à une étude internationale menée dans 63 pays fin 2007, donne des indications plus sévères pour la population algérienne, en classant 53% des femmes et 36% d'hommes dans la catégorie des personnes présentant, selon les normes établies, un excès de poids ou carrément de l'obésité. Ce phénomène n'épargne guère les enfants. La tendance à la surcharge pondérale est plutôt à la hausse dans une société encline à la sédentarité et à une consommation abusive des produits fast-food.<sup>2</sup>

En plus des conséquences sociales et psychologiques qu'engendre l'obésité, elle représente aussi un risque majeur de développement des maladies cardiovasculaires. Qui, la plupart d'entre elles sont les conséquences cliniques de complications survenant au niveau des lésions athéroscléreuses des artères.

Dans les pays industrialisés, les maladies athéroscléreuses demeurent la principale cause de mortalité<sup>3 4</sup> ; Certains auteurs prévoient d'ailleurs qu'elles pourraient conserver ce palmarès pendant au moins vingt ans. De nombreuses études expérimentales et épidémiologiques (MONICA) ont montré qu'elles sont d'origine multifactorielle et souvent liées au mode de vie<sup>5</sup>. Leur prévention – un problème social et médical capital – poursuit deux objectifs<sup>6</sup> : D'une part, elle vise à diminuer, dans la population générale, les facteurs de risque liés au mode de vie, essentiellement tabagisme, alimentation athérogène, manque d'activité physique et excès de poids/obésité. L'autre objectif est d'identifier, dans la population globale, les personnes exposées à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de mettre en œuvre les interventions cliniques qui permettent de réduire leur risque cardiovasculaire.

Chez l'adulte, l'obésité est souvent associée à la présence d'une athérosclérose précoce. En effet, l'examen post-mortem d'artères de jeunes adultes (15-34 ans) décédés accidentellement a démontré que l'étendue des stries lipidiques et des lésions plus complexes (plaque fibreuse, plaque avec calcification ou ulcération) dans la coronaire droite et dans l'aorte abdominale était associée à l'obésité et à l'épaisseur du panicule adipeux<sup>7 8</sup>.

<sup>1</sup> Source Creapharma.ch/Statistiques obésité).

<sup>2</sup> « L'obésité gagne du terrain en Algérie » (2007), « liberté Algérie » consulté : Mars 2013  
<http://www.zoom-algerie.com/article-1689-L-obesite-gagne-du-terrain-en-Algerie.html>

<sup>3</sup> Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.

<sup>4</sup> Lopez AD, Murray CJ. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.

<sup>5</sup> Carleton RA, Dwyer J, Finberg L, et al. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. A statement from the National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. *Circulation* 1991;83:2154-232

<sup>6</sup> International Atherosclerosis Society. Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Full report. [www.athero.org](http://www.athero.org), April 30, 2003.

<sup>7</sup> McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72: 1307S-15S.

<sup>8</sup> McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15: 431-40.

Même si la relation de cause à effet entre l'obésité et l'athérosclérose pourrait être tributaire des co-morbidités associées à l'obésité, l'HTA, l'intolérance au glucose et la dyslipidémie, les études des cohortes de Framingham<sup>9</sup> et du Manitoba<sup>10</sup> ont toutes deux rapporté que l'obésité prédisait de façon indépendante les MCV, particulièrement chez la femme<sup>9</sup>.

Cette association semblait plus prononcée chez les individus âgés de moins de 50 ans, renforçant ainsi l'idée que l'obésité induit une athérosclérose précoce. Sur la base de ces résultats, l'*American heart association* a statué que l'obésité constituait un facteur de risque majeur modifiable, plutôt qu'un facteur de risque indépendant, pour le développement des MCV.

Ainsi, dans ce modeste travail nous allons présenter dans le premier chapitre, l'obésité en tant que maladie non infectieuse caractérisée par un excès de masse grasse, dans le deuxième chapitre : l'athérosclérose, un réel problème de santé public ainsi que ses complications sur le plan physiopathologique tout en ciblant les différents facteurs contribuant au processus athérogène.

L'objectif général est, dans un premier temps de déterminer la prévalence de l'obésité chez les patients constantinois atteints d'athérosclérose, dans un deuxième temps, nous allons présenter les différents facteurs de risque associés.

---

<sup>9</sup> Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983 ; 67: 968-77.

<sup>10</sup> Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977 ; 39: 452-8.

## 1-Obésité

### 1-1 Définition

Selon l'O.M.S, l'obésité est définie comme un excès de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé.

En pratique, l'obésité se définit à partir de l'indice de masse corporelle (I.M.C.).<sup>11</sup>

### 1-2 Les différentes formes de l'obésité

Les sujets obèses montrent des différences non seulement dans les excédents de graisse qu'ils accumulent mais aussi dans la répartition anatomique de cette graisse. Cette répartition de la masse grasse joue un rôle dans les risques associés à l'obésité et le type des maladies qui en résulte.

En effet une répartition abdominale de la graisse est un facteur de risque de maladie aussi important que l'excès de masse grasse en soi .il est donc utile de pouvoir distinguer 2 types d'obésité : **androïde et gynoïde** .<sup>12</sup>

**L'appréciation** du type d'obésité androïde ou gynoïde peut se faire avec un mètre-ruban, en calculant le rapport taille /hanches noté RTH (pour rapport taille /hanches). Les normes habituellement reconnue doivent être inférieure à 0.80 pour les femmes et inférieure à 0.95 pour les hommes. L'obésité est dite androïde lorsque le tour de taille dépasse le tour de hanches.<sup>3</sup>

En fait, la distinction entre ces 2 formes n'est pas toujours facile à établir, la moitié seulement des obèses peut être rattachée à un de ces types. Dans les autres cas, on parle d'obésité mixte.<sup>13</sup>

#### 1-2-1 L'obésité androïde

L'obésité androïde se définit par un rapport taille / hanches supérieur à 0.80 chez la femme et supérieur à 0.95 chez l'homme. Elle prédomine à la moitié supérieure du corps, touchant le ventre, le thorax et les épaules.

L'évolution se complique souvent de diabète, de goutte et d'athérosclérose. C'est ce type d'obésité qui est associé au risque cardiovasculaire et au syndrome d'insulino -résistance ou syndrome X (associant diabète, augmentation des triglycérides, diminution du HDL, cholestérol, hypertension artérielle).<sup>3</sup>

#### 1-2-2 L'obésité gynoïde

L'obésité gynoïde se définit par un rapport taille / hanche inférieur à 0.80. La surcharge adipeuse prédomine à la moitié inférieure du corps, à l'abdomen, aux hanches, aux membres inférieurs .la musculature est peu développée ; la pilosité est faible ; la peau est sèche et ces patient pourraient parfois faire évoquer, à tort, une insuffisance thyroïdienne. L'évolution se fait vers des complications :

- Respiratoires ;
- Ostéoarticulaires (en particulier, arthrose des membres inférieurs) ;

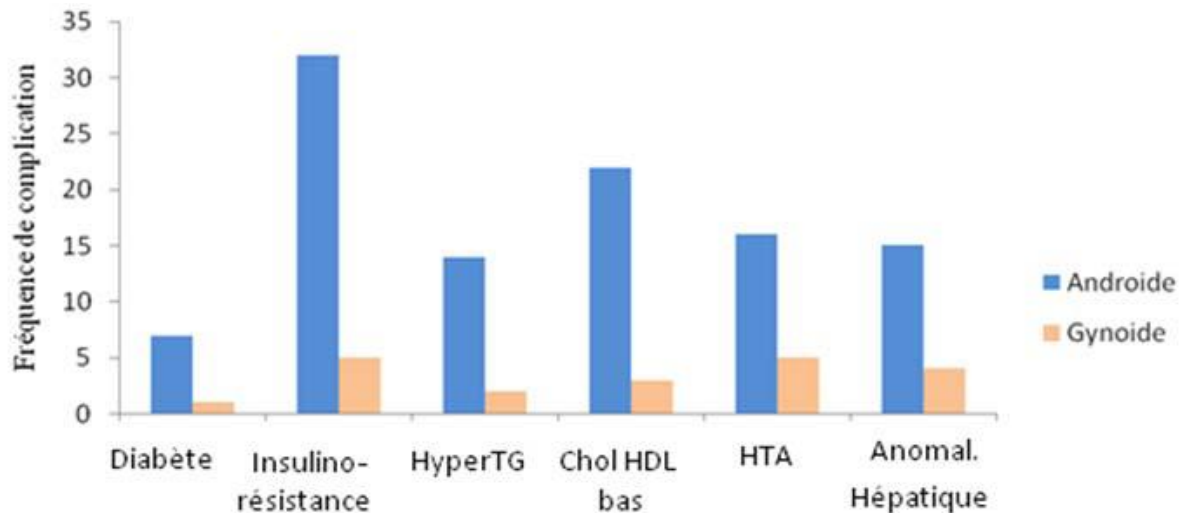
<sup>11</sup> <http://www.chirurgien-digestif.fr/Definition-de-l-obesite--1056.html>.

<sup>12</sup> organisations mondiales de la santé .obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale, rapport d'une consultation de l'OMS, GENEVE (2003), 7.

<sup>13</sup> Armand Molinier. Molinier: pathologie médicale et pratique infirmière, Volume 2,LAMAR,France (2007),169-170.

- Veineuse (insuffisance veineuse) ;

En revanche, il ya peu de complications métaboliques. Les complications hépatiques, métaboliques et cardio-vasculaires sont 3 à 4 fois plus fréquentes en cas d'obésité androïde qu'en cas d'obésité gynoïde (**Fig.1**) et sont 4 à 8 fois plus fréquentes que dans la population des sujets non obèses. A l'inverse, les problèmes articulaires ou les insuffisances veineuses sont plus fréquentes en cas d'obésité gynoïde.<sup>14</sup>



**Figure.1** : Fréquence de complications et pathologies associées à l'obésité.

Source : *anorexie-et-boulimie.fr*

### 1-3- Prévalence de l'obésité

#### 1-3-1 Données mondiales

L'obésité est une maladie longtemps silencieuse, devenue une épidémie qui sévit dans une large zone géographique et qui touche une forte proportion de la population mondiale de tous âges et de tous sexes.

Une vaste étude internationale parue en 2010 montre que 10% des adultes dans le monde sont obèses. Ce sont en fait 500 millions de personnes adultes qui sont obèses, représentant 9,8% d'hommes et 13,8% de femmes parmi la population mondiale.<sup>15</sup> L'OMS prévoit en outre que d'ici 2015, environ 2,3 milliards d'adultes auront un surpoids et plus de 700 millions seront obèses.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité a été relevée aux Etats-Unis, puis s'est étendue à d'autres pays industrialisés et elle est même désormais bien connue dans les pays en développement<sup>16</sup> (**Fig.2**).

<sup>14</sup>Balkau, B., et al., *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries*. *Circulation*, 2007. **116**(17): p. 1942-51.

<sup>15</sup> Source Creapharma.ch/Statistiques obésité).

<sup>16</sup> Prentice, A.M., *The emerging epidemic of obesity in developing countries*. *Int J Epidemiol*, 2006. **35**(1): p. 93-9.

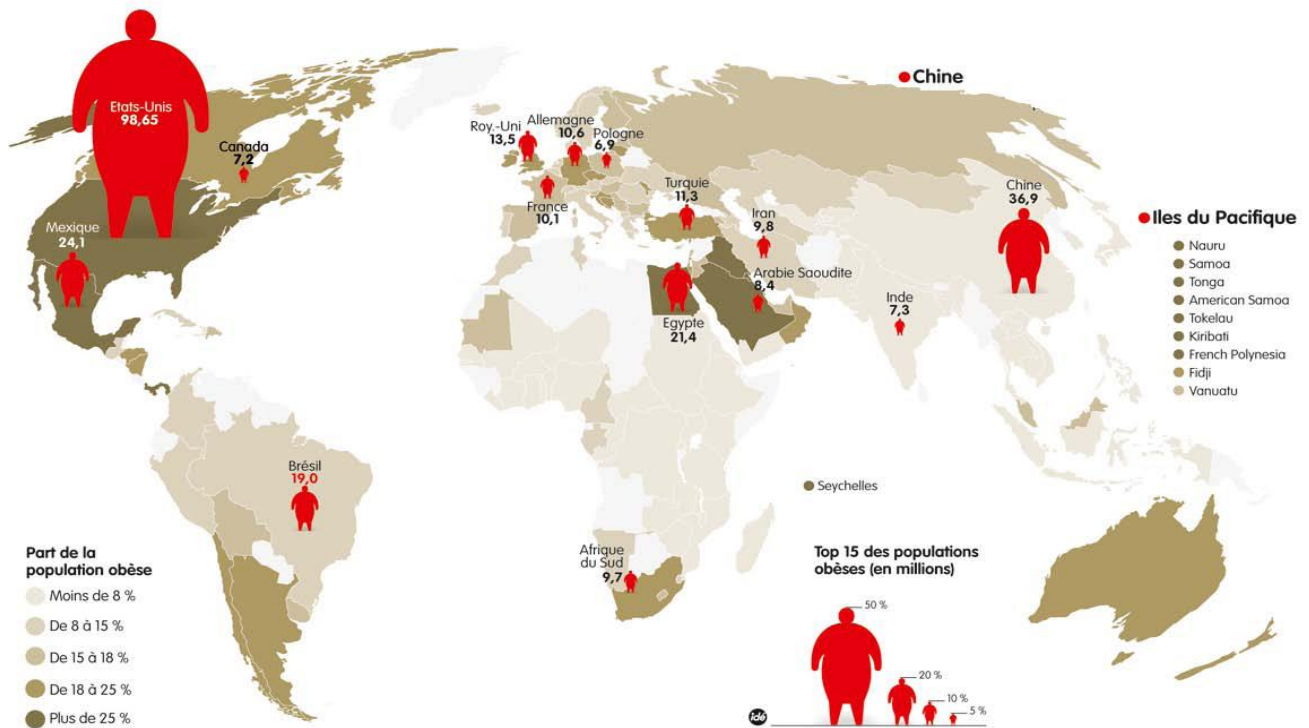


Figure. 2 : Prévalence de l'obésité dans le monde. Source: OMS (2011)

### 1-3-1-1 Aux Etats-Unis

La prévalence de l'obésité est passée de 34,9% en 2002 à 39% en 2005, soit 72 millions d'adultes obèses dont 33,3% d'hommes et 35,2% de femmes en 2005-2006, selon des statistiques des CDC (Centers for Disease Control and Prevention). L'OMS estime que le taux d'obésité sera de 53% en 2015<sup>17</sup>. L'obésité coûte chaque année au moins 215 milliards de dollars aux États-Unis, qu'il s'agisse de coûts directs comme ceux des dépenses médicales, ou indirects comme ceux liés à la perte de productivité<sup>18</sup>.

### 1-3-1-2 Le Mexique

Est le deuxième pays au monde quant à la part d'obèses dans sa population, juste derrière les Etats-Unis qui est également le numéro 1 mondial de l'obésité infantile. Certains enfants dépassent 6 kg à la naissance<sup>19</sup>.

### 1-3-1-3 La France

Compterait presque 17% d'individus obèses. La prévalence de l'obésité en France est passée de 8,6% en 1997 à 13,1% en 2006<sup>20</sup>. L'étude *ObEpi-Roche* en 2009 témoigne d'une augmentation de la prévalence du surpoids de 31,9% et de l'obésité de 14,5%. Ainsi, cette étude montre que la prévalence augmente régulièrement avec l'âge et est plus importante chez la femme que chez l'homme (Fig.3). L'OMS estime que d'ici 2015, 20% des français seront considérés comme obèses.<sup>21</sup>

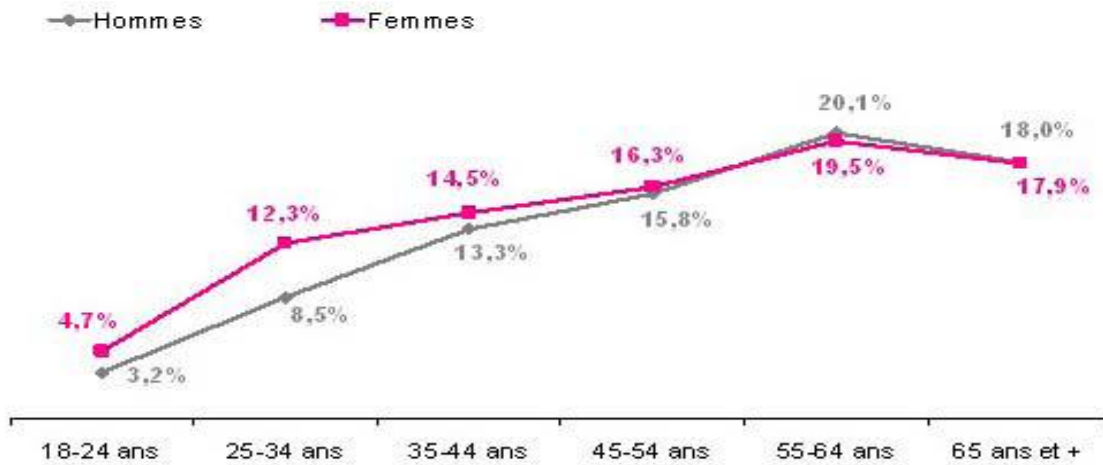
<sup>17</sup> Flegal, K.M., et al., *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008*. JAMA. 303(3): p. 235-41.

<sup>18</sup> Source Brookings institution.

<sup>19</sup> Source cyberpresse.ca/le-Mexique-champion-delobesite-infantile.php.

<sup>20</sup> Charles, M.A., E. Eschwege, and A. Basdevant, *Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006*. Obesity (Silver Spring), 2008. 16(9): p. 2182-6.

<sup>21</sup> Favier, F., et al., *Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. 67(3): p. 234-42.



**Figure 3 :** Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge et du sexe.

Source: ObEpi-Roche (2009) : évolution de l'obésité et du surpoids en France.

### 1-3-2 Données nationales

Selon l'OMS, environ 53% des femmes et 36% des hommes, en Algérie, souffrent de surpoids ou sont obèses. Le phénomène n'épargne guère les enfants. La tendance à la surcharge pondérale est plutôt à la hausse dans une société encline à la sédentarité et à une consommation abusive des produits fast-food. Dans l'entendement populaire, "être bien en chair" n'est guère une maladie, mais un signe d'aisance financière et de bien-être.<sup>22</sup>

Enfin, la prévalence de l'obésité augmente partout dans le monde à un rythme alarmant. Le monde compte dorénavant plus de personnes obèses que de personnes souffrant de malnutrition. Plus d'un milliard d'habitants sont victimes d'un excès pondéral, tandis que 800 millions de personnes ne mangent pas à leur faim. Aujourd'hui, la menace n'est plus que la sous-alimentation, mais aussi la sur-alimentation.<sup>23</sup>

## 1-4 Mesure de l'obésité

### 1-4-1 L'IMC : (Indice de Masse Corporelle, en anglais appelé body mass index (BMI))

Il ya plus de 100ans en 1869, l'anthropologue beige Adolphe Quételet propose la quotient entre le poids et le carré de la taille comme indice de robusticité , qui à été beaucoup plus récemment popularisé sous le nom d'indice de la masse corporelle ,quand son usage à été généralisé .<sup>24</sup>

La formule mathématique de IMC, ou l'indice de Quételet comme il devrait se dénommer plus justement est la suivante : Il est égal au poids (en kilogrammes) divisé par le carré de taille (en mètre).

Par exemple : IMC d'un individu pesant 75 kg et mesurant 1.75 m sera égale : (BMI =poids kg /taille 2 m2) :  $IMC = P/T^2 : 75 / (1.75*1.75)$ , soit 24.5 kg/m2. Un IMC compris entre 18.5 à 25 correspond à un poids santé. <sup>25</sup>

<sup>22</sup> <http://www.zoom-algerie.com/article-1689-L-obesite-gagne-du-terrain-en-Algerie.html>

<sup>23</sup> Wells, J.C., *The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach*. Biol Rev Camb Philos Soc, 2006. 81(2): p. 183-205.

<sup>24</sup> Charles Susanne, Esther Rebato, A. B. Chiarelli, *Anthropologie biologique: évolution et biologie humaine*, 1ere édition , éditions de Boeck université ,Brucelles ,592.

<sup>25</sup> L'encyclopédie Familiale de la Santé: Comprendre, Prévenir, Soigner, Québec Amérique ,20-21.

Il existe des standards de référence, pour des populations différentes ou se reflètent les valeurs de l'IMC au long de la croissance, ceci est repris dans le tableau qui suit :

**Tableau .01** : L'IMC et les risques pour la santé<sup>15</sup>

Catégorie	IMC en kg /m2	Risque
Maigreur	Moins de 18.5	+
Poids santé	De 18.5 à 24.9	-
Embonpoint	De 25 à 29.9	+
Obésité de classe 1	De 30 à 34.9	++
Obésité de classe 2	De 35 à 39.5	+++
Obésité de classe 3 (Obésité morbide)	De 40 et +	+++++

#### 1-4-2 Le tour de taille

Le tour de taille est un indicateur additionnel des risques de maladies associés à l'excès de poids. Il doit être mesuré à mi-chemin entre la côte la plus basse et la pointe supérieure de l'os de la hanche.

Les valeurs supérieures ou égales à 120 cm chez les hommes et à 88 cm chez les femmes exposent la personne à un plus grand risque de maladies (hypertension, maladies coronarienne et diabète type 2, notamment).<sup>15</sup>

**Tableau.02.** Le tour de taille, L'IMC et les risques pour la santé<sup>15</sup>

le tour de taille	IMC	Normal	Embonpoint	Obésité
	Inférieur à 102cm (homme) Inférieur à 88 cm (femme) Supérieur ou égal à 102 cm (homme) Supérieur ou égal à 88 cm (femme)		Moindre risque	Risque accrue
		Risque accrue	Risque élevé	Risque très élevé

#### 1-5 Les causes de l'obésité

La cause fondamentale de l'obésité et du surpoids est un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées. En effet, on assiste à :

- Un changement d'alimentation observé à l'échelle mondiale : une plus grande consommation d'aliments très caloriques riches en graisses et en sucres mais pauvres en vitamines, en minéraux et autres micronutriments.
- Une tendance à faire moins d'exercices physiques en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation.<sup>26</sup>

<sup>26</sup> <https://sites.google.com/site/tpeobesiteenfrance/les-causes-de-l-obesite>.

L'explosion récente du nombre d'obèses est attribuée à plusieurs facteurs qu'ils soient d'origine génétique, héréditaire ou non, d'ordres environnementaux, métaboliques, psychologiques, culturels ou économiques, sociaux et politiques.<sup>27</sup>

### 1-5-1 La génétique

Explique entre 25 à 40 % de la variance de l'IMC.<sup>28</sup> C'est un des facteurs qui explique le fait que deux personnes ayant le même régime et la même hygiène de vie puissent avoir une corpulence très différente. Il n'y a sûrement pas un gène de l'obésité.

Cependant, sur nos trente milles gènes, un petit nombre aurait un impact important sur la corpulence et le pourcentage ou la distribution régionale de la masse grasse. Il existe par exemple le gène baptisé ADP (Adipose) qui régule l'accumulation des graisses dans l'organisme<sup>29</sup> de même que le gène FTO (fat mass and obesity associated) impliqué dans l'évolution du poids.<sup>30</sup> Il y a aussi le gène qui contrôle la production de l'UCP1 et de l'UCP2. Les UCP (uncoupling proteins) sont des protéines qui favorisent la production énergétique de chaleur dans la mitochondrie.

Outre les protéines UCP, on connaît d'autres protéines susceptibles d'être impliquées dans la génétique de l'obésité : la leptine qui est le produit du gène ob (souris obèses). Elle se comporte comme une « hormone de satiété » agissant principalement sur le contrôle de la prise alimentaire. Des études ont montré, chez les souris comme chez les humains, qu'une mutation dans le gène de la leptine (ob/ob) provoque l'apparition d'une obésité.<sup>31</sup> Les mêmes conséquences sont observées si le gène de son récepteur (db) n'est pas fonctionnel.<sup>32</sup> Dans une revue du génome humain, cinq grandes classes de traits génétiques associés à l'obésité ont été identifiées :<sup>33</sup>

- un métabolisme énergétique de base faible.
- une absence de prédisposition à l'activité physique.
- un défaut d'oxydation des lipides.
- une grande capacité de stockage des lipides.
- une régulation altérée de la satiété.

Par conséquent, il semble y avoir une grande variété dans les types d'anomalies génétiques pouvant causer l'obésité.

### 1-5-2 L'hérédité

Jouerait un rôle indéniable dans la prise de poids. Il a également été constaté que si les deux parents ont un poids normal, le risque pour que leur enfant devienne obèse à l'âge adulte est inférieur à 10%. Si l'un des deux parents est obèse, ce risque atteint 40% et grimpe à 80% si les deux le sont. Il est donc courant de rencontrer des familles ayant la même corpulence. Bien que des facteurs héréditaires puissent être responsables de l'apparition de l'obésité, ce sont surtout les facteurs environnementaux qui sont en cause dans la progression fulgurante de l'obésité.<sup>34</sup>

<sup>27</sup> Wells, J.C., *The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach*. Biol Rev Camb Philos Soc, 2006. **81**(2): p. 183-205.

<sup>28</sup> Perusse, L., et al., *The human obesity gene map: the 1998 update*. Obes Res, 1999. **7**(1): p. 111-29.

<sup>29</sup> Suh, J.M., et al., *Adipose is a conserved dosage-sensitive antiobesity gene*. Cell Metab, 2007. **6**(3): p. 195-207.

<sup>30</sup> Frayling, T.M., et al., *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity*. Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.

<sup>31</sup> Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.

<sup>32</sup> Chua, S.C., Jr., et al., *Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor*. Science, 1996. **271**(5251): p. 994-6.

<sup>33</sup> Bouchard, C., *The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario*. Int J Obes (Lond), 2007. **31**(9): p. 1337-9.

<sup>34</sup> Ley, R.E., *Obesity and the human microbiome*. Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(1): p. 5-11.



### 1-5-3 Maladies liées à l'obésité

Certaines maladies peuvent causer l'obésité comme l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing ou encore certains diabètes qui causeraient des dérèglements au niveau du stockage des graisses par les tissus adipeux. Ces maladies sont souvent elle-même programmées génétiquement.<sup>35</sup>

### 1-5-4 Facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques interviennent eux aussi de manière plus ou moins importante dans la prise de poids. En effet on a remarqué qu'environ 30 % des personnes ayant de sérieux problèmes de poids mangent de façon compulsive sans même avoir faim ou sans s'en rendre compte. Certaines personnes ne peuvent s'empêcher de manger lorsqu'elles regardent la télévision, d'autres ne peuvent résister à la vue d'aliments appétissants.

Plusieurs types de problèmes psychologiques peuvent être en cause : le stress(en cas de stress, l'hypothalamus, zone du cerveau, produirait une substance qui augmenterait la masse grasseuse), la colère, la dépression, des problèmes relationnels...

Les enfants reconnaissent très tôt ce qui les nourrit et ce qui ne les nourrit pas, or c'est surtout le gras qui les nourrit, ils sont donc plus attirés vers le gras, et nous aussi, par exemple quand on a faim, on préfère manger des pâtes avec du beurre que des carottes râpées. De plus les graisses rehaussent les odeurs. Donc plus le produit est gras, plus il produit de sensations en bouche. On est donc plus attirés vers les aliments gras.

Enfin, l'obésité elle-même est souvent mal vécue et peut entraîner des troubles psychologiques aggravant eux mêmes les troubles alimentaires.<sup>36</sup>

### 1-5-6 Les facteurs environnementaux

Il y a de nombreux facteurs environnementaux qui peuvent mener à l'obésité et les personnes prédisposées génétiquement y sont vraiment sensibles. Dans notre environnement les produits alimentaires trop caloriques sont surabondants, attirants et accessibles à tous, c'est ce qu'on appelle la « malbouffe ». De plus notre environnement est de plus en plus sédentaire.

Nous absorbons donc plus de calories et faisons moins d'efforts, l'obésité est donc favorisée. De plus il existe une vraie corrélation entre notre milieu social et l'obésité, ainsi plus notre niveau social est bas (dans les pays développés) plus on a de risques d'être obèse.

De plus, les médias influencent nos choix et surtout ceux des enfants, grâce aux multinationales qui mettent en place des campagnes publicitaires pour promouvoir leurs produits.<sup>26</sup>

### 1-5-7 L'hypothèse infectieuse

Certaines infections pourraient jouer un rôle dans l'installation de l'obésité.

#### 1-5-7-1 Les infections virales

Certaines obésités pourraient ainsi s'expliquer, du moins en partie, par la présence d'un adénovirus, du nom de l'Ad-36, reconnu pour contribuer à l'accumulation de gras sans pour autant modifier l'appétit. Causant de légers symptômes semblables à ceux de la grippe, l'Ad-36 est l'un des 51 adénovirus qui peuvent infecter l'être humain.

<sup>35</sup><http://entrainement-sportif.fr/obesite-causes.htm> .

<sup>36</sup> <https://sites.google.com/site/tpeobesiteenfrance/les-causes-de-l-obesite>.

En 2005, Richard Atkinson et Nikhil Dhurandhar publiaient une étude effectuée sur 500 personnes, dont 360 obèses. Par l'identification d'anticorps spécifiques, ils ont établi que 30 % des obèses avaient déjà été infectés par l'adénovirus Ad-36, contre 11 % chez les sujets non obèses.<sup>26</sup>



Figure .4 Adénovirus<sup>26</sup>

### 1-5-7-2 Les infections bactériennes

Outre ce virus spécifique, des bactéries contenues dans l'intestin pourraient également entraîner une obésité. En effet on a remarqué, chez les souris, que certaines bactéries assez communes, dont la *B. thêta*, suppriment une protéine chargée de prévenir l'accumulation de gras dans l'organisme.

Aussi, une autre bactérie – *Methanobrevibacter smithii* – interagit avec la *B. thêta* de façon à extraire davantage de calories des glucides complexes, les polysaccharides. Ceci aurait pour effet d'augmenter la quantité de gras susceptibles d'être accumulé par l'organisme.<sup>26</sup>



Figure. 5 Methanobrevibacter smithii<sup>26</sup>

L'obésité a donc des causes nombreuses et différentes :



**Figure 6. Les causes de l'obésité .<sup>26</sup>**

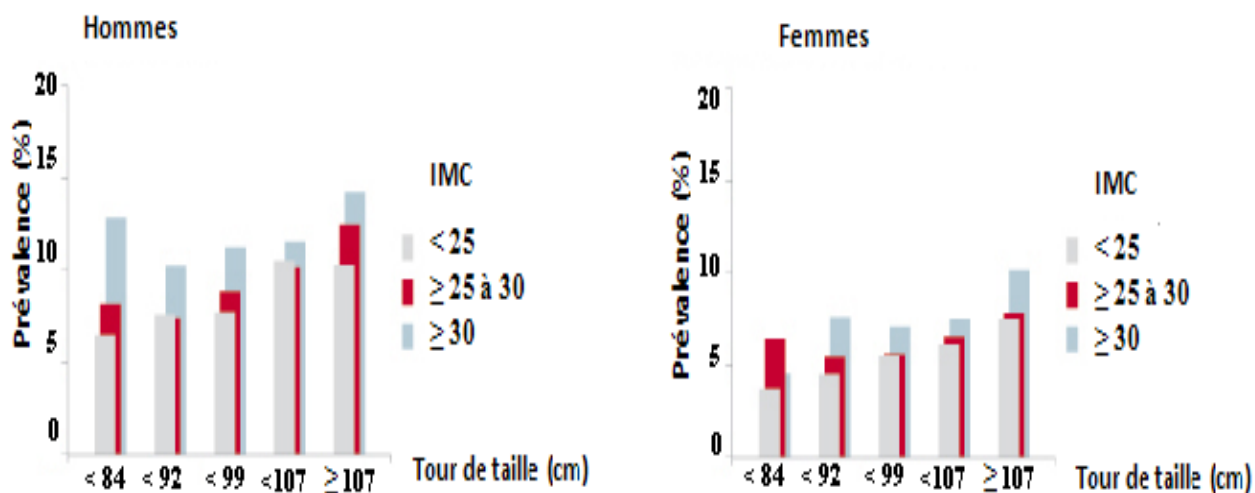
Enfin, L'obésité est multifactorielle. Elle résulte de l'expression d'une susceptibilité génétique sous l'influence de facteurs environnementaux. De plus, les modifications de notre mode de vie sont probablement en grande partie responsables de ce « nouveau mal du siècle » qu'est l'obésité et ont une forte influence sur les facteurs génétiques.

## 1-6 Conséquences de l'obésité

L'obésité est considérée comme étant un facteur de risque indépendant d'apparition de pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA), l'**athérosclérose**, l'insuffisance cardiaque. Et elle est à l'origine du développement d'autres pathologies telles que les **maladies métaboliques** comme le diabète de type 2 (DT2), l'hypertriglycéridémie (HyperTG), l'insulino-résistance, la diminution du taux de cholestérol-HDL, la dyslipidémie.

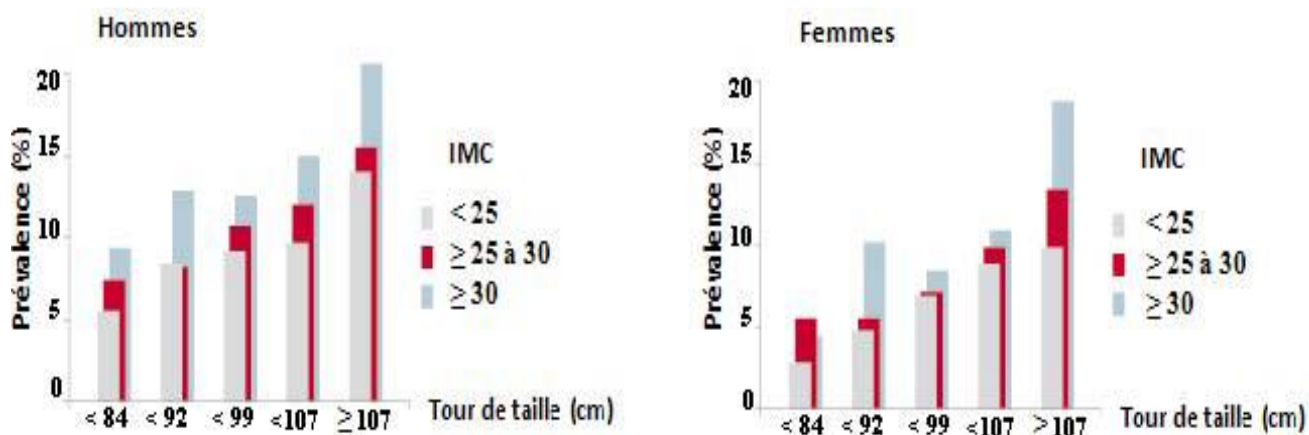
De nombreuses études ont montré le rôle de l'obésité dans l'étiologie du diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Aussi, le risque de développer ces maladies augmente parallèlement à l'indice de masse corporelle et au tour de taille, chez l'homme comme chez la femme <sup>37</sup> (**Fig.7 et Fig.8**).

<sup>37</sup> Balkau, B., et al., *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries*. Circulation, 2007. **116**(17): p. 1942-51.



**Figure.7:** Obésité et risque cardiovasculaire : Prévalence de maladies cardiovasculaires en fonction de l'IMC et du tour de taille chez l'homme et la femme.

Source : Balkau et al. (2007) [27]



**Figure .8 :** Obésité et risque diabétique : Prévalence du diabète de type 2 en fonction de l'IMC et du tour de taille chez l'homme et la femme. Source : Balkau et al. (2007) [27]

Ainsi, la survenue de certains cancers est corrélée avec l'indice de masse corporelle<sup>38</sup>. Il s'agit en particulier des cancers de la vessie, ceux du pancréas, et de l'estomac<sup>39</sup>. Chez la femme obèse, le risque est plus grand de contracter un cancer du sein, de l'endomètre, des ovaires et des cervicales. L'obésité serait responsable de près de 5 % des cancers de la femme ménopausée<sup>40</sup>. Chez l'homme, on suspecte l'influence de l'obésité dans le cancer de la prostate et le cancer du rectum et du côlon.

Enfin, toutes ces conséquences graves sont les principales causes de mortalité dans le monde. L'OMS estime que, dans le monde, 60% des décès annuels sont causés par des maladies chroniques liées à l'obésité. L'obésité est donc devenue la première maladie non

<sup>38</sup> Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-78.

<sup>39</sup> Calle, E.E. and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2004. 4(8): p. 579-91.

<sup>40</sup> Reeves, G.K., et al., *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study*. BMJ, 2007. 335(7630): p. 1134.

infectieuse de l'histoire de l'humanité qui entraîne une espérance de vie de 9 ans inférieure à la moyenne<sup>41</sup>.

## 1-7 Déséquilibre énergétique

L'obésité résulte d'une régulation anormale de la balance énergétique et/ou de celle des macronutriments (**Fig.9**). Elle est principalement expliquée par un bilan énergétique positif prolongé : apports énergétiques accrus et diminution des dépenses. L'excès calorique s'accumule sous forme de graisses dans le tissu adipeux<sup>42</sup>. C'est une inflation des réserves énergétiques, stockées sous forme de triglycérides dans les adipocytes.<sup>43</sup>

Au cours de la phase dynamique de l'obésité ou phase de gain de poids, les apports énergétiques globaux sont supérieurs aux dépenses énergétiques. Durant la phase de maintien de l'obésité, le poids reste constant, quoiqu'excessif, au cours du temps<sup>44</sup>. Son stade de constitution résulte d'un stockage d'énergie excessif. Sa persistance indique une adaptation du bilan d'énergie<sup>33</sup>.

L'excès de lipides et de glucose postprandial circule dans le sang et est repris par le pancréas, le foie et le tissu adipeux. Les adipocytes stockent les triglycérides dans les gouttelettes lipidiques, aboutissant à une hypertrophie des adipocytes<sup>45</sup>. Ces expositions en excès entraînent un dysfonctionnement cellulaire, qui se manifeste par des anomalies dans les adipokines, augmentation des acides gras libres circulants, et un état pro-inflammatoire.

Ce qui affecte les muscles squelettiques (accumulation de lipides, résistance périphérique à l'insuline), le muscle cardiaque (dépôts lipidiques), et la dysfonction endothéliale. L'exposition des cellules  $\beta$  à l'excès de nutriments favorise la résistance à l'insuline ; expose les hépatocytes à un excès de graisses et de glucides entraînant ainsi l'insulino-résistance et la stéato-hépatite.<sup>35</sup>

<sup>41</sup> Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46million white adults*. N Engl J Med, 2010. **363**(23): p. 2211-9.

<sup>42</sup> Tounian P (2004). Régulation du poids chez l'enfant: application à la compréhension de l'obésité. Archives de pédiatrie. 11: 240-244.

<sup>43</sup> Basdevant A (2002). Rôle délétère du tissu adipeux sur les maladies cardiovasculaires. Deleterious role of adipose tissue on cardiovascular disease. Annales de cardiologie et d'angéiologie. 51: 346-350.

<sup>44</sup> Binnert C, Tappy L (2001). Physiopathologie de l'obésité. Nutr Clin Métabol. 15: 194-197.

<sup>45</sup> De Ferranti S, Mozaffarian D (2008). The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. Clinical Chemistry. 54: 945-955.

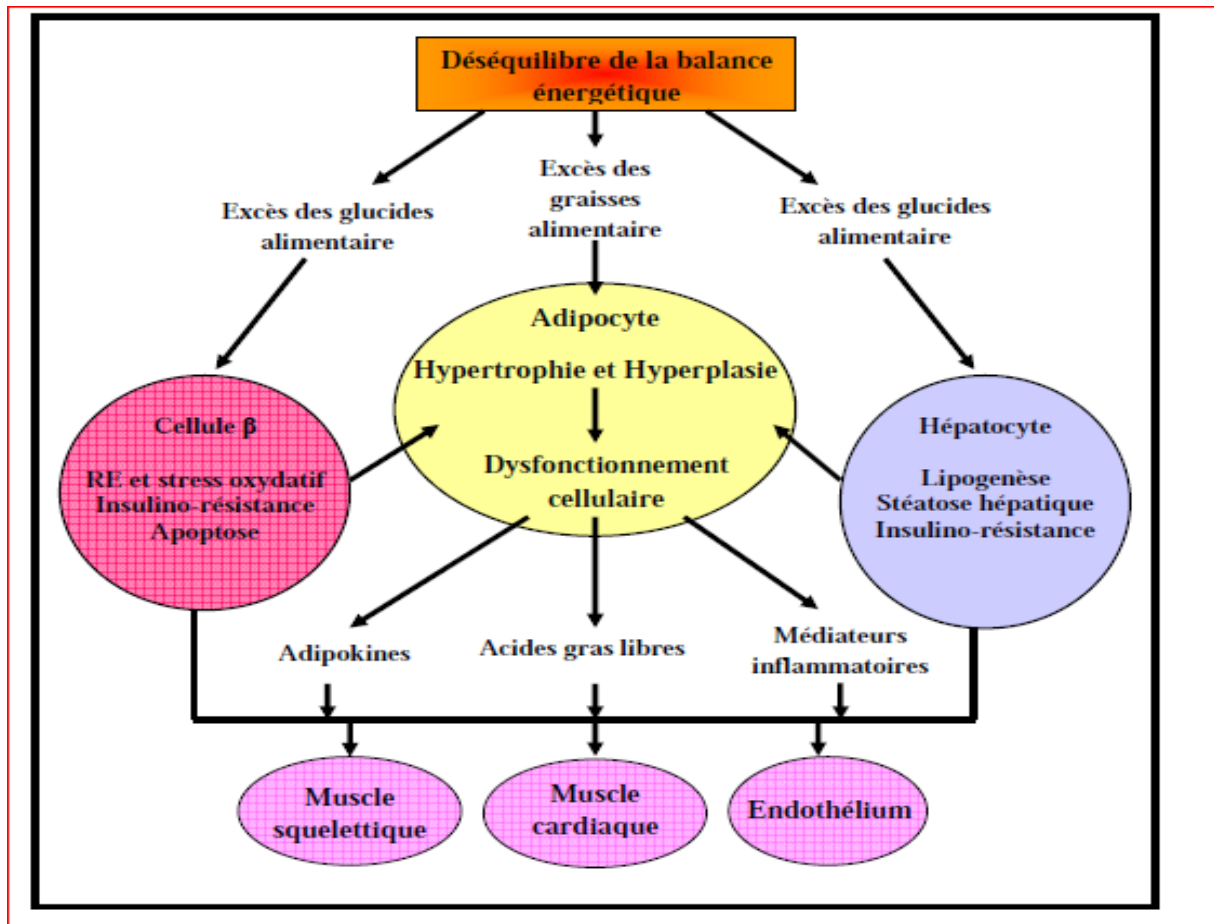


Figure .9 : Conséquences d'un déséquilibre énergétique <sup>35</sup>

## 2- L'Athérosclérose

### 2-1 Historique

L'athérosclérose n'est pas une pathologie des temps modernes, en effet les plaques d'athérome authentiques sur le plan histologique ont été identifiées au sein des corps momifiés égyptiens par Sir Marc Armand RUFFER qui publia ses observations en 1911.<sup>46</sup>

En 1740, le médecin allemand Johann Friedrich KRELL observe des concrétions calciques au niveau de la paroi vasculaire, il les appelle « plaque osseuse ».<sup>47</sup> Une dizaine d'années plus tard le terme « athérome » est proposé pour la première fois par Albrecht Von HALLER. Il vient du grec *athara* qui signifie « bouillie de farine ou de gruau » qui caractérise un kyste blanchâtre graisseux.<sup>48</sup>

Le terme « Artériosclérose » est utilisé en 1833 à Strasbourg par Jean Frédéric Martin LOBSTEIN qui définit les altérations artérielles considérant qu'elles ne sont pas d'origine inflammatoire et conduisent à un durcissement et un épaississement de la paroi des artères. Aujourd'hui l'artériosclérose est associée au vieillissement vasculaire.<sup>49</sup>

Le mot « Athérosclérose » a été inventé en 1904 par Félix Marchand à partir du grec *athéré* qui veut dire bouillie et *skléros* qui veut dire dur.<sup>50</sup> Ce qui reflète la dualité lésionnelle, athéromateuse et scléreuse de la maladie. L'athérosclérose serait la forme la plus grave de l'artériosclérose.<sup>51</sup>

L'athérosclérose est une des causes majeures de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés, et représente un enjeu important en santé publique.

### 2-2 Définition

L'athérosclérose est une association variable de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Cette définition a été donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1958.<sup>50</sup>

L'athérosclérose donc est une maladie dégénérative des artères qui entraîne à la longue leur obstruction partielle ou totale. Elle est caractérisée par la formation de plaques d'athérome est faite d'un centre riche en lipides entouré de muscles lisse anormalement abondant recouvert par une couche de tissu conjonctif riche en collagène. Au cours de sa formation, la plaque bombe dans la lumière du vaisseau.<sup>52</sup> (**Fig.10**).

<sup>46</sup> Ruffer MA.- *On arterial lesions found in Egyptian mummies*. J Pathol Bacteriol, 1911 :15 : 453.

<sup>47</sup> Cowdry EV, Blumenthal HT. *Cowdry's Arteriosclerosis: A Survey of the problem*. 2<sup>nd</sup> ed. Springfield, IL: Thomas; 1967.

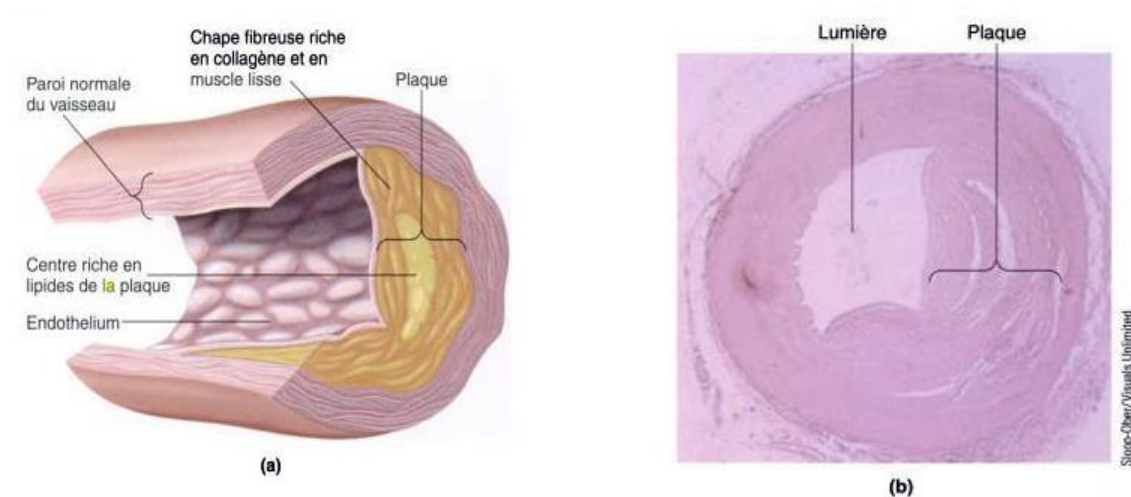
<sup>48</sup> Schwartz CJ, Mitchell JR. 1962 "The morphology, terminology and pathogenesis of arterial plaques" *Postgrad Med J* 38:25-34.

<sup>49</sup> Lobstein JGCFM. 1833 "Traites d'Anatomie Pathologique" Paris France ; Chez F. G. Levrault 533-534.

<sup>50</sup> Joseph Emmerich, Patrick Bruneval, *L'athérosclérose*, John Libbey Eurotext, Paris, 2000, page 01.

<sup>51</sup> Marchand F. 1904 "Über arteriosklerose. Verhandlung des Congresses Fur innere Medizin" 21:23-59 .

<sup>52</sup> Lauralee Sherwood, *Physiologie humaine: A Human Perspective*, 2<sup>ème</sup> édition, éditions de Boeck université, Bruxelles, page 266.



**Figure 10.** Plaque d'athérome, a) représentation schématisée des constituants de la plaque. b) Micrographie d'une plaque importante dans une artère coronaire.

## 2-3 Épidémiologie de l'athérosclérose

### 2-3-1 Une maladie aux répercussions multiples

Les conséquences de la formation de plaques d'athérome se manifestent à différents niveaux. Elles sont responsables d'affections aiguës<sup>53</sup>:

- de cardiopathies ischémiques dues à l'athérosclérose des artères coronaires.
- d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dus à l'athérosclérose des artères à visée encéphalique.
- d'artérites dues - dans 90 % des cas<sup>54</sup>- à l'athérosclérose des artères des membres inférieurs.
- ou d'ischémies aiguës des membres.

Aussi, l'athérosclérose peut toucher toutes les artères, et entraîner des manifestations ischémiques chroniques (par exemple, l'artérite mésentérique) ou aiguës (infarctus mésentérique).

*Il faut cependant noter que ces manifestations ne sont pas uniquement dues à l'athérosclérose<sup>55</sup>. Par exemple, les AVC peuvent être aussi dus à des embolies d'origine cardiaque, ou à d'autres causes rares telles que : hémopathies, dissections, angéites...*

<sup>53</sup> GIRAL P, Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. Rev Prat 1998 ; 48 : 99-106.

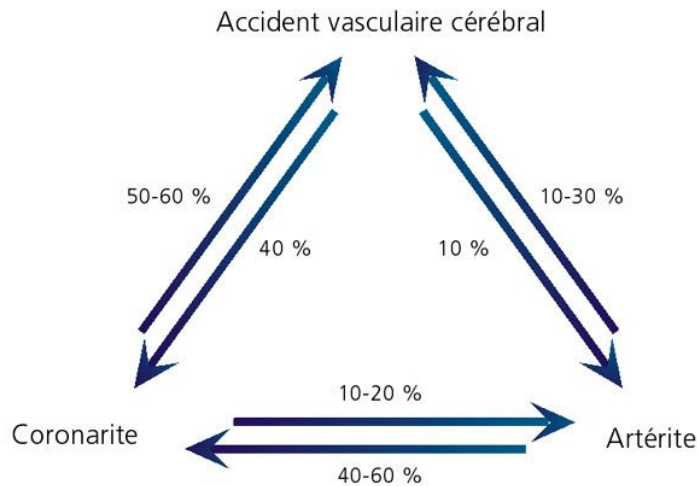
<sup>54</sup> BOUVENOT ET AL. Pathologie médicale : cardiologie, angiologie. Paris : Masson, 1995.

<sup>55</sup> CRASSARD I, BOUSSER MG, Les antiplaquettaires dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux. Rev Neurol (Paris) 1999 ; 155(8) : 531-41.



### 2-3-2 Une maladie anatomiquement diffuse

L'athérosclérose ne se manifeste pas de façon exclusive au niveau d'un seul territoire (carotidien, coronaire ou artériel des membres inférieurs) ; la découverte d'une atteinte d'un territoire est souvent accompagnée d'une atteinte asymptomatique d'un autre territoire (**Fig.11**).



**Figure 11** : Prévalence d'une atteinte athérosclérotique asymptomatique (<-->) en présence d'une localisation symptomatique (-->)<sup>54</sup>.

### 2- 3-3 Premières causes de mortalité dans le monde

Les complications de l'athérosclérose sont responsables des deux premières causes de mortalité dans le monde (**Tab.03**)<sup>56</sup>. Les cardiopathies ischémiques concernent environ 6 millions de décès par an, et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) plus de quatre millions. Ces deux causes représentent à elles seules plus de 20 % des décès.

<sup>56</sup> MURRAY JL, LOPEZ AD, Mortality by cause for eight regions of the world : global burden of disease study. Lancet 1997 ; 349 : 1269-76.

**Tableau 03.** Principales causes de décès dans le monde en 1990

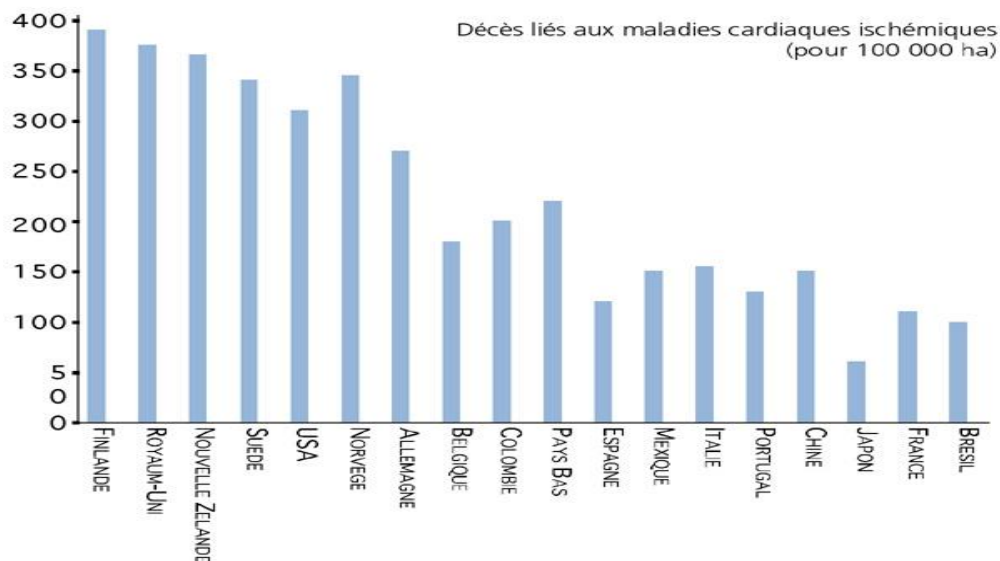
Rang	Cause de décès	Nombre annuel de décès ( $\times 10^3$ )
	<b>Toutes causes confondues</b>	<b>50 467</b>
1	Ischémies cardiaques	6 260
2	Accidents vasculocérébraux	4 381
3	Insuffisances respiratoires infectieuses	4 299
4	Diarrhées	2 946
5	Désordres périnataux	2 443
6	Bronchopneumopathie chronique obstructive	2 211
7	Tuberculose (HIV positifs exclus)	1 960
8	Rougeole	1 058
9	Accidents de la route	999
10	Cancers (trachée, bronches ou poumons)	945
11	Malaria	856
12	Mutilation volontaire	786
13	Cirrhose du foie	779
14	Cancer gastrique	752
15	Anomalies congénitales	589
16	Diabète	571
17	Violence	563
18	Tétanos	542
19	Néphrite et néphrose	536
20	Noyade	504
21	Blessures de guerre	502
22	Cancer du foie	501
23	Maladies cardiaques inflammatoires	495
24	Cancers (colon et rectum)	472
25	Malnutrition	372
26	Cancer de l'œsophage	358
27	Coqueluche	347
28	Maladies cardiaques rhumatismales	340
29	Cancer du sein	322
30	Sida	312

### 2-3-4 Une grande disparité suivant les régions

Si la mortalité coronarienne est à la première place des causes de décès au niveau mondial, elle peut varier d'un pays à l'autre (**Fig.12**<sup>56</sup>). Ces variations sont même parfois très importantes. Par exemple<sup>57</sup>, pour 100 000 habitants, on note un nombre de décès lié aux maladies cardiaques qui est de :

- 51 au Japon ;
- 95 en France ;
- 255 aux États-Unis et 363 en Écosse.

<sup>57</sup> CHASSIGNOLE JF, *En finir avec l'infarctus*. Paris : Ed. Stock, 1999



**Figure 12 :** Taux de mortalité, par pays, liée aux pathologies cardiaques d'origine ischémique, 1990.

## 2-4 Prévisions

Classées aux premières places du classement des causes de décès dans le monde, les pathologies cardiovasculaires devraient garder ce palmarès durant encore plusieurs années. Certains auteurs<sup>56</sup> ont réalisé des projections jusqu'en 2020 ; d'après les prévisions, les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux devraient conserver les deux premières places. (Tab.04)

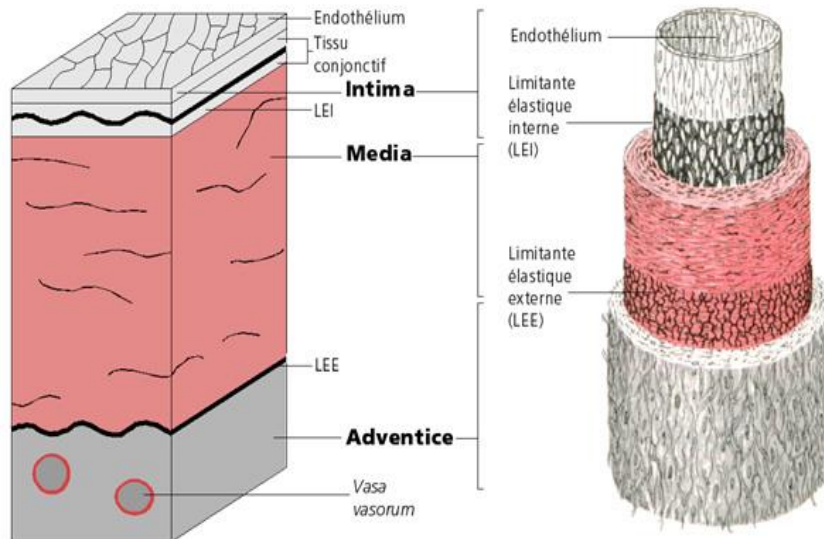
**Tableau 04 :** Evolution du classement des principales causes de décès dans le monde donnée de 1990 et prévisions pour 2020.<sup>56</sup>

Cause de décès	Rang		Progression
	1990	2020	
<b>"Top 15" :</b>			
Ischémies cardiaques	1	1	0
Accidents Vasculocérébraux	2	2	0
Insuffisances respiratoires d'origine infectieuse	3	4	+1
Diarrhées	4	11	+7
Troubles périnataux	5	16	+11
Bronchopneumopathies chroniques obstructives	6	3	-3
Tuberculose	7	7	0
Rougeole	8	27	+19
Accidents de la route	9	6	-3
Cancers (trachée, bronches ou poumons)	10	5	-5
Malaria	11	29	+18
Mutilation volontaire	12	10	-2
Cirrhose du foie	13	12	-1
Cancer gastrique	14	8	-6
Diabète	15	19	+4
<b>Hors "Top 15" :</b>			
Violence	16	14	-2
Blessures de guerre	20	15	-5
Cancers du foie	21	13	-8
Sida	30	9	-21

Avant de rentrer dans les détails de formation de la plaque athéroscléreuse, des généralités concernant la paroi vasculaire seront données.

## 2-5 Structure de la paroi vasculaire

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation<sup>58 59</sup>. Leur paroi est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice (**Fig.13**).



**Figure.13** Structure de la paroi artérielle <sup>60 61</sup>.

### 2-5-1 Intima

C'est la tunique la plus interne et la plus fine ; c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose. Elle est constituée :

D'une couche unique de *cellules endothéliales*, imbriquées les unes dans les autres et formant une couverture étanche ; cet endothélium possède différentes propriétés (**Fig.14**)<sup>62</sup> :

- des activités métaboliques : synthèse de substances vasoactives (EDRF, endothéline), conversion de l'angiotensine.
- thromborésistance : synthèse de prostaglandine I<sub>2</sub>, antithrombine III, α<sub>2</sub>-Macroglobuline, activateur tissulaire du plasminogène.
- fonction immunitaire : synthèse d'IL-1.

D'une couche de *tissu conjonctif* fibro-élastique.

D'une lame de fibre élastique constituée d'élastine, la *limitante élastique interne* (absente dans de nombreux vaisseaux).

<sup>58</sup> CAPRON L, *Évolution des théories sur l'athérosclérose*. Rev Prat 1996 ; 46 : 533-7.

<sup>59</sup> LUC G, LECERF JM, BARD JM ET AL. *Cholestérol et athérosclérose*. Paris : Masson, 1991.

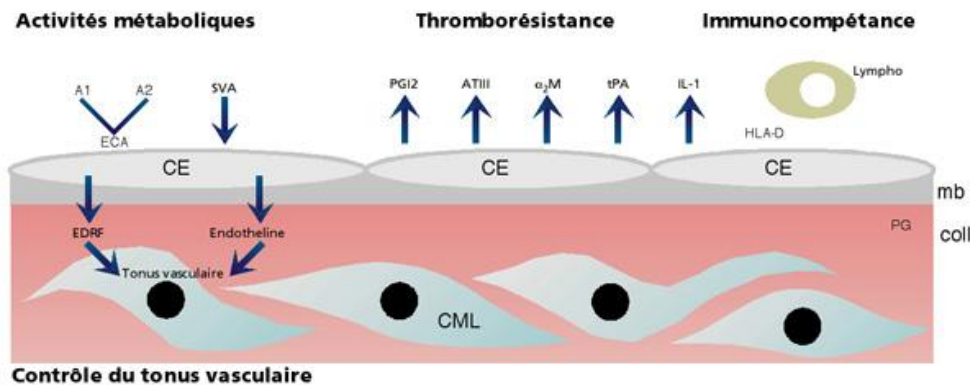
<sup>60</sup> STEVENS A, LOWE J, *Histologie humaine*. Paris : DeBoeck Université, 1997.

<sup>61</sup> KAHLE W, LEONHARDT H, PLATZER W. *Anatomie. Tome 2, viscères*. 2 éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1990.

<sup>62</sup> RENAUD S, *En finir avec l'infarctus*. Paris : Éd. O. Jacob, 1998.

Parfois, on observe un épaississement de la zone sous-intimale formant un *coussinet intimal*, constitué de cellules musculaires lisses et de macrophages<sup>63</sup>. Ces épaississements sont observés dès la vie fœtale ; leur nombre augmente avec l'âge.

La couche sous-endothéliale de *tissu conjonctif* - où se forme la plaque d'athérome - contient des fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycannes, des glycosaminoglycannes - en particulier des héparane-sulfates, du glycogène, de l'élastine et de la laminine ; elle renferme également un grand nombre de cellules du système immunitaire<sup>64</sup>. Il faut également noter que les héparane-sulfates sont aussi produits par les cellules endothéliales<sup>65</sup>.



**Figure 14** : Résumé des diverses propriétés des cellules endothéliales. **A1** : Angiotensine 1 ; **A2** : Angiotensine 2 ; **ECA** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ; **SVA** : Substances Vaso-Actives ; **CE** : Cellule Endothéliale ; **EDRF** : Endothelial Derived Relaxing Factor ; **PGI2** : Prostaglandine I2 (Prostacycline) ; **AT-III** : Antithrombine III ; **a<sub>2</sub>M** : a<sub>2</sub>-Macroglobuline ; **tPA** : Activateur tissulaire du Plasminogène ; **IL-1** : Interleukine 1 ; **CML** : Cellules Musculaires Lisses ; **HLA-D** : Antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité ; **Lympho** : Lymphocyte ; **mb** : membrane basale ; **coll** : collagène ; **PG** : Protéoglycannes.

### 2-5-2 Media

C'est la tunique moyenne ; elle est la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est constituée :

- essentiellement de *cellules musculaires lisses*, empilées de façon concentrique en couches appelées *unités lamellaires*. Le nombre de ces couches varie suivant le type d'artère : d'une couche, pour les artérioles, à plusieurs couches, pour les artères élastiques. Chaque *unité lamellaire* est composée de cellules musculaires lisses entourées d'une matrice extra-cellulaire constituée des protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides.

<sup>63</sup> THOMAS D, *Cardiologie*. Paris : Ellipses, 1996.

<sup>64</sup> MUNSCH B, LIZARD G, GUELDRY S, GAMBERT P, *Les inducteurs de mort des cellules de la paroi vasculaire*. Ann Biol CLin 1995 ; 53 : 473-80.

<sup>65</sup> PRAILLET C, GRIMAUD JA, LORTAT-JACOB H, *Les protéoglycannes. I, Molécules aux multiples fonctions : futures molécules thérapeutiques ?* Med Sci 1998 ; 14 : 412-20.

Hormis dans l'aorte thoracique, la media est avasculaire, sauf dans sa partie externe qui reçoit l'irrigation des *vasa vasorum* de l'adventice.

- Une lame d'élastine, la *limitante élastique externe*, sépare la media de l'adventice. Cette limitante n'est toutefois rencontrée que dans les vaisseaux de fort calibre.

### 2-5-3 Adventice

C'est la tunique externe. Elle est constituée :

- d'un *tissu conjonctif* peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques, et contenant des fibroblastes et des adipocytes ;
- d'une *enveloppe* qui assure l'ancrage des artères aux structures avoisinantes.
- Elle est irriguée par des *vasa vasorum* qui ont un rôle nourricier pour l'adventice elle-même et pour la partie externe de la media.
- Un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés rejoint les fibres musculaires lisses de la media.
- Elle est aussi parfois parcourue par des fibres musculaires lisses longitudinales.

### 2-5-4 Particularités selon le calibre

**1-Artérioles** : Elles sont uniquement constituées d'un endothélium et d'une limitante élastique interne.

**2-Petites et moyennes artères** : Elles sont de type musculaire, les fibres musculaires lisses prédominent.

**3- Grandes artères** : Elles sont de type élastique, riches en élastine.

## 2-6 Evolution des théories

Avant de détailler les mécanismes d'athérogénèse, il serait bon de faire un bref rappel historique sur les différentes théories qui se sont succédées - et opposées - sur l'athérogénèse<sup>66</sup> :

**2-6-1 La théorie d'incrustation** : émise en 1852 par Karl von ROKITANSKY, proposait que la plaque résultait d'un dépôt excessif de produits dérivés du sang, principalement de la fibrine. On a retenu de cette théorie l'aspect thrombotique de l'athérogénèse.

**2-6-2 La théorie inflammatoire** : basée sur l'observation des modifications que subissait l'intima (prolifération de tissu conjonctif, calcification et dégénérescence graisseuse), cette théorie présentée par Rudolf VIRCHOW dans les années 1860 avait été mise à l'écart pendant un peu plus d'un siècle.

**2-6-3 La théorie de l'imbibition** : dont dérive l'actuelle théorie lipidique, est née en 1908 à la suite d'expérimentations d'IGNATOWSKI qui montra la relation, chez le lapin, entre un régime carné et la survenue de l'athérosclérose. IGNATOWSKI cherchait alors à prouver le lien entre régime alimentaire et apparition de la plaque. Et c'est en 1913 qu' ANITSCHOW et CHALATOV ont montré la responsabilité du cholestérol

<sup>66</sup> CAPRON L. Évolution des théories sur l'athérosclérose. Rev Prat 1996 ; 46 : 533-7.

dans la survenue de l'athérosclérose, émettant l'hypothèse que la formation de l'athérome est le résultat d'une *imbibition lipidique* de la paroi artérielle.

Durant près d'un siècle, la théorie lipidique a largement été mise en avant, occultant un peu les autres théories. Mais les travaux réalisés depuis les années 1970 ont fait de larges emprunts à chacune des trois hypothèses initiales. De nombreux liens ont d'ailleurs été tissés entre chacun d'entre elles, montrant ainsi la très grande intrication des événements.

### 3- La théorie lipidique de l'athérosclérose

#### 3-1- les Lipides

##### 3-1-1 Définition

Constituants biologiques essentiels, représentent 10 à 15 % du poids sec de la matière vivante. Les lipides forment un groupe très hétérogène de composés organiques, difficile à définir, apparentés davantage par leurs propriétés physiques que chimiques (leur diversité structurale s'oppose à une définition chimique comme celle des glucides, des protéines et les acides nucléiques). Ils ont une propriété commune, celle d'être relativement insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques tels l'éther, le chloroforme et le benzène, leur oxydation au cours du métabolisme libère de grandes quantités d'énergie. Les lipides sont donc des molécules de choix pour la mise en réserve de l'énergie métabolique.<sup>67 68 69 70</sup>

##### 3-1-2 Importance biologique des lipides

###### 3-1-2-1 Dans l'alimentation

Les lipides sont d'importants constituants du régime alimentaire non seulement à cause de leur grande valeur énergétique (jusqu'à 40 % de la fourniture énergétique quotidienne), mais aussi en raison qu'ils interviennent dans le transport des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et fournissent les acides gras (AG) essentiels que l'organisme est incapable de le synthétiser.<sup>71 72</sup>

###### 3-1-2-2 Dans l'organisme

La variété des lipides est immense dans les organismes vivants et l'évolution a profité de cette diversité pour conférer un large éventail de fonctions à ces molécules. La grande masse des lipides de l'organisme constitue des vecteurs énergétiques à haute efficacité et le substratum des membranes cellulaires. L'hydrolyse des triglycérides (TG) permet de mobiliser les AG, une source privilégiée d'adénosine triphosphate (ATP) pour la plupart des tissus. L'état physique des membranes dépend de la composition des lipides membranaires.<sup>73</sup>

Ils interviennent dans la composition des organites et exercent des propriétés de messagers chimiques, ils sont également les précurseurs de molécules biologiques très importantes jouant un rôle de second messager intracellulaire ou d'hormone : les inositol

<sup>67</sup> Shechter E., Rossignol B. *Biochimie et biophysique des membranes .aspects structuraux et fonctionnels*. Cours DUNOD. Paris. (2004).

<sup>68</sup> Moussard C. *Biochimie structurale et métabolique*. 2<sup>e</sup> édition. De Boeck. (2004).

<sup>69</sup> Jacques-Henry Weil, *Biochimie générale. Cours et exercices corrigés*. DUNOD. Paris. (2005). 280 p.

<sup>70</sup> Reginald H. Garrett, Charles M. Grisham, *Biochimie*, 2<sup>e</sup> édition, De Boeck, Paris (2000), page 238.

<sup>71</sup> Phillippe V., Daniel R. *Les lipides et la cellule adipeuse*. Nathan. Paris. (1997).

<sup>72</sup> Murry R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. *Harper Biochimie*. 24<sup>e</sup> édition. McGraw-Hill. (1999). 147p.

<sup>73</sup> Bereziat G., Benlian P. *Lipides : leur exploration chez l'homme*. Encycl Méd Chir. (Elsevier, Paris), endocrinologie-Nutrition, 10-368-A-10, 20p.

phosphates, le DAG, les éicosanoïdes, les hormones stéroïdes, la vitamine D et les sels biliaires.<sup>74</sup>

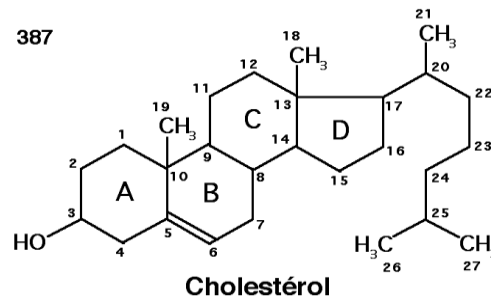
### 3-1-3 Les classes des lipides

#### 3-1-3-1 Le cholestérol

Le cholestérol est un constituant vital des membranes cellulaires et le précurseur des hormones stéroïdes et des sels biliaires. Il est indispensable à la vie. Bien que son dépôt dans les artères soit à l'origine des maladies et accidents cardiovasculaires. Deux causes principales de mort chez l'homme. Chez des sujets sains, un équilibre complexe est maintenu entre la biosynthèse, l'utilisation et le transport du cholestérol, d'où un dépôt minimum.<sup>75</sup>

Le cholestérol est un monoalcool tétracyclique insaturé de 27 atomes de carbone dérivant d'un noyau phénanthrène caractéristique des stéroïdes (**Fig 15**).

Le cholestérol est la molécule la plus connue en raison de son association avec l'athérosclérose, son rôle dans la Pathogenèse de cette affection n'est plus à contester.



**Figure 15** .Structure du cholestérol

Le cholestérol est présent dans les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques, à l'état libre ou combiné à un acide gras à longue chaîne sous forme d'ester de cholestérol. Les esters de cholestérol sont la forme de stockage du cholestérol trouvé au sein des vacuoles de réserve et pour une grande part de transport (4/5), mais la masse la plus importante du cholestérol de l'organisme se trouve à l'état libre au sein des membranes.<sup>31 76 77</sup>

#### 3-1-3-1-1 Sources du cholestérol

La moitié du cholestérol contenu dans l'organisme est obtenue par synthèse endogène, l'autre moitié ayant une origine alimentaire. Le foie est le lieu principal de la synthèse du cholestérol endogène (50% du total) alors que l'intestin en produit 15% et l'épiderme une large proportion de la fraction résiduelle.<sup>78</sup> Elle est insignifiante dans les organes stéroïdogènes qui utilisent comme substrat le cholestérol d'origine hépatique<sup>71</sup>.

<sup>74</sup> Georges Hennen, *Endocrinologie*, 1<sup>ère</sup> édition, de Boeck université, Bruxelles (2001), page 76,77.

<sup>75</sup> Donald Voet, Judith G. Voet, *Biochimie*, 3<sup>ème</sup> édition, De Boeck, Paris (2005), page 440 ;942.

<sup>76</sup> Moussard C. *Biochimie structurale et métabolique*. 2<sup>e</sup> édition. De Boeck. (2004).

<sup>77</sup> Polonovski J. *Biochimie des lipides. Biochimie du métabolisme lipidique chez l'homme*. Encycl Méd Chir. (Paris-France), Glandes-nutrition, 10368 A10, 3-1989, 24p.

<sup>78</sup> Georges Hennen, *Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne*, de Boeck (1996 paris), page 379.



### 3-1-3-1-2 Rôle biologique du cholestérol

#### a. Rôle structural

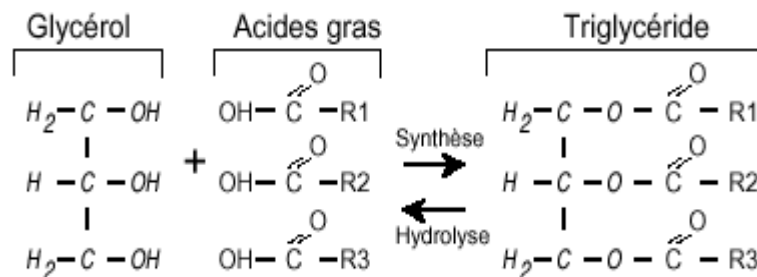
C'est au niveau des membranes qu'on trouve l'essentiel du cholestérol, 10% de leur poids sec et 30 % de l'ensemble des lipides membranaires, de plus le cholestérol est un modulateur naturel de la fluidité membranaire, il a un effet tampon : il rigidifie les membranes fluides et fluidifie les membranes rigides.

#### b. Rôle métabolique

Le cholestérol est d'abord le précurseur de nombreuses substances stéroïdes : Hormones stéroïdes sexuelles et corticosurréaliennes, acides et sels biliaires, vitamine D3. Il intervient aussi dans le métabolisme de l'eau en réglant l'hydrophilie du cytoplasme.

### 3-1-3-2 Les triglycérides

Les triglycérides sont des esters d'AG et de glycérol (**fig.16**). Bien qu'il existe une grande variété de composés lipidiques, du point de vue quantitatif, les TG sont de loin les plus importants puisque elles représentent environ 10% du poids d'un animal normal (chiffre qui peut être élevé en cas d'obésité)<sup>64</sup>.



**Figure.16** Structure des triglycérides, D'après (Michel A. Wattiaux *Institut Babcock*)

Les TG constituent le stock le plus important de l'organisme (soit chez un homme de 70 kg, 8 kg d'AG et un 1kg de glycérol) localisé, essentiellement dans le tissu adipeux (95%). Les TG sont la forme d'apport alimentaire, de transport plasmatique et de stockage des AG.

#### a. L'apport alimentaire

Les TG représentent plus de 90 % des graisses alimentaires. Outre leur apport énergétique important, les TG sont le véhicule des vitamines liposolubles et la source d'AG polyinsaturés essentiels.

#### b. Le transport plasmatique

L'hydrophobicité des AG et des TG, leur impose un système de transport spécifique dans le milieu polaire sanguin.

- Des faibles quantités d'AG sont solubilisées par liaison à l'albumine sérique.
- La quasi totalité des AG est sous forme de TG, incorporés dans le cœur hydrophobe des structures macromoléculaires hydrosolubles, les lipoprotéines.

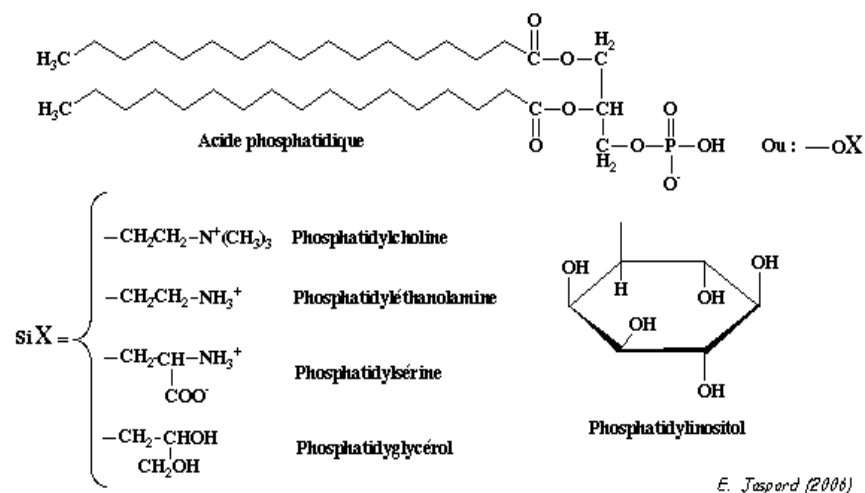
Le métabolisme des TG a lieu principalement dans l'intestin, dans le tissu adipeux, dans le muscle, dans le myocarde et dans le foie. La direction du métabolisme vers la synthèse ou le catabolisme dépend de l'état nutritionnel et de l'état énergétique de l'organisme<sup>71</sup>.

### c. Les triglycérides et le risque vasculaire

Même si le cholestérol ou le LDL-cholestérol est le principal facteur lipidique de risque vasculaire, le rôle athérogène des triglycérides est maintenant établi. Bien que certains auteurs considèrent pourtant que les triglycérides ne constituent pas réellement un facteur de risque indépendant, car l'hypertriglycéridémie est souvent associée à une diminution du HDL-cholestérol. Il est commode de désigner sous le nom de "deuxième phénotype athérogène" les anomalies suivantes : hypertriglycéridémie modérée (souvent entre 1,5 et 4 g/l), baisse du taux de cholestérol HDL (< 0,35 g/l), augmentation modérée du taux de LDLcholestérol (entre 1,30 et 1,59 g/l), altérations de la composition des LDL (LDL petites et denses notamment)<sup>79 80</sup>.

#### 3-1-3-3 Les phospholipides

Les phospholipides sont des esters de phosphoglycérol et d'acides gras ; le groupement phosphate estérifiant le glycérol pourrait lui-même être estérifié par une choline, une sérine ou une éthanolamine formant respectivement la phosphatidyl-choline, la phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine (**fig.17**). La propriété originale des phospholipides est l'amphiphilie, miscibles à l'eau et solubles dans les lipides, cette propriété de double interaction explique leur intégration dans les membranes biologiques et à la surface des lipoprotéines.<sup>73 81</sup>



**Figure 17.** Structure des phospholipides (d'après université d'Angers).

La plupart des lipides sont faiblement solubles dans l'eau. Leur transport, dans les fluides vasculaires et extravasculaires jusqu'à leur destination finale au niveau des tissus, repose sur leur incorporation dans des complexes macromoléculaires volumineux, capables d'interactions avec l'eau et communautairement appelés : les lipoprotéines.

<sup>79</sup> Chanu B. *Hypertriglycéridémies : un danger pour les artères*. Presse Med., 1999; 28 : 2011-17.

<sup>80</sup> Ziegler O., Guerci B., Drouin P. Le "deuxième phénotype athérogène" ou le rôle de l'insulino-résistance dans le risque vasculaire. Arch. Mal. Cœur Vaisseaux, 1998; 91 (spécial V) : 33-9. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipémique. Recommandations.

<sup>81</sup> Marlène Frénot,Élisabeth Vierling, *Biochimie des aliments: diététique du sujet bien portant*, 2<sup>e</sup> édition, doin editeurs, (Aquitaine 2001), page 100.

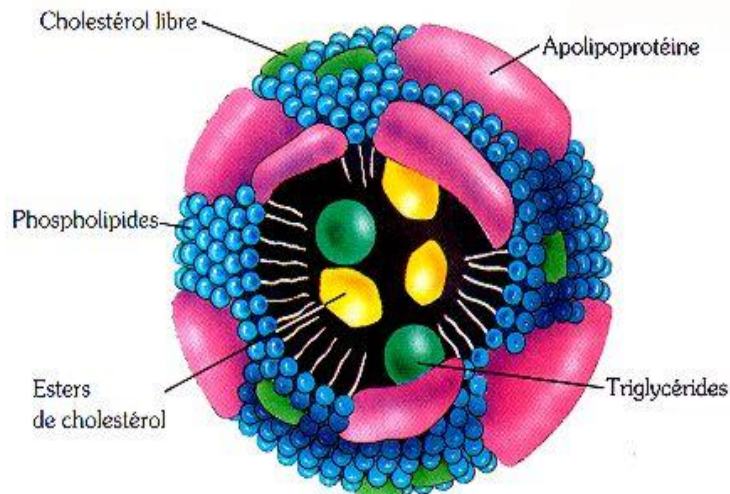
## 3-2 Les lipoprotéines

### 3-2-1 Définition

Les lipoprotéines; sont les vecteurs des lipides dans le plasma chez les organismes vivants qui sont dotés d'un système circulatoire, particules globulaires très volumineuses plus petites que les globules rouges et ne sont pas visibles qu'en microscopie électronique<sup>82</sup>. Les lipides-triglycérides, phospholipides, cholestérol et esters de cholestérol sont hydrophobes. Or le sang est un milieu aqueux, aussi sont ils transportés comme constituants des lipoprotéines, particules globulaires de type micellaire.<sup>83</sup>

Il en existe de plusieurs tailles, mais leur structure générale est sensiblement la même, formées typiquement :

- d'un noyau central hydrophobe constitué de TG et d'esters de cholestérol.
- d'une couronne périphérique hydrophile, qui correspond à une monocouche de phospholipides, en particulier la phosphatidylcholine, le cholestérol libre (en petite quantité) et d'apolipoprotéines<sup>84</sup> où ils servent d'interface entre le plasma et les constituants du noyau<sup>76</sup>.



**Figure 18** : Structure générale d'une lipoprotéine plasmaticque.

(Source : *Brochure de la Fondation Suisse de cardiologie*).

### 3-2-2 Classification

Il existe six classes majeurs de lipoprotéines qui diffèrent par leur densité, leur taille et par leur composition lipidique du cœur hydrophobe (**fig.19**)<sup>85</sup> :

#### 3-2-2-1 Les chylomicrons (CM)

Sont les lipoprotéines les plus grosses et les moins denses dues à leur grande teneur en triglycérides (TG). Ils sont responsables du transport des lipides alimentaires des intestins aux tissus. Ils sont composés principalement de triglycérides et contiennent de l'apoprotéine A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III et E.

<sup>82</sup> Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al. *HARRISON. Principes de Médecine interne*. Medecine-sciences. Flammarion. Paris 2002.

<sup>83</sup> Moussard C. *Biochimie structurale et métabolique*. 3<sup>e</sup> édition. De Boeck. (2006).

<sup>84</sup> Krempf M., Chétiveau M., et Masson M. *Métabolisme des lipoprotéines*. FRISON ROCHE. 1999 ; 2876713160.

<sup>85</sup> Murray R, Granner D., Mayes P, Rodwell V., et al. 2003 "Harper's illustrated Biochemistry" Twenty-Sixth Edition by The McGraw-Hill Companies (25) 205-217.

### 3-2-2-2 Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

Sont fabriquées et secrétées par le foie. Elles participent à la voie endogène des lipoprotéines, allant du foie vers les tissus périphériques. Ces particules sont principalement composées de TG synthétisés au niveau du foie, et de l'apoprotéine B-100, E, C-I, C-II, et C-III.

### 3-2-2-3 Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)

Sont issues de l'hydrolyse des VLDL par les lipases. Elles sont de taille et de densité intermédiaire aux VLDL et aux LDL elles contiennent des TG, du cholestérol, et de l'apoprotéine B-100 et E.

### 3-2-2-4 Les lipoprotéines de faible densité (LDL)

Sont issues des IDL sous l'action de lipase hépatique et enrichies en esters de cholestérol. Elles sont composées de l'apoprotéine B-100 nécessaire au maintien de l'intégrité structurale de la particule. Ces lipoprotéines, sous forme oxydées, sont considérées comme étant la sous-population la plus athérogène.

Les LDL jouent un rôle clé dans la formation de la plaque d'athérome, s'il existe un déficit qualitatif du récepteur Apo B, le taux plasmatique d'LDL cholestérol s'élève.

Le taux de LDL cholestérol (C.LDL) est utilisé comme facteur de risque cardiovasculaire. L'ARCOL (Comité français de coordination des recherches sur l'athérosclérose et le cholestérol) considère qu'un taux de C.LDL inférieur ou égal à 1,6 g/l serait souhaitable, voir à 1,3 g/l en prévention secondaire d'un évènement cardiovasculaire.

Tout régime alimentaire trop riche en lipides ralentit après le repas le catabolisme des VLDL et entraîne la formation de LDL, la relation entre une concentration plasmatique élevée de particules LDL et le risque athérogène est bien établi. Cependant, l'aspect *qualitatif* des particules joue un rôle important : certaines LDL, petites et denses, sont liées à un haut potentiel athérogène.

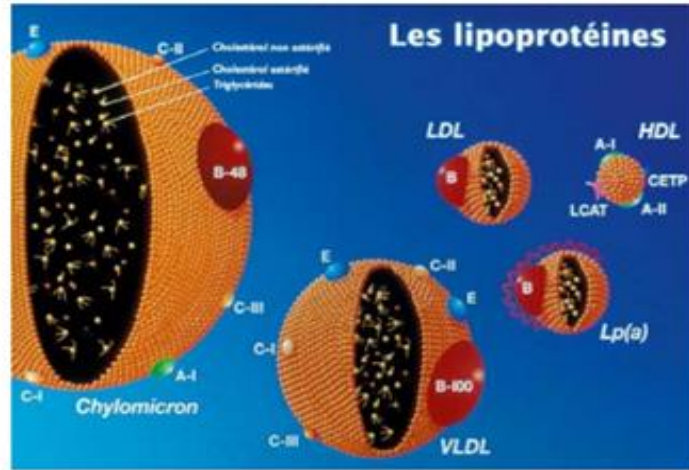
### 3-2-2-5 Les lipoprotéines de haute densité (HDL)

Sont sécrétées par le foie et l'intestin et sont dérivées des résidus d'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG (CM et VLDL). Elles sont principalement constituées de phospholipides et présentent principalement à leur surface les apolipoprotéines A-I, C-II, C-III. Elles ont pour rôle de transporter le cholestérol des tissus périphériques vers le foie où il pourra être éliminé soit dans la bile, soit en constituant d'autre lipoprotéine il s'agit de la voie de retour du cholestérol ou transport inverse et cela explique son nom courant « le bon cholestérol » appelé aussi fraction anti-athérogène du cholestérol.

### 3-2-2-6 La lipoprotéine (a) (Lp(a))

Est une particule de LDL modifiée composée de cholestérol et d'une molécule d'apoprotéine (a) fixée par un lien disulfure sur la molécule d'Apo B-10.

Les HDL et la Lipoprotéine (a) sont des facteurs de risque cardiovasculaires connus. Selon l'ARCOL, un taux de HDL-cholestérol régulièrement inférieur à 0,35 g/l est un facteur de risque important. De même, la Lp(a) est particulièrement athérogène si son taux dépasse 0,45 g/l.



**Figure 19** : Classification des lipoprotéines. Densité, taille et composition respectives de chaque lipoprotéine.

### 3-2-3 Récepteurs des lipoprotéines

Tout au long de leur métabolisme plasmatique, les lipoprotéines peuvent être retirées de la circulation par interaction avec des récepteurs cellulaires spécifiques, localisés soit au niveau des hépatocytes, soit au niveau des tissus périphériques.

- **Les récepteurs des LDL, (ou récepteurs Apo B/E)** ont pour ligands l'apoB100 et l'apoE, ils permettent la captation des VLDL, IDL, LDL et remnants. Ils sont présents dans le foie, les tissus périphériques et les macrophages.
- **Les récepteurs LRP (LDL-receptor Related Protein)** ont pour ligand l'apo E. ils permettent la captation des remnants.ils sont présents dans le foie.
- **Les récepteurs des VLDL** ont pour ligand l'Apo E, ils permettent la captation des VLDL, IDL et remnants, ils sont présents dans les tissus extra-hépatiques à forte demande en acides gras (muscles, cœur et tissu adipeux).
- **Les récepteurs éboueurs des macrophages SR-AI et II (Scavenger Receptor-class A type I et II)** permettent la captation des LDL modifiées (principalement oxydées).ils sont présents dans les macrophages.non régulées comme le sont les récepteurs des LDL, le cholestérol s'accumule dans les macrophages qui se transforment en les cellules spumeuses de la plaque d'athérome.
- **Les récepteurs éboueurs SR-BI (Scavenger Receptor-class B type I)** permettent la captation des HDL (et également des LDL modifiées).ils sont présents dans le foie et les tissus stéroïdogènes.<sup>71</sup>

### Les PPARs

Les PPARs (peroxisome proliferator activated receptor) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaire qui se définissent comme des facteurs de transcription activés par un ligand.

De nouvelles données suggèrent l'implication des PPARs dans le métabolisme médiateur lipidique de l'inflammation ainsi que dans la régulation de la transcription des gènes de la réponse inflammatoire.

- **Distribution tissulaire**

Elles sont ubiquitaire se trouve principalement dans les tissus dont le catabolisme des acides gras est important tel que : le foie, les reins, muscles, tissus adipeux, glandes mammaires, cœur et également dans les cellules de la paroi vasculaire. Les cellules endothéliales et essentiellement dans la région sous endothéliale et dans le noyau lipidique des lésions athérosclérotique et les cellules spumeuses.

- **Rôle**

Les PPARs règlent la physiologie des monocytes/macrophages ainsi que leur réponse aux stimuli inflammatoires au sein de la paroi artérielle.

### 3-2-4 Les apoprotéines

Les constituants protéiques des lipoprotéines sont appelés apo-lipoprotéines ou encore apoprotéines. Il y a au moins neuf apolipoprotéines réparties en quantités significatives dans les différentes lipoprotéines humaines. (**Tab 05**).<sup>70</sup>

Elles ont été nommées par ordre alphabétique arbitraire A, B, C, E <sup>36</sup> suivi d'un chiffre romain lorsqu'il existe une modification dans la migration électrophorétique au sein de la même famille d'apolipoprotéine<sup>86</sup>.

Elles permettent la solubilisation des lipides et assurent un rôle de cofacteur des enzymes et/ou de ligand de récepteur intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines. La composition en apolipoprotéines est caractéristique de chaque classe de lipoprotéines, qui va déterminer le sort métabolique des particules sur lesquelles elles résident.<sup>42</sup>

**Tableau 05.** Propriétés des espèces majeures d'apolipoprotéines humaines

Apolipoprotéine	Nombre de résidus	Masse moléculaire(KD)	Fonction
A-I	243	29	Active la LCAT
A-II	77	17	Inhibe la LCAT, active la lipase hépatique.
B-48	2152	241	Clairance du cholestérol
B-100	4536	513	Clairance du cholestérol
C-I	56	6.6	Active la LCAT ?
C-II	79	8.9	Active la LPL
C-III	79	8.8	Inhibe la LPL, active la LCAT ?
D	169	19	Inconnue
E	299	34	Clairance du cholestérol

Toutes les lipoprotéines sont des monomères sauf l'Apo A-II qui est un dimère aux sous-unités reliées par un pont disulfure.

LCAT : Lécithine-cholestérol acyltransférase.

LPL : Lipoprotéine lipase.

<sup>86</sup> **Abadi N.** Contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et les maladies cardio-vasculaires. Thèse (1998).

### 3-2-5 Métabolisme des lipoprotéines circulantes

Même si l'on admet que l'athérome artériel est un processus pathologique dans lequel des mécanismes propres aux constituants de la paroi artérielle jouent un rôle prépondérant, l'importance du métabolisme des lipoprotéines circulantes dans cette maladie ne peut être contestée. D'une part ils est actuellement admis que les lipides de la plaque d'athérome proviennent du sang et non d'une synthèse locale, d'autre part on connaît des maladies comme l'hypercholestérolémie familiale où existe une incontestable relation de cause à effet entre une augmentation très forte du taux circulant de lipoprotéine de basse densité (LDL) et l'apparition extrêmement précoce, dès les premières années de la vie, de lésions majeurs d'athérome. Enfin, sur un plan épidémiologique plus général, on a démontré de façon indiscutable une relation entre la concentration de certains lipides sanguins (cholestérol-LDL en particulier) et le risque de survenue d'accidents athéromateux.<sup>87</sup>

Les principaux acteurs de leurs métabolismes sont :

- **Les apolipoprotéines** (apo)
- **Les enzymes** : trois enzymes jouent un rôle central ; la lipoprotéine lipase (LPL), la lipase hépatique (HL) et la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT).
- Protéines de transfert : essentiellement la CETP (*cholesterol ester transfer protein*) mais également la PLTP (*phospholipid transfer protein*).
- **Récepteurs** : le LDL-récepteur, récepteur scavenger<sup>38</sup>...

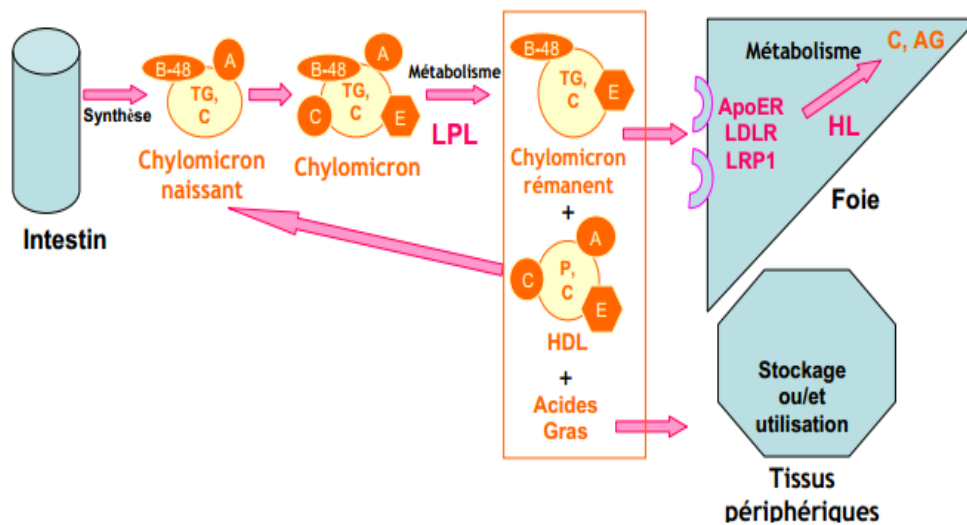
Au niveau de chaque organe irrigué les lipoprotéines subissent des modifications qui affectent leur composition, leur structure et leur fonction. Trois types de tissus sont impliqués dans le métabolisme lipidique : l'intestin, le foie et les tissus périphériques.

**L'intestin (fig.20)** permet l'absorption des lipides alimentaires et leur intégration dans des lipoprotéines de grande taille riches en triglycérides : les chylomicrons. Ces chylomicrons vont contribuer au transport entéro-hépatique des lipides, voie métabolique au cours de laquelle leurs triglycérides seront hydrolysés par la LPL (lipoprotéine lipase) et les acides gras libérés, captés par les tissus périphériques pour y être stockés (tissu adipeux), ou dégradés à des fins énergétiques (muscle strié). finalement, les particules résiduelles non captées, ayant perdu une large part de leurs triglycérides et de leurs apoprotéines, sont catabolisées dans les hépatocytes par l'intermédiaire d'une endocytose récepteur dépendante (LDLr, LRP1, le récepteur de l'Apo E).<sup>88 79 89</sup>

<sup>87</sup> Henri Dupin, Jean-louis Cuq, *Alimentation et nutrition humaine*, ESF éditeurs, 1992, p 644.

<sup>88</sup> Corvilian B. 1997 « *Lipoprotein metabolism* » *Rev Med Brux.* 18(1) :3-9

<sup>89</sup> Beisiegel U. 1998 « *Lipoprotein metabolism* » *Eur Heart J.* 19 Suppl A:A20-3.

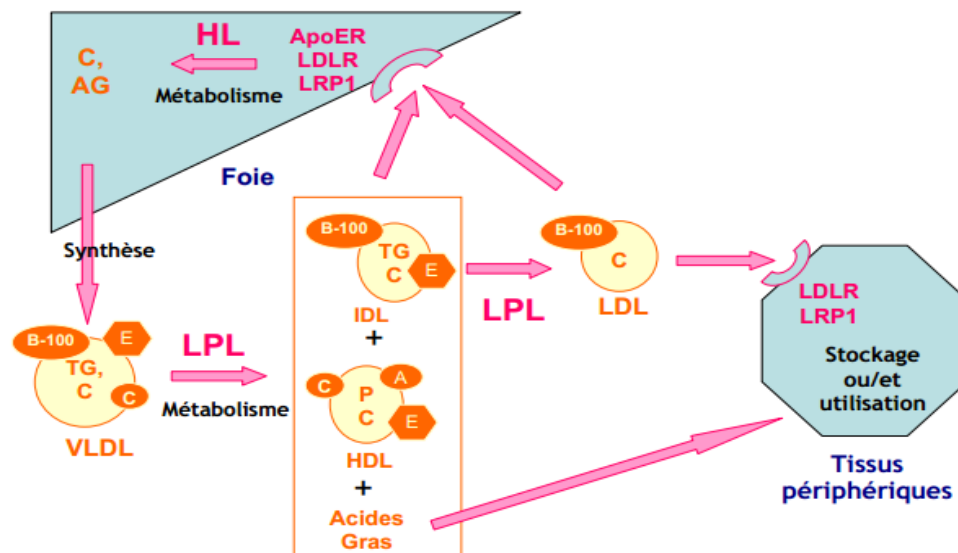


**Figure 20** : métabolisme des chylomicrons, lipides provenant de l'alimentation. (C :cholestérol, AG ; acides gras, TG ; triglycérides,Ronds ; apoprotéines de type respectif à chaque annotation, LPL ; lipoprotéine, HL ; lipase hépatique, P :phospholipides) d'après Estelle Woldt implication de LRP1 dans l'athérosclérose et la clacification vasculaire,(thèse 2009).

**Le foie (fig 21)** constitue l'organe central de gestion du métabolisme et du transport des lipides dans l'organisme.il prend en charge les lipides résiduels d'origine intestinale et les intègre dans de nouvelles lipoprotéines (VLDL) afin de les redistribuer aux tissus périphériques, c'est la voie endogène d'apport.de plus , le foie possède la capacité de dégrader les lipoprotéines grâce à la lipase hépatique (HL) et aidè par la LPL de générer des particules plus petites et plus denses, les IDL et des LDL.<sup>79</sup>

Enfin , **les tissus périphériques (fig 21)** captent des lipides (principalement cholestérol et acides gras libres non esterifiés) par le biais de l'endocytose et de l'hydrolyse des lipoprotéines d'origine hépatique ou intestinale.Ces lipides sont alors utilisés par la cellule pour produire de l'énergie,pour le stockage de composés énergétiques,pour la production et le maintien de la membrane cellulaire et la synthèse de différentes substances endogènes telles que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires.le cholestérol a recours, via les HDL, à voie de transport centripète vers le foie, seul organe capable de l'éliminer par voie biliaire.<sup>79</sup>





**Figure 21** : Métabolisme des lipides endogènes. (C :cholestérol, AG ; acides gras, TG ; triglycérides, Ronds ; apoprotéines de type respectif à chaque annotation, LPL ; lipoprotéine lipase , HL lipase hépatique, P ; phospholipides). d'après Estelle Woldt « implication de LRP1 dans l'athérosclérose et la clacification vasculaire. » (thèse 2009).

### 3-2-6 La peroxydation des lipides

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine (huiles végétales, huiles de poissons, graisses animales, membranes cellulaires, lipoprotéines) sont concernés. Les lipoprotéines telles que les LDL, riches en cholestérol et en phospholipides sont également des cibles privilégiées de la peroxydation lipidique.

## 4- La théorie oxydative de l'athérosclérose

En 1989, Steinberg et al ont proposé l'hypothèse que l'athérosclérose découlait de modifications oxydatives des LDL<sup>90</sup>. Cette hypothèse est basée sur la supposition que l'oxydation représente une modification biologique analogue aux modifications chimiques découvertes par Brown et Goldstein<sup>91</sup> concernant les cellules spumeuses. En conséquence, les LDL oxydés contribuerait à l'athérogenèse en :

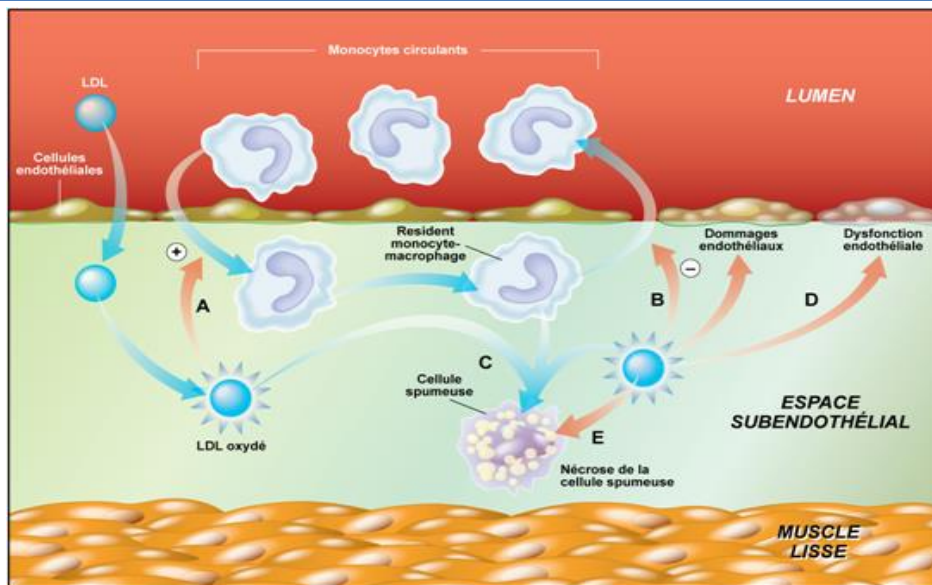
- 1) facilitant le recrutement des monocytes circulant dans les espaces intimaux.
- 2) inhibant la capacité des macrophages à quitter l'espace intimal.
- 3) en augmentant le taux de captation de lipoprotéines menant à la formation de cellules spumeuses.
- 4) en étant cytotoxique par la perte de l'intégrité membranaire<sup>85</sup>.

La figure 22 résume l'hypothèse selon laquelle des modifications oxydatives seraient responsables de l'athérosclérose.<sup>92</sup>

<sup>90</sup> Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989;320:915-24.

<sup>91</sup> Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:5949-53.

<sup>92</sup> Stocker R, Kearney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004;84:1381-478.



**Figure 22.** Des modifications oxydatives des LDL seraient responsables de l'athérosclérose (tiré de Stocker et al.) Le LDL est piégé dans l'espace subendothélial où il subit des modifications oxydatives par les cellules vasculaires présentes (cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, macrophages). Ensuite, les LDL ainsi oxydés stimulent l'attraction des monocytes A) empêchent la sortie des monocytes B) et supportent la formation des cellules spumeuses C). Une fois formé, la LDL oxydée amène également de la dysfonction endothéliale D) et les cellules spumeuses deviennent nécrotiques à cause d'une accumulation de LDL oxydées E)<sup>93</sup>.

#### 4-1 Le stress oxydant

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants, entraînant des dommages cellulaires<sup>94</sup>. Il se développe lorsque les radicaux libres (molécules oxydantes) sont produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par les systèmes de défense antioxydant. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire<sup>95</sup>, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, pollution atmosphérique, métaux toxiques).<sup>96 97 98</sup>

Au cours de l'évolution, l'adaptation des espèces vivantes à l'oxygène s'est traduite par l'apparition d'enzymes facilitant non seulement sa consommation, mais également la détoxification de ses métabolites réduits que sont le radical superoxyde  $O_2^-$  et le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ . Ces espèces sont appelées espèces réactives de l'oxygène (ERO) car elles sont beaucoup plus toxiques que ne l'est l'oxygène lui-même. Les ERO sont, à l'état physiologique, des modulateurs de voies de transduction du signal et de l'expression de gènes

<sup>93</sup> Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.

<sup>94</sup> Atamer, A. et al. The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J. Int. Med. Res* 36, 771-776 (2008).

<sup>95</sup> Picchi, A. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ. Res* 99, 69-77 (2006).

<sup>96</sup> Møller, P., Wallin, H. & Knudsen, L.E. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem. Biol. Interact* 102, 17-36 (1996).

<sup>97</sup> Valko, M., Morris, H. & Cronin, M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem* 12, 1161-1208 (2005).

<sup>98</sup> Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact* 160, 1-40 (2006).

qui participent à l'homéostasie vasculaire. L'équilibre entre la production de ces espèces réactives et leur neutralisation est lié à la présence de nombreux systèmes antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques). Le dysfonctionnement des systèmes de régulation de l'oxygène et de ses métabolites est à l'origine des phénomènes de stress oxydant. C'est ainsi que dans l'athérosclérose, le rôle des ERO apparaît comme majeur, validant la « théorie oxydative de l'athérosclérose » proposée par Steinberg et al et rejoignant la théorie inflammatoire. Les ERO produites sont susceptibles d'oxyder les lipoprotéines, notamment les lipoprotéines de basse densité (LDL), conduisant à la formation de stries lipidiques, première étape dans l'apparition de la plaque d'athérome (épaississement des artères par un dépôt composé, en partie, d'esters de cholestérol).<sup>99 100</sup>

#### 4-1-1 Origines vasculaires des ERO et des espèces réactives de l'azote

Des ERO (O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ...) et de l'azote (NO ...) sont produites en permanence au sein des différentes cellules de la paroi vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses). Ces cellules sont équipées d'enzymes à l'origine de la formation des ERO et des ERN, qu'on peut diviser en trois groupes<sup>101</sup> : Les enzymes actives constitutionnelles, les enzymes dont l'expression est induites en conditions pathologiques et les enzymes qui sont importées au niveau vasculaire par les cellules migratrices (monocytes/macrophages).

#### 4-1-2 Oxydation des lipoprotéines et athérosclérose

Il y a une vingtaine d'années, il a été mis en évidence que l'oxydation des LDL pouvait jouer un rôle important dans l'initiation et le développement de la plaque d'athérome, la théorie oxydative de l'athérosclérose voyait le jour. *In vivo*, de nombreux radicaux libres et pro-oxydants sont impliqués dans l'oxydation des LDL. la part revenant à chacun d'entre eux est encore aujourd'hui mal connue. Ces ERO peuvent être produits par de réactions non enzymatiques mettant en œuvre le couple Cu<sup>++</sup>/Cu<sup>+</sup> ou enzymatiques (LPO, MPO...). cette oxydation entraîne de nombreuses modifications à la fois des lipides et de l'apolipoprotéine B<sup>102 103</sup> (Tab.06). de nombreux mécanismes potentiels ont été proposés pour expliquer le pouvoir athérogène des LDL oxydées<sup>54</sup>. Ce dernier résulte de leurs actions à la fois sur les monocytes/macrophages, sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses<sup>104</sup>.

<sup>99</sup> Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L., N. Engl. J. Med., 1989, 320, p. 915.

<sup>100</sup> Beaudoux J. et al. Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. Elsevier SAS, volume 21, 2006-06.

<sup>101</sup> SPITALER M.M., GRAIER W.F. Vascular targets of redox signaling in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2002 ; 45 : 476-94.

<sup>102</sup> HEINECKE J.W. Mechanism of oxidative damage of low-density lipoprotein in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1997 ; 8: 268-74

<sup>103</sup> BEAUDEUX J.L., DELATTRE J., PEYNET J. Lipoprotéines et athérosclérose : mécanismes moléculaires et cellulaires. In : Biochimie Pathologique : Aspects cellulaires.

<sup>104</sup> PEYNET J., BEAUDEUX J.L., LEGRAND A. Stress oxydant et athérosclérose. In : Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. J. Delattre, J.-L. Beaudoux, D. Bonnefont-Rousselot coord. Ed. TEC & DOC Lavoisier, 2005.

**A. LIPIDES\***

- Déplétion en anti-oxydants.
- Déplétion en acides gras polyinsaturés.
- Formation de diènes conjugués.
- Formation de produits d'oxydation lipidique :
  - hydroperoxydes de phospholipides **et** d'esters de cholestérol (HODEs, HPODEs, HPETEs, etc.)
  - isoprostanés (8-isoPGF<sub>2</sub> $\alpha$ , etc.) ;
  - oxystérols (7 céto-cholestérol, 25 hydroxycholestérol, etc.) ;
  - lysophosphatidylcholines ;
  - phospholipides oxydés à courte chaîne (POVPC, PGPC, etc.).
- Formation de produits de décomposition (MDA, HNE, etc.).

**B. APOLIPOPROTÉINE B\***

- Carbonylation, fragmentation.
- Oxydation d'acides aminés (tryptophane, tyrosine, histidine, etc.).
- **Adducts** entre le NH<sub>2</sub> d'acides aminés (lysine) **et** des produits de décomposition (MDA, HNE, etc.).

**Tableau 06.** Modifications oxydatives des lipoprotéines de basse densité**4-1-3 Mécanismes biochimiques d'un stress oxydant vasculaire**

Les recherches effectuées au cours de ces dix dernières années ont montré qu'en plus de l'oxydation des lipoprotéines, il faut prendre en considération une production anormalement élevée d'ERO en pathologie cardiovasculaire. En effet, sous l'action de certains stimuli, un stress oxydant vasculaire se manifeste, dans lesquels trois mécanismes majeurs interviennent<sup>91</sup> :

- L'activation de la NADP(H) oxydase vasculaire.
- L'hyperproduction mitochondriale d'anion superoxyde.
- La diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote.

Cependant, dans un contexte de maladies vasculaires, plusieurs études expérimentales et cliniques ont révélé que l'enzyme NADPH oxydase représente la principale source de production de l'anion superoxyde au niveau vasculaire, intervenant dans plusieurs pathologies associées à la dysfonction endothéliale comme l'athérosclérose, le diabète, l'obésité.<sup>105 106 107 108</sup>

Le NADPH oxydase est un complexe enzymatique multiprotéique constituant une famille d'enzymes comptant 7 membres (Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, Duox 1 et 2).<sup>109</sup>Elles transfèrent successivement des électrons du NADPH jusqu'à l'accepteur final O<sub>2</sub>, pour générer des anions superoxydes. Parmi les membres de cette famille, la gp91phox (phagocyte oxydase) ou Nox2 est la mieux caractérisée. Cette protéine a été clonée en 1986 (gène CYBB sur le chromosome X, locus Xp21.1), et elle est fonctionnelle sous forme de complexe assemblé suite à un stimulus. Ce complexe comprend un cœur catalytique

<sup>105</sup> Hwang, J. et al. Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation. *Circ. Res* 93, 1225-1232 (2003).

<sup>106</sup> Laight, D.W., Carrier, M.J. & Anggård, E.E. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res* 47, 457-464 (2000).

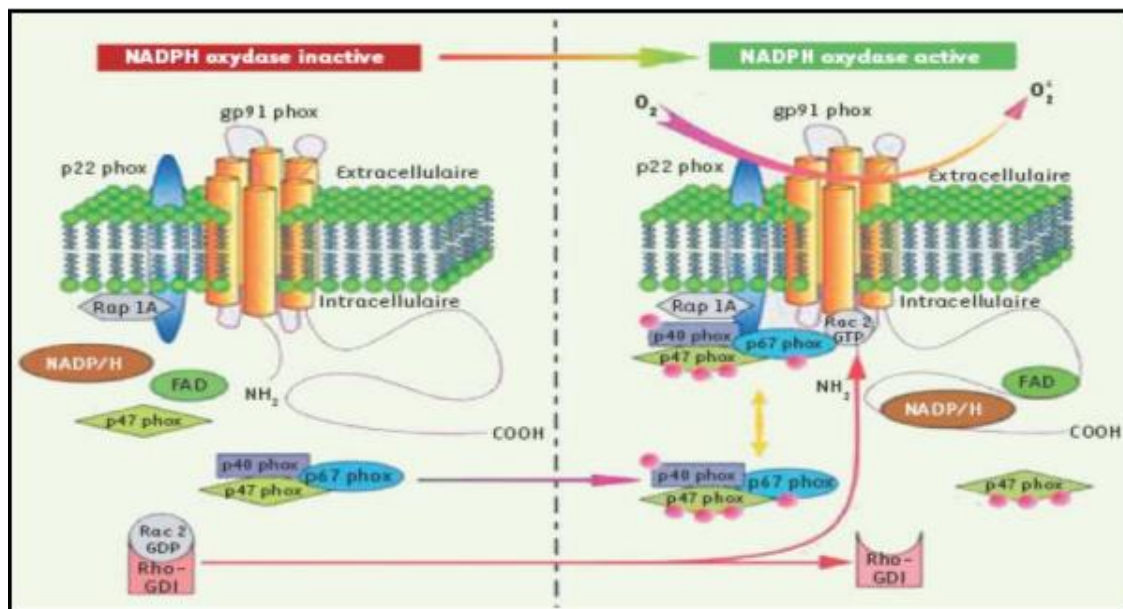
<sup>107</sup> Pierce, G.L., Lesniewski, L.A., Lawson, B.R., Beske, S.D. & Seals, D.R. Nuclear factor- $\kappa$ B activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight/obese middle-aged and older humans. *Circulation* 119, 1284-1292 (2009).

<sup>108</sup> Thomas, S.R., Chen, K. & Keaney, J.F. Oxidative stress and endothelial nitric oxide bioactivity. *Antioxid. Redox Signal* 5, 181-194 (2003).

<sup>109</sup> Bedard, K. & Krause, K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev* 87, 245-313 (2007).

membranaire (gp91phox et p22phox, formant le cytochrome b558) et des protéines cytosoliques (p40phox, p47phox, p67phox et Rac) (**Fig.23**).

Désassemblée quand elle est inactive au repos, la NADPH oxydase devient active à la suite de la translocation des facteurs cytosoliques à la membrane, formant ainsi un complexe enzymatique fonctionnel. En fait, l'activation de la NADPH oxydase implique deux types de phénomènes: la phosphorylation et la translocation à la membrane des sous-unités cytosoliques.<sup>110</sup> En effet, suite à l'activation de la cellule, les composantes cytosoliques p40phox, p47phox, p67phox deviennent phosphorylées et vont migrer à la membrane pour s'associer aux facteurs membranaires gp91phox et de p22 phox. Parallèlement, la molécule Rac va échanger son GDP avec un GTP, se dissocier de son inhibiteur Rho-GDI, et migrer de façon indépendante à la membrane. Le cytochrome b558 est ensuite activé par la p67phox, par l'intermédiaire de son domaine d'activation (**Fig.23**). La NADPH oxydase ainsi activée va utiliser le NADPH cytosolique pour réduire l'oxygène et produire de l'anion superoxyde.<sup>111</sup>



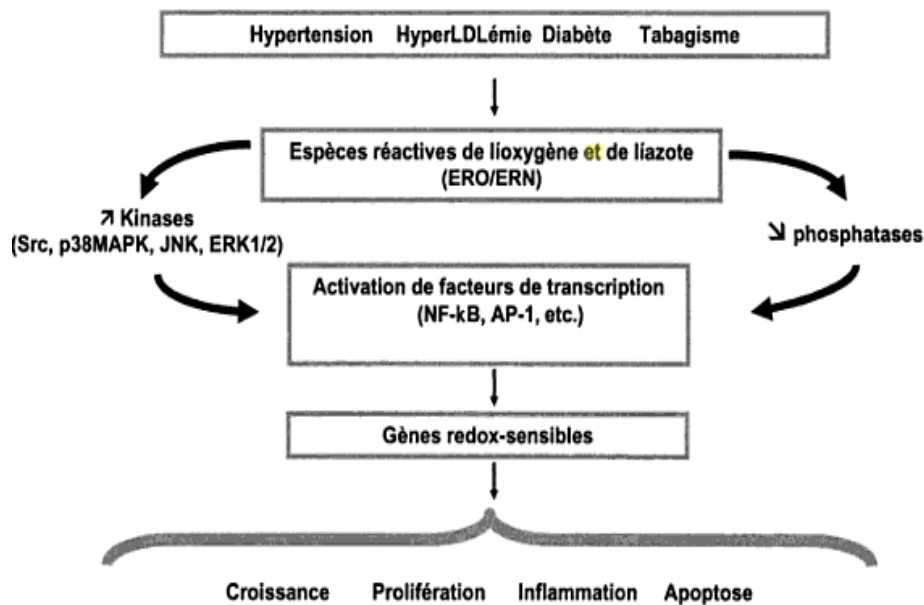
**Figure 23.** Représentation schématique de l'activation de la NADPH oxydase (Deleo et Quinn,1996).

#### 4-1-4 Conséquences d'un stress oxydant vasculaire

De nombreux stimuli sont à l'origine d'une production anormalement élevée d'ERO et d'ERN et d'une diminution de la biodisponibilité de NO, conduisant au stress oxydant vasculaire. **la figure 24** schématise les liens entre les causes de ce stress et les conséquences cellulaires.

<sup>110</sup> Touyz, R.M., Yao, G. & Schiffrin, E.L. c-Src induces phosphorylation and translocation of p47phox: role in superoxide generation by angiotensin II in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 23, 981-987 (2003).

<sup>111</sup> Paclét, M.H., Coleman, A.W., Vergnaud, S. & Morel, F. P67-phox-mediated NADPH oxidase assembly: imaging of cytochrome b558 liposomes by atomic force microscopy. *Biochemistry* 39, 9302-9310 (2000).



**Figure 24.** Conséquences du stress oxydant vasculaire : effets cellulaires.

Le stress oxydant, par l'intermédiaire de l'activation de kinases telles la protéine kinase C (PKC) ou JNK, puis par l'activation de certains facteurs de transcription tels NF- $\kappa$ B, conduit à l'expression de certains gènes redox-sensibles, qui régulent plusieurs fonctions cellulaires vitales : croissance, prolifération, mort programmée<sup>103</sup>. Ces gènes sont également impliqués dans les processus inflammatoires : le stress oxydant vasculaire est donc à l'origine d'une réaction inflammatoire.

Le schéma présenté est simplifié, mais il permet d'avoir une lecture simple des événements complexes qui relient le stress oxydant à la pathologie cardiovasculaire.

## 5- Le processus de l'Athérogénèse

C'est ainsi qu'Irvine PAGE décrivait le processus d'athérogénèse en 1954. On retrouve déjà dans cette conception les grands acteurs de l'athérogénèse - lipoprotéines et sous-endothélium - dans des rôles et un scénario encore mal définis, mais déjà ouverts sur les découvertes à venir.

Aujourd'hui, les mécanismes de l'athérogénèse ne sont toujours pas totalement élucidés ; néanmoins, un certain nombre d'entre-eux sont maintenant bien connus, alors que d'autres restent plus hypothétiques. Il convient donc, dans une première approche, de décrire brièvement les mécanismes bien connus de l'athérogénèse, avant de les détailler.

### 5-1 Physiopathologie

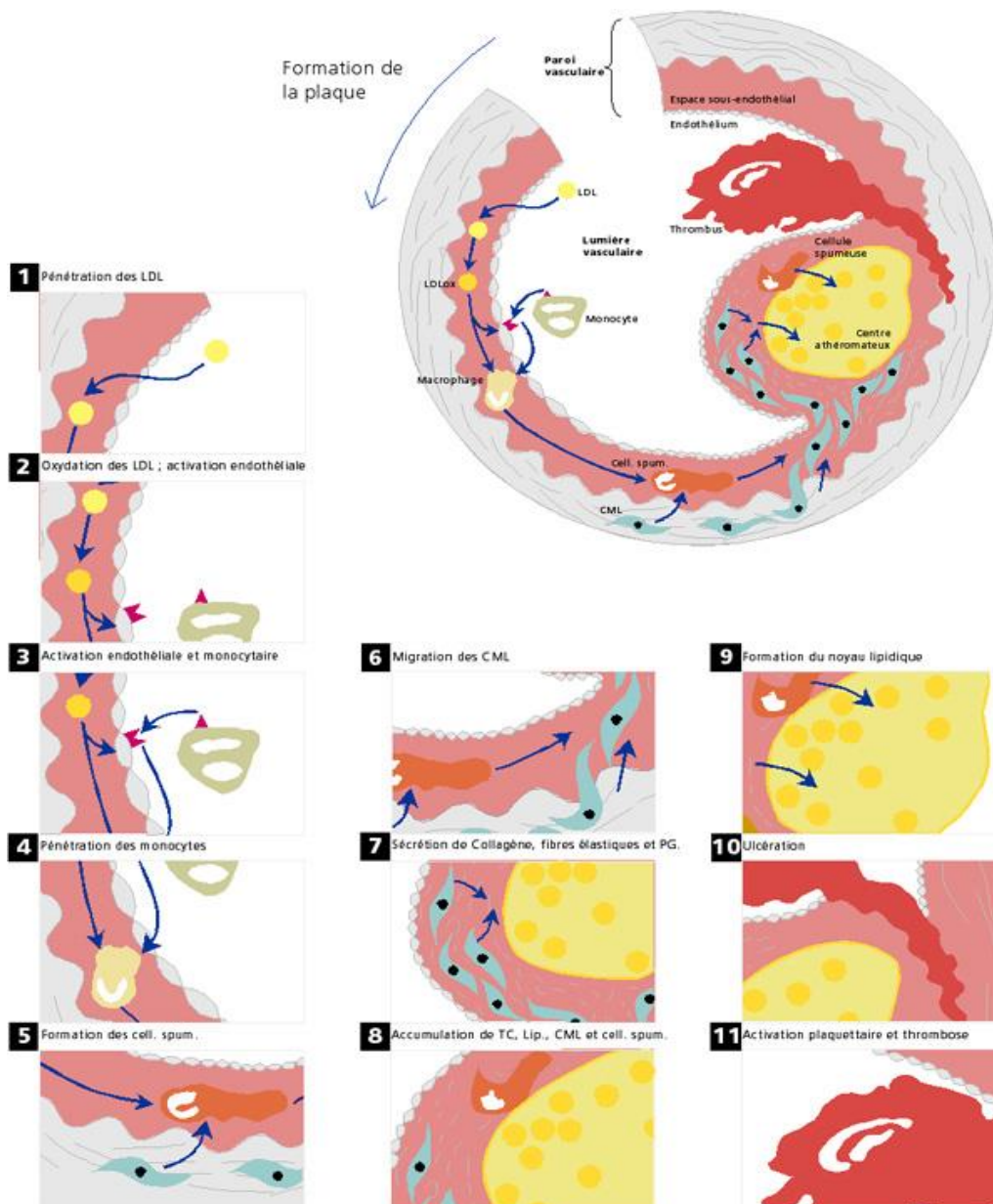
On peut diviser l'évolution de la plaque athéroscléreuse en différentes étapes (Fig.25)<sup>112 113</sup>:

1. Pénétration des LDL au niveau de l'intima.
2. Oxydation de ces LDL.

<sup>112</sup> COHEN A, Cardiologie et pathologie vasculaire. Paris : ESTEM, 1997.

<sup>113</sup> TURPIN G, BRUCKERT E Athérome. Impact intern 1994 ; 15 : 177-81.

3. Activation des cellules endothéliales ; adhésion des monocytes à l'endothélium et pénétration de ces monocytes au niveau de l'intima.
4. Formation des cellules spumeuses à partir des macrophages et des cellules musculaires lisses (CML).
5. Prolifération des cellules musculaires lisses (CML) et migration de ces CML de la media vers l'intima.
6. Sécrétion de collagène, de fibres élastiques et de protéoglycannes par les CML.
7. Accumulation de tissu conjonctif, de lipides, de CML et de cellules spumeuses.
8. Formation du noyau lipidique à partir des éléments lipidiques accumulés.
9. Ulcération de la paroi vasculaire et mise à nu du sous-endothélium.
10. Adhésion et activation plaquettaire provoquant une thrombose.



**Figure 25.** Formation de la plaque athéroscléreuse<sup>118</sup> : vue générale et détail des étapes (CS : cellules spumeuses ;CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu

conjonctif). Formation de la plaque athéroscléreuse [29] : vue générale et détail des étapes (CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif).

### 5-1-1 Rôle des LDL

#### a. Pénétration des LDL

La traversée de l'endothélium vasculaire par les LDL initie le processus d'athérogénèse. C'est dans cette étape que le profil sanguin des LDL a le plus d'impact. La pénétration des LDL dans le sous-endothélium est en effet, inversement proportionnelle à leur taille, ce qui fait jouer aux LDL petites et denses, un rôle prépondérant<sup>114</sup>.

#### b. Oxydation des LDL

L'oxydation des LDL est une étape déterminante pour la poursuite du processus d'athérogénèse. Elle se déroule en trois étapes : initiation, propagation, terminaison, dans cette troisième phase les produits de dégradation, en particulier les aldéhydes peuvent se lier à la partie protéinique des LDL (l'Apo B<sub>100</sub>), modifiant dans un premier temps son activité physiologique puis sa dégradation (Fig. 26).<sup>115 116</sup>

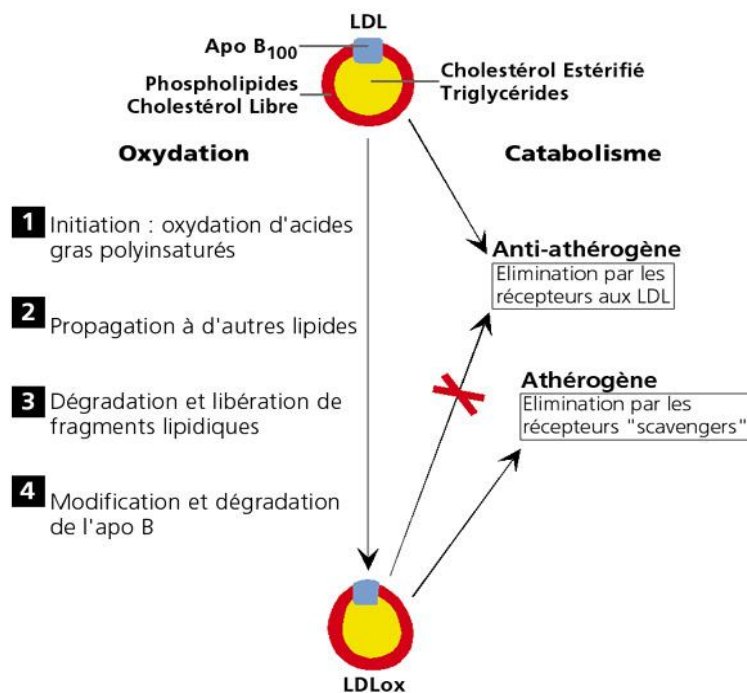


Figure 26. Oxydation des LDL<sup>121</sup>

À l'état normal, les LDL sont éliminées par l'intermédiaire des récepteurs B/E aux LDL auxquels elles se lient au travers d'un site de liaison porté par l'Apo B. Il s'agit d'un processus anti-athérogène car l'absorption des LDL par leurs récepteurs :

<sup>114</sup> DEJAGER S, TURPIN G Hétérogénéité des LDL et potentiel athérogène. Sang Thrombose Vaisseaux 1998 ; 10 : 5-14.

<sup>115</sup> JAMES RW L'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). Med Hyg 1993 ; 51 : 2894-6.

<sup>116</sup> PICARD S LDL oxydées et athérosclérose. Sang Thrombose Vaisseaux 1998 ; (NS10) : 15-20.



- diminue la synthèse intracellulaire de cholestérol ;
- limite l'expression de ce récepteur à la surface des cellules, protégeant ainsi les cellules d'une absorption excessive de cholestérol ;
- au niveau du foie, permet l'élimination du cholestérol par voie biliaire.

Quand elles sont **oxydées**, les LDL sont reconnues par d'autres récepteurs, les récepteurs "éboueurs" (ou *Scavenger Receptors*) des macrophages. Ces récepteurs entraînent les LDL dans un processus athérogène, dans la mesure où cette voie ne subit aucun rétrocontrôle métabolique :

- pas de diminution de la synthèse intracellulaire de cholestérol, ni limitation de l'expression des récepteurs à la surface des cellules.

Ceci conduit à une absorption excessive de cholestérol dans les macrophages. Il y a alors formation de cellules spumeuses (ou *foam cells*).

### c. Les différentes LDL oxydées

Il existe une grande variété de particules correspondant aux LDL oxydées (LDLox). Outre leur diversité structurale, les LDLox sont caractérisées par des différences fonctionnelles. On distingue<sup>117</sup> (Fig. ) :

1. Les MM-LDL (pour *Mildly oxidized LDL*) qui entraînent la sécrétion de facteurs de l'inflammation.
2. Les Ox-LDL (*highly Oxidized LDL*) qui sont cytotoxiques et conduisent à la formation de cellules spumeuses.

## 5-1-2 Conséquences d'oxydation des LDL

### a. Effets proathérogènes des LDL

On prête aux LDL oxydées de nombreuses propriétés proathérogènes, mais toutes n'ont pas été validées *in vivo*. On sait que :

- **Les LDLox :**
  - 1- ont un effet chimiotactique propre pour les monocytes, les lymphocytes T mais pas pour les lymphocytes B<sup>123</sup>.
  - 2- sont cytotoxiques pour les cellules endothéliales
  - 3- et augmentent aussi la formation de lysophosphatidylcholine (LPC), composant majeur des LDL oxydées, qui provoque la migration des CML vers l'intima<sup>118</sup>
- **Les MM-LDL :**

Stimulent la sécrétion, par les cellules endothéliales, de M-CSF (*Macrophage-Colony Stimulating Factor*) et de MCP-1 (*Macrophage Colony Protein-1*) qui facilitent le

<sup>117</sup>BERLINER JA ET AL. Atherosclerosis : Basic Mechanism. Oxydation, Inflammation, and Genetics. *Circulation* 1995 ; 91 : 2488-96.

<sup>118</sup>MAZAKAZU K. ET AL. Induction by Lysophosphatidylcholine, a Major Phospholipid Component of Atherogenic Lipoproteins, of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Migration. *Circulation* 1998 ; 98 : 353-9.

recrutement des monocytes et leur différenciation en macrophages tissulaires ; et augmentent l'expression des récepteurs "scavenger" des macrophages.<sup>119</sup>

### 5-1-3 Rôles des autres lipoprotéines

#### 5-1-3-1 Les HDL

##### a. Le rôle protecteur

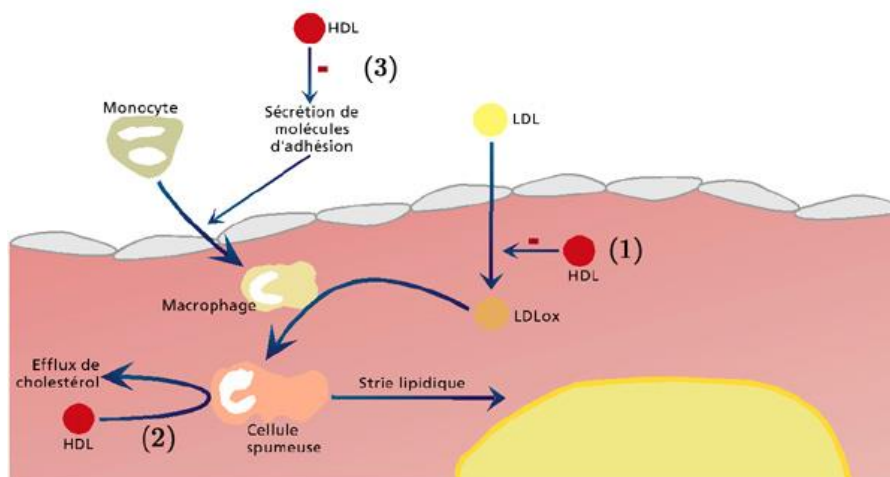
L'existence d'une relation inverse entre la concentration plasmatique du C-HDL et le développement de l'athérosclérose est bien établi<sup>120</sup>; le rôle protecteur des HDL est sensible à deux niveaux :

- Lors de l'intervention des HDL dans le transport inverse du cholestérol (des tissus vers le foie ou le cholestérol seront catabolisés).
- Les HDL ont aussi la propriété de protéger les LDL de l'oxydation grâce à 2 enzymes : La **paraoxonase** et la **PAF-acétylhdrolase** (PAF-AH, ou *Platelet Activating Factor AcetylHydrolase*), qui pourraient conférer aux HDL des propriétés anti-oxydantes.

##### b. Effets délétères des HDL

Les HDL oxydées seraient athérogènes car elles présentent une diminution de leur capacité à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire et une altération de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Les HDL peuvent subir une oxydation *in vivo*, en effet, après oxydation, les HDL :

- perdent, en partie, leur capacité d'efflux du cholestérol cellulaire ;
- et se révèlent capables de provoquer une accumulation intracellulaire de cholestérol dans les macrophages.



**Figure 27** : Hypothèses sur le rôle anti-athérogène des HDL : (1) Inhibition de l'oxydation des LDL ; (2) Stimulation de l'efflux du cholestérol à partir des macrophages transformés en

<sup>119</sup> YOSHIDA H, QUEHENBERGER O, KONDRATENKO N, GREEN S, STEINBERG D. Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36, and macroscialin in resident mouse peritoneal macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18(5) : 794-802.

<sup>120</sup> BONNEFONT-ROUSSELOT D, GARDÈS-ALBERT M, JORE D, DELATTRE J Lipoprotéines de haute densité et théorie oxydative de l'athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998 ; 10 : 166-74.

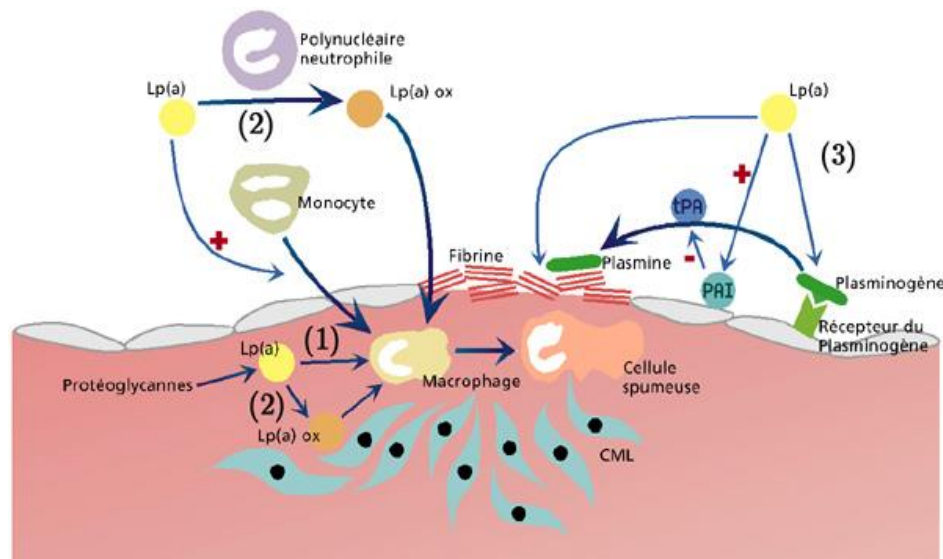
cellules spumeuses ; (3) Inhibition de la sécrétion des molécules d'adhésion produites par les cellules endothéliales<sup>126</sup>.

### 5-1-3-2 La lipoprotéine (a)

*In vivo*, comme les LDL, la Lp(a) circulante peut quitter le lit vasculaire et s'infiltrer dans l'espace sous-endothélial. Malgré sa plus grande résistance à l'oxydation, son affinité pour les constituants de la matrice extracellulaire permettrait à la Lp(a) d'atteindre un état d'oxydation comparable à celui des LDL en raison d'une attaque oxydative *prolongée*. (Fig.28) :

1. Interaction avec les **monocytes-macrophages** : la captation et la dégradation de la Lp(a) oxydée est accrue.
2. Interaction avec les **cellules endothéliales** :
  - La Lp(a) oxydée pourrait avoir une action hypertensive en s'opposant à la vasodilatation endothéliale.
  - Elle augmenterait l'adhésion des monocytes à l'endothélium ;

A l'action prothrombogène, liée à l'augmentation de la sécrétion endothéliale de PAI-1 sous l'influence de la Lp(a) *native*, s'oppose l'action de la Lp(a) *oxydée* qui inhibe cette sécrétion. La Lp(a) oxydée ne participerait donc pas à l'action fibrinolytique de la Lp(a).



**Figure 28.** Rôles de la lipoprotéine (a) : principales voies d'action *potentielles* de la Lp(a) au niveau de la paroi vasculaire. (1) Formation de complexes Lp(a)-protéoglycannes rapidement captés par les macrophages. (2) Oxydation de la Lp(a) par les cellules circulantes et/ou par les cellules de la paroi favorisant sa captation par les macrophages résidents. (3) Action sur l'homéostasie fibrinolytique locale, par modulation de la synthèse et de la sécrétion du tPA (Activateur Tissulaire du Plasminogène) et du PAI-1 (Inhibiteur de l'activateur du plasminogène). (4) Augmentation de l'adhésion des monocytes à l'endothélium.

### 5-1-4 Activation des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont les premières cellules - au niveau de la paroi vasculaire - à être impliquées dans le processus d'athérogénèse. Leur activation se fait par les LDLox, et concerne :

- l'expression de récepteurs membranaires (molécules de surface).
- et la sécrétion de messagers solubles.

Les MM-LDL, induisent la sécrétion de deux molécules de surface : VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) et ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule-1*)<sup>121</sup>.

Elles jouent un rôle important dans l'attachement et la migration des leucocytes à travers l'endothélium<sup>121</sup>.

Les cellules endothéliales sécrètent M-CSF (*Monocyte Colony Stimulating Factors*) et MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) sous l'action des MM-LDL<sup>122</sup>. Ces derniers facilitent le développement de la lésion par recrutement des monocytes, et facilitent leur transformation en macrophages tissulaires.

### 5-1-5 Attraction et activation des monocytes

Le rôle des cellules immunitaires, au cours de l'athérogénèse, n'est que partiellement connu ; il en est de même pour les interactions des autres acteurs de l'athérogénèse, avec ces cellules.

Comme pour les cellules endothéliales, il y a modification des profils sécrétoires de ces cellules et aussi variation dans l'expression de leurs récepteurs membranaires. Il y a augmentation de leur recrutement et de leur multiplication au niveau de la lésion athéromateuse. Elles seront ensuite transformées en cellules spumeuses.

- les LDL oxydées, plus précisément La lysophosphatidylcholine est un facteur chimiotactique pour les monocytes et les lymphocytes T<sup>122</sup>. L'adhésion des monocytes aux cellules de la paroi artérielle entraîne leur activation (récepteurs ICAM-1 et VCAM-1)<sup>126</sup>.
- Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage puis en cellule spumeuse. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs : le MCP-1(*monocyte chemotactic protein-1*); le M-CSF (*monocyte colony stimulating factor*)<sup>123</sup>.

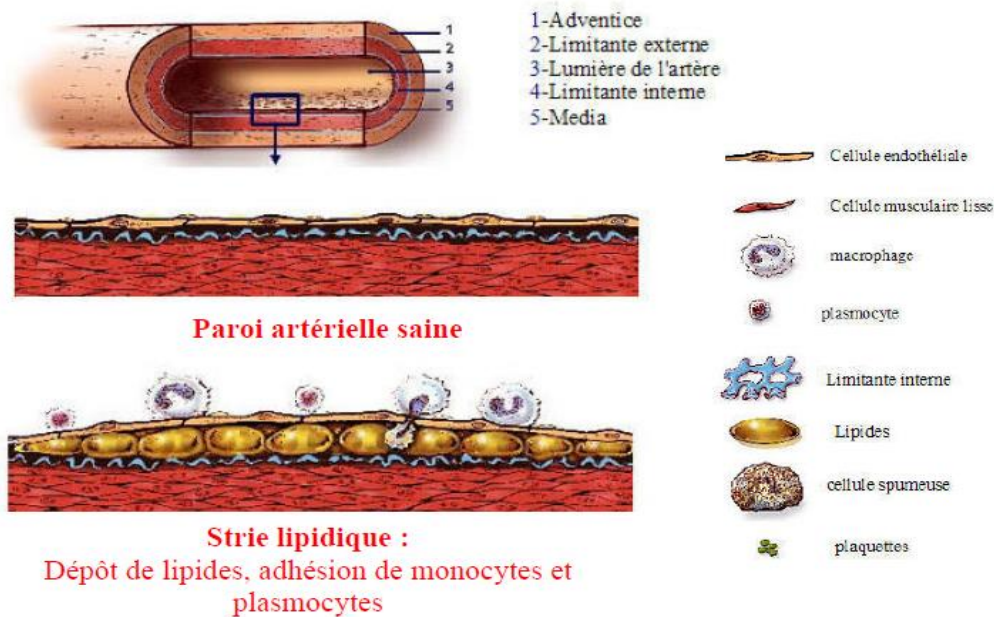
<sup>121</sup>HWANG SJetal. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997 ; 96(12) : 4219-25.

<sup>122</sup>STEINBERG D Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997 ; 95(4) : 1062-71.

<sup>123</sup>BAUTERS.C. Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique.Lille. (2000)

### 5-1-6 formation des cellules spumeuses

La formation de cellules spumeuses est liée à l'augmentation de la captation des LDL oxydés par les macrophages résidents<sup>124</sup> qui expriment le récepteur scavenger B/E. Ce système d'endocytose ne possède pas un mécanisme de rétrocontrôle<sup>125</sup> ; par ailleurs l'internalisation du LDL oxydés se continue jusqu'à engorgement des cellules par les esters de cholestérol<sup>126</sup>, on est à présent au stade précoce de la pathologie avec formation de « stries lipidiques ». (Fig. 29).



**Figure 29.** Représentation de la paroi vasculaire saine et de la « strie lipidique » (Source : Parès-herbutè et al. (Paroi vasculaire et diabète).

### 5-1-7 Formation de la plaque d'athérome mature

#### a. Réaction inflammatoire

Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, une réaction inflammatoire chronique se produit et serait à l'origine d'un véritable phénomène d'auto amplification et de croissance de la plaque<sup>130</sup>. Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro inflammatoires (TNF- $\alpha$  TNF $\beta$ , IL-1) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes qui peuvent aussi induire l'expression par les cellules de la plaque, de MMP (*matrix metallo protéinases*) les collagénases, les élastases et les gélatinases qui possèdent toutes une activité de dégradation de la matrice extracellulaire.<sup>127</sup>

<sup>124</sup> PALINSKI W., HERTUALA Y., ROSENLD M.E., and al Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein Arteriosclerosis (1990)10 :325-335

<sup>125</sup> WINTHER M.P., VANDIJK K.W., HAVEKES L.M., HOFKER M.H. Macrophage scavenger receptor class A : A multifunctional receptor in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2000) 20:290-297.

<sup>126</sup> COHEN A. Cardiologie et pathologie vasculaire. ESTEM. Paris. (1997) in LIONI J (2001). Physiopathologie de l'athérosclérose, mécanismes et prévention de l'athérotrombose. Thèse DED en pharmacie. Université de Franche-comte. N°25 01

<sup>127</sup> QUILICI J., GALLO R., Physiologie des syndromes coronariens aigus. Ann. Cardio. Angio (1999) 48:611-23.

### b. Migration et prolifération des cellules musculaire lisses

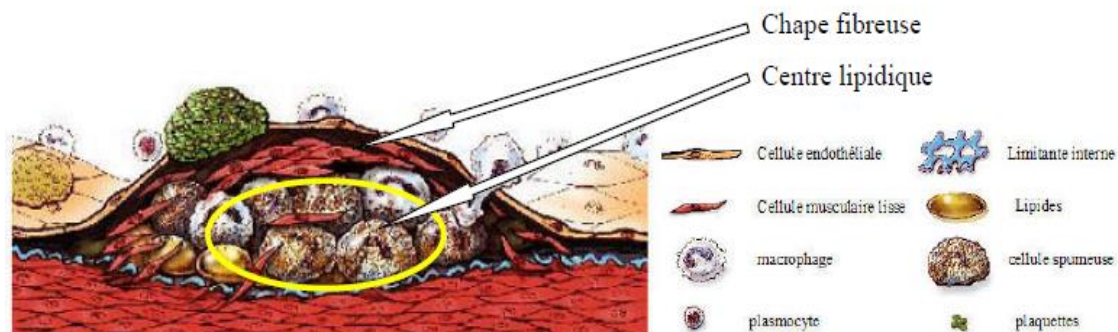
Les cellules musculaires lisses ont un rôle important dans le développement de la plaque : outre une activité métabolique essentielle à la constitution de la matrice, elles ont la possibilité de se transformer en cellule spumeuse. **Elles semblent aussi jouer un rôle fondamental dans la prévention de la rupture de la plaque.** La migration des CML de la media vers l'intima et leur prolifération se fait sous l'influence de différents facteurs :

- le PDGF sécrété par les macrophages et les cellules endothéliales ;
- le facteur de croissance IL-1 libéré par les macrophages.

Au cours de ce passage, les CML acquièrent le phénotype sécrétoire et une forte activité synthétique de protéines conjonctives (collagène, d'élastine et de protéoglycannes) à forte affinité pour les LDL oxydées.

#### 5-1-8 Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse

A ce stade, les LDL oxydées accumulées au sein des cellules résidant dans le sous endothélium sont cytotoxiques ; elles aboutissent à la mort des cellules spumeuses et se regroupent pour former un amas acellulaire appelé : **centre athéromateux**. Le centre lipidique constitué de lipides libérés après dégénérescence des cellules spumeuses est entouré par la chape fibromusculaire (CML, protéines conjonctives) c'est : la plaque athéroscléreuse adulte<sup>128</sup>. L'intégrité de cette plaque d'athérome est un élément déterminant de sa stabilité. (fig.30).



**Plaque d'athérome :**  
Migration et prolifération des CML

**Figure 30.** Représentation de plaque d'athérome mature. Représentée par une chape fibreuse composée principalement de CML et un centre lipidique contenant des cellules spumeuses, des lipides et des macrophages (Source : Parès-Herbuté et al. (Paroi vasculaire et diabète).

#### 5-1-9 Modifications de la paroi artérielle

La formation de la plaque athéroscléreuse entraîne d'autres modifications de la paroi artérielle environnante :

- L'irrigation de la paroi est accrue par la formation de néo-vaisseaux provenant de ramifications des vasa vasorum de l'adventice.

<sup>128</sup> STEINBERG D., LEWIS A., Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation. (1997) 95 (4) : 1062-71

- L'organisation structurale générale de la paroi est également perturbée : Le développement de la plaque entraîne un dédoublement et une fragmentation de la limitante élastique interne ; la media s'amincit et dans l'adventice, des infiltrats lymphocytaires et des granulomes sont retrouvés<sup>132</sup>.

## 5-2 Anatomopathologie de la plaque d'athérome

Selon STARY 1994, La description anatomopathologique moderne de l'athérosclérose a huit stades évolutifs<sup>129</sup>. La plaque apparaît comme une lente métamorphose de l'intima artérielle .résumée en une séquence des étapes suivantes :

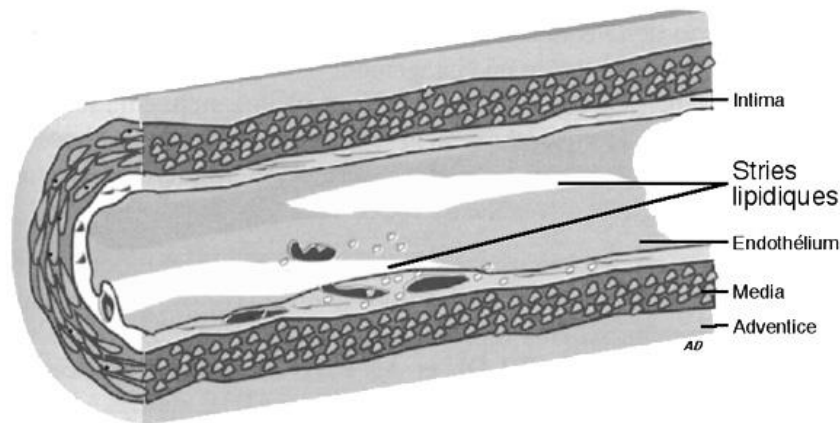
### 5-2-1 Lésions prè-athérosclérotiques

#### a. Coussinet intimal (Stade I)

Dès les premières années de la vie, il se produit au niveau sous-endothélial : une accumulation de macrophages dont Certaines se transforment en cellules spumeuses chargées de vésicules lipidiques<sup>130</sup>, outre cette infiltration macrophagique , un début de prolifération des cellules musculaires lisses et une agrégation plaquettaire normales sont notées<sup>131</sup>. L'ensemble de ces activités (accumulation, prolifération et agrégations) ont conduit à l'épaississement de la paroi qui par la suite sera le terrain sur lequel se développera l'athérosclérose. Il n'a pas été décrit ni des conséquences sur la morphologie de la lumière vasculaire ni d'évolution obligatoire vers l'athérosclérose (**fig 31**).

#### b. Stries lipidiques (Stades II,III)

Lésions précoces et fréquentes dont les CML et les cellules spumeuses d'origine macrophagique en sont caractéristiques .Elles apparaissent comme des surélévations linéaires, parallèles et de couleur jaune beurre qui font légèrement saillie dans la lumière artérielle .Ces stries pourraient évoluer vers la formation de la plaque fibreuse. (**fig 31**).



**A-Coussinet intimal**

**B- Stries lipidiques**

**Figure 31. Lésions prè-athérosclérotiques<sup>132</sup>**

<sup>129</sup> STARY H C., CHANDLER A B., DINSMORE RE. and al . A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis, Circulation. (1995) 92 : 1355-1374.

<sup>130</sup> THOMAS D., Cardiologie. Ellipses.Paris (1996).

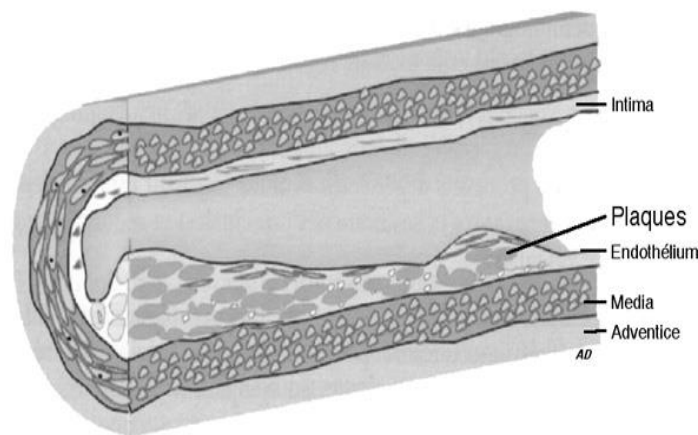
<sup>131</sup> GIRAL P. Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. Rev Prat (1998) 48 : 99-106.

<sup>132</sup> ROSSR., GLOMSETJ. A. pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med. (1976) 295 :420-425.

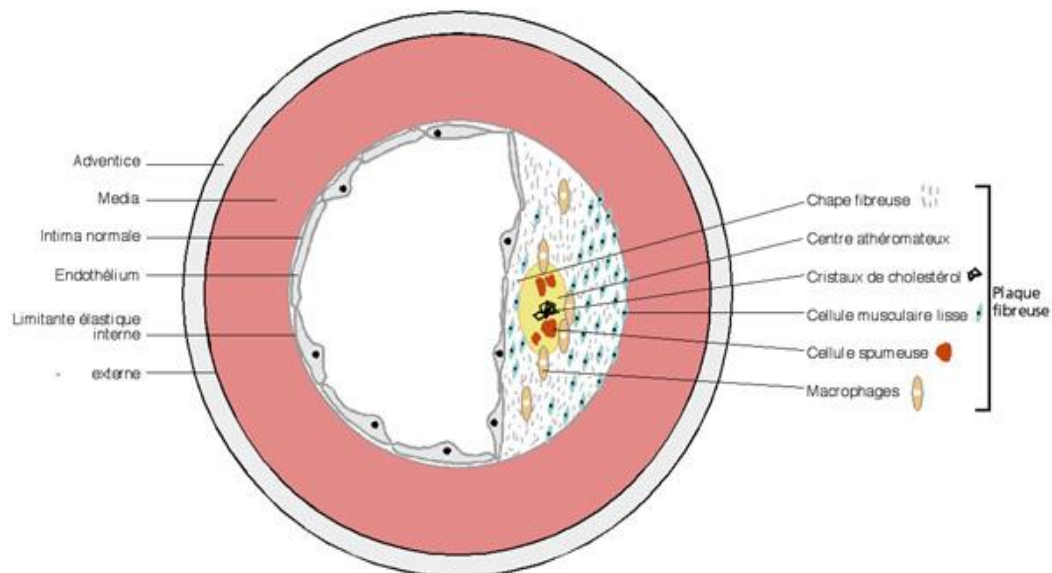
### 5-2-2 Plaque d'athérosclérose simple non compliquée (Stades IV et V)

C'est une plaque fibrolipidique mûre, simple, non compliquée. C'est un épaissement focal (qui n'occupe qu'un secteur de la circonférence) de l'intima formée :

- D'un centre graisseux (ou athérome) : constitué des esters de cholestérol (50 %), du cholestérol (25 %) et des phospholipides (25 %) <sup>133</sup>
- D'une armature fibreuse périphérique (ou sclérose) recouvrant le centre athéromateux; elle sépare le centre athéromateux de la media constituée essentiellement de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine, de fibrine et de CML qui, en l'absence de fibroblastes assurent exclusivement la formation de ce tissu fibreux <sup>137 138</sup> (fig 32,33).



**Figure 32.** Plaque d'athérosclérose non compliquée.



**Figure 33.** Coupe d'une plaque d'athérosclérose non compliquée (illustration d'après J. EMMERICH).

<sup>133</sup> LEONI J., DAUBROSSE E., Physiopathologie de l'athérosclérose : Mécanismes et prévention de l'athéromatose. Université de Franche-Comté .UFR de Pharmacie. Besançon. (2001).



### 5-2-3 La plaque d'athérosclérose compliquée (Stade VI)

Dans cette étape la formation locale de la plaque athéroscléreuse pouvant se poursuivre et s'étendre longitudinalement puis sur toute la circonférence du vaisseau de façon lente et irrégulière. Cette évolution reste longtemps asymptomatique.

#### a. La sténose

Un rétrécissement de la lumière artérielle provoqué par la saillie de la plaque. Elle peut être constituée par une plaque seule ou par une plaque à laquelle s'est ajouté un thrombus<sup>134</sup>.

#### b. L'ulcération

C'est une fracture de la plaque avec une rupture de l'endothélium de la chape fibreuse, due à la nécrose endothéliale. Elle met en contact du sang circulant, les substances pro-coagulantes contenues dans la plaque<sup>139</sup>. Les plaquettes sont mobilisées vers le sous endothélium et libèrent des substances vasoconstrictrices. L'ensemble forme un point d'appel à la thrombose.<sup>13</sup>

#### c. L'hémorragie

C'est la formation d'un hématome généralement entre la plaque et la média qui est dû : soit à la richesse vasculaire de la plaque<sup>139</sup>, soit à la pénétration de sang venant de la lumière artérielle à travers une ulcération<sup>138</sup>. Cet hématome peut distendre la plaque accentuant un effet de sténose, se propager en décollant l'intima de la média et réalisant un hématome disséquant.

#### d. La thrombose

La thrombo-résistance est compromise, lorsque l'endothélium est rompu et lésé par une simple fissuration ou une ulcération<sup>139</sup>. Le point de départ est l'adhésion plaquettaire, formation d'un thrombus blanc, édification d'un réseau de fibrine dans les mailles aboutissant à la formation d'un néo thrombus mixte ou rouge. Ce qui va obstruer brusquement la lumière résiduelle<sup>138</sup>.

#### e. Les calcifications

A tous ces processus s'ajoutent des phénomènes de calcifications<sup>138</sup> qui sont un avatar habituel de toute sclérose organique. Il s'agit simplement d'un passage obligatoire, des ions phosphocalciques fixés sur la trame collagène d'une phase liquide à une phase cristalline solide<sup>139</sup> aboutissant à la formation de plaques fibrocalcaires (stades VII et VIII).

## 6- Etiologie et facteurs de risque

Les facteurs de risque sont classés en deux groupes : **les facteurs de risque constitutionnels** dont le déterminisme est génétique et **les facteurs environnementaux**, qu'ils soient liés à des habitudes de vie (facteurs comportementaux) ou à l'environnement (climat, pollution).

### 6-1 Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables)

#### 6-1-1 Age

Les lésions d'athérosclérose apparaissent très précocement et s'aggravent avec l'âge. Ce qui reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque<sup>135</sup>, même si

<sup>134</sup> FINET G., TABIB A., L'athérosclérose. Chap 57. on line.

des cas d'athérosclérose ont été observés chez des sujets jeunes, la prévalence de cette pathologie reste fortement corrélée à l'âge.

### 6-1-2 Sexe

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme : sur 100 infarctus, 20 surviennent chez la femme. Cette protection est rattachée à l'influence bénéfique des oestrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause et explique l'âge tardif de survenue des complications de l'athérosclérose chez la femme.<sup>140</sup>

#### 6-1-2-1 Athérosclérose chez la femme ménopausée

L'œstradiol, hormone féminine de la classe des œstrogènes, exerce des effets complexes sur les vaisseaux. Cette hormone protège les femmes jeunes de l'athérosclérose, mais après la ménopause, quand elle n'est plus sécrétée par les ovaires, l'effet protecteur disparaît et le risque de maladie cardio-vasculaire chez les femmes rejoint progressivement celui observé chez les hommes.

### Les macrophages au cœur du mécanisme

Au sein du laboratoire dirigé par Francis Bayard et avec le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, le Dr Laurent Tétu a exploré les effets de l'œstradiol sur la paroi des vaisseaux sanguins et sur le développement de la plaque d'athérome incriminée dans l'obstruction des artères. La formation de cette plaque est liée à des phénomènes inflammatoires impliquant des cellules immunitaires. C'est ainsi que les macrophages, semblent au cœur des mécanismes de l'athérosclérose. En effet, des études montrent que des souris qui en sont dépourvues ont un risque d'athérosclérose diminué de plus de 90%. Ces cellules semblent donc favoriser la formation de la plaque d'athérome.

À l'inverse, Laurent Tétu a montré que d'autres cellules immunitaires, les lymphocytes, sont indispensables à l'action protectrice de l'œstradiol. *«Il semble qu'il y ait une coopération cellulaire très étroite entre macrophages et lymphocytes et qu'un dérèglement minime puisse entraîner des bouleversements importants dans la paroi vasculaire, avec constitution de plaques d'athérome»*, explique Laurent Tétu. Ainsi, l'œstradiol exercerait des effets pro ou anti inflammatoires en fonction des cellules présentes dans la paroi vasculaire.

Chez les femmes jeunes, l'œstradiol aurait des effets plutôt anti-inflammatoires, ce qui retarderait le développement de l'athérome, alors qu'au cours du vieillissement, la répartition des macrophages et des lymphocytes étant modifiée, l'œstradiol aurait alors des effets plutôt pro-inflammatoires, qui favoriseraient la plaque d'athérome.<sup>136 137</sup>

### 6-1-3 Hérité et antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire sont un facteur de risque d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille (père < 55 ans et mère < 65 ans).

<sup>135</sup> BAUTERS.C. Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique.Lille. (2000)

<sup>136</sup> Fondation pour la Recherche Médicale • numéro 94 • 2e trimestre - avril 2003 page 23.

<sup>137</sup> BE Etats-Unis S&T Presse numéro 187 du 7/12/2001 rédigé par l'Ambassade de France aux Etats-Unis.

Dans le cas de maladies cardiovasculaires, la susceptibilité génétique est multifactorielle. Elle implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène et gène- environnement.<sup>141</sup>

## 6-2 Facteurs de risque environnementaux modifiables

### 6-2-1 Tabagisme

Il s'agit d'un facteur de risque majeur quelque soit le type de tabagisme, actif ou passif. La consommation touche actuellement des populations jusque là moins exposées (femmes, sujets jeunes). Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour, à l'âge de début de consommation et à la durée de l'exposition. Le risque augmente linéairement avec l'augmentation du nombre de paquets par année<sup>138</sup>. L'oxydation des LDL première condition de l'athérosclérose, peut être provoquée chimiquement in vitro par incubation de LDL natives en présence d'extraits de fumée de cigarette<sup>139</sup>.

### 6-2-2 Régime alimentaire

L'effet athérogène du régime alimentaire repose sur la modification de plusieurs facteurs de risque tel que la glycémie, l'HTA et est très intriqué avec des facteurs de risque comme l'obésité. C'est la consommation d'acides gras saturés qui est athérogène en augmentant le LDL-cholestérol<sup>143</sup>. Le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés) est associé au risque cardiovasculaire le plus bas et à l'espérance de vie la plus longue.

### 6-2-3 Obésité

Elle est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) (poids/taille<sup>2</sup>). Les normales sont de 20 à 25 chez l'homme et de 19 à 24 chez la femme. Il y a surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25 et d'obésité au-delà de 30. L'obésité est dite morbide pour des IMC supérieur à 40. Elle est actuellement mesurée par la circonférence abdominale (< 102 cm chez l'homme et < 88 cm chez la femme.), car la masse grasse intra abdominale augmente plus le risque cardiovasculaire<sup>143</sup>.

### 6-2-4 Sédentarité

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques. L'activité physique diminue le LDL-C, augmente le HDL cholestérol et modifie certains facteurs de risque (maintien d'un poids normal, la pression artérielle)<sup>140</sup>.

### 6-2-5 Facteurs psychosociaux

L'influence des facteurs psychologiques est indéniable et difficile à quantifier. Les études épidémiologiques ont permis de montrer qu'ils sont très intriqués avec d'autres facteurs comportementaux (tabac, régime alimentaire... ..)<sup>145</sup>.

<sup>138</sup> FARMER JA, GOTTO AM JR. Dyslipidemia and other risks factors for coronary artery disease In Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia. WB Sanders Company, (1997) : 1126-60.

<sup>139</sup> LAGROST J. F., TOUSSAINT M., CHAPMAN J., and al Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes L'athérosclérose physiologie,diagnostics,thérapeutique.société Française d'Athérosclérose.Masson.Paris. (2004)

<sup>140</sup> MENU P. Physiopathologie cardiaque.Faculté de pharmacie .université paris Sud XI (2002).

### 6-2-6 Diabète

Le diabète est actuellement défini par une glycémie à jeun égale à 7 mmol/l (1,26 g/l) à 2 reprises. Les diabètes de type I et II sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire<sup>145</sup>.

Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparaît dès l'âge de 30 ans et est d'autant plus important que le contrôle glycémique est mauvais et qu'il y a une néphropathie. Le diabète de type II et l'intolérance au glucose associés à d'autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, obésité) constituent un risque cardiovasculaire majeur<sup>144</sup>

### 6-2-7 Dyslipidémies

L'élévation du LDL-C et des TG est délétère. L'élévation du HDL-C est protectrice. Il s'agit avant tout de facteurs de risque de coronaropathie.

### 6-2-8 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) a un impact cardiovasculaire essentiellement cérébral.

### 3-1 Objectifs

Les objectifs de notre travail sont :

- 1- Déterminer la prévalence de l'obésité et du surpoids chez les patients atteints d'athérosclérose à Constantine.
- 2- Identifier les facteurs associés à cet état.

### 3-2 Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive transversale qui s'est déroulée sur une période d'un mois, du 01 mars au 15 mai 2017 au niveau du service de cardiologie de Constantine.

### 3-3 Echantillonnage

Afin de regrouper les éléments de notre échantillon, nous avons effectué un stage pratique au sein du service de cardiologie (côté hommes et côté femmes) du CHU de Constantine.

#### 3-1 les critères d'inclusions

Sujets atteints d'athérosclérose.

#### 3-2 les critères d'exclusion

Sujets atteints d'autres maladies cardiovasculaires (endocardites, bloc auriculo-ventriculaire...)

### 3-4 Déroulement de l'étude

Notre population d'étude est constituée de 50 patients atteints de maladies cardiovasculaires de sexe féminin et masculin.

Les patients concernés sont tous atteints de maladies cardiovasculaires, connus, suivis et traités comme tel :

- Un interrogatoire minutieux a été réalisé au lit de malade incluant :
  1. L'âge
  2. Les complications liées à la maladie : ont été retenus uniquement les complications considérées comme facteur de risque de l'athérosclérose (diabète, HTA) que nous avons confirmées auprès de leur médecin traitant.
  3. Les habitudes toxiques (tabac, tabac à chiquer).
  4. Les excitants (café et thé).

Par ailleurs, tous les patients ont bénéficiés de mesures anthropométriques incluant le poids et la taille ainsi que le tour de taille suivie d'un calcul de leurs IMC.

### 3-5 Collecte des données

Les données ont été collectées par interview, par pesée et par mensuration de la taille. A cet effet, les instruments utilisés lors de notre prospection sont :

### 3-5-1 Matériel

- Une pèse personne.
- Une toise graduée de 0 à 200 centimètres.
- Un ruban mètre.

### 3-5-2 Méthodes

Nous avons procédé par soumettre le patient à un questionnaire complet ; au terme de celui-ci, le malade a effectué une mesure anthropométrique.

#### 3-5-2-1 Questionnaire

Le questionnaire comprend 3 parties :

- ✓ La première partie recueille l'identification : date de naissance, sexe, poids, taille....
- ✓ La deuxième partie est prévue essentiellement pour les informations en rapport avec les facteurs socioculturels, statut civil, classe professionnelle ...
- ✓ La troisième partie de cet interrogatoire est représentée par les habitudes alimentaires (le petit déjeuner, déjeuner, le dîner ....).

#### 3-5-2-2 Mesures anthropométriques

Le bilan anthropométrique est évalué par le poids, la taille, le tour de taille, et le calcul de l'IMC  $\text{Kg/m}^2$  ( $\text{poids}/\text{taille}^2$ ).

##### ✓ Poids (Kg) :

Le patient se positionne sur le pèse personne sans chaussures, portant des sous-vêtements. Les mesures ont été effectuées avec une précision de 100g.

##### ✓ Taille (m) :

Elle est mesurée à l'aide d'une toise à lecture directe et graduée. La mesure s'effectue sur le patient en étant déchaussé, talons joints et le dos bien droit.

##### ✓ Le tour de taille (Cm) :

La mesure du tour de taille s'effectue par le ruban mètre et se prend au niveau de l'ombilic, en position debout, jambes légèrement écartées et en légère expiration. Il permet d'estimer la répartition du tissu adipeux. Cette mesure clinique simple est importante car il a été montré qu'elle est bien corrélée avec la quantité de graisse intra-abdominale, elle-même associée à un risque accru de complications cardiovasculaires.

##### ✓ Le calcul de l'IMC :

L'IMC ou indice de Quételet permet d'évaluer la corpulence du patient et le degré d'obésité. la surcharge pondérale a été définie par l'indice de masse corporel (IMC) ( $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) et l'obésité définie par l'indice de masse corporel ( $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ). Les sujets sont classés par catégorie en fonction de leur indice de masse corporelle (IMC).

Après l'accomplissement du protocole, nous avons effectué une analyse statistique.

## Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon

### I. Description de la population d'étude

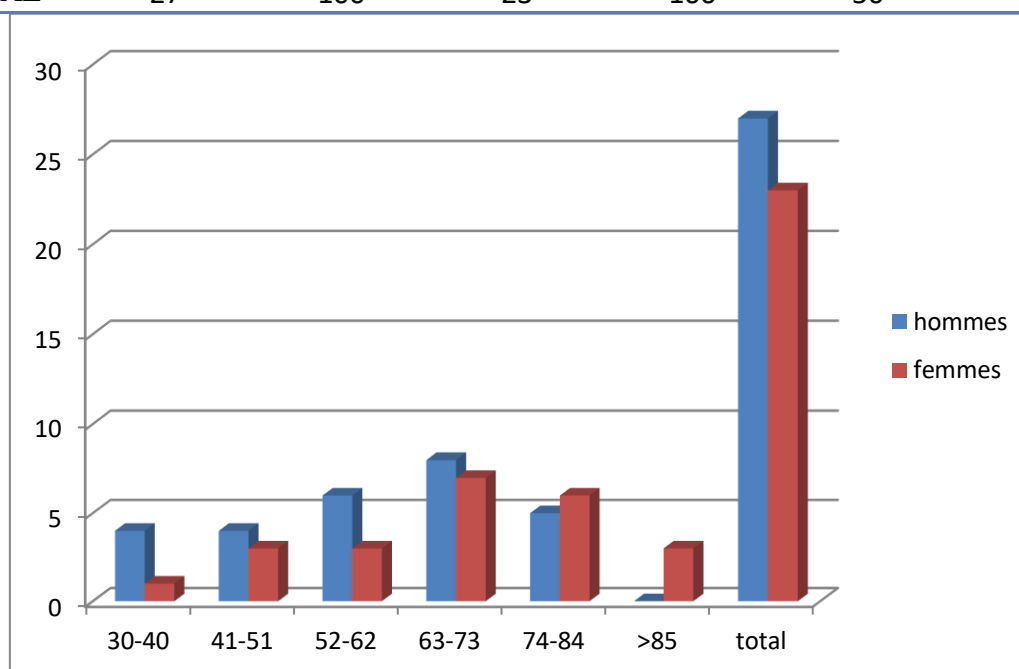
#### I.1 Répartition des sujets selon l'âge et le sexe

Les sujets malades sont au nombre de 50 répartis entre:  
 - 27 du sexe masculin soit **54%**.  
 - 23 du sexe féminin soit **46%**.

Ils sont classés en tranches d'âge de 11 ans sauf pour les plus de 85 ans qui sont classés en une seule tranche. (Tableau 7, Figure 37).

**Tableau.07** Représente la répartition des sujets selon l'âge et le sexe.

Age	Hommes		Femmes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>30-40</b>	4	14.81	1	4.35	5	10
<b>41-51</b>	4	14.81	3	13.04	7	14
<b>52-62</b>	6	22.22	3	13.04	9	18
<b>63-73</b>	8	29.63	7	30.43	15	30
<b>74-84</b>	5	18.52	6	26.09	11	22
<b>&gt;85</b>	0	0	3	13.04	3	6
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>100</b>



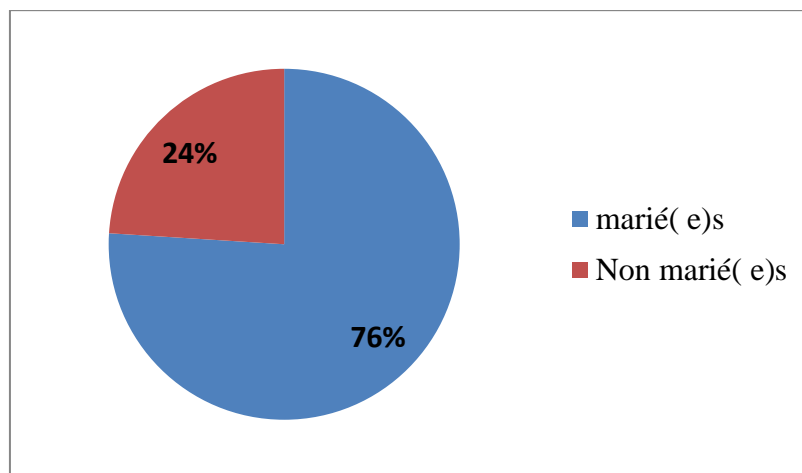
**Figure 34.** Répartition des sujets selon l'âge et le sexe.

### I.2 Répartition des individus selon le statut civil

Pour la répartition des sujets selon le statut civil est représenté dans le tableau 8 et la figure 38.

**Tableau 08. Représente la répartition des sujets selon le statut civil.**

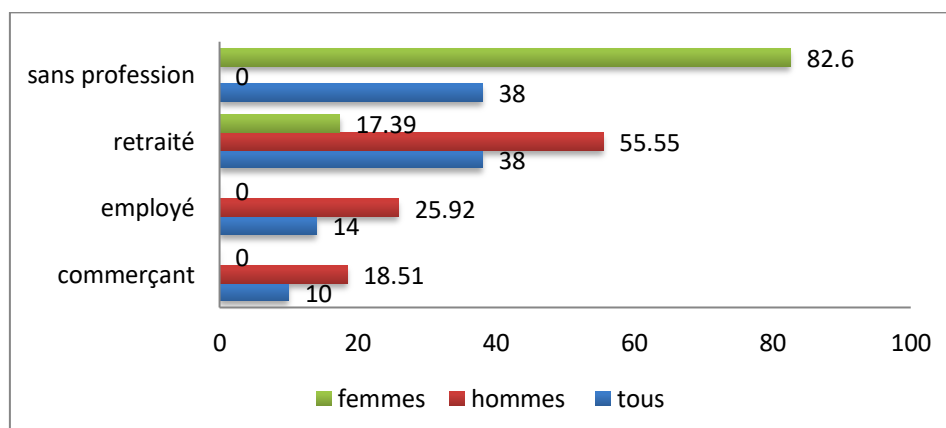
	Marié(e)s	Non marié(e)s	Total
<b>Tous</b>	<b>38</b>	<b>12</b>	<b>50</b>
<b>%</b>	<b>76%</b>	<b>24%</b>	
<b>Hommes</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>27</b>
<b>%</b>	<b>70.37%</b>	<b>29.62%</b>	
<b>Femmes</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>23</b>
<b>%</b>	<b>82.61%</b>	<b>17.39 %</b>	



**Figure 35. Répartition des sujets selon le statut civil.**

Dans notre échantillon **76%** des sujets sont mariés et **24%** ne le sont pas (célibataire, divorcés, veufs, ou séparés). Parmi les femmes enquêtées, **82.61%** sont mariées alors que chez les hommes **70.37%** le sont.

### I.3 Répartition des individus selon la classe professionnelle



**Figure 36. Répartition des sujets par catégories socioprofessionnelles.**



L'analyse de la répartition des enquêtés par catégorie socio-professionnelle montre une sur présentation des chômeurs : **82.6%** des femmes, **38%** de l'échantillon sont des retraités, **14%** des employés et **10%** des commerçant.

## II. Mesures anthropométriques

### II.1. poids moyen

Le poids moyen retrouvé dans notre échantillon est **69.56kg**, celui des hommes étant de **68.92 kg** et celui des femmes **70.30 kg**.

### II.2 Taille moyenne

La taille moyenne de l'échantillon est de **166.62cm**, (**171.03** cm chez l'homme et **161.43 cm** chez la femme).

### II.3 Tour de taille moyen

Différents seuils ont été établis pour analyser le tour de taille dont le seuil IDF pour international diabète fédération (respectivement 80cm chez la femme et 94cm chez l'homme). Un tour de taille situé au –delà de ces seuils est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire et d'insulinorésistance.

**Tableau 09. Tour de taille moyen selon le sexe.**

Variable	Sexe	Moyenne	IDF
Tour de taille	Femmes	108.52 cm	80 cm
	Hommes	101.14 cm	94 cm

Le tour de taille moyen dans notre échantillon est de **104.54 cm**, (**101.14 cm** chez les hommes et **108.52 cm** chez la femme).

### II.4 Indice de la masse corporelle moyen

**Tableau 10.représente les moyennes de l'IMC chez les sujets enquêtés.**

	Moyenne
Tous	<b>25.09</b>
Femmes	<b>26.89</b>
Hommes	<b>23.56</b>

IMC moyen est de **25.09** il est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (**26.89** vs **23.56**).

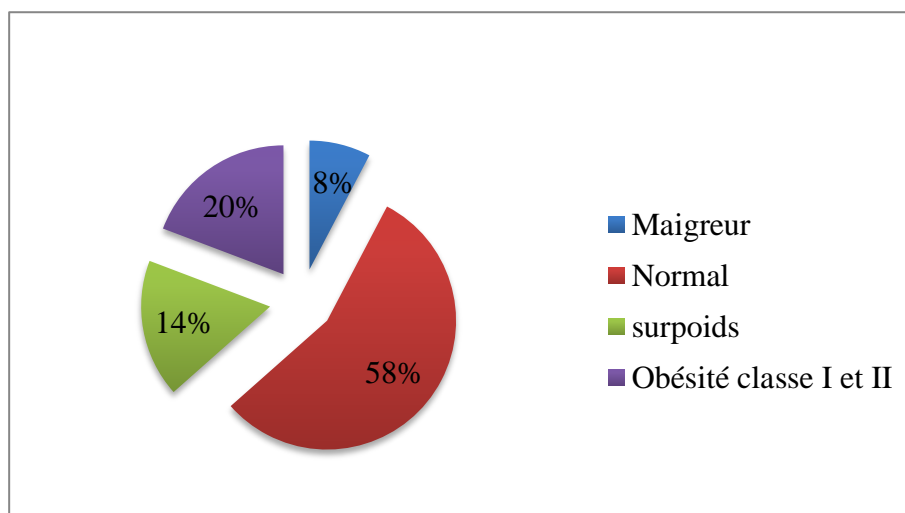
#### II.4.1 Classes d'IMC

Dans notre étude nous avons retenu quatre classes d'IMC :

- Maigreur (insuffisance pondérale) : IMC inférieur à 18.5,
- Eventail normal : IMC compris entre 18.5 et 24.9,
- Surpoids : IMC compris entre 25 et 29.9,
- Obésité (obésité classe I et II de l'OMS) : IMC compris entre 30 et 39.9.

**Tableau 11. Répartition des sujets selon les classes de l'IMC.**

Classes d'IMC		Hommes		Femmes		Tous	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>maigreur</b>	<18.5	1	3.70	3	13.04	4	8
<b>Normal</b>	18.5-24.9	21	77.77	8	34.78	29	58
<b>Surpoids</b>	25-29.9	4	14.82	3	13.04	7	14
<b>Obésité</b>	30-39.9	1	3.70	9	39.13	10	20
<b>Total</b>		27	100	23	100	50	100



**Figure 37. Secteur éclaté de fréquence des classes d'IMC chez les sujets.**

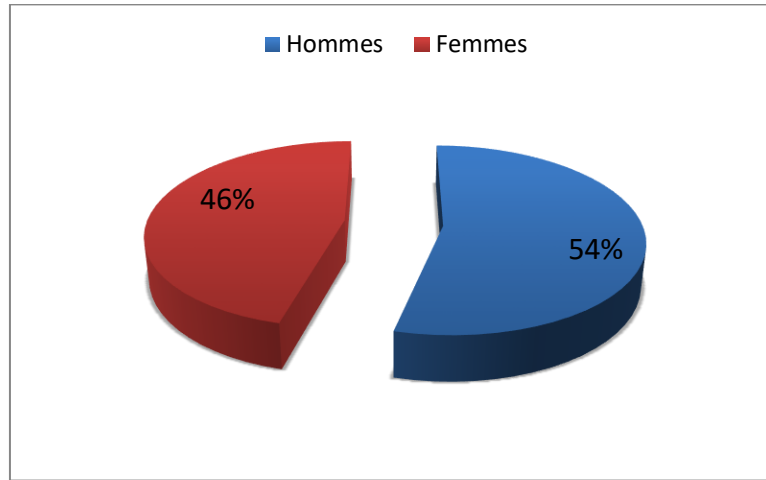
- **Poids normale**  
77.77% chez les hommes et 34.78% chez les femmes.
- **Surpoids**  
14.82% des hommes et 13.04% des femmes présentent un surpoids.
- **Obésité classe I et II**

La prévalence globale de l'obésité de l'échantillon est de 20% elle est plus élevée chez les femmes 39.13% vs 3.70 % chez les hommes).

- **La surcharge pondérale : (surpoids + l'obésité)**

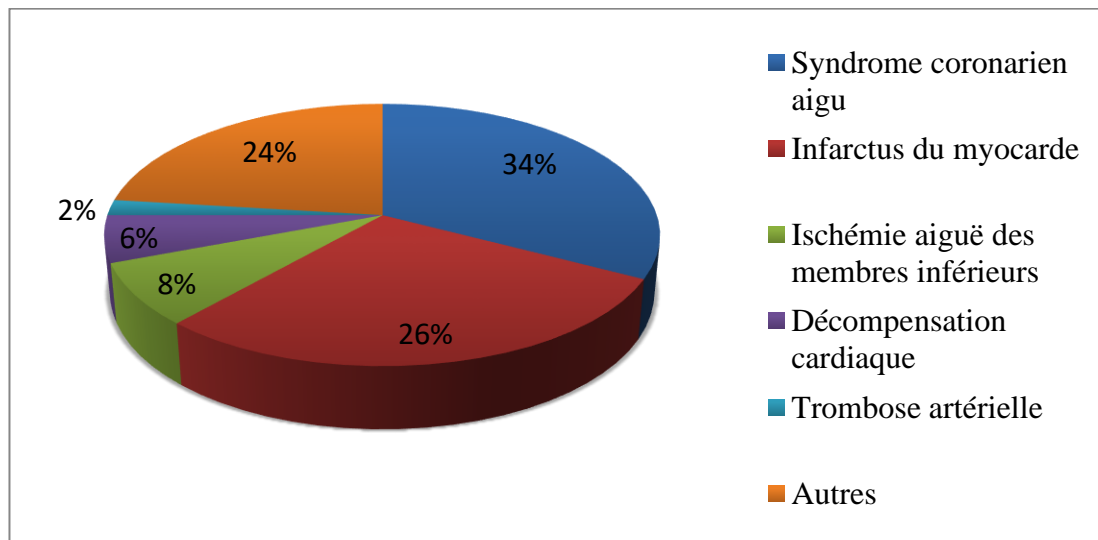
La prévalence globale de la surcharge pondérale de l'échantillon est de 37% ; elle est plus élevés chez les femmes que les hommes (52.17% vs 18.51%).

### III. Obésité et maladies cardiovasculaire



**Figure 38. Répartition des maladies cardiovasculaires chez les sujets selon le sexe.**

Dans notre étude les hommes représentent **44%** des sujets atteints des maladies cardiovasculaire vs **38%** de femmes.

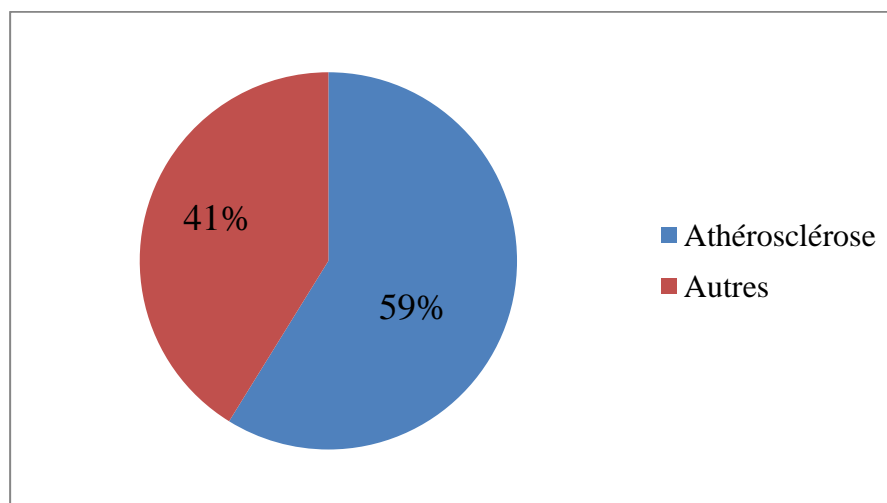


**Figure 39. Répartition des sujets selon les maladies cardiovasculaires causées par l'athérosclérose.**

La figure ci-dessus représente l'ensemble des maladies causées par l'athérosclérose, réparties selon la dominance. Dans notre échantillon nous avons trouvé que les principales atteintes sont : le SCA et l'IDM, qui représentent la majorité dont **34%** et **26%** respectivement, ainsi que les ischémies aigüe des membres inférieurs avec un pourcentage de **8%**, et une faible dominance pour la décompensation cardiaque et la thrombose artérielle. Par contre nous avons trouvé **24%** des autres atteintes dont l'étiologie n'est pas liée à la présence d'une athérosclérose ou de ses complications tel les blocs auriculo-ventriculaire, les endocardites infectieuses ...etc.

**Tableau 12. Prévalence de l'obésité et du surpoids dans l'athérosclérose.**

	Athérosclérose				Autres			
	surpoids		obésité		surpoids		obésité	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>HOMMES</b>	3	11.11	1	3.70	1	3.70	0	0
<b>FEMMES</b>	1	4.34	5	21.73	2	8.69	4	13.04
<b>TOTAL</b>	4	<b>8</b>	6	<b>12</b>	3	<b>6</b>	4	<b>8</b>

**Figure 40. Prévalence de l'obésité dans l'athérosclérose.**

Dans notre étude on a pris les sujets présentant un surpoids et une obésité, qui représente un pourcentage de **34%** de l'ensemble de la population afin de déterminer la prévalence de l'obésité dans l'athérosclérose qui est de **20 %** elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes **21.73 %** pour la femme contre **3.70 %** pour l'homme. La prévalence du surpoids représente **8 %** pour l'ensemble des deux sexes. Elle est légèrement plus élevée chez les hommes **11.11%** que chez les femmes **4.34 %**. (**Tab.12**).

L'accumulation du tissu adipeux au niveau viscéral semble jouer un rôle important dans le développement des complications cardiométaboliques liées à l'obésité. La présence d'un état inflammatoire et d'un stress oxydatif élevé seraient des éléments clés dans la cascade d'événements menant au développement de l'athérosclérose dans l'obésité. Ainsi, le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral et un infarctus de myocarde augmentent avec le degré de l'obésité. Par exemple, l'étude Framingham, qui a suivi des hommes et des femmes pendant 44 ans, a montré que chaque augmentation de l'IMC d'un point augmente le risque de développer un accident ischémique cérébral de 4% et hémorragique de 6%<sup>141</sup>. D'autre part, l'augmentation rapide de l'obésité dans notre société actuelle semble être influencée en grande partie par un mode de vie de plus en plus sédentaire et une alimentation malsaine.

<sup>141</sup> Wilson, P.W.F., D'Agostino, R.B., Sullivan, L., Parise, H. & Kannel, W.B. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch. Intern. Med* **162**, 1867-1872 (2002).

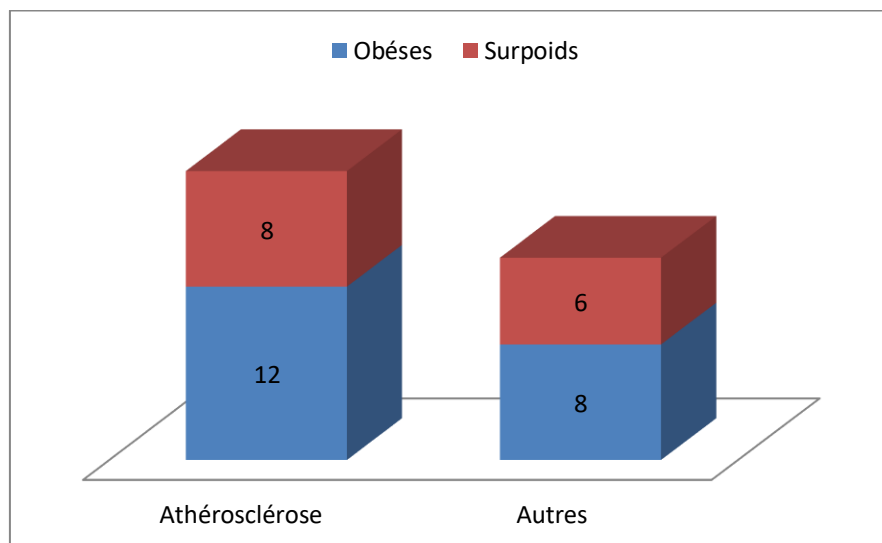


Figure.41 Répartition de l'obésité et de surpoids dans l'athérosclérose.

#### IV. Les facteurs de risque cardiovasculaire

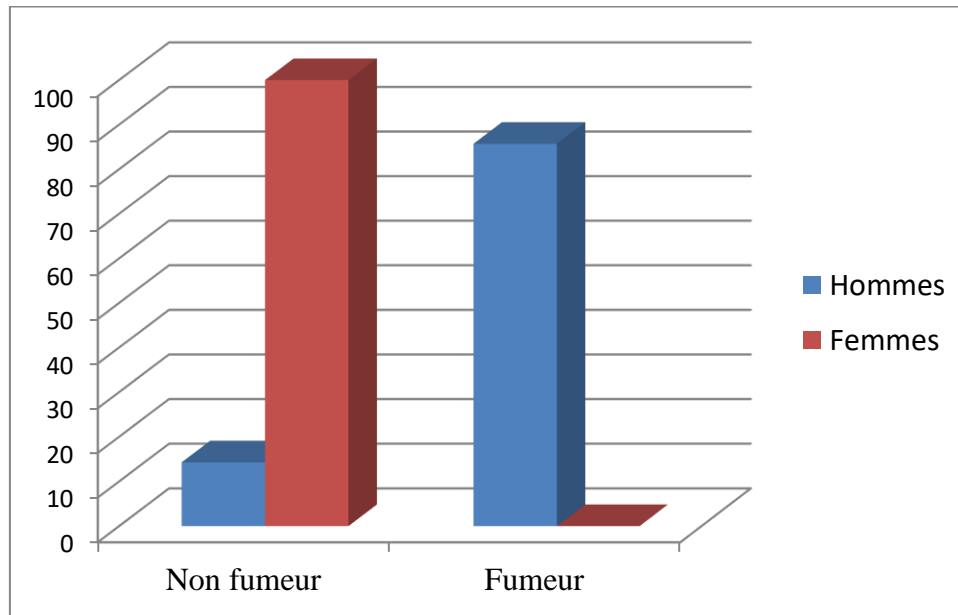
Parmi les autres facteurs de risque nous avons pris en considération les plus connus et les plus quantifiables à savoir: le tabagisme (la prise de cigarette), le régime alimentaire, l'HTA, le diabète.

##### IV.1 Le tabagisme

Les malades fumants sont au nombre de 18 soit 85.71% dans les hommes seulement. (Tab.13, Fig.44).

Tableau 13. Répartition des fumeurs et non fumeurs dans l'athérosclérose selon le sexe.

	Non fumeur		Fumeur	
	N	(%)	N	(%)
hommes	3	14.28	18	85.71
Femmes	17	100	0	0

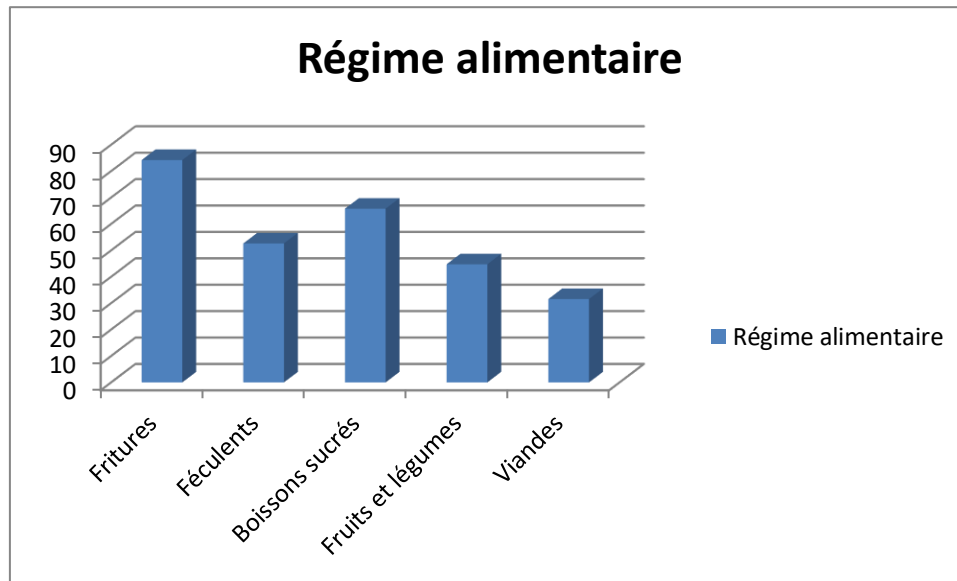


**Figure 42. Répartition des fumeurs et non fumeurs dans l'athérosclérose selon le sexe.**

Chez les fumeurs, l'apparition et la progression de l'athérosclérose sont liées à une modification de l'expression de certains gènes. Certaines études ont montré que l'expression d'un grand nombre de gènes exprimés dans les cellules sanguines est modifiée chez les fumeurs. En analysant les profils d'expression des gènes chez plus de 1000 personnes (dont une moitié de fumeurs), les chercheurs ont répertorié les sujets qui présentaient des plaques d'athérome au niveau de la carotide. Ils ont ensuite, à l'aide de modélisations statistiques, pu identifier les groupes de gènes dont l'expression était modifiée chez les fumeurs et chez les porteurs de plaques d'athérome. L'étude précise que "Aucun gène ne peut expliquer à lui seul la relation de causalité entre le tabac et l'athérosclérose mais ces travaux ont permis d'identifier quatre réseaux composés de gènes co-régulés dans les cellules sanguines, qui semblent jouer un rôle dans cette association et nous savons à présent que la modification de l'expression de ces gènes chez les fumeurs joue un rôle important dans la formation des plaques d'athérome.<sup>142</sup>

<sup>142</sup> Georges Simmonds pour RT Flash, « Du tabac à l'athérosclérose : un lien génétique qui se dévoile » publié en février 2013, consulté : juin 2013 <http://www.rtf.fr/tabac-l-atherosclerose-lien-genetique-qui-se-devoile/article>

## IV.2 Régime alimentaire



**Figure 43. Consommation alimentaire hebdomadaire**

L'alimentation hypercalorique est l'une des premières hypothèses qui a été avancée pour expliquer l'émergence de l'obésité. Ces dernières années, un intérêt particulier a été porté au rôle du contenu des lipides et des sucres raffinés en quantité élevée dans l'alimentation occidentale, comme étant un facteur clé de la prise de poids et du développement de l'obésité. Par exemple, il existe une relation étroite entre l'obésité et la consommation excessive d'aliments de type « *fast food* », d'aliments sucrés et de boissons gazeuses <sup>143</sup>.

Dans la présente étude nous nous sommes intéressés principalement aux matières grasses, et particulièrement à l'apport en matières grasses totales et saturées, car ces dernières jouent un rôle important dans le développement de l'obésité et l'apparition des facteurs de risque cardiovasculaire. Nous avons trouvé que les fritures et les boissons sucrées sont les plus consommées dans notre population.

D'une façon générale, la quantité de lipides dans le régime alimentaire est associée à la prévalence de l'obésité. Dans ce contexte, Bray et Popkin, (1998) ont trouvé une relation positive entre le pourcentage de lipides dans l'alimentation, et le pourcentage d'individus en surpoids dans des populations de 20 pays différents.

## IV.3 L'hypertension artérielle

L'HTA est un facteur de risque coronarien indiscutable. Nous la retrouvons comme un facteur de risque dans notre étude, Parmi les **38** malades atteints d'athérosclérose, on a trouvé **26** sujets hypertendus soit **68.42%**(Fig.44) répartis entre **15** femmes représentant **57.61%** de la population féminine malade et **11** hommes soit **42.29%** de l'ensemble des sujets hypertendus de sexe masculin. On remarque que les femmes ont un pourcentage d'HTA plus élevé que les hommes, avant 18 ans on observait le même résultat dans l'étude de Constantine (24) (Fig. 45).

<sup>143</sup> Ludwig, D.S., Peterson, K.E. & Gortmaker, S.L. Relation between consumption of sugarsweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* **357**, 505-508 (2001).

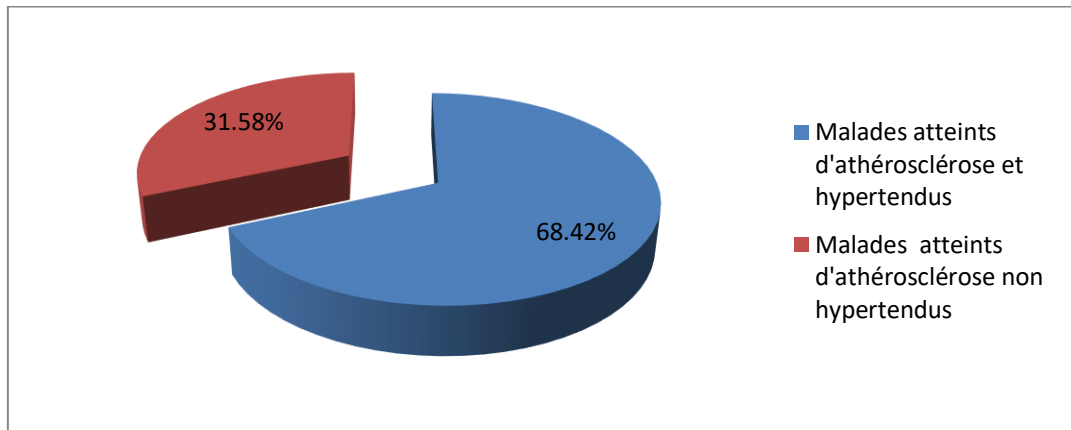


Figure 44. Répartition des malades hypertendus dans l'athérosclérose.

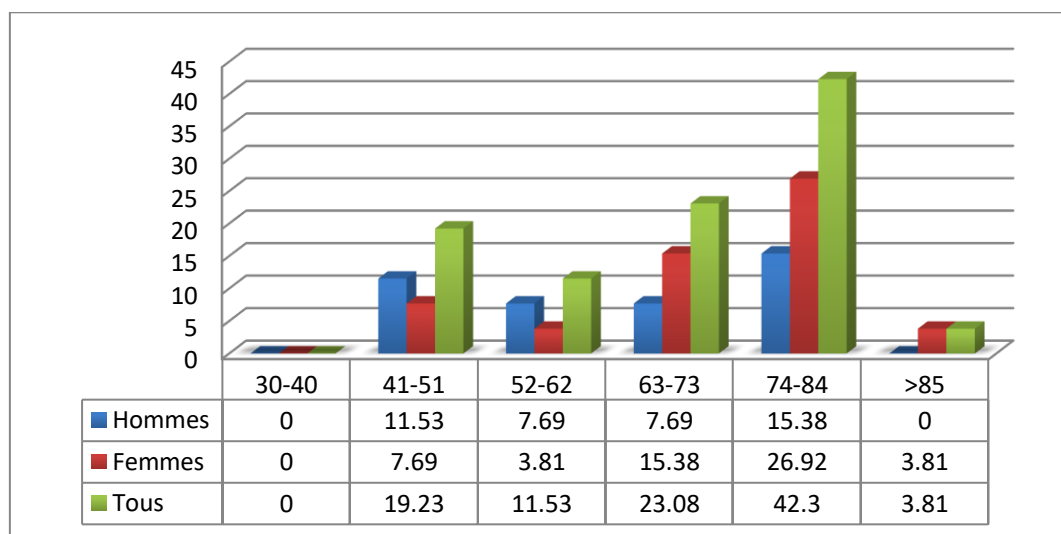


Figure 45. Répartition des malades hypertendus atteints l'athérosclérose selon le sexe et l'âge.

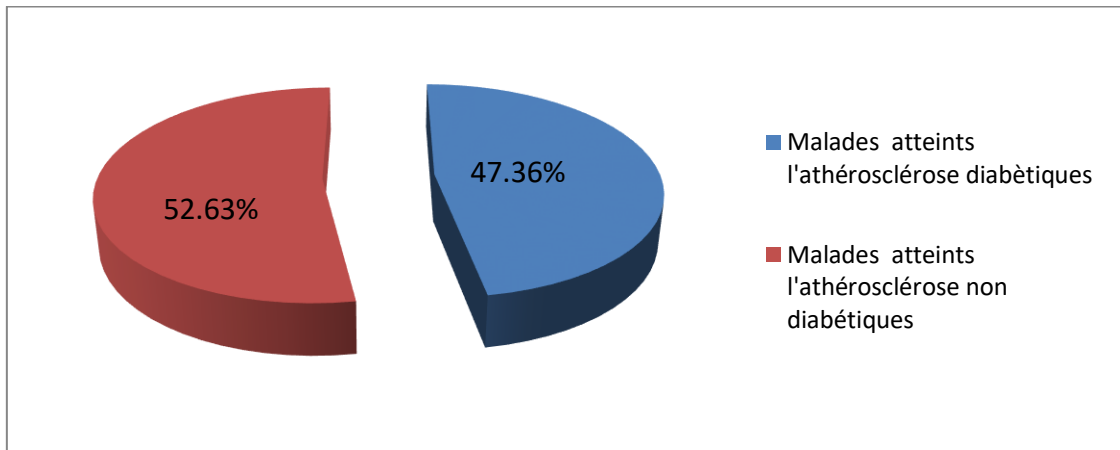
L'hypertension est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaire en particulier l'athérosclérose, elle a un effet direct sur la paroi artérielle : elle provoque des lésions au niveau de l'intima et accroît ainsi l'athérosclérose, elle induit un durcissement des artères qui en lui-même contribue à entretenir l'hypertension, Il existe un véritable cercle vicieux entre HTA et athérosclérose. des progrès importants ont été accomplis dans le traitement de l'hypertension ainsi que de nombreux essais sur des grandes populations ont montré l'efficacité du traitement dans la prévention du risque vasculaire.<sup>144</sup>

#### IV.4 Le diabète

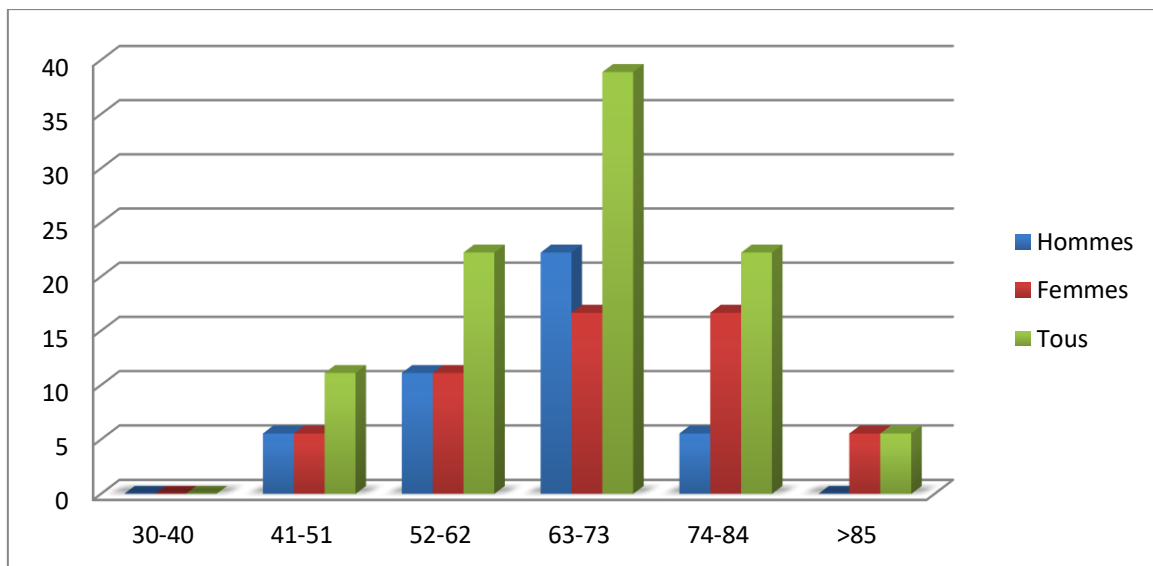
Parmi les 38 malades, on a noté 18 sujets diabétiques soit 47.36% (Fig.46) répartis entre 10 femmes représentant 55.33 % de la population féminine malade et 8 hommes soit 44.43% de l'ensemble des athéroscléroses diabétiques du sexe masculin (Fig.47).

<sup>144</sup> Fondation pour la recherche médicale dossiers, maladie cardiovasculaire, consulté en juin 2013 <http://www.frm.org/dossiers-93.html>





**Figure 46. Prévalence des diabétiques dans l'athérosclérose.**



**Figure 47. Répartition des diabétiques selon l'âge et le sexe.**

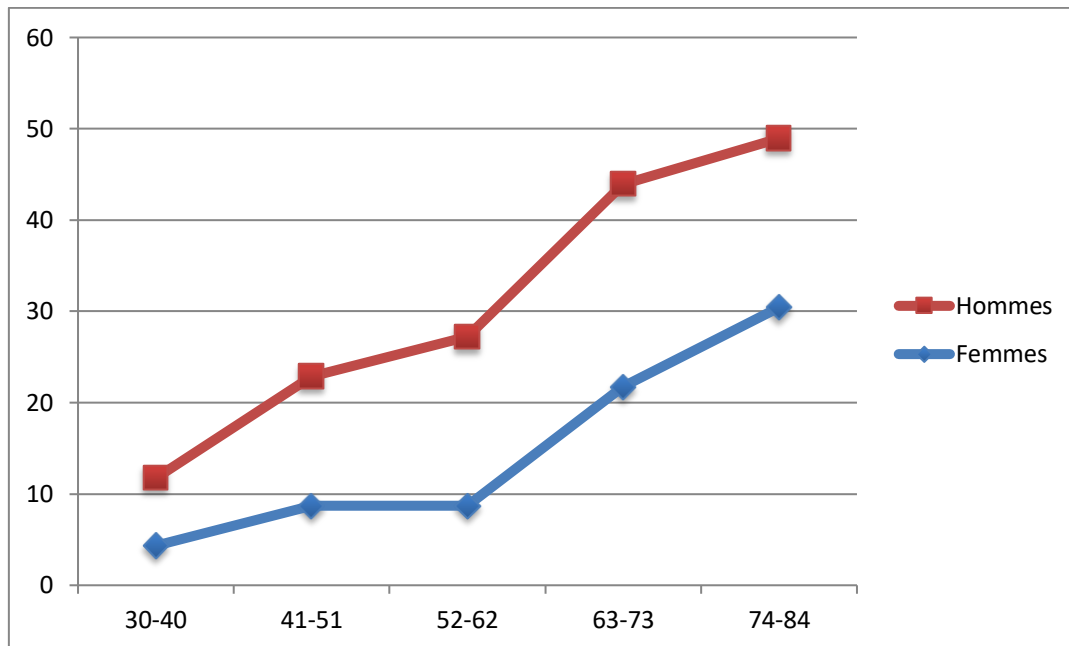
Les patients diabétiques sont caractérisés par un état pro-athérosclérotique et prothrombotique, avec un risque accru de rupture de plaque lié à l'inflammation, une dysfonction endothéliale, une activation des plaquettes, des perturbations de la cascade de coagulation, ainsi qu'une inhibition du système endogène thrombolytique.

Le diabète altère de multiples voies métaboliques engendrant l'augmentation de l'expression de gènes qui codent pour des médiateurs pro-inflammatoires de l'athérogénèse. L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline contribuent à la diminution de production et biodisponibilité de l'oxyde d'azote dérivé de l'endothélium, ainsi qu'à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui induit une vasoconstriction, une rétention hydrosaline et une hypertrophie du muscle lisse vasculaire.<sup>145</sup>

<sup>145</sup> Sebastian Carballo et al, « Spécificités du diabète dans le syndrome coronarien aigu », *Rev Med Suisse* 2011;7:1200-1206

#### IV.5 L'âge et sexe

Dans notre étude on a trouvé que les atteintes d'athérosclérose surviennent chez les hommes ainsi que chez les femmes de façon progressive à partir de 30 ans, cependant on a constaté que les hommes sont plus touchés dès le jeune âge, par contre le risque de survenue est relativement tardif chez les femmes, l'athérosclérose survient qu'après la ménopause (52-62 ans). (Fig. 48).



**Figure 48. Répartition des malades atteints d'athérosclérose selon l'âge et le sexe.**

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme : sur 100 infarctus, 20 surviennent chez la femme. Cette protection est rattachée à l'influence bénéfique des oestrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause et explique l'âge tardif de survenue des complications de l'athérosclérose chez la femme.<sup>140</sup>

L'obésité constitue un désordre métabolique chronique associé aux MCV conduisant à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est clair qu'à mesure que s'accumule l'excès d'énergie dans le tissu adipeux, il existe une variété d'adaptations/altérations des structures et des fonctions cardiaques et ce même en l'absence de co-morbidités. Une tendance très nette vers des habitudes de vie incorporant moins d'activités physiques singularise de nombreuses populations.

Cette «épidémie» d'obésité, représente un défi majeur pour notre système de soins dans lequel les médecins sont beaucoup mieux entraînés à traiter qu'à prévenir les maladies cardiovasculaires en modifiant les habitudes de vie.

Depuis les premières définitions évoquée de la plaque d'athérome, de nombreuses éléments sont venus s'ajouter à l'immense puzzle que constituent les mécanismes de sa formation et dont nous avons assemblées les grandes étapes associés avec les facteurs de risque les plus connus qui, parmi lesquelles ont trouve le surpoids et l'obésité.

Finalement, il importe de souligner que l'obésité peut affecter le développement de l'athérosclérose par l'intermédiaire d'altérations métaboliques encore insoupçonnées ou *via* certains facteurs de risque connus comme la dyslipidémie, l'HTA, l'intolérance au glucose, un profil inflammatoire ou un état pro-thrombotique. Cependant, elle ne prouve en aucun cas être assimilée directement à des causes de la maladie. Une relation de cause à effet ne peut pas être déduite seulement de cette association épidémiologique vu que certains patients ayant la maladie ne présentent aucune surcharge pondérale. Mais cette association établit quand même un certain lien de causalité. Ainsi il est établi qu'en termes de probabilité la survenue d'une athérosclérose est fortement influencée par la présence de ces facteurs de risque.

En résumé, la présence d'un facteur de risque isolé ou plusieurs facteurs permet de prédire la survenue d'une athérosclérose mais l'absence de l'obésité ne signifie pas qu'il n'y aura pas de maladies.

En modifiant favorablement le profil lipidique, en abaissant la pression artérielle, la glycémie, les concentrations des cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6), des marqueurs inflammatoires et des molécules d'adhérence comme la P-sélectine, la molécule-1 d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et la molécule-1 d'adhésion vasculaire (VCAM-1), une perte de poids pourrait prévenir la progression de l'athérosclérose et stabiliser la plaque athéromateuse, réduisant ainsi le risque de syndrome coronarien aigu. Cette hypothèse demeure toujours à valider par un essai clinique randomisé qui pourrait confirmer les effets bénéfiques d'une perte de poids maintenue pendant des années, sous la forme d'une diminution de la morbidité et de la mortalité associée par maladies cardiovasculaires.

Quant aux traitements préventifs, même si certaines molécules récentes en ont augmenté l'efficacité. Malgré tout, l'efficacité de ces molécules reste mesurée ; elles ne se substitueront pas totalement à un régime alimentaire adapté. Les progrès thérapeutiques, tant en matière de prévention que de traitement, ne pourront pas à eux seuls, enrayer la maladie. N'oublions pas que la meilleure des préventions passera par l'alimentation, et donc par la coopération active du malade. Celui-ci doit toujours garder en mémoire, les risques encourus en cas de non respect de l'ensemble des traitements : préventifs et curatifs.

## السمنة و تصلب الشرايين

### ملخص

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار السمنة في تصلب الشرايين لدى مرضى قسطنطينة وأثره على تطور تصلب الشرايين وعوامل الخطر القلبية الوعائية.

نتائج دراستنا تظهر أن توزيع الأمراض القلبية الوعائية مختلف بشكل ملحوظ في توزيع العينة لدينا. متلازمة الشريان التاجي هو الأكثر شيوعاً، 34% من العينة يعانون من زيادة الوزن حيث 20% منهم مصابون بتصلب الشرايين، و الذي يمثل 59% من مجموع الأمراض.

هذه النتائج تسلط الضوء على تأثير السمنة على تطور تصلب الشرايين عن طريق عوامل خطر معينة، بما في ذلك المعروفة منها أخذنا بعين الاعتبار أشهرها وأكثرها قابلية للقياس الكمي: التدخين، والنظام الغذائي، ارتفاع ضغط الدم، ومرض السكري.

لا يمكن استنتاج وجود صلة سببية فقط من هذه العلاقة الوبائية لأن بعض المرضى الذين يعانون من هذا المرض ليس لديهم وزن زائد. ولكن هذا الارتباط لا يزال يوفر وجود صلة سببية. وهكذا ثبت من حيث احتمال حدوث تصلب الشرايين ويتأثر بشدة بوجود عوامل الخطر هذه.

**الكلمات الدالة:** السمنة، تصلب الشرايين، متلازمة الشريان التاجي، عوامل الخطر القلبية الوعائية.

## **Obesity and atherosclerosis**

### **ABSTRACT**

The objective of this study was to determine the prevalence of obesity in atherosclerosis in patients Constantine and its impact on the development of atherosclerosis and cardiovascular risk factors.

The results of our study show that the distribution of cardiovascular diseases is significantly different in our population distribution. Coronary syndrome is the most common, 34% of the population who are overweight whose 20% is affected by atherosclerosis, which represent 59% of total diseases.

These results highlight the influence of obesity on the development of atherosclerosis via certain risk factors, including known, we took into consideration the best known and most quantifiable ie: smoking, diet, hypertension, the diabetes.

A causal relationship cannot be inferred only from this epidemiological association because some patients with the disease have no overweight. But this association still provides a causal link. Thus it is established in terms of probability that the occurrence of atherosclerosis is strongly influenced by the presence of these risk factors.

**Key words:** obesity, atherosclerosis, Coronary syndrome, cardiovascular risk factors.

## Références bibliographiques

- 1-Abadi N.** *Contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et les maladies cardio-vasculaires.* Thèse (1998).
- 2-Atamer, A.** et al. The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J. Int. Med. Res* 36, 771-776 (2008).
- 3-Balkau, B.,** et al., *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries.* *Circulation*, 2007. **116**(17): p. 1942-51.
- 4-BAUTERS.C.** Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique.Lille. (2000)
- 5-Basdevant A** (2002). Rôle délétère du tissu adipeux sur les maladies cardiovasculaires. Deleterious role of adipose tissue on cardiovascular disease. *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 51: 346-350..
- 7-Beaudeau; J.** et al. Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Elsevier SAS*, volume 21 ,2006-06.
- 8-BEAUDEUX J.L., DELATTRE J., PEYNET J.** Lipoprotéines et athérosclérose : mécanismes moléculaires BE Etats-Unis S&T Presse numéro 187 du 7/12/2001 rédigé par l'Ambassade de France aux Etats-Unis et cellulaires. *In : Biochimie Pathologique : Aspects cellulaires.*
- 9-BE Etats-Unis S&T Presse numéro 187 du 7/12/2001** rédigé par l'Ambassade de France aux Etats-Unis
- 10-Beisiegel U.** 1998 « *Lipoprotein metabolism* » *Eur Heart J.* 19 Suppl A:A20-3.
- 11- BERLINER JA ET AL.** Atheroclerosis : Basic Mechanism. Oxydation, Inflammation, and Genetics. *Circulation* 1995 ; 91 : 2488-96.
- 12-Berrington de Gonzalez, A.,** et al., *Body-mass index and mortality among 1.46million white adults.* *N Engl J Med*, 2010. **363**(23): p. 2211-9.
- 13-Binnert C, Tappy L** (2001). Physiopathologie de l'obésité. *Nutr Clin Métabol.* 15: 194-197.
- 14-Bouchard, C.,** *The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario.* *Int J Obes (Lond)*, 2007. **31**(9): p. 1337-9.
- 15-BOUVENOT ET AL.** *Pathologie médicale : cardiologie, angiologie.* Paris : Masson, 1995.
- 16-Braunwald., Fauci., Kasper., Hauser et al. HARISSON.** *Principes de Médecine interne.* Médecine-sciences. Flammarion. Paris 2002.

- 17- Calle, E.E.** and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms.* Nat Rev Cancer, 2004. **4**(8): p. 579-91.
- 18-CAPRON L**,*Évolution des théories sur l'athérosclérose.* Rev Prat 1996 ; 46 : 533-7.
- 19-CAPRON L**,*Évolution des théories sur l'athérosclérose.* Rev Prat 1996 ; 46 : 533-7.
- 20-Carleton RA**, Dwyer J, Finberg L , et al. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. A statement from the National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Circulation 1991;83:2154-232
- 21-Charles, M.A.**, E. Eschwege, and A. Basdevant, *Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006.* Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(9): p. 2182-6.
- 22-Charles Susanne**, Esther Rebato, A. B. Chiarelli, Anthropologie biologique: évolution et biologie humaine, 1ère édition , éditions de Boeck université ,Brucelles ,592.
- 23-Chanu B.** *Hypertriglycéridémies : un danger pour les artères.* Presse Med., 1999; 28 : 2011-17.
- 24-CHASSIGNOLE JF**,*En finir avec l'infarctus.* Paris : Ed. Stock, 1999
- 25-Chua, S.C., Jr.**, et al., *Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor.* Science, 1996. **271**(5251): p. 994-6.
- 26-COHEN A.** Cardiologie et pathologie vasculaire. ESTEM. Paris.(1997) in LIONI J(2001). Physiopathologie de l'athérosclérose, mécanismes et prévention de l'athérotrombose. Thèse DED en pharmacie. Université de Franche-comte. N°25 01
- 27-COHEN A**, Cardiologie et pathologie vasculaire. Paris : ESTEM, 1997.
- 28-CRASSARD I**, BOUSSER MG, *Les antiplaquettaires dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux.* Rev Neurol (Paris) 1999 ; 155(8) : 531-41.
- 29-Corvilian B.** 1997 « *Lipoprotein metabolism* » Rev Med Brux. 18(1) :3-9
- 30-Cowdry EV**, Blumenthal HT. *Cowdry's Arteriosclerosis: A Survey of the problem.* 2<sup>nd</sup> ed. Springfield, IL: Thomas; 1967.
- 31- De Ferranti S**, Mozaffarian D (2008). The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. Clinical Chemistry. 54: 945-955.
- 32-DEJAGER S**, TURPIN G Hétérogénéité des LDL et potentiel athérogène. Sang Thrombose Vaisseaux 1998 ; 10 : 5-14.
- 33-Diaz MN**, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337:408-16.
- 34-Donald Voet**, Judith G. Voet ,*Biochimie* , 3ème édition ,De Boeck, Paris (2005),page 440 ;942.

- 35-FARMER JA, GOTTO AM JR.** Dyslipidemia and other risks factors for coronary artery disease In Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia. WB Sanders Company, (1997) : 1126-60.
- 36-Favier, F., et al.,** *Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study.* Diabetes Res Clin Pract, 2005. **67**(3): p. 234-42.
- 37-Flegal, K.M., et al.,** *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008.* JAMA. **303**(3): p. 235-41.
- 38-Fondation pour la Recherche Médicale** • numéro 94 • 2e trimestre - avril 2003 page 23.
- 39-Frayling, T.M., et al.,** *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity.* Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.
- 40- Georges Hennen,***Endocrinologie* ,1 ère edition, de Boeck universitè , Bruxelles (2001),page 76,77.
- 41-Georges Hennen,** *Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne,* de Boeck (1996 paris), page 379.
- 42-GIRAL P.** Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. Rev Prat (1998) 48 : 99-106.
- 43-GIRAL P,** *Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.* Rev Prat 1998; 48 : 99-106.
- 44-HEINECKE J.W.** Mechanism of oxidative damage of low-density lipoprotein in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1997 ; 8: 268-74
- 45-Henri Dupin,** Jean-louis Cuq, *Alimentation et nutrition humaine*,ESF editeurs,1992,p 644.
- 46-Hubert HB,** Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- 47-HWANG SJetal.** Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997 ; 96(12) : 4219-25.
- 48-International Atherosclerosis Society.** Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Full report. [www.athero.org](http://www.athero.org), April 30, 2003.
- 49-JAMES RW** L'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). *Med Hyg* 1993 ; 51 : 2894-6.
- 50-Joseph Emmerich,**Patrick Bruneval, *L'athérosclérose*,John Libbery Eurotext, Paris,2000,page 01.
- 51-KAHLE W, LEONHARDT H, PLATZER W,***Anatomie. Tome 2, viscères.* 2 éd.Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1990.



- 52-Krempf M.**, Chétiveau M., et Masson M. *Métabolisme des lipoprotéines*. FRISON ROCHE.1999 ; 2876713160.
- 53-LAGROST J. F.**, TOUSSAINT M., CHAPMAN J., and al Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes L'athérosclérose physiologie,dignostics,thérapeutique.société Française d'Athérosclérose.Masson.Paris. (2004)
- 54-Lauralee Sherwood**, Physiologie humaine: A Human Perspective,2ème edition, editions de Boeck université,Bruxelles,page 266.
- 55-L'encyclopédie Familiale de la Santé:** Comprendre, Prévenir, Soigner, Québec Amérique ,20-21.
- 56-LEONI J.**, DAUBROSSE E., Physiopathologie de l'athérosclérose : Mécanismes et prévention de l'athérombose.Université de Franche-Comté .UFR de Pharmacie. Besançon. (2001).
- 57-Ley, R.E.**, *Obesity and the human microbiome*. Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(1):p. 5-11.
- 58- liberté Algérie** « L'obésité gagne du terrain en Algérie » (2007), consulté :Mars 2013
- 59-Lobstein JGCFM. 1833** “ *Traites d'Anatomie Pathologique*” Paris France ; Chez F. G. Levrault 533-534.
- 60-Lopez AD**, Murray CJ. The global burden of disease, 1990–2020. Nat Med 1998;4:1241-3.
- 61- LUC G**, LECERF JM, BARD JM ET AL.*Cholestérol et athérosclérose*.Paris : Masson, 1991.
- 62-Marchand F. 1904** “Über arteriosklerose. Verhandlung des Congresses Fur innere Medizin “21:23-59 .
- 63-Marlène Frénot**,Élisabeth Vierling, *Biochimie des aliments: diététique du sujet bien portant* ,2° edition , doin editeurs , (Aquitaine 2001) , page 100.
- 64-MAZAKAZU K. ET AL.** Induction by Lysophosphatidylcholine, a Major Phospholipid Component of Atherogenic Lipoproteins, of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Migration. Circulation 1998 ; 98 : 353-9.
- 65-MCCAFFREY TA**, NICHOLSON AC, SZABO PE, WEKSLER ME, WEKSLER BB Aging and arteriosclerosis. The increased proliferation of arterial smooth muscle cells isolated from old rats is associated with increased platelet-derived growth factor-like activity. J Exp Med 1988 ; 167(1) : 163-74.
- 66-McGill HC Jr**, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72: 1307S-15S.
- 67-McGill HC**, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological determinants of

atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15: 431-40.

**68-MENU P.** Physiopathologie cardiaque. Faculté de pharmacie .université paris Sud XI (2002).

**69-Møller, P., Wallin, H. & Knudsen, L.E.** Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem. Biol. Interact* 102, 17-36 (1996).

**70-Moussard C.** *Biochimie structurale et métabolique*. 2<sup>e</sup> édition. De Boeck. (2004).

**71-Moussard C.** *Biochimie structurale et métabolique*. 3<sup>e</sup> édition. De Boeck. (2006).

**72-MUNSCH B, LIZARD G, GUELDRY S, GAMBERT P,** *Les inducteurs de mort des cellules de la paroi vasculaire*. *Ann Biol Clin* 1995 ; 53 : 473-80.

**73-Murray CJ, Lopez AD.** Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.

**74-MURRAY JL, LOPEZ AD,** *Mortality by cause for eight regions of the world : global burden of disease study*. *Lancet* 1997 ; 349 : 1269-76.

**75-Murray R, Granner D., Mayes P , Rodwell V., et al. 2003** “ *Harper’s illustrated Biochemistry*” Twenty-Sixth Edition by The McGraw-Hill Companies (25) 205-217.

**76-Organisations mondiales de la santé .**obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale, rapport d'une consultation de l'OMS, GENEVE (2003), 7.

**77-Paclet, M.H., Coleman, A.W., Vergnaud, S. & Morel, F.** P67-phox-mediated NADPH oxidase assembly: imaging of cytochrome b558 liposomes by atomic force microscopy. *Biochemistry* 39, 9302-9310 (2000).

**78-PALINSKI W., HERTUALA Y., ROSENLD M.E., and al** Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein *Arteriosclerosis* (1990)10

:325-335

**79-Perusse, L., et al.,** *The human obesity gene map: the 1998 update*. *Obes Res*, 1999. 7(1): p. 111-29.

**80-PEYNET J., BEAUDEUX J.L, LEGRAND A.** Stress oxydant et athérosclérose. *In : Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques*. J. Delattre, J.-L. Beaudeau, D. Bonnefont-Rousselot coord. Ed. TEC & DOC Lavoisier, 2005.

**81-PICARD S,** LDL oxydées et athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998 ; (NS10) : 15-20.

**82-Picchi, A. et al.** Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ. Res* 99, 69-77 (2006).

- 83-Polonovski J.** *Biochimie des lipides. Biochimie du métabolisme lipidique chez l'homme.* Encycl Méd Chir. (Paris-France), Glandes- nutrition, 10368 A10, 3-1989, 24p.
- 84-PRAILLET C, GRIMAUD JA, LORTAT-JACOB H,** *Les protéoglycannes. I, Molécules aux multiples fonctions : futures molécules thérapeutiques ?* Med Sci 1998 ; 14 : 412-20.
- 85-Prentice, A.M.,** *The emerging epidemic of obesity in developing countries.* Int J Epidemiol, 2006. **35**(1): p. 93-9.
- 86-QUILICI J., GALLO R.,** Physiologie des syndromes coronariens aigus. Ann. Cardio. Angio(1999) 48:611-23.
- 87-Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D.** Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:5949-53.
- 88-Reeves, G.K., et al.,** *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study.* BMJ, 2007. **335**(7630): p. 1134.
- 89-RENAUD S,** *En finir avec l'infarctus.* Paris : Éd. O. Jacob, 1998.
- 90-Renehan, A.G., et al.,** *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.* Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
- 91-ROSSR., GLOMSETJ. A.** pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med. (1976) 295 :420-425.
- 92-Ruffer MA.-** *On arterial lesions found in Egyptian mummies.* J Pathol Bacteriol, 1911 :15 : 453.
- 93-Schwartz CJ, Mitchell JR. 1962** "The morphology, terminology and pathogenesis of arterial plaques" *Postgrad Med J* 38:25-34.
- 94-SPITALER M.M., GRAIER W.F.** Vascular targets of redox signaling in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2002 ; 45 : 476-94.
- 95-STARY H C., CHANDLER A B., DINSMORE RE.** and al . A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis, *Circulation.* (1995) 92 : 1355-1374.
- 96-STEINBERG D** Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997 ; 95(4) : 1062-71.
- 97-STEINBERG D., LEWIS A.,** Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation.* (1997) 95 (4) : 1062-71
- 98-Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L.,** N. Engl. J. Med., 1989, 320, p. 915.
- 99-Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL.** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989;320:915-24.

- 100-STEVENS A, LOWE J**, *Histologie humaine*. Paris : DeBoeck Université, 1997.
- 101-Stocker R**, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
- 102-Suh, J.M.**, et al., *Adipose is a conserved dosage-sensitive antiobesity gene*. *Cell Metab*, 2007. 6(3): p. 195-207.
- 103-THOMAS D.**, *Cardiologie*. Ellipses.Paris (1996).
- 104-Tounian P (2004)**. Régulation du poids chez l'enfant: application à la compréhension de l'obésité. *Archives de pédiatrie*. 11: 240-244.
- 105-Touyz, R.M.**, Yao, G. & Schiffrin, E.L. c-Src induces phosphorylation and translocation of p47phox: role in superoxide generation by angiotensin II in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 23, 981-987 (2003).
- 106-TURPIN G, BRUCKERT E** Athérome. *Impact intern* 1994 ; 15 : 177-81.
- 107- Valko, M.**, Morris, H. & Cronin, M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem* 12, 1161-1208 (2005).
- 108-Valko, M.**, Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact* 160, 1-40 (2006).
- 109-Wells, J.C.**, *The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach*. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2006. 81(2): p. 183-205.
- 110-Wells, J.C.**, *The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach*. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2006. 81(2): p. 183-205.
- 111-WINTHER M.P., VANDIJK K.W., HAVEKES L.M., HOFKER M.H.** Macrophage scavenger receptor class A : A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2000) 20:290-297.
- 112-YOSHIDA H, QUEHENBERGER O, KONDRATENKO N, GREEN S, STEINBERG D.** Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36, and macrosialin in resident mouse peritoneal macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18(5) : 794-802.
- 113-Zhang, Y.**, et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
- 114-Ziegler O.**, Guerci B., Drouin P. Le "deuxième phénotype athérogène" ou le rôle de l'insulino-résistance dans le risque vasculaire. *Arch. Mal. Cœur Vaisseaux*, 1998; 91 (spécial V) : 33-9. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipémique. *Recommandations*.

## Site web

Définition de l'obésité, d'après le « chirurgien-digestif »

<http://www.chirurgien-digestif.fr/Definition-de-l-obesite--1056.html>.

« L'obésité gagne du terrain » d'après liberté Algérie

<http://www.zoom-algerie.com/article-1689-L-obesite-gagne-du-terrain-en-Algerie.html>.

Les causes de l'obésité d'après :Tpe obésité en France

<https://sites.google.com/site/tpeobesiteenfrance/les-causes-de-l-obesite>.

Les causes de l'obésité d'après : entrainement-sportif

<http://entrainement-sportif.fr/obesite-causes.htm>.

**Creapharma**.ch/Statistiques obésité).

**cyberpresse**.ca/le-Mexique-champion delobesite-infantile.php.

