



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 189/20

**CORRÉLATION ENTRE LE SYNDROME MÉTABOLIQUE
ET LA FERRITINÉMIE CHEZ LA POPULATION MAROCAINE**
Etude cas témoin à propos de 100 patients

THÈSE
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/12/2020

PAR
Mlle. HAJJI ASMAE
Née le 17 Mai 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

syndrome métabolique – obésité viscérale – diabète – hypertension artérielle –
dyslipidémie – ferritinémie

JURY

Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA	PRÉSIDENTE
Professeur agrégé de biochimie	
M. OULEGHZAL HASSAN.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'endocrinologie-diabétologie	
M. EDDOU HICHAM.....	JUGES
Professeur agrégé d'hématologie clinique	
M. EL BENAYE JALAL.....	
Professeur agrégé de dermatologie	
M. RAFAI MOSTAFA.....	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant de physiologie	

DEDICACES

A mon cher père Hajji Lhoussain ;

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serais.

Tous les expressions du monde aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices.

Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie.

Je t'aime très fort, papa chérie, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

A ma maman chérie Ismaili Mouna,

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mon adorable sœur Saloua,

Ma sœur, ma meilleure amie et ma deuxième moitié. Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte.

Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'étude, ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance.

Que ce travail soit l'expression de mon estime pour toi et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.

A ma petite sœur Aya,

Au petit rayon de soleil qui a illuminé votre vie, je te souhaite un bel avenir et une vie pleine de bonheur. Que dieu te protège et te bénisse. Je t'aime très fort ma petite princesse.

A mon grand-père, Ali,

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Je suis sûre que vous êtes fiers de moi aujourd'hui. Il y a tant de chaleur et de bonté dans vos cœurs. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

*A la mémoire de mes grands-parents maternels et ma grand-mère
paternelle,*

*Vous nous avez quitté très tôt et vous nous manquez énormément,
A votre mémoire, vous qui avez tant sacrifié pour nous. Puisse vos âmes
reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte
miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

A mon oncle Lahcen Ismaili et son épouse Malika Hammoud,

*En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots
sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de
mon attachement indéfectible.*

A la mémoire de ma tante Khadija,

*Vous nous avez quitté très tôt et vous nous manquez énormément, A
votre mémoire, vous qui avez tant sacrifié pour nous. Puisse vos âmes
reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte
miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

***A mes chers cousins et cousines ; Mohammed, Hamza, Hasnae,
Fatima-Zahrae, Ghita***

*En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux
sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère*

***A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses et à mes
chers cousins et cousines,***

*En témoignage de mon attachement et de ma grande
considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail
l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Votre affection et
votre soutien m'ont été d'une grande aide tout au long de ma vie
professionnelle et personnelle. Que ce travail vous apporte l'estime, et le
respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais
depuis toujours de vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.*

A mes chers amis ; Karim, Soukaina, Oumaima, Hatim, Wijdane

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux
liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos
encouragements et votre aide. Notre amitié a toujours été pour moi une
source inépuisable d'amour et de tendresse et d'inspiration. Avec toute
mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de
bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

REMERCIEMENTS

***Remerciements A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MADAME LA PROFESSEUR EL BOUKHRISSI FATIMA***

*Professeur agrégée de l'Enseignement Supérieur e biochimie à l'hôpital militaire
Moulay Ismail de MEKNES*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de
notre thèse.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction et de
profiter vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités
humaines.*

*Nous vous remercions pour votre accueil, votre soutien et votre collaboration
précieuse pour accomplir Ce travail.*

*Veillez, Chère Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre
haute considération et notre profond respect.*

***Remerciements A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE
THÈSE MONSIEUR le PROFESSEUR OULEGHZAL
HASSAN***

*Professeur agrégé de l'Enseignement Supérieur d'Endocrinologie-
Diabétologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de MEKNES*

*Vous nous avez honoré par votre confiance en nous chargeant de
cet excellent sujet de travail.*

*Nous vous remercions pour votre patience, vos encouragements,
votre disponibilité et vos précieux conseils.*

*Nous avons pu passer sous votre direction, apprécier vos qualités
humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos
qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et
notre profond respect.*

*Veillez trouver ici Cher Professeur, le fruit de votre travail
minutieux et attentionné et l'assurance de notre reconnaissance et notre
profonde admiration.*

***Remerciements A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR EL BENAYE JALAL***

*Professeur agrégé de l'Enseignement Supérieur de Dermatologie à
l'hôpital militaire Moulay Ismail de MEKNES*

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez
accepté de siéger dans notre jury. Votre compétence, votre qualité
scientifique et votre générosité représentent un modèle à admirer. C'est
pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.*

*Veuillez accepter, chère Maître, notre profond respect et notre sincère
gratitude.*

Remerciements A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur le Professeur EDDOU HICHAM

*Professeur agrégé de l'Enseignement Supérieur d'HEMATOLOGIE
CLINIQUE à l'hôpital militaire Moulay Ismail de MEKNES*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand
honneur. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable,
votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand
professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond
respect.*

*Veuillez accepter, chère Maître, le témoignage de notre grande estime et
de notre sincère reconnaissance.*

***Remerciements A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RAFAI MOSTAFA***

Professeur assistant de physiologie à l'hôpital militaire de Casablanca

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir
siéger parmi nos membres du jury. Cet honneur nous touche infiniment
et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'expression de nos
considérations les plus distinguées.*

*Au service d'endocrinologie-Diabétologie et laboratoire de biochimie de
l'hôpital militaire Moulay ISMAIL de MEKENES*

*Un profond respect et un remerciement particulier pour tout le staff
médical et paramédical du service qui a contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail. MERCI.*

*A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Fès A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de FES*

*Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais
oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui
ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.*

PLAN

PLAN	1
Liste des abréviations	4
Liste des figures	8
Liste des tableaux	10
INTRODUCTION	11
MATERIELS ET METHODES	14
I. Cadre d'étude	15
II. Type et période d'étude	15
III. Population d'étude	15
IV. Variables étudiées	18
V. Recueil des données	20
VI. Saisie et analyse des données	20
VII. Considérations éthiques	21
RESULTATS	22
I. ETUDE DESCRIPTIVE	23
II. ETUDE ANALYTIQUE	35
DISCUSSION	42
I. Le syndrome métabolique	43
1. Les différentes définitions du syndrome métabolique	44
2. Divergences et limites des différentes définitions	52
3. Prévalence du syndrome métabolique	55
4. Étiopathogénie du syndrome métabolique	58
5. Physiopathologie du syndrome métabolique	61
6. L'inflammation à l'interface entre l'obésité et le syndrome métabolique	73
II. Le métabolisme du fer	

1. Distribution et recyclage du fer Chez l'homme -----	75
2. Métabolisme intracellulaire du fer-----	78
3. Homéostasie du fer -----	81
4. La régulation de l'expression de l'hepcidine-----	84
III-Corrélation entre le syndrome métabolique et la ferritinémie	
1. Corrélacion entre la ferritinémie et le sexe -----	87
2. Corrélacion entre le métabolisme glucidique et la ferritinémie -----	87
3. Corrélacion entre l'obésité et les anomalies lipidiques au cours du syndrome métabolique et la ferritinémie -----	93
4. Régulation de l'hepcidine dans le cadre d'hyperferritinémie dysmétabolique...	98
5.Corrélacion entre le nombre de critères du syndrome métabolique et la ferritinémie -----	99
6. Corrélacion entre le syndrome métabolique et la ferritinémie -----	100
CONCLUSION-----	104
RESUMES -----	109
ANNEXE -----	115
BIBLIOGRAPHIE -----	120

Liste des abréviations

AA	: Acide aminé
AACE	: American College of Endocrinology.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
AGL	: Acides gras libres.
ALAS	: Amino–Leuvulinate–Synthase
ALAT	: Alanine Amino Transférase.
AMP	: Adénosine monophosphate
AMPK	: AMP–activated protein kinase
ARN	: Acide Ribonucléique.
ASAT	: Aspartate Aminotransférase.
ATCD	: Antecedents.
ATP	: Adénosine triphosphate
BMP	: Bone Morphogenic Protein
BMPR	: Bone Morphogenetic Protein Receptor
CCR	: Chemokine
CD14	: Cluster of Differentiation 14
Chol T	: Cholestérol Total.
CM	: Centimètre
CRP	: Protéine C Réactive.
CXCR	: Chemokine receptor.
DMT1	: Divalent Metal Transporter 1
DCYTB	: Duodenal cytochrome reductase b
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète type II

EGIR	: Groupe Européen pour étude de l'insulinorésistance. EGF
	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor ERK
	: Extracellular Signal–Regulated Kinase F
	: Femme.
Fe ²⁺	: Fer Ferreux
Fe ³⁺	: Fer Ferrique
FPN	: ferroportine
FPG	: Fasting Plasma Glucose
GAD	: Glutamate Acid Decarboxylase
GDF	: Growth Differentiation Factor
GGT	: Gammaglutamyl–transférases.
GLUT 4	: Le transporteur de glucose :
GLP1	:Glucagon Like Peptide 1
H	: Homme.
Hb	:Hémoglobine
HAMP	: Hepcidin Antimicrobial Peptide
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HCP1	: Heme Carrier Protein 1
HDL	: High density Lipoprotein.
HEPH	: Hephaestine
HFE	: homeostatic iron regulator
HIF	: Hypoxia–Inducible Factor
HJV	: Hémojuvéline
HLA	: Human Leukocyte Antigen

HGPO	: Hyperglycémie Provoquée Orale
HO-1 (HOX1)	: Heme Oxygenase 1
HOMA	: Homeostasis Model Accessment of insuline resistance
HTA	: Hypertension artérielle
IA2	: Thyrosine Phosphatase
ICAM 1	: InterCellular Adhésion Molécule
IDF	:International Diabetes Federation
IFN-γ	: interféron gamma
ICAM 1	:InterCellular Adhesion Molecule
IGF	: Insulin-Like Growth Factor
IL	: Interleukine.
IMC	: Indice de masse corporelle.
IRE	: Iron Responsive Element
IRP	: Iron Regulatory Protein
IRS	: Insulin-Receptor Substrate
JAK	: Janus Kinase
Kg	: Kilogramme.
LDL	: Low density lipoprotein
MCP1	: Monocyte chemotactic protein-1
MG/L	: Milligramme /litre.
MMOL/L	: Millimole /litre.
NASH	: Stéatohépatite non-alcoolique
NCEP ATP III:	National Cholesterol Education / Program-Adult Treatment Panel III
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	: National Heart, Lung and Blood institute.
NTBI	:Non transferrin bound iron

OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PA	: Pression artérielle.
PAD	: Pression artérielle diastolique.
PAI 1	: plasminogen activator inhibitor-1
PAL	: Phosphatases alcalines.
PAS	: Pression artérielle systolique.
PPAP Gamma	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma.
RBP-4	: Retinol Binding Protein 4
ROS	: Reactive oxygen species
Sfrp5	: Secreted frizzled-related protein
SMet	: Syndrome métabolique.
SOCS 3	: Suppressor of cytokine signaling 3
Tf	: transferrine
Tf-Fe2	: holotransferrine
TfR	: Transferin receptor
TGL	: Triglycérides.
TH	: Tour de Hanche.
TLR	: Toll-like receptor"
TMPRSS6	: Transmembrane Protease Serine 6
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TT	: Tour de taille
TWSG	: Twisted Gastrulation BMP Signaling Modulator
Ug	: Microgramme.
VCAM1	: Vascular cell adhesion molecule 1
VLDL	: Very low density lipoprotein

Liste des figures

Figure 1. Répartition des patients selon le sexe -----	23
Figure 2. Répartition des patients selon le niveau d'études -----	24
Figure 3. Répartition des patients selon le lieu de résidence -----	25
Figure 4. Répartition des patients selon le statut matrimonial -----	26
Figure 5. Répartition des patients selon la profession -----	26
Figure 6. Répartition des patients selon la présence de diabète-----	27
Figure 7. Répartition des patients selon la présence d'HTA -----	27
Figure 8. Répartition des patients selon la présence d'HTA -----	28
Figure 9. Répartition des patients selon la consommation du tabac -----	28
Figure 10. Répartition des patients selon la consommation d'alcool -----	29
Figure 11. Répartition des patients selon les ATCD-----	29
Figure 12. Répartition des patients selon l'IMC -----	30
Figure 13. Répartition des patients selon le tour de taille-----	32
Figure 14. Contribution potentielle des différents facteurs étiopathogéniques su syndrome métabolique -----	58
Figure 15. Rôle de l'environnement prénatal dans le développement du syndrome métabolique -----	60
Figure 16. Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du syndrome métabolique -----	61
Figure 17. Les principales anomalies lipidiques au cours du syndrome métabolique -----	64
Figure 18. Le rôle de l'adiponectine dans le syndrome métabolique -----	69
Figure 19. Les différents adipokines sécrétés par le tissu adipeux viscéral -----	73
Figure 20. Les mécanismes impliqués dans l'inflammation de bas grade caractéristique de l'obésité-----	74
Figure 21. Absorption du fer au niveau duodénal -----	76
Figure 22. Captation, trafic intracellulaire et exportation du fer -----	81
Figure 23. Régulations post-transcriptionnelles fer-dépendantes-----	82
Figure 24. La régulation de l'hepcidine dans le foie -----	85
Figure 25. Rôle du fer dans l'insulinorésistance et le diabète de type 2 -----	88
Figure 26. Taux de ferritine en relation avec le risque de diabète type 2 -----	89
Figure 27. Les mécanismes hypothétiques de constitution de la surcharge en fer et ses conséquences au cours du syndrome métabolique -----	94
Figure 28. La surcharge en fer dans le syndrome métabolique -----	98

Figure 29. Prévalence de l'hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique selon les différentes études-----	101
Figure 30. Comparaison de la moyenne de ferritinémie chez les patients présentant un syndrome métabolique et les patients témoins selon différentes études -----	103

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de l'IMC selon l'OMS-----	18
Tableau 2. Comparaison entre l'IMC des cas et des témoins -----	30
Tableau 3. Comparaison entre les valeurs de tour de taille entre les cas et les témoins -----	31
Tableau 4. Comparaison des valeurs de tour de hanche entre les cas et les témoins -----	32
Tableau 5. Comparaison des chiffres tensionnels entre les cas et les témoins -----	33
Tableau 6. Résultats des paramètres biologiques des patients -----	33
Tableau 7. Corrélation entre le sexe et la ferritinémie -----	35
Tableau 8. Corrélation entre le tour de taille et le syndrome métabolique -----	36
Tableau 9. Corrélation entre l'IMC et la ferritinémie -----	37
Tableau 10. Corrélation entre la glycémie et la ferritinémie -----	37
Tableau 11. Corrélation entre l'hypertriglycéridémie et la ferritinémie -----	38
Tableau 12. Corrélation entre le taux d'HDL-C et la ferritinémie-----	39
Tableau 13. Corrélation entre l'uricémie et la ferritinémie -----	39
Tableau 14. Corrélation entre la CRP et la ferritinémie -----	40
Tableau 15. Corrélation entre le nombre de critères du syndrome métabolique et ferritinémie. -----	41
Tableau 16. Corrélation entre les paramètres du bilan martial et syndrome métabolique-----	41
Tableau 17. Représentation de la définition du syndrome métabolique selon l'OMS -----	45
Tableau 18. Représentation de la définition du syndrome d'insulinorésistance selon l'EGIR---	46
Tableau 19. Définition du syndrome métabolique selon NCEP ATPIII -----	47
Tableau 20. Définition du syndrome métabolique selon l'IDF -----	49
Tableau 21. Les mesures de tour de taille définissant l'obésité abdominale selon l'origine ethnique -----	50
Tableau 22. Définition du syndrome métabolique selon FID /AHA / NHLBI -----	51
Tableau 23. Définition du syndrome métabolique selon les différentes sociétés savantes -----	54
Tableau 24. Principales anomalies des lipoprotéines au cours du syndrome métabolique -----	66
Tableau 25. Corrélation entre la ferritinémie et le diabète de type 2 selon différentes études.	92
Tableau 26. Relation entre la ferritinémie, l'IMC et le tour de taille -----	96

INTRODUCTION

Au cours de la dernière décennie, il y a eu une transition mondiale du schéma des maladies. L'impact relatif des maladies infectieuses diminue tandis que celui des maladies chroniques comme les maladies cardio-vasculaires (MCV) et le diabète augmente [1]. Il a été estimé que l'incidence du diabète et des maladies cardiovasculaires doublera d'ici 2025 [2].

Le syndrome métabolique se caractérise par l'existence conjointe de plusieurs facteurs ; une obésité dite « viscérale », des anomalies du métabolisme glucidique (élévation de la glycémie et insulino-résistance) et lipidique (élévation des triglycérides, diminution du cholestérol-HDL) et une hypertension artérielle. Ce syndrome multiplie par deux le risque de maladies cardio-vasculaires et par cinq le risque de diabète [3].

Récemment plusieurs études ont conclu en l'existence d'un lien indiscutable entre les réserves du fer de l'organisme, représenté par la ferritine, et les anomalies glucidiques et lipidiques observées chez les personnes présentant un syndrome métabolique.

En effet, il a été rapporté qu'une hyperferritinémie modérée est grossièrement proportionnelle au degré d'insulino-résistance, à tel point qu'elle a pu être considérée comme un marqueur à part entière du syndrome métabolique et un facteur de risque indépendant de survenue d'un diabète type 2 [4].

Malgré l'intérêt scientifique croissant suscité par ce concept, surtout qu'il ouvre l'horizon à de nouvelles voies thérapeutiques pour la prévention et le traitement du diabète de type 2 et du syndrome métabolique, aucune étude n'y a été consacrée en Afrique.

Dans cette optique s'inscrit notre travail qui a pour objectif d'explorer l'association des taux sériques de ferritine avec chaque composante du syndrome métabolique individuellement puis groupées en comparant deux groupes de patients ; un premier groupe présentant un syndrome métabolique et un deuxième groupe témoin.

MATERIELS ET METHODES

I. Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service d'endocrinologie et diabétologie et le laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de MEKNES.

II. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude Prospective cas -témoin, étalée sur 9 mois : du mois d'avril 2019 au mois de décembre 2019.

III. Population d'étude :

Elle est constituée de patients adultes, consentants ayant consulté dans l'un des deux services à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

La population est répartie en 2 groupes :

- **Les patients présentant un syndrome métabolique (50 sujets)**

Critères d'inclusion :

Ce groupe comprend tous les patients adultes consentants sans distinction de sexe, ni d'âge présentant 3 des 5 critères du syndrome métabolique de l'IDF 2005 [5], prenant en considération la décision qui a été prise par l'IDF et l'AHA / NHLBI en 2009 ; Il a été alors convenu que le tour de taille ne serait pas une composante obligatoire du syndrome métabolique mais qu'il resterait néanmoins un outil de dépistage non négligeable.

Ainsi, un patient est considéré comme porteur de syndrome métabolique s'il présente au moins 3 des 5 critères suivants :

- Une obésité abdominale avec un tour de taille ≥ 94 cm (homme), ≥ 80 cm (femme).
- Une pression artérielle systolique ≥ 130 mm Hg et une pression artérielle diastolique ≥ 85 mm Hg ou une hypertension artérielle connue ou méconnue.

- Une glycémie à jeun $\geq 1\text{ g/l}$ ($5,6\text{ mmol/l}$) ou un diabète de type 2 avéré.
- Un taux de triglycérides $\geq 1.5\text{ g/l}$ ($1,7\text{ mmol/l}$) ou un traitement spécifique de l'anomalie lipidique.
- Un taux d'HDL-C bas : $<0.4\text{ g/l}$ ($1,03\text{ mmol/l}$) chez les hommes et $<0.5\text{ g/l}$ ($1,3\text{ mmol/l}$) chez les femmes ou un traitement spécifique de l'anomalie lipidique.

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de ce groupe :

- Les patients non consentants.
- Les patients ne répondant pas à la définition du syndrome métabolique de l'IDF.
- Les patients âgés de moins de 18 ans.
- Les patients n'ayant pas effectué d'examens complémentaires ou ayant un bilan incomplet.
- Les femmes enceintes.
- Patients suivis pour pathologies cardiaques, rénales, hépatiques ou autres maladies systémiques.
- Toute maladie aiguë ou preuve actuelle d'infection.
- Patients suivis pour une pathologie tumorale.
- Notion d'hémochromatose (ferritine sérique $> 500\text{ ng/ml}$).
- Anémie (Hb inférieure à 12 g/dl).
- Notion de transfusion sanguine ou d'un traitement martial dans les six derniers mois.
- Patients consommateurs de drogues ou d'alcool régulièrement.

▪ **Le groupe des témoins (50 sujets) :**

Critères d'inclusions :

Ce groupe comprends les patients adultes sans distinction d'âge ni de sexe ne satisfaisant pas au moins 3 critères sur 5 selon la définition de la FID du syndrome métabolique.

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de ce groupe :

- Les patients non consentants.
- Les patients présentant un syndrome métabolique selon la FID.
- Les patients âgés de moins de 18 ans.
- Les patients n'ayant pas effectué d'examens complémentaires ou ayant un bilan incomplet.
- Les femmes enceintes.
- Patients suivis pour pathologies cardiaques, rénales, hépatiques ou autres maladies systémiques.
- Toute maladie aiguë ou preuve actuelle d'infection.
- Patients suivis pour une pathologie tumorale.
- Notion d'hémochromatose (ferritine sérique > 500 ng / ml).
- Anémie (Hb inférieure à 12 g / dl).
- Notion de transfusion sanguine ou d'un traitement martial dans les six derniers mois.
- Patients consommateurs de drogues ou d'alcool régulièrement.

IV. Variables étudiées :

1. Variables cliniques :

Le poids en kg.

La taille en mètre.

L'IMC :

La mesure de la taille et la prise du poids a permis de calculer l'Indice de QUETELET ou indice de masse corporelle (IMC) qui est défini par le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètre.

Cinq types étaient définis :

Tableau 1. Classification de l'IMC selon l'OMS

Poids normal	Entre 18.5 et 24.9	
Surpoids	Entre 25 et 29.9	
Obésité	Entre 30 et 34,9	Classe I
Obésité massive	Entre 35 et 39,9	Classe II
Obésité morbide	Supérieur à 40	Classe III

Le rapport tour de taille/tour de hanche :

La mesure du tour de taille et de hanches a été effectuée à l'aide d'un mètre ruban et a permis d'évaluer la répartition anatomique de la masse grasse.

Le **tour de taille** a été mesuré sur le patient debout à mi-distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le rebord costal sur la ligne médio axillaire.

Selon l'IDF une obésité abdominale est défini par un toue de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes.

Le **tour de hanche** a été mesuré sur le patient debout, bras droits, pieds joints.

Le mètre ruban a été ensuite placé horizontalement autour de l'endroit le plus large du bassin.

La tension artérielle :

La mesure de la **pression artérielle** a été réalisée par un tensiomètre électronique avec un respect strict des règles de mesure de la PA.

Selon l'IDF l'HTA est défini par Une pression artérielle systolique ≥ 130 mm Hg et une pression artérielle diastolique ≥ 85 mm Hg.

2. Variables biologiques :

Le dosage de la glycémie : deux niveaux de glycémie ont été considérés, la glycémie < 1 g/l et la glycémie $>$ ou égale à 1 g/l.

HBA1C : considérée élevée si $> 6\%$

Bilan lipidique :

- **Le dosage des triglycérides** : on parle d'hypertriglycémie lorsque le taux est $\geq 1,5$ g/l.
- **Le dosage du HDL cholestérol** : le taux est considéré bas pour des valeurs $< 0,4$ g/l pour l'homme et $< 0,5$ g/l pour la femme.

Le dosage de l'uricémie : le taux est considéré normal entre 35 Mg/l et 70 Mg/L, on parle d'hyperuricémie pour un taux > 70 mg/l.

Le dosage de la CRP : le taux normal était compris entre 0 et 5.

Le bilan martial :

- Le dosage de la ferritinémie : est considéré normal entre 20–200 μ g/l chez la femme et entre 30–300 μ g/l chez l'homme.
- Le dosage du fer sérique : normalement compris entre 60 et 170 μ g/dl chez les hommes et entre 50 et 160 μ g/dl chez les femmes.
- Le dosage de la transferrine : Le taux varie entre 2 et 4 g/L.

Le bilan hépatique :

- **ASAT** : le taux normal doit osciller entre 8 et 30 UI/L chez les hommes, entre 6 et 25 UI/L chez les femmes.
- **ALAT** : jugé normal s'il est compris entre 8 et 30 UI/l pour les hommes, et entre 6 et 25 UI/l pour les femmes.
- **PAL** : les valeurs usuelles de l'activité PAL se situent entre 25 et 80 UI/l.
- **GAMMA GT** : le taux normal est compris entre : 15 et 55 UI/L pour un homme et entre 10 et 40 UI/L pour une femme.

V. Recueil des données :

Les données collectées ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle qui figure en annexes.

VI. Saisie et analyse des données :

Les données ont été saisies et codées sur le logiciel Excel 2010 puis analysées en utilisant SPSS statistics version 23, en utilisant les tests de comparaison de moyenne et de pourcentage (test t de student, et test de Khi-2) et ce en deux étapes :

- La première étape : c'était une étude descriptive de la population étudiée et des différentes caractéristiques du syndrome métabolique.
- La deuxième étape : c'était une étude analytique, grâce à une analyse bi-variée entre les deux groupes ; cas et témoins.

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux comparatifs.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

VII. Considérations éthiques :

L'aspect éthique a été pris en considération tout au long de notre étude :

- Le consentement des participants : les patients avaient le droit de décider librement de leur participation après l'explication de l'intérêt et des objectifs de notre étude.
- Le respect de confidentialité.
- Le droit à l'anonymat.

RESULTATS

I. ETUDE DESCRIPTIVE :

▪ Caractéristiques sociodémographiques :

i. Répartition selon l'âge :

Les patients présentant un syndrome métabolique avaient un âge compris entre 18 et 76 ans avec un âge moyen de $55.12 \pm 9,7909579$. Quant aux témoins, l'âge des patients était compris entre 75 et 18 ans avec un âge moyen de $45.6 \pm 15,0942616$.

ii. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, une prédominance féminine a été constatée dans les 2 groupes cas et témoins.

Dans le groupe des cas on note 29 patientes de sexe féminin (soit 58%) et 21 de sexe masculin (soit 42%) avec un sexe ratio (H/F) :0.72.

Chez les témoins, 36 sujets étaient de sexe féminin (soit 72%) contre 14 de sexe masculin (soit 28%) et le sexe ratio (H/F) était : 0.39.

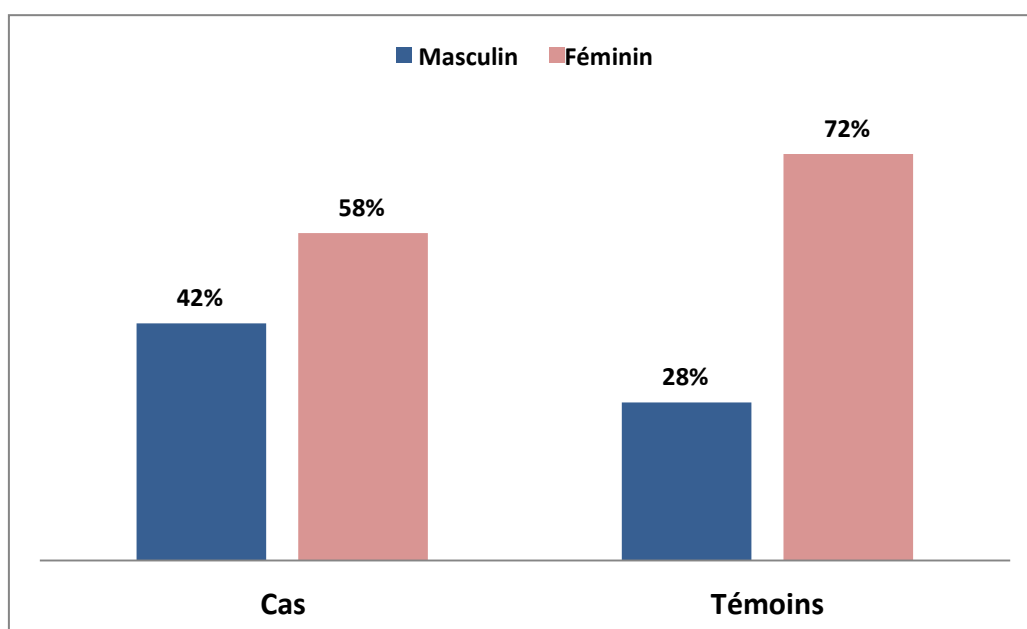


Figure 1. Répartition des patients selon le sexe

iii. Répartition selon le niveau d'études :

Notre population est dominée par les patients analphabètes dans les 2 groupes cas et témoins représentant 54% et 44% respectivement.

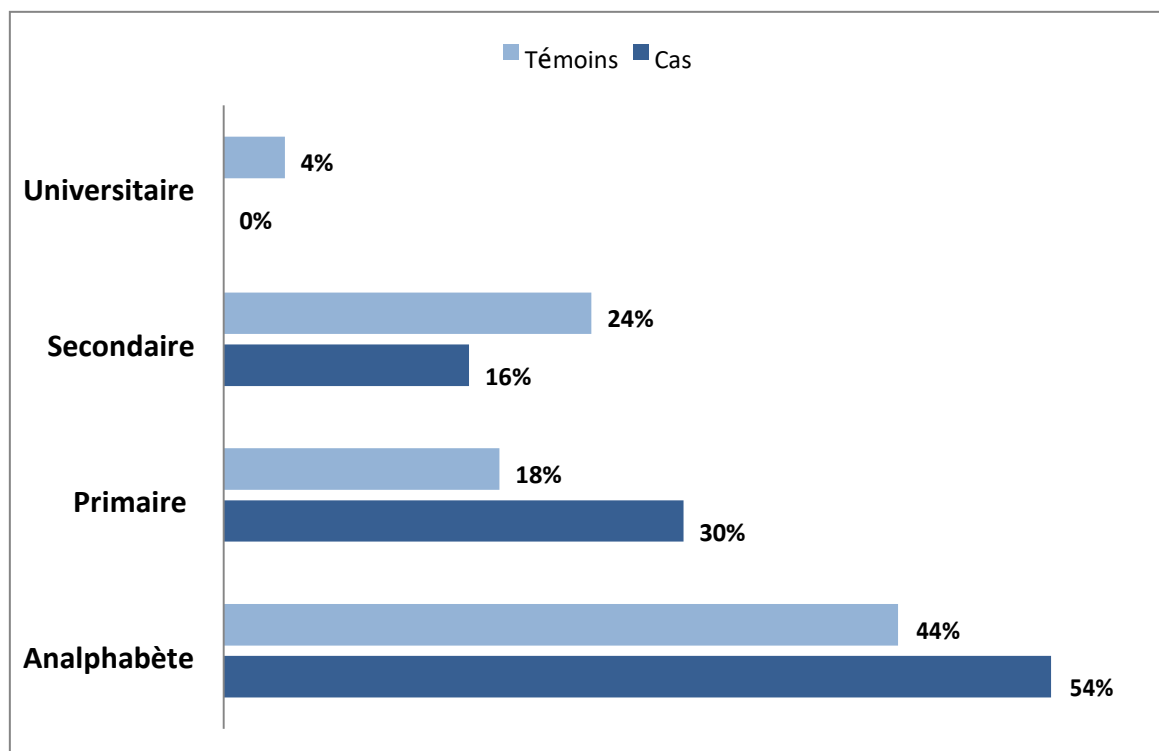


Figure 2. Répartition des patients selon le niveau d'études.

iv. Répartition selon le lieu de résidence :

Les patients présentant un syndrome métabolique résident tous en zone urbaine (100%).

En ce qui concerne les témoins, la majorité des patients (soit 76%) résident en milieu urbain contre 26% qui vivent en milieu rural.

Ces chiffres reflètent plus au moins l'impact du mode de vie sur le risque de développement du syndrome métabolique.

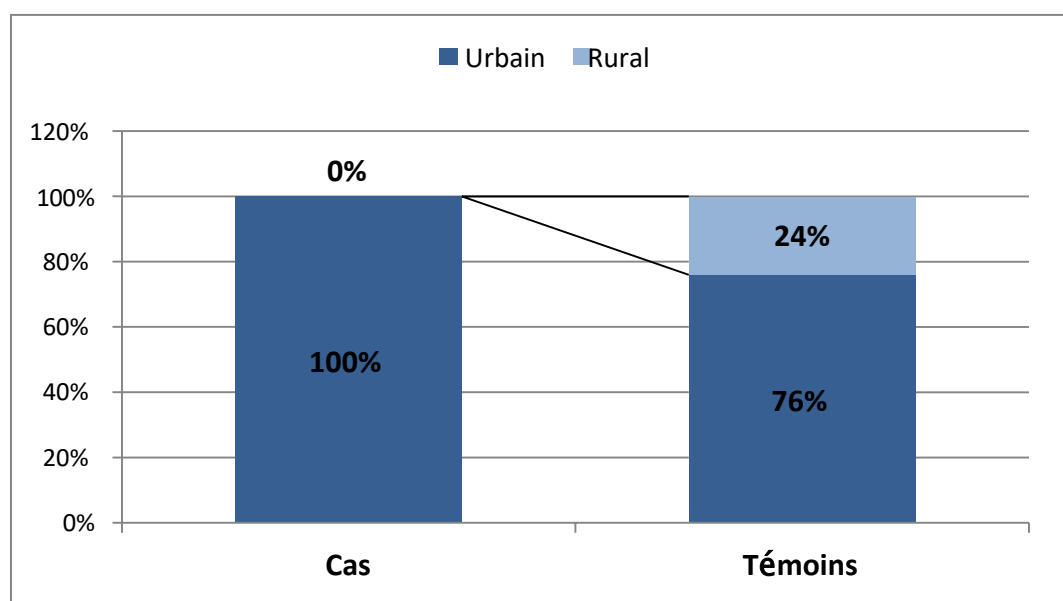


Figure 3. Répartition des patients selon le lieu de résidence

v. Répartition selon le statut matrimonial :

Tous patients présentant un syndrome métabolique étaient mariés (100%).

En ce qui concerne le groupe des témoins, 43 patients (soit 86%) étaient mariés présentant ainsi la majorité.

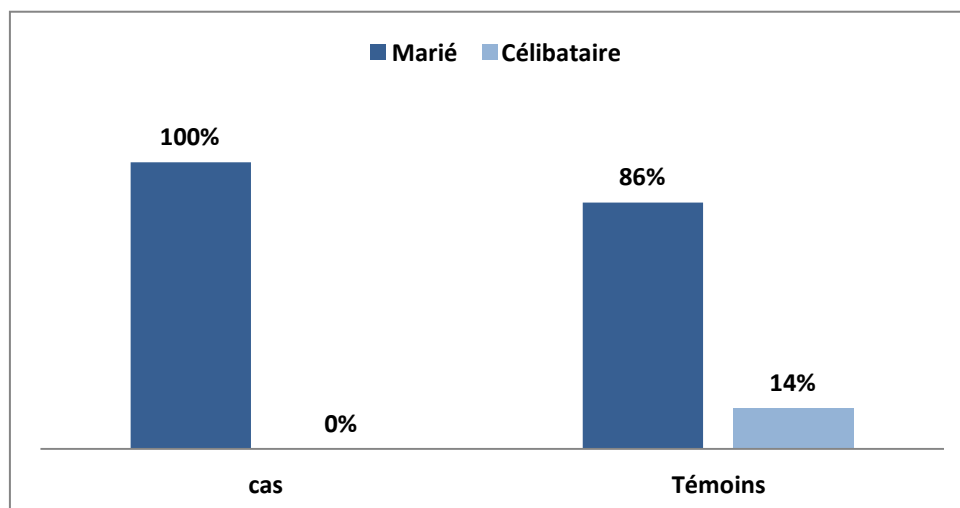


Figure 4. Répartition des patients selon le statut matrimonial.

vi. Répartition selon la profession :

Les Femmes au foyer représentent la majorité dans les 2 groupes cas et témoin avec un pourcentage de 52% et 58% respectivement.

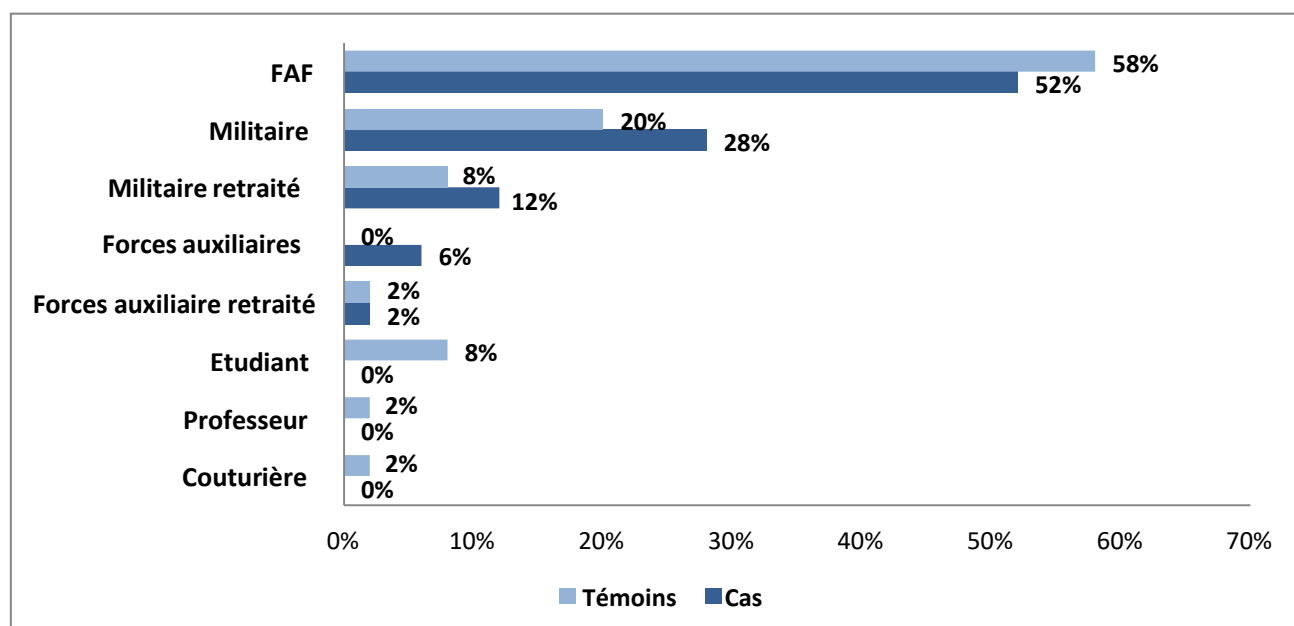


Figure 5. Répartition des patients selon la profession.

- **Les antécédents personnels et familiaux :**

- i. **Antécédents personnels :**

- **Diabète :**

La majorité des patients des 2 groupes soit 64% des patients présentant un syndrome métabolique et 86% des témoins étaient non diabétiques.

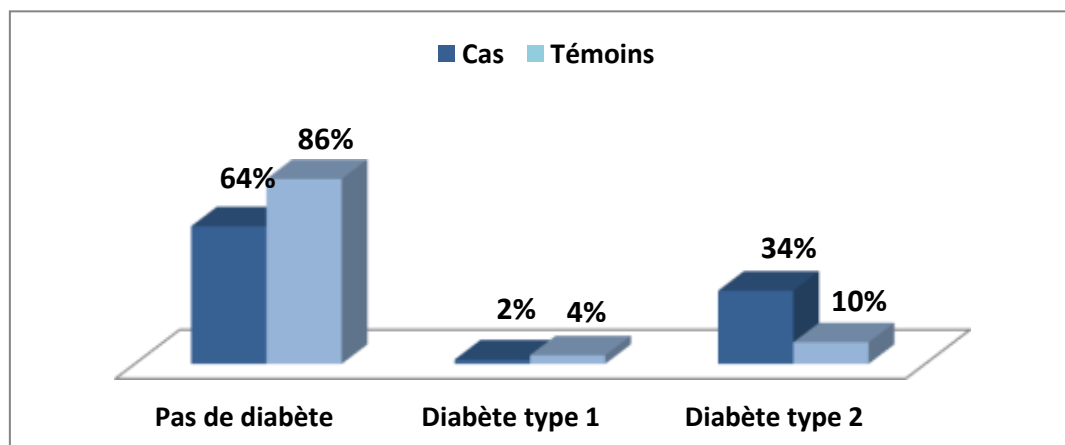


Figure 6. Répartition des patients selon la présence de diabète.

- **Hypertension artérielle (HTA):**

Dans notre série, la majorité des patients des deux 2 groupes n'avaient pas un antécédent d'HTA.

En effet, une notion d'hypertension artérielle a été notée chez 42 % des patients présentant un syndrome métabolique et uniquement 2% des témoins.

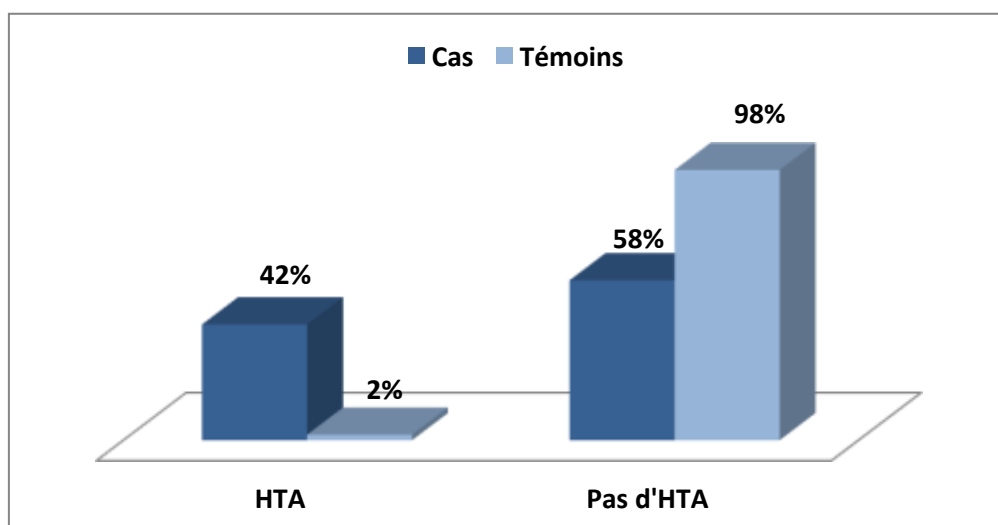


Figure 7. Répartition des patients selon la présence d'HTA.

▪ **Dyslipidémie :**

Une notion de dyslipidémie a été notée chez seulement 10 patients présentant un syndrome métabolique (soit 20%) et chez 2 témoins (soit 4%).

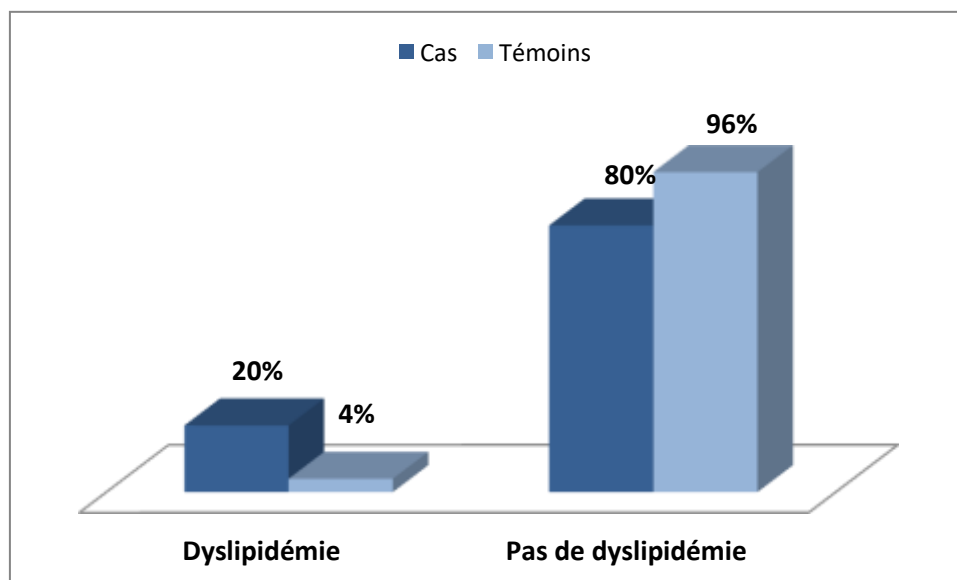


Figure 8. Répartition des patients selon la présence d'HTA.

▪ **Consommation de tabac :**

Seulement 20% des cas et 14% des témoins avaient une notion de consommation de tabac, cela peut être expliqué par la prédominance féminine non fumeuse dans notre population d'étude.

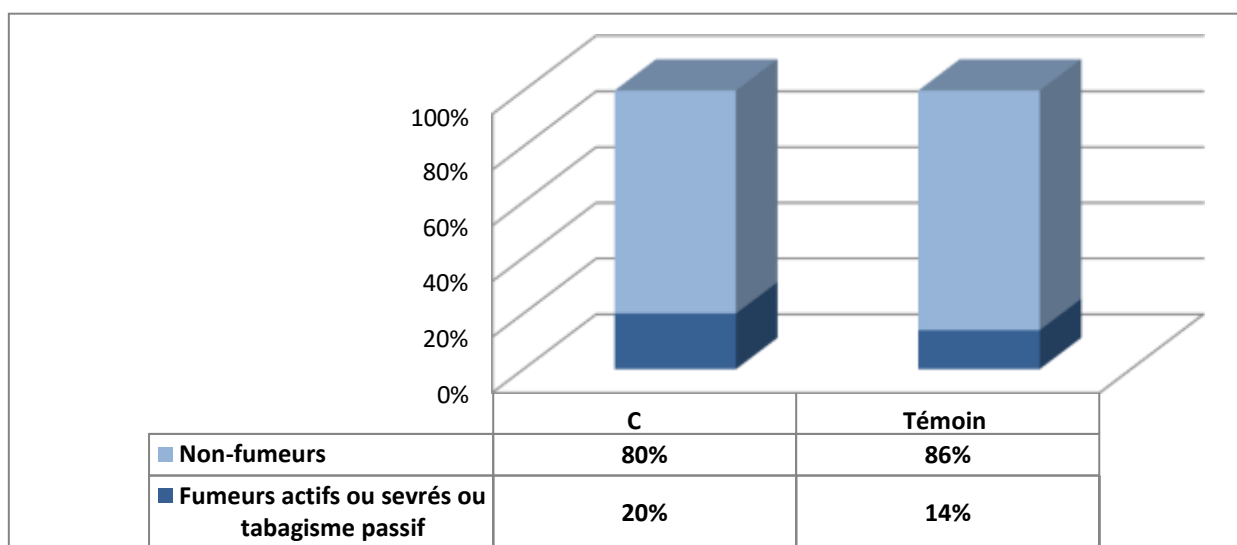


Figure 9. Répartition des patients selon la consommation du tabac

▪ **Consommation d'alcool :**

Une consommation occasionnelle d'alcool a été notée chez uniquement 6% des patients présentant un syndrome métabolique.

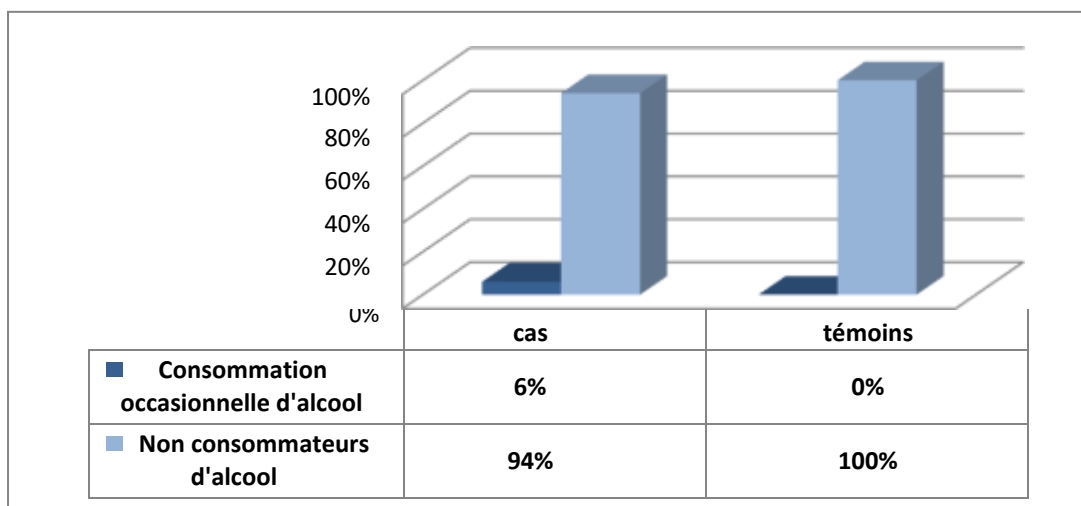


Figure 10. Répartition des patients selon la consommation d'alcool.

ii. **Antécédents familiaux :**

Dans le groupe des patients présentant un syndrome métabolique l'antécédent familial le plus retrouvé était le diabète de type 2 avec un pourcentage de 34% suivi de l'obésité familiale (24%) et en dernier lieu l'HTA familiale (16 %).

Chez les témoins l'antécédent familial le plus retrouvé était encore une fois le **diabète type 2** présent chez 28% des patients suivi de l'HTA familiale (22%) et de l'obésité familiale (18%).

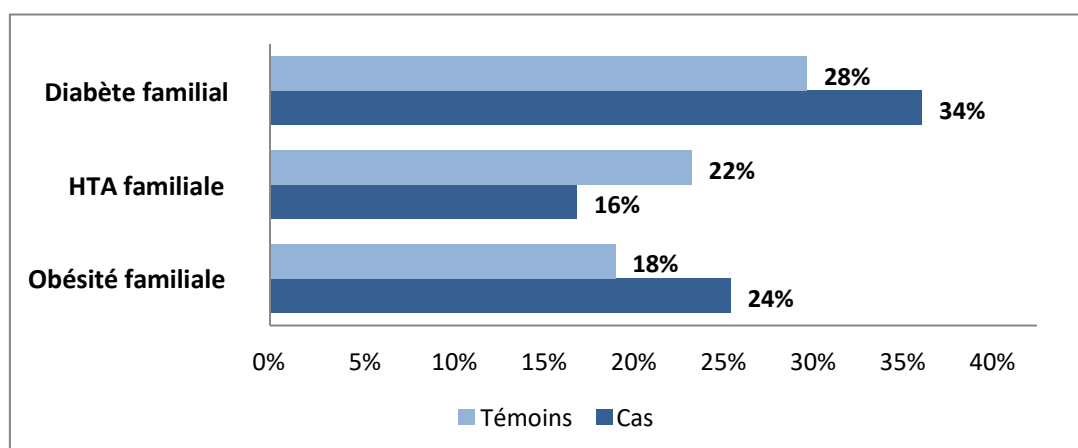


Figure 11. Répartition des patients selon les ATCD.

▪ Paramètres cliniques :

i. L'indice de masse corporelle :

Chez les patients présentant un syndrome métabolique L'IMC moyen était 31.51 ± 4.14 (kg/m²) dépassant alors le seuil de l'obésité fixé à 30 par l'OMS. 66% des patients étaient en obésité ,30% avaient surpoids tandis que 4% avaient une corpulence normale.

En ce qui concerne le groupe des témoins, l'IMC moyen était de 27.67 ± 5.49 (kg/m²) dépassant le seuil de surpoids défini à 25 par l'OMS. La majorité des patients soit 36% avaient une obésité, 32% présentaient un surpoids, 28 % avaient un IMC normal et 4% étaient en insuffisance pondérale.

Tableau 2. Comparaison entre l'IMC des cas et des témoins

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Cas	50	21.2	41.7	31.52	4.14
Témoins	50	18	40.5	27,67	5.49

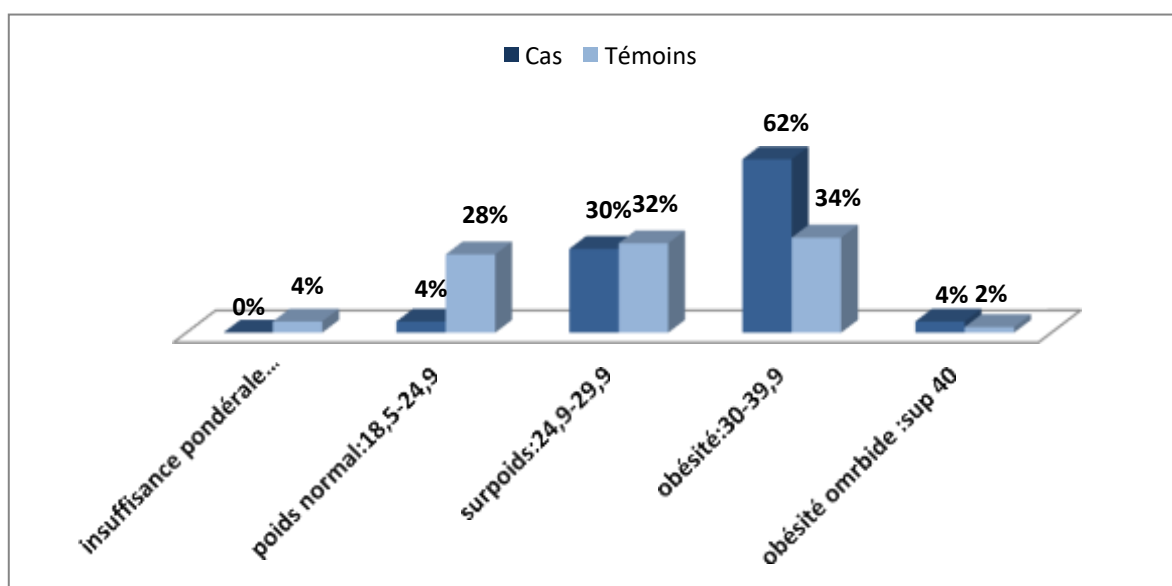


Figure 12. Répartition des patients selon l'IMC.

ii. Le tour de taille (TT):

Chez les patients présentant un syndrome métabolique le tour de taille moyen était de 99.65 ± 10.18 cm chez les femmes, toutes (soit 100%) présentant une obésité abdominale avec un tour de taille ≥ 80 cm. Chez les patients de sexe masculin, le tour de taille moyen était estimé à 108.28 ± 10.41 cm et la majorité des patients (soit 95.24%) avaient un tour de taille ≥ 94 cm dépassant ainsi le seuil d'obésité abdominale défini par l'IDF.

En ce qui concerne les témoins, le tour de taille moyen des patientes de sexe féminin était de 91.08 ± 14.81 cm, 80.55% des patientes ont présenté une obésité abdominale avec un tour de taille ≥ 80 cm. Chez les patients de sexe masculin, le tour de taille moyen était de 92 ± 14.76 cm situé au-dessous du seuil de l'obésité abdominale, la majorité des patients (soit 71.43%) présentaient un tour de taille ≤ 94 cm.

Tableau 3. Comparaison entre les valeurs de tour de taille entre les cas et les témoins.

		Sexe	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Tour de taille (cm)	Cas	F	21	81	130	108.28	10.41
		M	29	82	128	99.65	10.18
	Témoins	F	36	60	120	91.08	14.81
		M	14	70	119	92	14.76

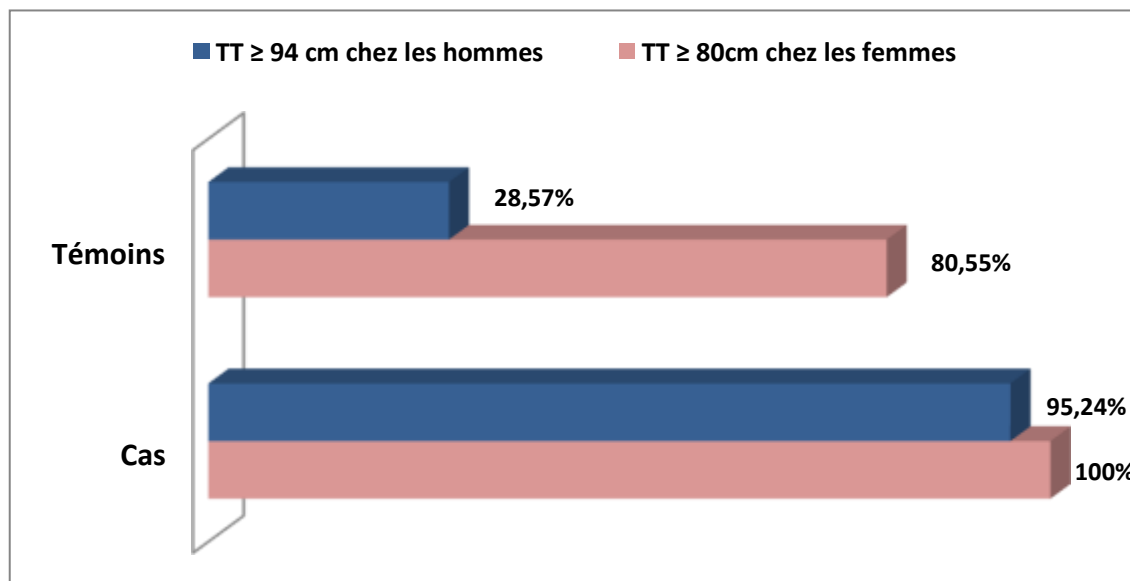


Figure 13. Répartition des patients selon le tour de taille.

iii. Tour de hanche :

Les valeurs de tour de hanche étaient plus élevées dans le groupe de patients présentant un syndrome métabolique ; chez les cas le tour de hanche moyen était estimé à 111.18 ± 8.60 cm, tandis que chez les témoins le tour de hanche moyen était de 102.42 ± 11.44 cm.

Tableau 4. Comparaison des valeurs de tour de hanche entre les cas et les témoins.

Tour de hanche (cm)	Cas/témoin	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
	Cas	50	92	133	111.18	8.60
	Témoin	50	80	123	102.42	11.44

iv. La pression artérielle (PA) :

La pression artérielle systolique et diastolique était légèrement plus élevée chez les patients présentant un syndrome métabolique.

Chez les cas, les chiffres tensionnels moyens étaient de 154.78 ± 22.03 mmHg pour la systolique et 93.8 ± 12.61 mmHg pour la diastolique.

Chez les témoins la pression artérielle systolique moyenne était de $125.82 \pm$

16.44 MmHg et la pression artérielle diastolique moyenne était de 80.2 ± 5.98 mmHg.

Tableau 5. Comparaison des chiffres tensionnels entre les cas et les témoins.

		N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
PAS (mmHg)	Cas	50	110	200	154.78	22.03
	témoins	50	96	165	125.82	16.44
PAD (mmHg)	Cas	50	65	127	93.8	12.61
	témoins	50	66	96	80.2	5.98

▪ **Paramètres biologiques:**

Les moyennes arithmétiques des paramètres biologiques étudiés sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6. Résultats des paramètres biologiques des patients.

		N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Glycémie	Cas	50	0.84	3.21	1.315	0.526
	Témoins	50	0.75	3.92	1.09	0.5646
HBA1C	Cas	37	4.84	11.77	6.65	1.8967
	Témoins	32	4.23	10.38	5.80	1.4896
CT	Cas	50	1.05	2.71	1.932	0.4067
	Témoins	49	1.17	2.34	1.6497	0.268
HDL-C	Cas	50	0.25	0.73	0.47754	0.1135
	Témoins	50	0.38	1.1	0.5598	0.12744
LDL-C	Cas	12	0.35	1.73	1.0325	0.354
	Témoins	5	0.92	1.43	1.166	0.2018
Triglycérides	Cas	50	0.46	7.34	1.5574	1.1278

	Témoins	50	0.7	1.51	0.9334	0.3099
FER S	Cas	31	0.43	1.48	0.839	0.238
	Témoins	22	0.25	1.59	0.79	0.3280
FERRITINE	Cas	50	13	348	98,0264	76.7749
	Témoins	50	4.05	232	44.027	46.3683
Transferrine	Cas	23	2.05	3.22	2.623	0.3977
	Témoins	18	1.9	3.45	2.5522	0.4267
CT transfert	Cas	26	4.13	2.63	3.3473	0.4799
	Témoins	18	2.44	4.43	3.2788	0.5481
Saturation	Cas	25	11	43	25.88	8.4227
	Témoins	17	6	49	23.6470	9.5717
ASAT	Cas	14	12	43	20.42857	7.8222
	Témoins	22	8	99	21.8181	18.099
ALAT	Cas	14	12	41	20.6428	8.289
	Témoins	22	7	96	20.8181	17.5048
GAMMA GT	Cas	6	19	43	29	10.5261
	Témoins	9	10	53	30.3333	16.3477
PAL	Cas	5	74	84	77.8	4.2661
	Témoins	8	24	125	79.375	32.6974
AU	Cas	50	30	101.79	55.4538	13.9192
	Témoins	50	25	77	44.674	11.5538
CRP	Cas	50	0	30.29	5.5596	6.3673
	Témoins	50	0.2	27.67	3.955	5.4815

II. ETUDE ANALYTIQUE :

L'analyse bi-variée consiste à comparer les paramètres recueillis entre le groupe de patients présentant un syndrome métabolique et le groupe témoin afin de déterminer s'il existe un lien significatif entre la ferritinémie et les différents composants du syndrome métabolique. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Nous allons étudier chaque paramètre du syndrome métabolique tel qu'il est défini par l'IDF à part, puis regroupés afin d'établir s'il existe une corrélation entre le syndrome métabolique et la ferritinémie.

i. Corrélation entre le sexe et la ferritinémie :

La ferritinémie moyenne chez les patients présentant un syndrome métabolique est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes 127.84 ± 91.29 (ng/ml) et 76.44 ± 56.69 (ng/ml) respectivement.

La même règle s'applique aux patients ne présentant pas de syndrome métabolique chez qui on note une ferritinémie moyenne de 57.20 ± 43.47 (ng/ml) chez les hommes et de 39.90 ± 47.03 (ng/ml) chez les femmes.

En analyse bi-variée, la relation entre la ferritinémie et le sexe est statistiquement significative avec $p=0.0019$.

Tableau 7. Corrélation entre le sexe et la ferritinémie.

		Sujets avec syndrome métabolique (n=50)	Sujets sans syndrome métabolique (n=50)	P
Ferritinémie moyenne (ng/ml)	Sexe masculin	127.84 ± 91.29	57.20 ± 43.47	0.0019
	Sexe féminin	76.44 ± 56.69	39.90 ± 47.03	

ii. Corrélation entre les paramètres anthropométriques de l'obésité et la ferritinémie :

▪ Le tour de taille :

Chez les patients présentant un syndrome métabolique la ferritinémie moyenne était plus élevée chez les sujets ayant une obésité abdominale ($99,90 \pm 77,51$ ng/ml) par rapport aux sujets avec un tour de taille normal ($52,93 \pm 46,76$ ng/ml).

En analyse bi-variée, Il existe une association significative bilatérale entre le tour de taille et la ferritinémie ($r=0.276$, $p=0.005$) ; cette dernière augmente lorsque le tour de taille augmente.

Tableau 8. Corrélation entre le tour de taille et le syndrome métabolique

		Sujets avec syndrome métabolique (n=50)	Sujets sans syndrome métabolique (n=50)	r	P
Ferritinémie moyenne (ng/ml)	TT $\geq$ 94 cm chez les hommes ou TT $\geq$ 80cm chez les femmes	$99,90 \pm 77,51$	$41,68 \pm 48,31$	0.276	0.005
	TT < 94cm chez les hommes ou TT < 80 cm chez les femmes	$52,93 \pm 46,76$	$48,58 \pm 43,93$		

▪ **L'IMC :**

En analyse bi-variée, Il n'existe aucune relation significative entre l'IMC et la ferritinémie, la valeur P étant supérieure à 0.5.

Tableau 9. Corrélation entre l'IMC et la ferritinémie.

		FERRITINE	IMC
FERRITINE	Corrélation de Pearson	1	-,061
	Sig. (bilatérale)		,546
	N	100	100
IMC	Corrélation de Pearson	-,061	1
	Sig. (bilatérale)	,546	
	N	100	100

iii. **Corrélation entre la glycémie et la ferritinémie :**

Une glycémie $\geq 1\text{g/dl}$ a été noté chez 33 patients appartenant au groupe des cas (soit 66%) et la ferritinémie moyenne chez ces patients était de 113.28 ± 84.83 (ng/ml).

Chez les témoins 17 patients présentaient une glycémie $\geq 1\text{g/dl}$ (soit 34%) avec une ferritinémie moyenne inférieure à celle observée chez les patients présentant un syndrome métabolique : 68.51 ± 47.39 (ng/ml).

En analyse bi-variée, il existe une relation significative entre le taux de glycémie et la ferritinémie chez les patients présentant un syndrome métabolique ($p=0.049$).

Tableau 10. Corrélation entre la glycémie et la ferritinémie.

		N	Pourcentage	Ferritinémie moyenne $\pm$ écart type	P
Glycémie $\geq$ 1g/dl	Cas	33	66%	113.28 ± 84.83	0.049
	Témoins	17	34%	68.41 ± 47.39	

iv. Corrélation entre l'hypertriglycémie et la ferritine :

Chez les patients présentant un syndrome métabolique la ferritinémie moyenne était plus élevée chez les patients ayant un taux de triglycérides ≥ 1.5 g/l par rapport à ceux ayant un taux de triglycérides normal ; les moyennes de ferritine étant de 120.15 ± 85.60 (ng/dl) et 85.58 ± 69.68 (ng/dl) respectivement.

Cette association entre le taux de triglycérides et la ferritinémie est statistiquement significative ($r=0.019$, $P=0.039$)

Tableau 11. Corrélation entre l'hypertriglycémie et la ferritinémie.

	Cas/ témoin	N	pourcentage	Ferritinémie moyenne $\pm$ écart type	R	P
Taux de triglycérides ≥ 1.5 g/l	Cas	38	76%	120.15 ± 85.60	0.02	0.039
	Témoins	1	2%	23		
Taux de triglycérides normal	Cas	12	24%	85.58 ± 69.68		
	Témoins	49	98%	44.46 ± 46.75		

v. Corrélation entre l'HDL-C et la ferritinémie :

La ferritinémie moyenne était plus élevée chez les sujets avec un taux d'HDL-C bas ($104,60 \pm 87,23$ ng/ml) par rapport à ceux avec un taux d'HDL-C normal ($93,99 \pm 71,24$ ng/ml) chez les patients avec syndrome métabolique.

La même règle s'applique aux patients sans syndrome métabolique ; les moyennes de ferritine étant de $55,83 \pm 58,43$ (ng/ml) chez les sujets avec un HDL-C bas et de $44,10 \pm 44,65$ (ng/ml) chez les sujets avec un HDL-C normal.

Il existe une corrélation significative dans le sens inverse entre le taux d'HDL-C et la ferritinémie ($r = -0.23$, $P=0.016$)

Tableau 12. Corrélation entre le taux d'HDL-C et la ferritinémie.

	Cas/témoin	N	pourcentage	Ferritinémie moyenne $\pm$ écart type	R	P
HDL-C < 0.4 chez les hommes et <0.5 chez les femmes	Cas	19	38%	$104,60 \pm 87,23$	-0,24	0.016
	Témoins	7	14%	$55,83 \pm 58,43$		
HDL-C normal	Cas	31	62%	$93,99 \pm 71,24$		
	Témoins	43	86%	$44,10 \pm 44,65$		

vi. Corrélation entre l'acide urique et ferritinémie :

L'analyse bi variée a démontré qu'il existe une association significative bilatérale entre l'acide urique et la ferritinémie ($r=0.320$, $p=0.001$) dans les 2 groupes.

Tableau 13. Corrélation entre l'uricémie et la ferritinémie.

		FERRITINE	AU
FERRITINE	Corrélation de Pearson	1	0,320
	Sig. (bilatérale)		0,001
	N	100	100
AU	Corrélation de Pearson	0,320	1
	Sig. (bilatérale)	0,001	
	N	100	100
**. La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).			

vii. Corrélation entre CRP et ferritinémie :

L'analyse bi variée n'a mis en évidence aucune association entre la ferritinémie et la CRP ($p=0.775$) aussi bien dans le groupe des cas que dans le groupe des témoins.

Tableau 14. Corrélation entre la CRP et la ferritinémie.

	Cas/témoin	N	pourcentage	Ferritinémie moyenne $\pm$ écart type	R	P
CRP ≥ 5	Cas	16	22%	88,1 $\pm$ 50,80	0.029	0.775
	Témoin	11	22%	50,32 $\pm$ 47,41		
CRP <5	Cas	34	68%	102,70 $\pm$ 86,65		
	Témoin	39	78%	42,25 $\pm$ 46.54		

viii. Corrélation entre le nombre de critères du syndrome métabolique et la ferritinémie :

Il existe un lien significatif bilatéral entre le nombre de critères du syndrome métabolique et le taux de ferritine ($r=0.435$, $p<0,0001$) ; le taux de ferritinémie augmente proportionnellement au nombre de critères du syndrome métabolique.

Tableau 15. Corrélation entre le nombre de critères du syndrome métabolique et ferritinémie.

Nombres de critères du syndrome métabolique	Effectif (n=50)	Pourcentage	Ferritinémie moyenne	Ecart type	r	P
3	30	60%	76.76	48.32	0.435	p<0,0001
4	16	32%	130.17	100.93		
5	4	8%	128.95	107.04		

ix. Corrélation entre les paramètres du bilan martial et le syndrome métabolique :

La ferritinémie moyenne était plus élevée chez les patients présentant un syndrome métabolique que chez les témoins ; avec des chiffres de 98.02 ± 76.77 (ng/ml) pour les cas et 44.02 ± 46.36 (ng/ml) pour les témoins.

En analyse bi-variée, il existe une association statistiquement significative entre le syndrome métabolique et la ferritinémie ($p<0,0001$). Par contre il n'existe pas d'association significative entre le syndrome métabolique et le taux de fer sérique ($p=0.535$) et entre le syndrome métabolique et la transferrine ($p=0.587$).

Tableau 16. Corrélation entre les paramètres du bilan martial et syndrome métabolique.

	cas/témoin	N	Moyenne	Ecart type	P
Fer sérique	Témoin	22	0,79	0,32	0,535
	Cas	31	0,83	0,23	
Ferritine	Témoin	50	44,02	46,36	<0,0001
	Cas	50	98,02	76,77	
Transferrine	Témoin	18	2,55	0,42	0,587
	Cas	23	2,62	0,39	

DISCUSSION

I. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique consiste en une constellation d'anomalies physiologiques, cliniques et biologiques qui signent « une bombe à retardement » en multipliant le risque de diabète de type 2 et de complications cardio-vasculaires.

L'histoire du syndrome métabolique a débuté il y a environ 80 ans. La notion de syndrome métabolique (SMet) a été abordée pour la première fois dans les années 20 par le médecin suédois, Kylin, qui décrit un « syndrome d'hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie » [6]. Puis, émergent dans les années 30 et 40, la notion d'insulinorésistance et le rôle de la répartition de la masse adipeuse, androïde ou gynoïde [7]. En 1947, Vague décrit l'inter-connexion entre l'obésité androïde et le développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose [7]. Et c'est dans les années 80, sous l'égide de Reaven [8] qu'apparaît le concept de « syndrome X » aujourd'hui connu sous le nom de « syndrome métabolique » avec la prise en compte parallèle d'anomalies biologiques : hyperinsulinisme, hyperglycémie, intolérance au glucose, taux élevé de VLDL-triglycérides, taux faible de HDL-cholestérol et hypertension artérielle. Cependant le syndrome X ne retenait pas l'obésité abdominale comme critère de définition et l'excès d'adiposité centrale a été ajouté par la suite comme une caractéristique clinique du syndrome métabolique par Norman Kaplan [9].

Par la suite, divers comités et sociétés savantes ont proposé plusieurs définitions du syndrome métabolique dans la mouvance de l'obésité viscérale et de l'insulinorésistance, sans qu'aucune ne se soit imposée de façon véritablement consensuelle.

1. Les différentes définitions du syndrome métabolique :

Plusieurs définitions du syndrome métabolique se sont succédées entre 1998 et 2005 [10, 11,12]. Toutes unies sur la réalité que le syndrome métabolique (Smet) est un assemblage d'anomalies cliniques et biologiques qui témoignent d'un sur-risque cardio-métabolique [13], cependant divergent sur plusieurs aspects à la fois entre les composantes mais aussi au sein de chacune des composantes du syndrome métabolique(Smet).

Définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 1998 :

En 1998, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [14] a mandaté un groupe d'experts pour réviser le diagnostic et la classification des diabètes avec dans son rapport initial une définition du syndrome métabolique et une reconnaissance de son implication dans le développement du diabète type 2 et des maladies cardiovasculaires [15].

Cette définition est basée sur la présence d'une résistance à l'insuline, soit par le diagnostic d'une insuffisance à la tolérance au glucose, d'une intolérance totale au glucose voire un diabète de type 2 et ensuite deux des anomalies métaboliques représentées ci-dessous :

Tableau 17. Représentation de la définition du syndrome métabolique selon l'OMS.

Le syndrome métabolique selon l'OMS		
Un critère obligatoire	Une glycémie à jeun élevée ($\geq 1,10$ g/l) Ou un diabète de type 2 Ou une sensibilité réduite à l'insuline	
associés à deux ou plus des critères suivants	Obésité	-rapport taille/hanche : $> 0,9$ pour les hommes $>0,85$ pour les femmes Ou -IMC $>30\text{kg m}^2$
	Dyslipidémie	Triglycérides $>2\text{mmol/L}$ Et/ou HDL-c $<0,9\text{mmol/L}$ pour les hommes $<1\text{mmol/l}$ pour les femmes
	Hypertension ou traitement spécifique	Pression artérielle $>140/90$ mmHg
	Microalbuminurie	20microg/min

Définition de l'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999 :

Le rapport de l'OMS a rapidement été suivi de celui de l'EGIR publié en 1999 qui a désormais préféré l'appellation de « syndrome d'insulinorésistance » à celle de « Syndrome métabolique » [16].

Cette définition est applicable uniquement pour les patients non diabétiques et consiste en la présence d'une insulinorésistance traduite par une élévation du taux plasmatique d'insuline associé à deux des facteurs suivants : obésité abdominale évaluée par la mesure du périmètre abdominal, hypertension, augmentation des triglycérides et/ou diminution du HDL-cholestérol et hyperglycémie à jeun ou intolérance au glucose.

Tableau 18. Représentation de la définition du syndrome d'insulinorésistance selon l'EGIR.

Le syndrome métabolique selon l'EGIR		
Un critère obligatoire	Insuline plasmatique >75 e percentile de la mesure HOMAIR	
associés à deux ou plus des critères suivants	Tour de taille	≥ 94cm chez l'homme et ≥ 85 cm chez la femme
	Dyslipidémie	Triglycérides >2mmol/L Ou HDL <1mmol/L
	hypertension ou traitement spécifique	Pression artérielle systolique >140/90 mmHg
	Glycémie à jeun (excluant diabète)	≥ 6,1 mmol/l

Définition de la National Cholesterol Education / Program-Adult Treatment Panel

III (NCEP/ATPIII) 2001 :

Du fait de l'association du syndrome métabolique aux risques cardiovasculaires le groupe de travail américain **NCEP-ATP III** se propose à son tour de définir le syndrome métabolique dans le but de prévenir les événements cardiovasculaires et de rendre le concept du syndrome métabolique plus facile à utiliser pour les cliniciens [17].

Le rôle physiopathologique de l'obésité abdominale a conduit les experts à faire de ce critère un élément incontournable de la définition [17].

Ainsi la définition retenue par le **NCEP ATP III** caractérise un individu de porteur

de syndrome métabolique lorsqu'il présente au moins trois des cinq critères suivants :

Tableau 19. Définition du syndrome métabolique selon NCEP ATPIII

Définition du syndrome métabolique selon NCEP ATP III
Association d'au moins trois des cinq critères suivants :
Une obésité abdominale est estimée par une circonférence de taille $\geq 102\text{cm}$ chez l'homme et ≥ 88 chez la femme
Une élévation des triglycérides à jeun $\geq 150\text{ mg/dl}$
Une diminution du cholestérol HDL $< 40\text{ mg/dl}$ chez l'homme et $< 50\text{ mg/dl}$ chez la femme
Une augmentation de la pression artérielle $\geq 130 / 85\text{ mmHg}$
Une élévation de la glycémie à jeun $\geq 100\text{mg/dl}$

Définition de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2003 :

En 2003, l'**AACE** déclare sa position dans un rapport intitulé« l'insulinorésistance » [18].

Dans ce rapport l'**AACE** a remis l'insulinorésistance au centre des réflexions en la retenant de nouveau comme critère indispensable au diagnostic [18].

Il est important d'insister sur le fait que l'obésité n'est pas considérée comme un élément clé des anomalies de l'état de l'insulinorésistance. L'**AACE** suggère que l'obésité soit une variable physiologique qui cause une dysrégulation du glucose médiée par l'insuline disponible et non une conséquence du rapport insulinorésistance hyperinsulinémie.

En opposition avec les définitions du (Smet) précédemment proposées [14,16,17], aucun score numérique arbitraire n'est suggéré pour le diagnostic de l'IRS. Le groupe de travail laisse le choix au clinicien de diagnostiquer le (Smet) chez une personne selon ses propres critères, puisqu'il ne voit pas d'évidence scientifique pour déterminer le choix précis des critères de diagnostic [18].

Par ailleurs, l'AACE fournit la liste des facteurs de risque qui augmentent la probabilité d'avoir une insulino-résistance tels :

- Les maladies cardio-vasculaires.
- Une ethnicité non caucasienne
- Un style de vie sédentaire.
- IMC > 30 kg/m².
- Une histoire familiale concernant le diabète de type 2
- Une polykystose ovarienne au-delà de 40 ans.

Il a été suggéré que les cliniciens pourraient considérer ces facteurs de risque avec les quatre anomalies suivantes :

Une élévation des triglycérides à jeun ≥ 170 mg/dl

Une diminution du cholestérol HDL < 40 mg/dl chez l'homme et < 50 mg/dl chez la femme

Une augmentation de la pression artérielle $\geq 130 / 85$ mmHg

Une élévation de la glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl

Définition de l' International Diabetes Federation (IDF) 2005 :

En 2005 l'IDF propose une nouvelle définition du (Smet) ayant comme but d'unifier les définitions précédentes pour pouvoir identifier selon les mêmes critères une personne atteinte de (Smet) à l'échelle internationale [5]. A la différence des autres définitions, L'obésité centrale appréciée par les mesures du tour de taille est selon l'IDF un critère indispensable pour le diagnostic du Smet.

Tableau 20. Définition du syndrome métabolique selon l'IDF.

Définition du syndrome métabolique selon l'IDF			
Un critère obligatoire associés à deux ou plus des critères suivants	Obésité centrale : Tour de taille = propre au groupe ethnique		
	Hypertriglycéridémie ou traitement	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)	
	-HDL-C bas ou traitement	< 40 mg/dl (1.03 mmol/L) chez l'homme < 50 mg/dl (1.29 mmol/L) chez la femme	
	hypertension ou traitement spécifique	Pression artérielle systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mmHg	
	Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dl ou $\geq 5,6$ mmol/l Ou diabète type 2 déjà diagnostiqué (Si la glycémie à jeûn est située entre 5,6–6,9 mmol/l, le test oral de la tolérance du glucose est recommandé, bien que non nécessaire pour le diagnostic du Smet)	

Si l'IMC >30 kg/m², l'obésité centrale peut être admis sans avoir recours au mesure de tour de taille.

Une autre particularité de la définition proposée par l'IDF est d'utiliser des seuils de spécificité ethnique pour le tour de taille.

Tableau 21. Les mesures de tour de taille définissant l'obésité abdominale selon l'origine ethnique [5].

Groupe ethnique	Tour de taille
Europoïdes	Homme: $\geq 94\text{cm}$ Femme: $\geq 80\text{cm}$
Etats unis	Homme: $\geq 102\text{cm}$ Femme: $\geq 88\text{cm}$
Asie du sud	Homme: $\geq 90\text{cm}$ Femme: $\geq 80\text{cm}$
Chinois	Homme: $\geq 90\text{cm}$ Femme: $\geq 80\text{cm}$
Japonais	Homme: $\geq 85\text{ cm}$ Femme: $\geq 90\text{cm}$
Amérique du sud et Amérique centrale	Utilisation des normes sud asiatiques dans l'attente de données plus spécifiques
Africains ; zone sub-saharienne et orientale	Utilisation des normes europoïdes dans l'attente de données plus spécifiques
Méditerranée orientale et moyen orient	Utilisation des normes europoïdes dans l'attente de données plus spécifiques

Définition de la FID et l'AHA / NHLBI :

En 2009, toujours dans le but d'établir une définition consensuelle du syndrome métabolique une rencontre est organisée entre l'IDF et l'AHA / NHLBI [10].

Ainsi, dans la nouvelle définition proposée le tour de taille ne serait pas une composante obligatoire du syndrome métabolique mais il garderait sa place comme outil de dépistage non négligeable. Un individu est alors caractérisé de porteur de syndrome métabolique en cas de présence de trois anomalies sur cinq. Des valeurs de référence sont fixées, hormis pour le tour de taille pour lequel les organisations s'accordent à dire que des travaux de recherche supplémentaires sont requis [10].

Tableau 22. Définition du syndrome métabolique selon l'IDF /AHA / NHLBI

Obésité centrale : Tour de taille = propre au groupe ethnique	
Hypertriglycéridémie ou traitement	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
-HDL-C bas où traitement	< 40 mg/dl (1.03 mmol/L) chez l'homme < 50 mg/dl (1.29 mmol/L) chez la femme
Hypertension où traitement spécifique	Pression artérielle systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dl ou $\geq 5,6$ mmol/l Ou diabète type 2 déjà diagnostiqué (Si la glycémie à jeûn est située entre 5,6–6,9 mmol/l, le test oral de la tolérance du glucose est recommandé, bien que non nécessaire pour le diagnostic du SMet)

2. Divergences et limites des différentes définitions :

Quoique l'OMS [14] avait publié la première définition qui aurait dû faire référence, celle-ci n'a jamais pu réellement s'imposer pour plusieurs raisons. La plus importante réside sans doute dans la difficulté de l'application de cette définition dans la pratique quotidienne. En effet, l'OMS qui considère l'insulinorésistance comme critère fondamental impose l'étude de la tolérance au glucose par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) ou encore la mesure de l'insulinémie à jeun [14].

C'est aussi la seule définition dans laquelle on retrouve la mesure de la microalbuminurie comme composante du (Smet) ; élément par ailleurs controversé.

Les définitions de l'EGIR et l'AACE rejoignent l'OMS sur la primordialité de l'insulinorésistance dans le (Smet), contrairement à la définition du NCEP ATP III qui juge que l'insulinorésistance n'est pas nécessaire pour le diagnostic [17]. La spécificité de cette définition concerne surtout la focalisation sur les maladies cardio-vasculaires plutôt que sur le diabète de type 2 avec comme objectif l'identification des patients ayant un risque cardiovasculaire élevé et qui mériteraient une intervention thérapeutique [19].

De ces différentes définitions, il ne fait aucun doute que c'est la définition proposée par le NCEP-ATP III qui est devenue la plus populaire, parce qu'elle est à ce stade la définition la plus opérationnelle du syndrome, facile à utiliser en pratique clinique [19].

Plus récemment, le rôle physiopathologique de l'obésité abdominale a conduit les experts à faire de ce critère un élément incontournable de la définition [20]. A l'exception de la définition de l'OMS qui se base sur la mesure de l'IMC ou sur le calcul du rapport tour de taille / tour de hanche, toutes les autres définitions se basent sur la mesure du tour de taille pour l'appréciation de l'obésité. Les valeurs admises sont

Pourtant différentes.

Les valeurs proposées par la NCEP ATPIII ont été considéré comme particulièrement élevés. Ainsi, en 2005, l'IDF a établi de nouveaux critères dont la pertinence a été améliorée par le fait qu'ils incluent des particularismes ethniques pour les valeurs normales de l'obésité dans les différentes populations [5].

C'est pour cela que nous avons choisi la définition de l'IDF révisée en 2009 par l'AHA/NHBI comme critère de sélection de nos malades.

Tableau 23. Définition du syndrome métabolique selon les différentes sociétés savantes.

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEPATPIII (2001)	AACE (2003)	AHA/NHLB (2004)	IDF (2005)	IDF/AHA /NLBI (2009)
Insulino-résistance	Intolérance au glucose ou glycémie postprandiale élevée ou diminution sensibilité à l'insuline ou DT2	Insulinémie plasmatique > 75ème percentile	Non nécessaire	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale anormalement élevée	Non nécessaire	Non nécessaire	Non nécessaire
Obésité	IMC > 30 Rapport T/H : H>0,9 F>0,85	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88cm	IMC ≥ 25 kg/m	Tour de taille : H≥ 102 cm F≥ 88cm	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm	Tour de taille : H≥ 94 cm F≥ 80 cm
Bilan lipidique	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H < 0,90 mmol/l F <1 mmol/l	TG ≥ 2 mmol/l HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement hypolipémiant en cours HDL : H< 1,03 mmol/l F< 1,29 mmol	TG ≥ 1,7 mmol/l HDL : H< 1 mmol/l F< 1,3 mmol/l		
Glycémie	Intolérance au glucose ou glycémie postprandiale élevée ou DT2	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l	Glycémie ≥ 6,1 mmol/l (inclus DT2)	Intolérance au glucose ou glycémie post-prandiale élevée (pas de DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l ou traitement hypoglycémiant	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l (inclus DT2)	Glycémie ≥ 5,6 mmol/l
Tension artérielle	PAS ≥ 140 mm Hg PAD ≥ 90 mm Hg	PAS ≥ 140 mm Hg PAD ≥ 90 mm Hg ou traitement antihypertenseur	PAS ≥ 130 mm Hg PAD ≥ 85 mm Hg	PAS ≥ 130 mm Hg PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement antihypertenseur en cours		PAS ≥ 130 mm Hg PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement antihypertenseur en cours	
Autre	Microalbuminurie	-	-	-	-	-	-
Diagnostic	Résistance à l'insuline + autres critères 2	3 critères sur 5	3 critères sur 5	3 critères	Tour de taille +2 critères		3 critères sur 5

3. Prévalence du syndrome métabolique :

Les différences selon les définitions, amènent bien entendu à des prévalences variables du syndrome métabolique. Cependant, quelle que soit la définition considérée, la prévalence du syndrome métabolique est en augmentation dans le monde [18].

Aux Etats-Unis :

La prévalence du SMet chez des adultes aux Etats-Unis selon la définition du NCEP fut estimée pour la première fois en 2002 parmi les participants du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III (1988–1994). Dans cet échantillon représentatif de la population américaine adulte, il a été trouvé que la prévalence du Smet est de l'ordre de 23,7 %. [21]

Certaines ethnies comme les sujets d'origine mexicaine et notamment les femmes étaient particulièrement touchées. On remarque également une augmentation de la prévalence avec l'âge (seulement 6.7% des individus de 20 à 29 ans étaient concernés par le syndrome, contre 43.5% chez les sujets de plus 60 ans). [21]

Entre 1999 et 2002, l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) apporte des résultats alarmants : 35.4% des adultes américains sont considérés comme ayant le syndrome métabolique selon la définition NCEP. [22]

En Europe :

Deux études rétrospectives ont comparé la prévalence du syndrome métabolique selon différentes définitions.

L'étude du groupe EGIR [23], a comparé la fréquence du syndrome métabolique selon les définitions OMS et EGIR, à partir des données regroupées de 9 cohortes provenant de 8 pays européens, soit au total, 8200 hommes et 9363 femmes, non-diabétiques, âgés de 22 à 81 ans. La fréquence du syndrome métabolique chez ces

sujets non-diabétiques varie beaucoup selon ces définitions et les tranches d'âge : par exemple, pour la population de 40 à 55 ans, jusqu'à 36 % chez les hommes et jusqu'à 22 % chez les femmes. Les résultats obtenus avec les deux définitions montrent une augmentation de la fréquence avec l'âge. Celle-ci est pratiquement toujours plus élevée chez les hommes que chez les femmes de même tranche d'âge. La définition de l'OMS donne une prévalence plus importante quelle que soit la tranche d'âge ou le sexe.

L'étude DECODE [24] pour sa part, a regroupé 11 cohortes d'études prospectives européennes, représentant 6156 hommes et 3356 femmes, non-diabétiques, d'âge 30-89 ans, avec un suivi médian de 8,8 ans. En retenant la définition du groupe EGIR (les sujets étaient considérés comme ayant un syndrome métabolique en présence d'une hyperinsulinémie associée à au moins 2 autres critères), après ajustement sur l'âge, la prévalence du syndrome métabolique en Europe est de 15,7 % chez l'homme et de 14,2 % chez la femme. Mais en utilisant les autres définitions et en retenant soit deux, soit trois critères, cette prévalence est respectivement de 35,3 % et de 12,4 % chez l'homme et de 29,9 % et de 10,7 % chez la femme.

En France, quelques données sont disponibles, notamment grâce aux études DESIR (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome) [25] et MONICA [26].

En 2003, l'étude DESIR qui utilise à nouveau la définition du syndrome métabolique selon le NCEP-ATP III montre :

- Une prévalence 2,5 fois plus faible du syndrome métabolique en FRANCE qu'aux Etats-Unis : au total, 16% des hommes et 11% des femmes présentent le syndrome métabolique ainsi défini.
- En contradiction avec l'étude américaine, la prévalence du syndrome métabolique était nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. [27]

Dans l'étude MONICA réalisée à Lille, Strasbourg et Toulouse, 22,5% des hommes et 18,5% femmes étaient concernés par ce syndrome. [26]

En Algérie :

Selon une étude algérienne, transversale descriptive, réalisée en 2014 sur 828 patients, avec un âge moyen de 43 ans.

- La prévalence du SM est de 26,4% en utilisant les critères du NCEP ATP III et de 28,3% avec les critères de l'IDF.

La prévalence du SM augmente significativement avec l'âge, le BMI et la sédentarité. [28]

Au Maroc :

Une étude a été réalisée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, en 2017, dont l'objectif était d'étudier la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes militaires :

- L'âge médian de la population étudiée est de 38 ± 5 ans et le (Smet) était présent chez 28% des patientes [29].

4. Étiopathogénie du syndrome métabolique :

Les causes du SM sont multifactorielles et, schématiquement, reconnaissent trois grandes origines : une prédisposition génétique, un déterminisme in utero et une influence environnementale.

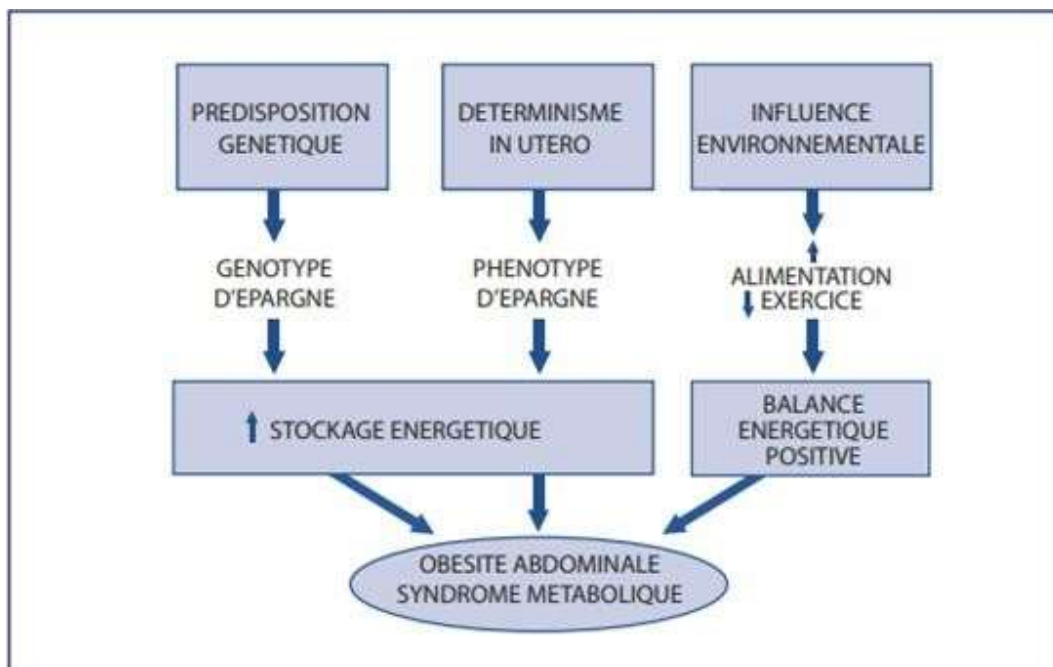


Figure 14. Contribution potentielle des différents facteurs étiopathogéniques au syndrome métabolique [30].

▪ La Prédisposition génétique :

Dans un même environnement, certains individus ont plus de risque que d'autres de devenir obèses. En 1962, L'hypothèse du « thrifty gene » (ou gène économe) développée par Neel sous-entend que les individus porteurs de certains gènes impliqués dans l'accumulation de tissu adipeux possédaient un avantage sélectif lors des famines : ils auraient ainsi été favorisés au cours des siècles. Dans l'environnement actuel, les individus possédant ces gènes seraient fortement prédisposés à l'obésité [31]. Globalement, l'expression de ces gènes tendrait à favoriser le stockage de l'énergie par rapport à sa dépense. Bien que fréquemment reprise, cette hypothèse reste néanmoins controversée [32].

A l'heure actuelle, on connaît plus d'une centaine de gènes liés à l'obésité : ces gènes sont impliqués dans le métabolisme énergétique, le contrôle de la prise alimentaire, le développement du tissu adipeux ou encore les activités mitochondriales.

Indépendamment de la présence d'une obésité, il est classiquement admis qu'environ 25% des individus de la population générale présentent une diminution de la sensibilité à l'insuline. Les causes de cette anomalie sont encore mal connues et l'origine est probablement polygénique. Cette prédisposition génétique s'exprimera plus ou moins tôt en fonction de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux.

- Le déterminisme in utero :

Des enquêtes épidémiologiques ont révélé que les personnes avec un petit poids de naissance avaient un risque plus élevé de développer un (Smet), une hypertension artérielle et un diabète de type 2. [34,35]

Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel est le reflet d'un retard de croissance in utero, généralement associé à un sous-développement placentaire.

Cette situation favorise une adaptation métabolique in utero qui persiste dans l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Il en résulte une facilitation du stockage énergétique (notion de rebond pondéral), conduisant à un excès de poids, voire une obésité, et à un (Smet) (théorie du «thrifty phenotype» ou phénotype d'épargne) [31].

Dans différents modèles animaux la malnutrition maternelle (carence protéique surtout) et le sous-développement placentaire prédisposent à l'insulinorésistance et à un diabète sucré assimilé au diabète de type 2 chez l'homme [35].

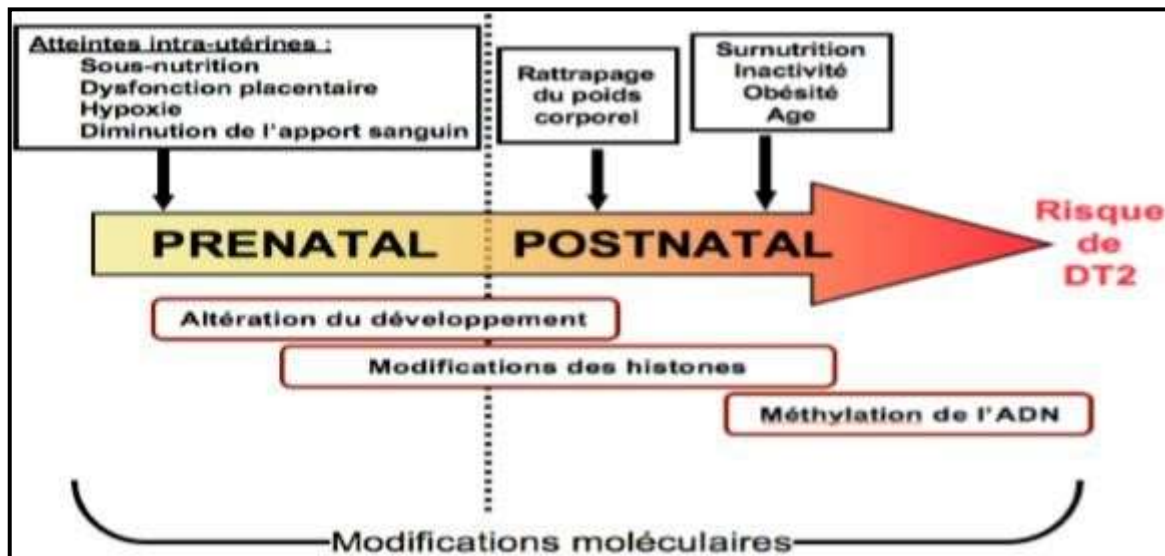


Figure 15. Rôle de l'environnement prénatal dans le développement du syndrome métabolique [33].

- L'influence environnementale :

L'évolution des modes de vie concerne principalement l'alimentation et l'activité physique, deux éléments majeurs de la régulation de la balance énergétique surtout en présence d'un terrain génétique prédisposant. [36,34].

Despres et Lemieux ont décrit les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la survenue du syndrome métabolique. Selon leur rapport, un excès alimentaire en graisses et sucres rapides, et un manque d'exercice physique, peuvent conduire à la survenue soit d'une adiposité sous cutanée non morbide, soit d'une adiposité viscérale morbide. Dans ce dernier cas, une surcharge lipidique ectopique se produit principalement dans les muscles, l'épicarde et le foie. Cette adiposité viscérale conduit elle-même au syndrome métabolique [37].

En outre, les études de migration montrent que les populations à mode de vie traditionnel qui migrent dans des pays industrialisés présentent une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 [38, 39].

Enfin, le stress [40] et le tabagisme [41] aggravent également l'insulinorésistance alors qu'une consommation modérée régulière d'alcool (de l'ordre de 2 verres par jour) semble plutôt l'améliorer [42].

5. Physiopathologie du syndrome métabolique :

La physiopathologie du SM est jusqu'aujourd'hui n'est que partiellement comprise. Elle résulte vraisemblablement de la combinaison de facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques. L'obésité viscérale abdominale, un état d'inflammation chronique de bas grade et un état de résistance à l'insuline sont les principaux processus susceptibles d'expliquer les différentes composantes de ce syndrome.

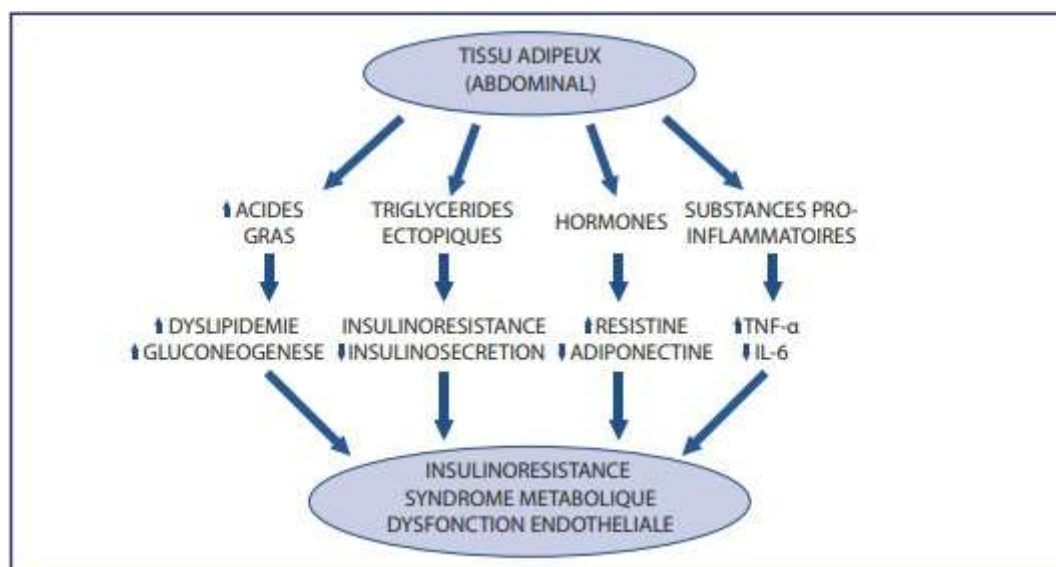


Figure 16. Illustration des principaux mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans le développement du syndrome métabolique [30].

- Obésité abdominale :

Le tissu adipeux viscéral est un organe aux fonctions métaboliques, endocriniennes, immunes et inflammatoires. Plus que l'obésité mesurée par l'index de masse corporelle, c'est la localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille, qui permet le mieux d'identifier une population d'individus présentant les caractéristiques du (Smet) [37].

Les adipocytes viscéraux sont plus résistants à l'action antilipolytique de l'insuline mais plus sensibles aux effets des catécholamines favorisant la lipolyse par rapport aux adipocytes sous-cutanées [43,44]. Il en résulte une augmentation du flux portal d'acides gras libres. Ces acides gras libres sont des substrats énergétiques potentiels, qui vont entrer en compétition avec le glucose au niveau musculaire, lorsque le taux d'acides gras libres est excessif, cette compétition va se faire à leur profit, et le muscle va utiliser préférentiellement les acides gras libres comme source énergétique. C'est l'oxydation préférentielle des acides gras libres dans le muscle qui induit de façon rétroactive une résistance à l'action de l'insuline et donc une moindre utilisation du glucose [45].

En outre, l'excès de graisse viscérale, en raison de ses propriétés biochimiques et de sa localisation anatomique, contribue à inonder le foie d'acides gras [43,46]. Cette condition perturbe fortement le métabolisme hépatique, tant en ce qui concerne le métabolisme du glucose (augmentation de la gluconéogenèse et de la production hépatique de glucose, à jeun et en postprandial) que le métabolisme des lipides (augmentation de la production des lipoprotéines VLDL, avec secondairement une baisse du cholestérol HDL) [47,48].

- La résistance à l'insuline

Elle se définit comme une limitation de l'action physiologique de l'insuline sur les populations cellulaires cibles du fait de l'altération de ses voies de signalisation accompagnée d'une hyperinsulinémie compensatrice [49].

Les conséquences de la résistance à l'insuline proviennent donc autant de la résistance à l'insuline elle-même que de l'hyperinsulinémie chronique qui en résulte, et ces conséquences varient selon les différents tissus concernés [49].

En ce qui a trait au métabolisme glucidique, la résistance à l'insuline est associée à des anomalies du transport transmembranaire de glucose au muscle squelettique [50,51]. Au niveau du foie, elle se manifeste par l'augmentation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse entraînant une hyperglycémie [52,53].

En ce qui concerne le métabolisme lipidique, la résistance à l'insuline peut être à l'origine d'une lipolyse accélérée ayant comme conséquence une augmentation de la concentration plasmatique d'acides gras libres [54,55].

Finalement il existe également un lien entre l'insulinorésistance et l'hypertension. L'effet vasodilatateur de l'insuline serait inhibé. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'acides gras libres en état de résistance à l'insuline aurait un effet vasoconstricteur contribuant à favoriser la réabsorption de sodium, la stimulation de l'activité du système nerveux sympathique et donc l'hypertension artérielle [56]. Certains auteurs suggèrent toutefois que la contribution de la résistance à l'insuline au développement de l'hypertension liée au syndrome métabolique serait relativement mineure comparativement à celle de l'obésité [57].

- Anomalies du métabolisme lipidique :

La dyslipidémie du (Smet), très particulière, se caractérise par une augmentation des triglycérides plasmatiques associée à une diminution du HDL-c, mais surtout par la présence de particules de LDL modifiées. Ces particules sont enrichies en apoprotéine B. De ce fait, elles présentent un faible poids moléculaire, une petite taille et une densité plus élevée, ce qui leur confère au final un pouvoir athérogène plus fort. Alors que le VLDL-cholestérol est augmenté, le LDL-c n'est le plus souvent pas ou peu augmenté [58,59].

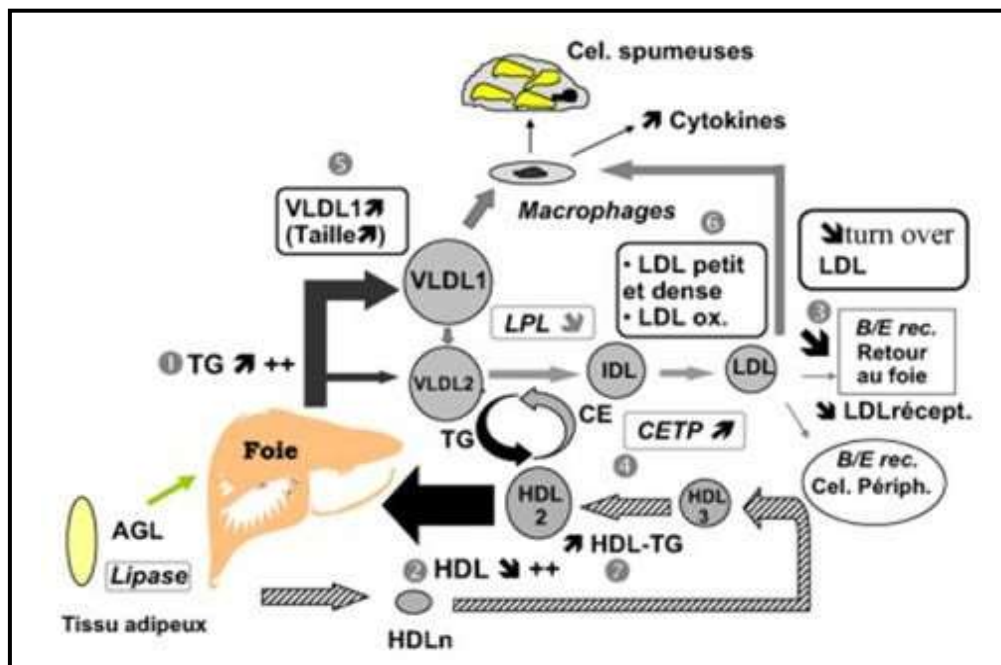


Figure 17. Les principales anomalies lipidiques au cours du syndrome métabolique [60].

Ce profil lipidique est au moins en partie la conséquence de l'obésité. Quatre phénomènes associés à l'obésité et à l'augmentation des acides gras libres circulants qui en découle contribuent à :

- Une stimulation de la production de VLDL-c au niveau du foie par les acides gras libres et notamment de VLDL-c riches en apoprotéine B.
- Une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase ralentissant la clairance des VLDL-c,
- Une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, responsable d'une dégradation excessive des phospholipides des particules de HDL-c, aboutissant à la formation de particules de HDL-c plus petites.
- Une augmentation de l'activité de la protéine de transfert d'esters de cholestérol CETP (cholesteryl ester transfer protein), permettant l'échange des triglycérides contre les esters de cholestérol dans les particules LDL-c et HDL-c, favorisant ainsi la production de particules LDL-c plus petites et denses.

L'ensemble de ces modifications réalise un cercle vicieux par lequel les acides gras circulants, qui ne sont pas captés par les adipocytes, sont utilisés par le foie pour fabriquer des VLDL qui après hydrolyse par la lipase donnent des acides gras qui ne sont pas internalisés par les adipocytes. [58,59]

Enfin il est intéressant de noter que si l'insulinorésistance favorise l'hyperproduction hépatique de VLDL et la cascade d'anomalies métabolique secondaires [61], l'hypertriglycéridémie elle-même et la richesse de l'alimentation en graisses sont deux facteurs qui à leur tour aggravent l'insulinorésistance.

**Tableau 24. Principales anomalies des lipoprotéines au cours du syndrome
métabolique [60].**

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies cinétiques
Anomalies qualitatives		
VLDL ↗ VLDL1 (grande taille)	↗	↗ Production
LDL LDL petites et denses		Normal
Riches en TG ↗ Oxydation		
HD L Riches en TG	↘	↗ catabolisme

▪ Le rôle des adipokines :

En dehors de sa fonction de stockage le tissu adipeux viscéral produit de nombreuses molécules regroupées sous le vocabulaire **d'adipokines**. Ces molécules sont impliquées localement ou de manière endocrine dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques dont la réponse immune et inflammatoire et la régulation de la balance énergétique [62].

Les adipokines ont un rôle d'interface entre l'obésité et les évènements moléculaires qui conduisent à la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipémie, l'hypercoagulabilité et les anomalies endothéliales associées à l'athérosclérose et au syndrome métabolique [62].

Action pro-inflammatoire :

Le Tumor Necrosis Factor – alpha (TNF- α) :

La production du TNF- α est proportionnelle à la masse adipeuse viscérale ; en effet une augmentation de la quantité d'ARNm du TNF- α a été observée dans le tissu adipeux d'animaux obèses ou diabétiques de type 2 [63].

Le rôle du TNF- α dans le développement de l'insulinorésistance semble être dû principalement à son action sur la signalisation insulinique. Le TNF- α diminue la phosphorylation (activée par l'insuline) du résidu tyrosine du récepteur à l'insuline et d'IRS1 dans les muscles et le tissu adipeux. Il réduit également l'oxydation des acides gras dans les hépatocytes et le muscle squelettique, via la suppression de l'AMPK : cette diminution de l'oxydation des acides gras est accompagnée d'une accumulation de diacylglycérols qui activent la protéine kinase C et inhibent la fonction d'IRS [64].

Le TNF α stimule également la lipolyse, favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'élévation de la pression systolique [65,66] et module la production d'autres adipokines ; Il augmente ainsi la production d'IL-6, de leptine, de résistine et diminue celle de l'adiponectine [67].

L'interleukine 6 (IL-6) :

L'interleukine 6 est une protéine pro-inflammatoire dont un tiers des taux circulants provient du tissu adipeux. Dans ce tissu, elle est principalement sécrétée par les cellules de la fraction stromale et son expression est 2 à 3 fois plus importante dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané [68].

L'augmentation de la production l'IL 6 jouerait un rôle central, elle contrôle notamment la production de CRP par le foie, et prédit la survenue de complications cardiovasculaires, et semble intervenir dans les mécanismes d'insulinorésistance [69].

Action endocrine :

L'adiponectine :

La concentration plasmatique en adiponectine varie entre 3 et 30 mg/l chez le sujet sain et cette protéine représente 0,01 % des protéines plasmatiques [70].

L'expression des ARNm de l'adiponectine varie suivant la localisation du tissu adipeux : elle est moins importante dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané, aussi bien chez le sujet sain que chez le sujet obèse [71].

L'adiponectine est une des rares adipokines qui prévient le développement de l'insulino-résistance et de l'obésité ; plusieurs études ont mis en évidence le lien entre hypoadiponectinémie et diabète, hypertension, athérosclérose et dysfonction endothéliale [72].

Cette hormone active deux types de récepteurs appelés AdipoR1 présents dans la plupart des cellules mais particulièrement au niveau du muscle squelettique et AdipoR2 présents au niveau du foie.

La stimulation de ces récepteurs active, entre autres, la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK) qui elle-même stimule l'utilisation de glucose par les tissus périphériques et diminue sa production hépatique. L'adiponectine agit aussi sur la production hépatique de glucose, en diminuant l'expression des ARNm de deux enzymes essentielles de la néoglucogenèse : la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase. Elle réduit ainsi l'insulino-résistance [73].

L'adiponectine aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient moduler des fonctions métaboliques. Ainsi plusieurs données expérimentales sont en faveur d'un rôle régulateur sur le recrutement des macrophages au niveau du site inflammatoire. Ceci pourrait passer en particulier par une régulation de la production

d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et donc du stress oxydant [74].

Par ailleurs, il semble que de nombreuses propriétés anti-inflammatoires mises en évidence pour l'adiponectine passent par des effets anti-TNF- α (tumor necrosis factor- α), ce qui expliquerait en partie son rôle protecteur dans l'athérosclérose et peut-être aussi une partie de ses propriétés insulino-sensibilisantes.

Ces résultats suggèrent que l'adiponectine pourrait directement ou indirectement, via son interaction avec les cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF α), jouer un rôle dans le développement du syndrome métabolique.

Outre ses caractéristiques insulino-sensibilisantes et anti-inflammatoires, l'adiponectine exerce également un effet vasculo-protecteur précoce dans l'athérogenèse en régulant l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules vasculaires endothéliales, la transformation des macrophages en cellules spumeuses et en modulant la prolifération des cellules musculaires lisses [75].

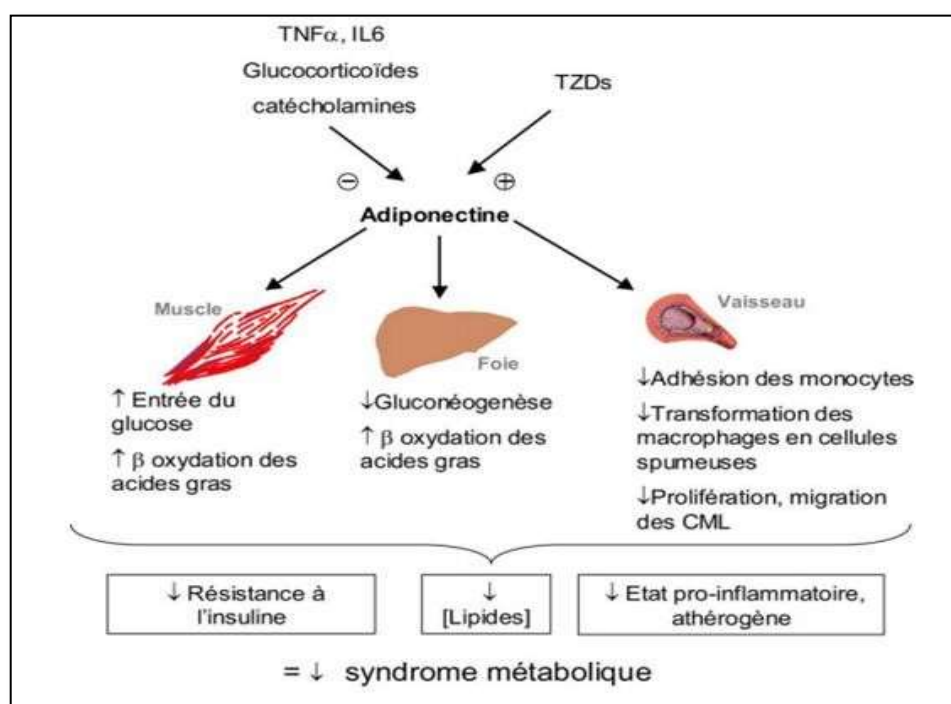


Figure 18. Le rôle de l'adiponectine dans le syndrome métabolique [76].

La leptine :

La leptine est également une cytokine produite principalement par le tissu adipeux, dont le rôle majeur est d'assurer un contrôle à long terme de la masse graisseuse et sa sécrétion est proportionnelle à la masse de tissu adipeux. Elle agit sur la régulation centrale de la balance énergétique, diminuant la prise alimentaire et augmentant la consommation énergétique [77].

La leptine module aussi la fonction du système immunitaire inné et acquis [78], agit comme une cytokine pro-inflammatoire favorisant la prolifération lymphocytaire T et la production de cytokines de type TH1.

Elle a également un impact vasculaire, favorisant l'athérosclérose, l'angiogenèse et le stress oxydatif. Son élévation est constatée dans de nombreuses pathologies inflammatoires et elle contribue potentiellement au développement de l'inflammation de bas grade et aux anomalies vasculaires qui accompagnent le (Smet).

La résistine :

La résistine est également une protéine sécrétée par le tissu adipeux. Son rôle est cependant plus controversé. Il a été démontré que cette hormone est impliquée dans l'insulinorésistance chez les rongeurs et qu'elle inhibe la captation du glucose dans le muscle squelettique de certains modèles animaux [79]. Chez l'homme sa contribution dans l'insulinorésistance est encore débattue [80,81].

Chez l'homme cette hormone a plutôt une action pro inflammatoire en augmentant la production de cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF α), des études montrent que les taux de résistine plasmatique sont corrélés aux taux des marqueurs de l'inflammation, indépendamment de la protéine C-réactive (CRP) [82,83].

La résistine semblerait aussi avoir un rôle dans le développement de l'athérosclérose en jouant sur les cellules vasculaires endothéliales et sur l'homéostasie lipidique. En outre, la résistine agit sur les cellules endothéliales en activant l'expression des gènes codant VCAM1 et ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), augmentant ainsi l'adhésion des leucocytes [84].

Autres molécules secrétées :

La protéine MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) : est une chimiokine principalement sécrétée par les cellules de la fraction du stroma vasculaire et en petite quantité par les adipocytes. Elle est impliquée notamment dans le recrutement des monocytes au sein du tissu adipeux. Son taux plasmatique et tissulaire est plus élevé chez les individus obèses. Son rôle n'est pas encore bien établi. In vitro, la captation du glucose sous insuline est diminuée dans les adipocytes différenciés traités avec MCP-1 [68].

La protéine RBP-4 (Retinol binding protein 4) : est une protéine majoritairement sécrétée par le foie, mais aussi par les adipocytes et les macrophages. Chez les individus obèses ou insulino-résistants, sa sécrétion adipocytaire provient principalement du tissu adipeux viscéral, ce qui en fait un marqueur de l'obésité abdominale [85].

Chez l'homme, les concentrations en RBP-4 sont corrélées avec l'insulinorésistance mais également avec différents paramètres du syndrome métabolique : hypertension, hypercholestérolémie, faible taux de HDL et augmentation de l'IMC [86]. Son expression est inversement corrélée avec celle des GLUT4 et l'injection de cette molécule à des souris saines réduit leur sensibilité à l'insuline et altère la signalisation insulinique dans le muscle squelettique [87].

La visfatine : est exprimée par de nombreux types cellulaires et par le tissu adipeux viscéral. On retrouve des taux circulants élevés en visfatine chez les individus obèses et diabétiques de type 2. L'expression de cette protéine est corrélée positivement avec les concentrations en IL-6, en C reactive protein (CRP) et en HDL-cholestérol. Enfin, la visfatine induit la production de plusieurs molécules de l'inflammation (IL-6, TNF- α) par les monocytes CD14+ [68].

La Vaspine : est une sérine protéase inhibitrice, produite par les adipocytes du tissu adipeux viscéral. Elle pourrait jouer un rôle dans l'insulino-sensibilisation, son administration à des souris obèses permet l'amélioration de leur tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline [88]. La vaspine diminue la production de la résistine, la leptine et le TNF- α .

L'omentine : en référence au tissu adipeux omental est principalement sécrétée par les cellules de la fraction du stroma vasculaire en particulier les macrophages. Sa concentration plasmatique est diminuée chez les sujets diabétiques et intolérants au glucose. Elle augmente le transport du glucose stimulé par l'insuline dans les tissus adipeux sous-cutané et omental [89].

La chemerine: est une protéine principalement exprimée dans le foie et dans le tissu adipeux dans lequel elle est principalement produite par les adipocytes. Elle joue un rôle dans la différenciation adipocytaire et module l'expression de gènes impliqués dans l'homéostasie du glucose et des lipides [90].

La protéine Sfrp5 : Plus récemment, elle a été caractérisée comme une adipokine anti-inflammatoire, dont la sécrétion est principalement adipocytaire. Cette protéine semble avoir un rôle protecteur contre le développement des perturbations associées au syndrome métabolique [91].

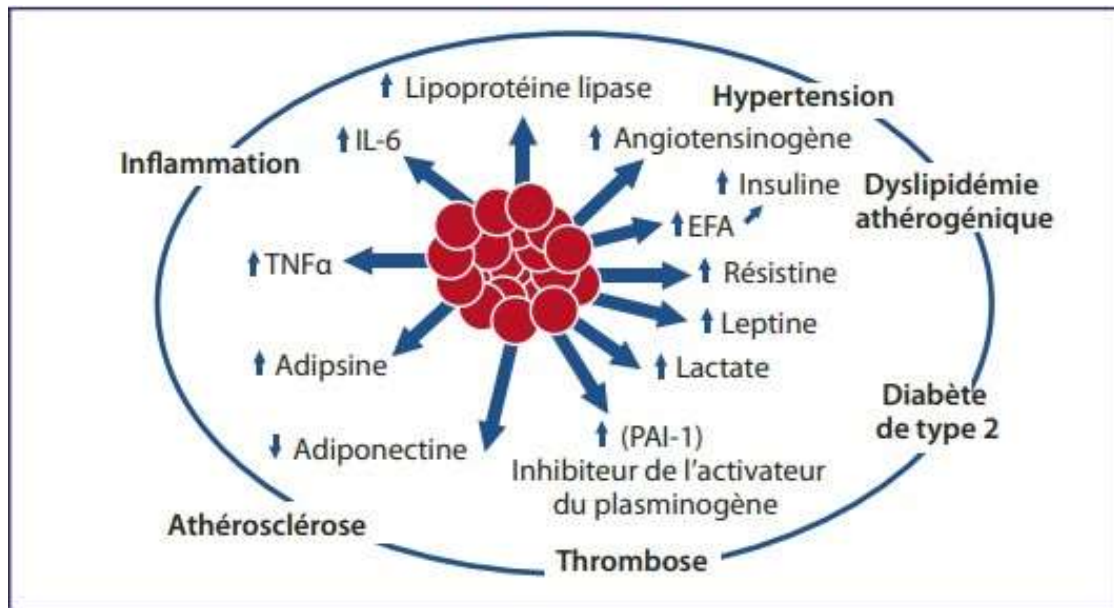


Figure 19. Les différents adipokines sécrétés par le tissu adipeux viscéral [30].

6. L'inflammation à l'interface entre l'obésité et le syndrome métabolique :

L'inflammation est un élément clef de l'obésité, de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Les patients qui combinent le plus grand nombre de caractéristiques du (Smet) sont ceux qui ont les taux sériques les plus élevés de protéines de la phase aiguë de l'inflammation et notamment de la **CRP**.

La production hépatique de ces molécules est notamment induite par l'IL-6 dont le taux sérique est également corrélé à la plus grande présence des différents critères du (Smet). À l'inverse, une réduction pondérale est associée à une normalisation de ces marqueurs de l'inflammation. [92,93].

Il existe aussi une corrélation entre l'IMC et la valeur de la CRP chez des individus en bonne santé [94]. Par ailleurs, une valeur augmentée de CRP chez un individu obèse majore d'au moins deux fois le risque de survenue de diabète de type 2 dans les trois ou quatre ans qui suivent [65].

Il est important de noter que la résistance à l'insuline peut également par elle-même promouvoir l'inflammation du fait de l'action potentiellement anti-inflammatoire de l'insuline [65].

L'inflammation qui est également intimement liée à la pathogénie de l'athérosclérose, paraît donc à l'interface entre l'obésité, le syndrome métabolique et ses conséquences à savoir le diabète de type 2 et les pathologies cardiovasculaires.

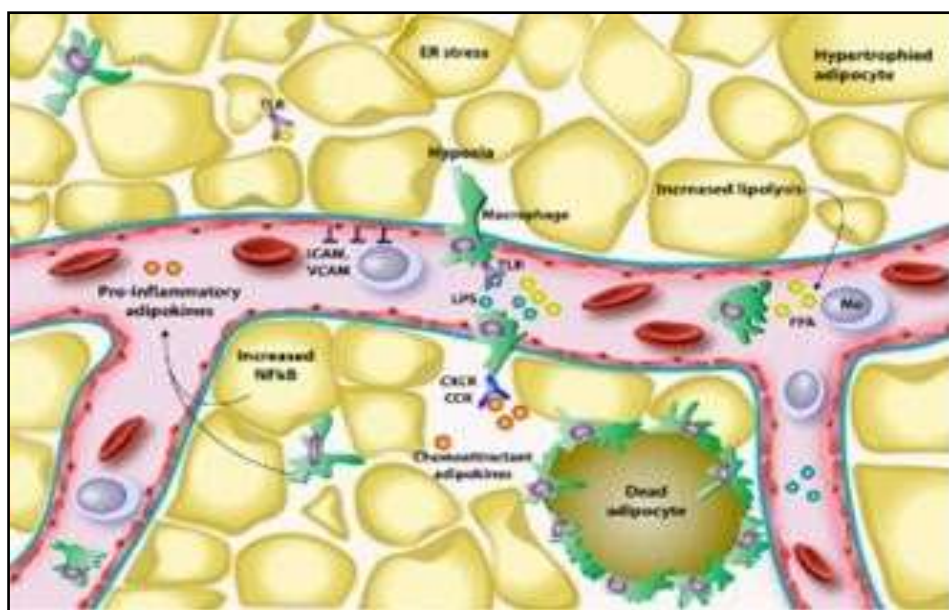


Figure 20. Les mécanismes impliqués dans l'inflammation de bas grade caractéristique de l'obésité [95].

II. Le métabolisme du Fer :

Le fer est un oligo-élément indispensable à la vie. Utilisé le plus souvent sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) ou de fer ferrique (Fe^{3+}) via des réactions chimiques d'oxydo-réduction, il joue un rôle crucial dans de nombreux processus vitaux tant au niveau cellulaire (métabolisme, production d'énergie et synthèse d'ADN), que systémique (transport de l'oxygène). Son métabolisme est caractérisé par un recyclage permanent et sa physiopathologie est multifactorielle.

1. Distribution et recyclage du fer Chez l'homme :

- **Le fer issu de l'absorption digestive :**

L'absorption digestive du fer prend principalement place au niveau duodénal [96]. Le fer y est capté sous forme héminique, lié à un noyau hème, ou non héminique.

Le fer héminique est plus biodisponible que le fer non héminique et les niveaux d'absorption peuvent être modulés par certains nutriments.

Il est important de bien séparer la phase de captation du fer dans la lumière digestive par l'entérocyte de celle de libération du fer dans le plasma, ces deux événements pouvant se trouver dissociés.

La captation du fer non héminique est la mieux décrite. Ce fer, solubilisé grâce au pH acide de l'estomac, est présent dans la lumière digestive sous forme de Fe^{3+} . Il est alors réduit sous l'action d'une réductase ancrée dans la membrane apicale de l'entérocyte DCYTb (duodenal cytochrome reductase b). Le Fe^{2+} ainsi produit est pris en charge par DMT1 (divalent metal transporter 1) qui assure son transfert dans la cellule [97,98]. La captation du fer héminique pourrait faire intervenir HCP1 (heme carrier protein 1), un récepteur qui permettrait l'internalisation de l'hème [99] ; son rôle reste discuté. Le noyau hème intégré dans la cellule est alors « traité » par l'hème-oxygénase à l'instar de ce qui se déroule dans le macrophage.

Le fer issu de cette captation transite par le cytosol à partir duquel il va être libéré ou bien stocké dans la ferritine. La libération plasmatique du fer fait intervenir la ferroportine qui exporte le fer sous forme ferreuse. La phase d'oxydation nécessaire à la prise en charge du fer par la transferrine ferait intervenir l'héphaestine [100], protéine de la classe des multicopper oxydase, ancrée dans la membrane des entérocytes.

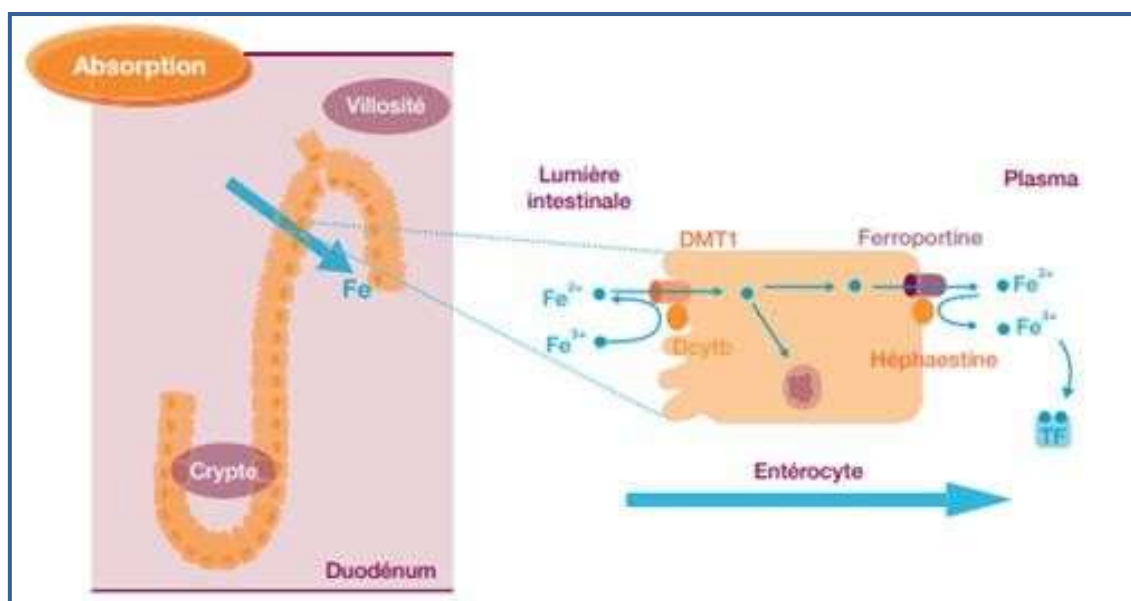


Figure 21. Absorption du fer au niveau duodénal [101]

▪ Le fer issu des macrophages :

Les échanges s'effectuent principalement entre l'érythron et les macrophages du système réticulo-endothélial avec un turnover quotidien évalué à 20 mg.

Les érythrocytes sénescents (d'environ 120 jours) sont phagocytés par les macrophages. L'hémoglobine est libérée au cours du processus de phagocytose, ce qui met en particulier en jeu une action de l'hème-oxygénase qui permet la libération du fer [96]. Celui-ci est alors orienté soit vers la ferritine, protéine de stockage du fer, soit vers le secteur plasmatique. La sortie du fer des macrophages fait intervenir la ferroportine [96, 102,103], protéine transmembranaire qui va exporter le fer sous forme de Fe^{2+} . Il est alors secondairement oxydé en Fe^{3+} sous l'action de la

céruléoplasmine [104,105], protéine plasmatique de la classe des « multicopper oxydase » et prêt pour une réutilisation médullaire.

- **Transport plasmatique du fer :**

- La transferrine :**

La majorité du fer plasmatique est lié à la transferrine (Tf) sous forme de fer ferrique (Fe^{3+}). Cette glycoprotéine d'environ 80 kDa est constituée de 679 acides aminés (AA). Son gène est situé au niveau du chromosome 3 [96]. Elle est synthétisée essentiellement au niveau du foie et sa demi-vie plasmatique est d'environ huit jours.

La Tf existe sous 4 formes circulantes d'abondance décroissante : l'apotransferrine, la Tf monoferrique fixant un atome de fer à l'extrémité N-terminale, la Tf diferrique et la Tf monoferrique fixant un atome de fer à l'extrémité C-terminale.

Au niveau du plasma (pH alcalin), chaque molécule de Tf peut lier au maximum 2 atomes de fer [106,107]. À l'opposé, à pH acide (vacuoles d'endocytose intracellulaires), le fer est libéré de la Tf. Dans les conditions physiologiques, environ un tiers des sites de Tf sont occupés et seulement 10 % de la protéine est à l'état diferrique [107].

La Tf permet de capter le fer libéré des tissus, principalement des macrophages. La liaison du fer à la Tf nécessite l'intervention d'une ferrioxydase telle que la céruléoplasmine [108]. Parallèlement à la captation du fer tissulaire, la Tf permet de délivrer le fer à l'ensemble des tissus, surtout à la moelle osseuse, dont l'approvisionnement en fer est strictement tributaire de la Tf [107,108].

Dans les conditions physiologiques, une fraction négligeable du fer plasmatique est véhiculée par l'haptoglobine, la ferritine et des anions tels que le citrate et l'acétate. L'haptoglobine transporte le fer héminique, qui est délivré aux hépatocytes et aux macrophages [108]. La ferritine plasmatique contient, contrairement à la

ferritine tissulaire, peu de fer [102]. Elle est sélectivement captée par les hépatocytes grâce à un récepteur spécifique et est immédiatement dégradée. Le fer non lié à la Tf, classiquement appelé « non transferrin bound iron (NTBI) », est quantitativement très faible et est capté par le foie dans les conditions physiologiques. Ce NTBI qui traverse les membranes cellulaires et s'accumule dans les cellules est appelé labile plasma iron (LPI) [106,108]. En cas de surcharge martiale, cette fraction augmente au niveau du plasma et son entrée cellulaire échappe aux mécanismes de régulation, ce qui rend compte de sa toxicité.

2. Métabolisme intracellulaire du fer :

Le contenu en fer et la répartition du fer dans la cellule doivent être parfaitement contrôlés. Trois grands secteurs sont à considérer : le fer labile « cytoplasmique », le fer fonctionnel et le fer stocké.

- **Le fer labile :**

Le pool de fer labile correspond au fer en transit vers les autres secteurs. Cette fraction constitue une source de stress oxydatif pour la cellule, car elle participe à la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Elle regroupe les atomes ionisés de fer libérés de ses protéines de transport (exportation des endosomes par le DMT1, captation de l'holotransferrine avec le TfR1 (Transferrin Receptor 1), libération par l'hème oxygénase dans le réticulum endoplasmique lors de la dégradation de l'hème) et de stockage (dégradation de la ferritine dans les lysosomes et les protéasomes), pour se répartir entre trois compartiments principaux : le noyau cellulaire (où il participe à la synthèse de l'ADN), la ferritine (pour y être stocké et éviter la formation d'espèces réactives de l'oxygène), et les mitochondries, qui l'utilisent pour la synthèse de l'hème [109].

- **Fer fonctionnel :**

Le pool fonctionnel correspond au fer qui est associé aux différentes protéines nécessitant sa présence comme cofacteur pour assurer leur fonction biologique [110]. Les protéines associées au fer comprennent les hémoprotéines, les protéines à centre fer-soufre, et un grand nombre de protéines non héminiques, liées à un ou deux atomes de fer.

La majorité du fer fonctionnel est incorporé dans l'hème de l'hémoglobine où le fer participe à la fixation et à la libération d'oxygène. Les autres protéines héminiques sont la myoglobine qui assure une réserve en oxygène pour le muscle squelettique, les catalases, ainsi que les peroxydases qui jouent un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres et les différents cytochromes, impliqués dans la respiration cellulaire ou le métabolisme cellulaire [108, 111,112].

- **Fer stocké :**

Le fer de stockage correspond au fer associé à la **ferritine**.

Cette protéine de PM variant de 430 à 460 kDa est composée de 24 sous-unités de deux types H (cardiaque) et L (hépatique) disposées de façon radiaire [106,107].

Le fer ferreux issu du pool labile pénètre dans la molécule de ferritine à travers des canaux situés entre les sous-unités, où il subit une oxydation par les chaînes H, puis les atomes de fer ferrique subissent une nucléation par les chaînes L avec formation de cristaux d'oxyhydroxyde phosphate ferrique [106].

En cas de surcharge cellulaire en fer, les molécules de ferritine en excès sont captées par les lysosomes qui assurent leur dégradation partielle en un composé amorphe insoluble nommé hémosidérine [107,113]. À l'opposé, lorsque la teneur du pool labile en fer diminue, la ferritine relargue son fer, qui passe à l'état ferreux grâce à des agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, le glutathion et les flavoprotéines [106,112].

L'enveloppe protéique sphérique, pouvant englober jusqu'à 3500 atomes de fer [114], protège les cellules des effets toxiques des formes ionisées du fer. Son aptitude à stocker le fer lui confère donc une double fonction de réserve et de détoxification du fer [115,116].

La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme, directement mobilisables.

Il existe une ferritine mitochondriale (m-ferritine), distincte de la ferritine cytosolique. Il s'agit d'un polypeptide de 30 kDa, codé par un gène localisé sur le chromosome 5. La m-ferritine présente une activité ferroxidasique et permet de stocker le fer mitochondrial excédentaire à l'état ferrique [117]. Le stockage du fer dans la m-ferritine prévient la surcharge martiale au sein de la mitochondrie et pourrait expliquer la latence d'apparition des signes cliniques.

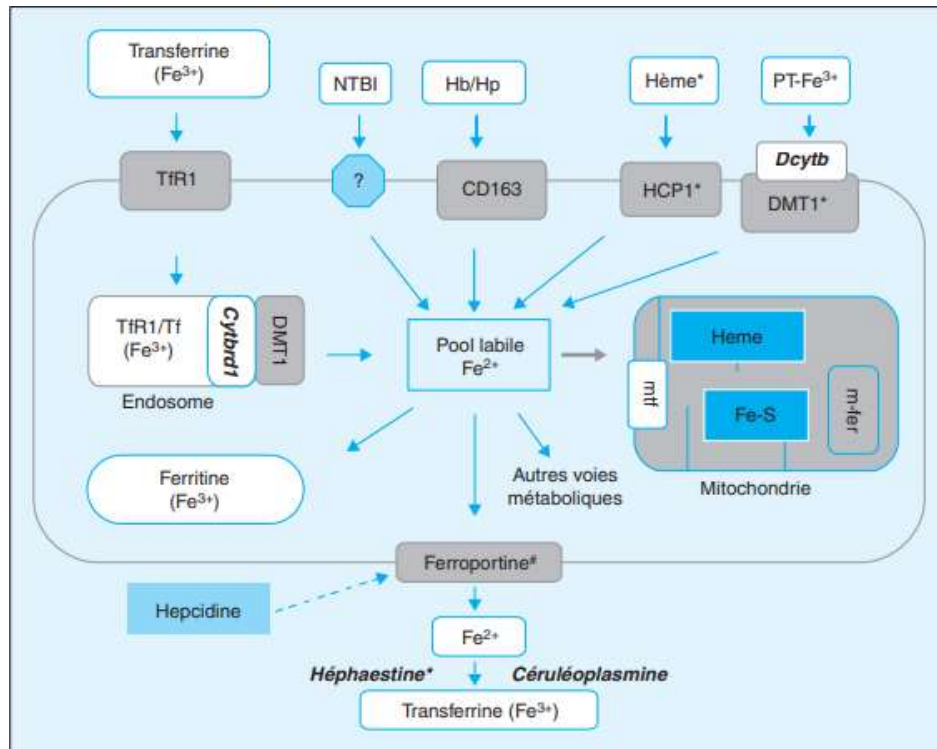


Figure 22. Captation, trafic intracellulaire et exportation du fer [118].

3. Homéostasie du fer :

- La régulation cellulaire : le système IRP (iron regulatory protein) / IRE (Iron Responsive Element):

L'IRE est une séquence nucléotidique qui possède une structure en tige-boucle localisée en région 5' ou 3' non traduite sur certains ARN messagers (ARNm [119,120]).

Les IRP (1 et 2) sont des protéines qui peuvent interagir avec les structures IRE. Les IRP bloquent l'initiation de la traduction de l'ARNm de la ferritine, de la ferroportine, ainsi que des facteurs d'hypoxie en se liant à leur extrémité 5'UTR. Par opposition, la liaison des IRP aux IRE situés en région 3' UTR des ARNm de DMT1 et du récepteur de la transferrine inhibe la dégradation de ces protéines [119,120].

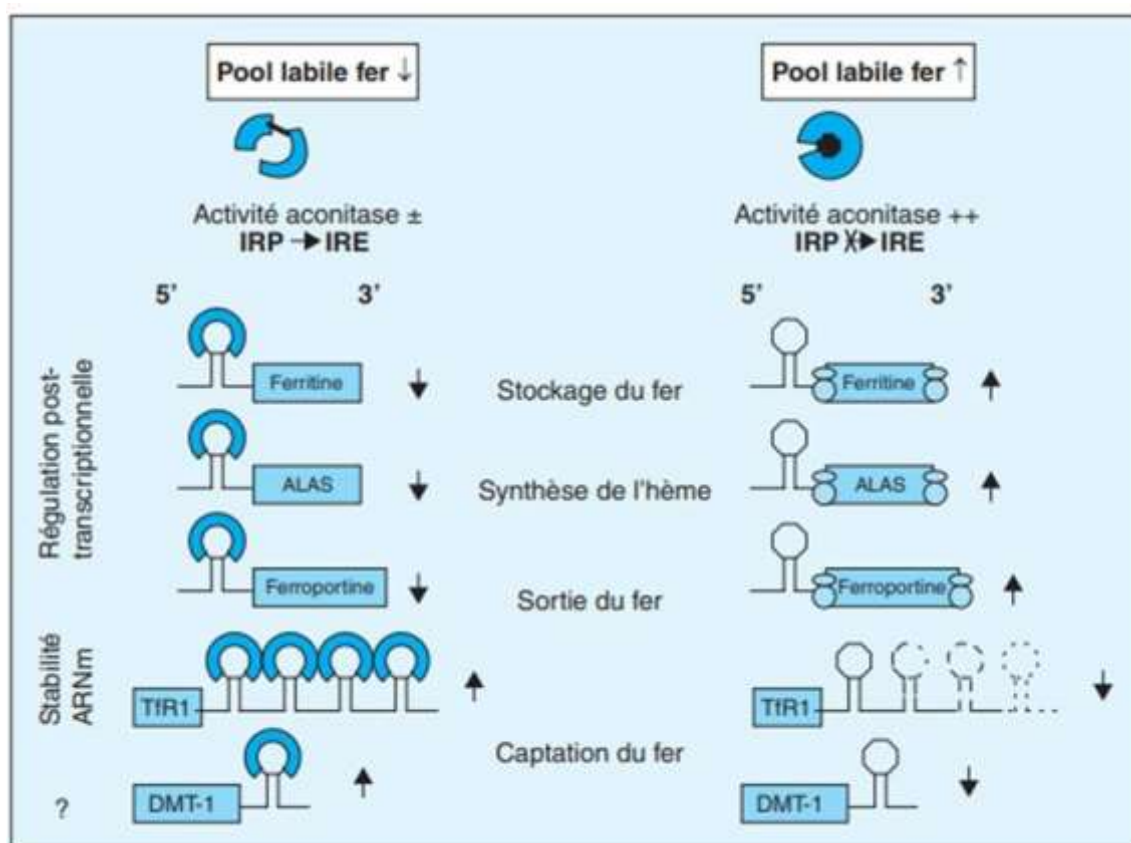


Figure 23. Régulations post-transcriptionnelles fer-dépendantes [118].

La carence martiale, et l'hypoxie cellulaire favorisent la liaison entre les IRP et les IRE, tandis que la surcharge martiale la réprime, permettant ainsi une régulation post-transcriptionnelle des facteurs médiateurs du métabolisme du fer.

Donc, en cas de déficit intracellulaire en fer, le système IRP/IRE inhibe la synthèse de ferritine (diminuant donc le stockage intracellulaire du fer), inhibe la dégradation du DMT1 et du récepteur de la transferrine (augmente la captation et le transport vers le compartiment intracellulaire), et inhibe la synthèse de ferroportine (diminue l'exportation du fer vers le sang circulant). L'entrée du fer est donc facilitée dans la cellule pour permettre les activités biologiques tandis que le stockage est limité [119,120,121].

En situation d'excès de fer dans la cellule, l'interaction des IRPs avec les IRE ne se produit plus. L'entrée du fer dans la cellule est donc limitée pour éviter toute

majoration du fer cellulaire, alors que la synthèse de ferritine permet d'orienter le fer vers le compartiment de stockage. Le pool labile, dont l'augmentation est toxique pour la cellule, est donc contrôlé [119, 120,121].

Il faut noter que l'entrée du fer non lié à la transferrine n'est pas contrôlée par ce système, ce qui explique que les cellules possédant l'équipement moléculaire pour le capter puissent continuer à se surcharger. Le fer entré dans la cellule peut toutefois être stocké, la régulation sur le niveau d'expression de la ferritine persistant [121].

- **La régulation systémique du métabolisme martial : l'hepcidine**

L'hepcidine est un peptide cationique de 25 AA, doté d'activité microbienne in vitro. Son gène human antimicrobial peptide (HAMP), situé sur le chromosome 19 chez l'homme, s'exprime de façon prédominante au niveau du foie. Elle peut être considérée comme le ferostat de l'organisme dans la mesure où elle permet d'ajuster au mieux les niveaux de fer selon les demandes du corps [122].

Il s'agit d'une hormone hyposidérémiante qui régule négativement l'absorption du fer alimentaire au niveau du duodénum et son recyclage des macrophages, permettant ainsi d'éviter tout excès du métal. L'hepcidine interagit avec la ferroportine, l'exportateur du fer particulièrement présent sur les entérocytes et les macrophages [123]. Cette interaction induit l'internalisation de la FPN vers des structures intracellulaires et sa dégradation, ce qui réduit l'efflux sanguin du fer [123,124]. À l'inverse, un bas niveau d'hepcidine facilite la sortie du fer des cellules et augmente donc fer sérique et saturation de la transferrine [125]. Du fer non lié à la transferrine peut apparaître [126].

L'augmentation du fer sérique est détectée par les hépatocytes qui secrètent en retour plus d'hepcidine produisant ainsi une boucle de rétrocontrôle.

- **La régulation de l'expression de l'hepcidine :**

La régulation de l'expression et de la sécrétion de l'hepcidine est donc critique pour le maintien de l'homéostasie du fer. Son expression est régulée par des facteurs multiples [127]. Une grande partie de cette régulation s'effectue au niveau de la transcription du gène HAMP1. Cependant, il n'est pas exclu que les processus de traduction et de maturation puissent aussi être régulés lors de la synthèse du peptide. Il faut souligner particulièrement le rôle du statut en fer de l'organisme, puisqu'une surcharge en fer induit une élévation de la production d'hepcidine en augmentant la transcription du gène. Ce phénomène fait intervenir la voie des Bone morphogenetic proteins (BMPs) comprenant en particulier leurs récepteurs et l'hémojuvéline comme corécepteur et des protéines SMADs [128,129]. BMP6 produite par les hépatocytes agirait de façon autocrine. Il fait aussi intervenir la voie dépendante des protéines HFE et du récepteur de la transferrine 2, mal caractérisée [130]. Ces deux voies sont complémentaires, mais aujourd'hui les interactions qui les lient restent à préciser et font l'objet de recherches actives. Ce rôle inducteur du fer sur ces voies explique pourquoi les niveaux d'hepcidine sont anormalement bas au regard du stock en fer, lorsque la protéine HFE [131], l'hémojuvéline [131] ou le récepteur 2 de la transferrine [132,133] est muté. Un tableau de surcharge en fer avec saturation de la transferrine élevée est alors observé.

Un autre régulateur majeur de la régulation de l'hepcidine est l'IL6 [134]. Son interaction avec son récepteur à la membrane des hépatocytes provoque l'activation de la voie STAT3 qui stimule la transcription du gène codant l'hepcidine [135,136–137]. C'est la raison de l'hyperhepcidinémie observée lors des états inflammatoires, de la déficience en fer relative qui lui est associée et de l'anémie qui peut alors survenir [138].

L'apparition d'une hypoxie [139], d'une anémie et d'une augmentation de l'activité érythropoïétique diminuent la transcription du gène hepcidine [138]. Le rôle du facteur transcriptionnel « hypoxia inducible factor » (HIF) est évoqué [140], de même que celui de facteurs solubles comme le « growth differential factor 15 ». Cette diminution du niveau d'hepcidine favorise l'érythropoïèse en augmentant la quantité de fer biodisponible dans le plasma. D'autres facteurs, dont la détérioration de la fonction hépatique [141], la prise d'alcool [142,143] et le syndrome métabolique sont susceptibles de diminuer l'expression d'hepcidine et pourraient jouer un rôle dans l'apparition de certaines surcharges en fer, notamment au cours de cirrhoses graves.

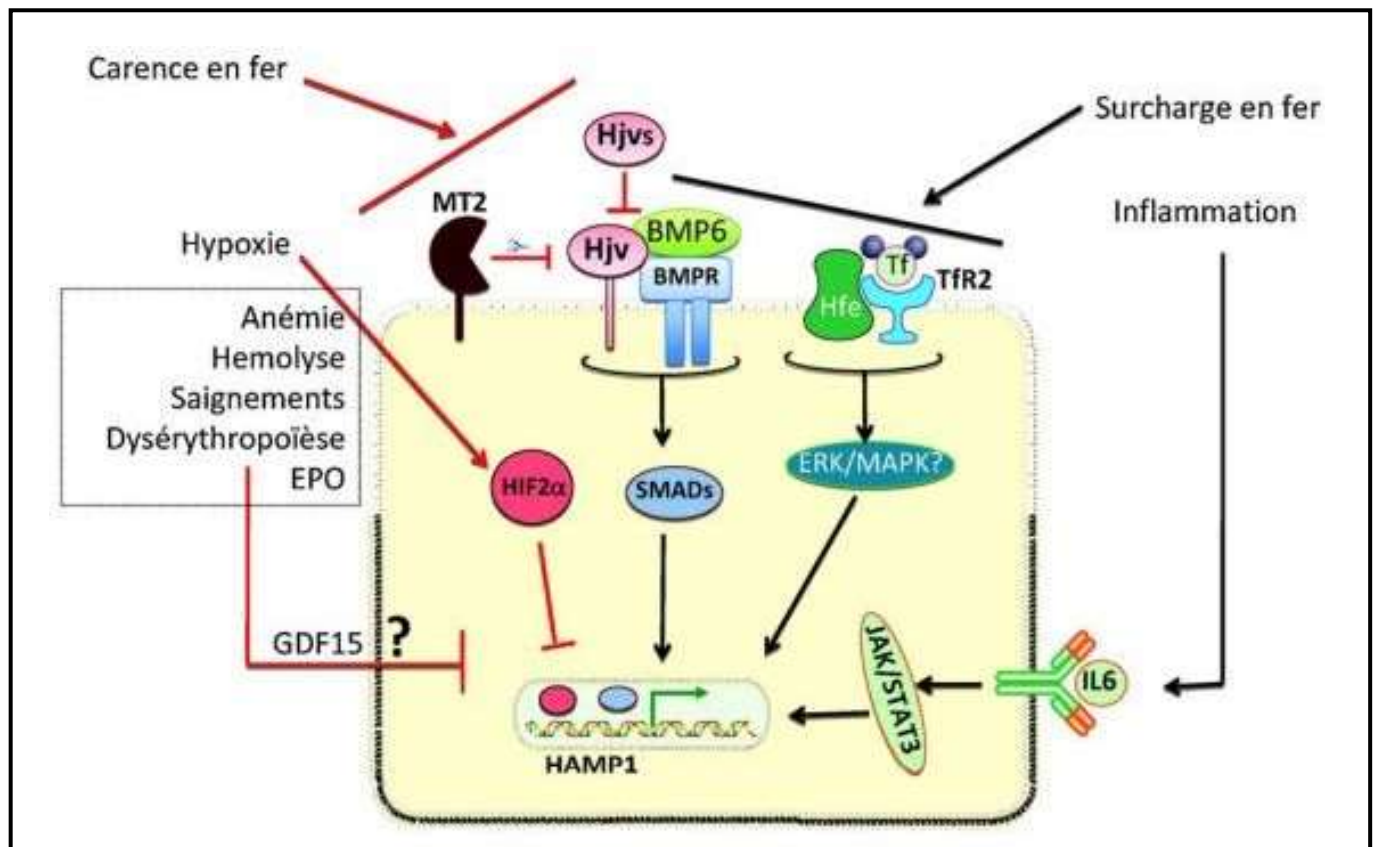


Figure 24. La régulation de l'hepcidine dans le foie [144].

III. Interactions entre l'hyperferritinémie et syndrome métabolique

Le syndrome de surcharge en fer dysmétabolique correspond à une légère augmentation des réserves de fer du foie et du corps associé à divers composants du syndrome métabolique en l'absence de toute cause identifiable d'excès de fer.

Elle se caractérise par une hyperferritinémie en général modérée comprise entre 300 et 1000 µg/l avec une saturation en transferrine normale ou modérément augmentée et une ou plusieurs anomalies métaboliques.

L'altération du métabolisme du fer dans le syndrome d'hyperferritinémie dysmétabolique résulte probablement d'un processus multifactoriel et dynamique déclenché par une alimentation excessivement riche, facilitée par des cofacteurs environnementaux et génétiques et impliquant une diaphonie entre le foie et le tissu adipeux viscéral.

Le syndrome de surcharge en fer dysmétabolique a été décrit pour la première fois à la fin des années 1990 et a été initialement inventé comme une surcharge en fer hépatique associée à la résistance à l'insuline [145,146]. Sa compréhension a récemment bénéficié de la démonstration d'une relation étroite mais peu claire entre le métabolisme du fer, du glucose et des lipides dans le foie et le tissu adipeux viscéral [147].

Dans notre présente étude, nous allons explorer le lien entre la ferritinémie et les différentes composantes du syndrome métabolique individuellement puis groupées tout en comparant nos résultats avec ceux des différentes séries déjà publiées.

1. Corrélation entre la ferritinémie et le sexe :

Selon une **étude chinoise** publiée en 2013 [148] Les taux moyens de ferritine sérique étaient significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes (121,9 vs 51,0 ng / ml, $p < 0,001$).

Selon l'**étude coréenne KHANES** [149], Il y avait une différence significative dans les concentrations sériques de ferritine entre les hommes et les femmes. La concentration sérique médiane de ferritine était de 122,30 ng / ml pour les hommes et de 64,61 ng / ml pour les femmes ($P < 0,001$).

Notre étude a également noté une différence significative dans les taux de ferritinémie moyenne entre les hommes et les femmes.

Chez les 2 groupes, cas et témoins, la ferritinémie moyenne était plus élevée chez les hommes (127.84 ± 91.28 ng/ml chez les patients ayant un syndrome métabolique et 57.19 ± 43.47 ng/ml chez les témoins) par rapport aux femmes (76.43 ± 56.68 ng/ml chez les cas et 38.90 ± 47.02 ng/ml chez les témoins) $p < 0,001$. Nos résultats rejoignent ainsi ceux de la littérature.

2. Corrélation entre le métabolisme glucidique et la ferritinémie :

▪ **Le rôle du fer dans l'insulinorésistance :**

Les réserves totales de fer, exprimées en termes de concentration plasmatique de ferritine, sont inversement corrélées à la sensibilité à l'insuline, qui est associée à une répartition plutôt viscérale du tissu adipeux, ainsi qu'aux marqueurs d'obésité tel que l'IMC [152]. Dans la population saine, on constate que les taux de ferritine sont corrélés à la glycémie à jeun [153–154].

L'insuline influence le métabolisme du fer, en stimulant la synthèse de ferritine et en facilitant la captation du fer par redistribution des récepteurs membranaires de la transferrine du compartiment intracellulaire à la surface des cellules [155].

Parallèlement, le fer influence le métabolisme glucidique. On sait depuis longtemps que dans l'hémochromatose, la surcharge en fer peut provoquer le diabète. La sensibilité à l'insuline diminue à mesure que le fer corporel augmente et est rétabli quand le fer est retiré [156]. En effet le fer est un facteur pro-oxydant qui augmente le stress oxydatif (via la réaction de Fenton, qui aboutit à la production de radicaux libres de l'oxygène), inhibant l'internalisation de l'insuline lors de son couplage avec son récepteur, et ainsi ses effets métaboliques, conduisant à l'hyperinsulinisme et à l'insulinorésistance.

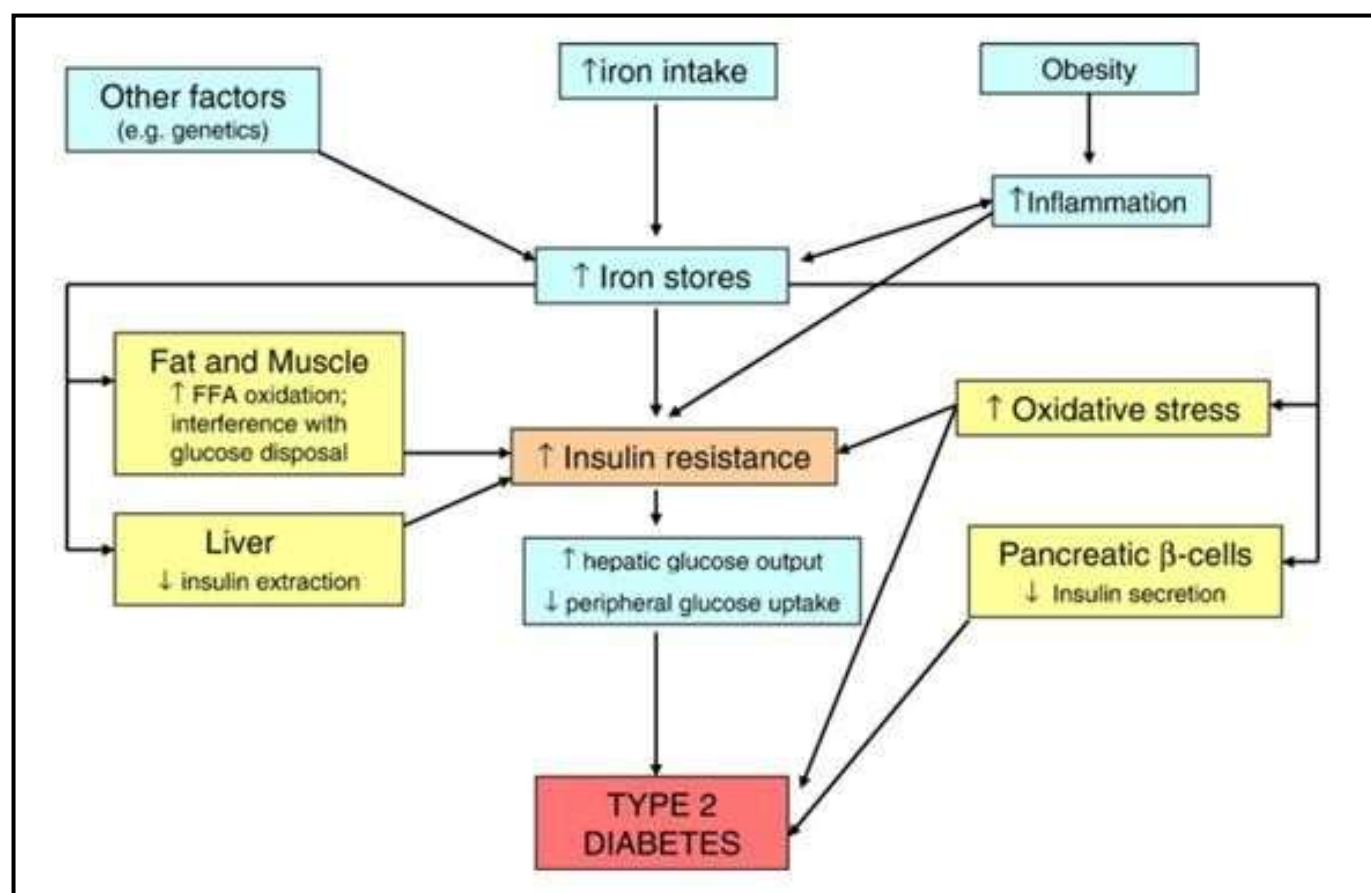


Figure 25. Rôle du fer dans l'insulinorésistance et le diabète de type 2

De même, les gènes impliqués dans utilisation du glucose comme le GLUT1 et le facteur inductible par l'hypoxie 1a (HIF1a) sont augmentés dans les hépatocytes avec amélioration de la clairance du glucose [157]. Ainsi, une surcharge en fer peut aggraver l'insulinorésistance en interférant avec la signalisation des récepteurs de l'insuline et inhibant la capacité de brûler des glucides dans le foie et muscle.

La fraction libre du fer sérique exerce également un rétrocontrôle positif sur la synthèse de la ferritine, pendant que le stress oxydatif favorise le relargage du fer couplé à la ferritine. Avec l'insulinorésistance, ils sont à l'origine de lésions endothéliales, cellulaires et tissulaires. La glycation des protéines au cours du diabète amplifie ces anomalies, stimulant la libération du fer couplé à la transferrine, augmentant de ce fait le stress oxydatif qui cause à son tour ces lésions [154].

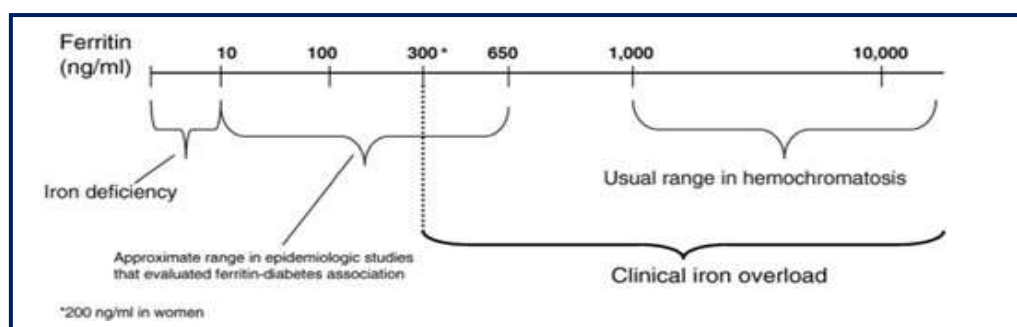


Figure 26. Taux de ferritine en relation avec le risque de diabète type 2

▪ Fer et fonction bêta-pancréatique :

Le fer joue un rôle important dans la physiologie de la cellule bêta-pancréatique. Ce constat a été appuyé par plusieurs études, que ce soit dans des modèles murins expérimentaux ou dans le cadre de l'hémochromatose héréditaire humaine. La réduction du pool de fer disponible, en diminuant drastiquement la ration alimentaire, ou bien en administrant un chélateur du fer ralentit la perte de la fonction bêta-pancréatique et l'apparition d'un diabète chez la souris [158].

Les cellules bêta-pancréatiques sont particulièrement sensibles aux radicaux libres d'oxygène produits lors du stress oxydatif, directement liés à la surcharge en fer. Par ailleurs, les cellules bêta expriment beaucoup plus le transporteur internalisateur DMT1 que la ferroportine, protéine exportatrice du fer [159]. La surcharge martiale peut être la cause d'une perte de fonction bêta-pancréatique, par diminution de facteurs de transcription nécessaires à leur différenciation, par augmentation de leur apoptose ou encore par diminution de l'expression du gène de l'insuline [160].

Enfin, l'équipe de Xuhua Mao a montré que des concentrations élevées de glucose appliquées à des cellules MIN6 (lignées d'insulinome) ont diminué l'expression et la sécrétion d'hepcidine. Cette glucotoxicité s'exerce via l'inhibition de Pdx-1, un régulateur crucial de l'activité du promoteur de l'insuline [161]. L'hyperexpression d'hepcidine via un plasmide a permis de réduire partiellement cette glucotoxicité, suggérant une synergie d'action entre insuline et hepcidine.

Les mécanismes possibles qui sous-tendent la régulation du métabolisme lipidique par le fer est donc susceptible d'être multifactoriel.

Plusieurs séries ont étudié la relation entre la ferritinémie et les anomalies du métabolisme glucidique. Cependant, les résultats n'étaient pas uniformes :

Parmi ces études, dans des séries chinoise (2004) [162], japonaise (2010) (163), espagnole (2005) (164) et une autre étude chinoise (2001) (165) les participants présentant un DT2 avaient des taux significativement plus élevés de ferritine par rapport aux témoins ($P=0.001$, $P=0.0055$, $P=0.048$, $P=0.006$, $P=0.05$ respectivement). Une équipe de la Corée du sud en 2000 (166) a conclu que la ferritine était plus élevée chez les participants présentant un DT2 mais sans niveau statistiquement significatif ($P = 0,09$).

Selon les études prospectives ; **danoise** (2009) [167] et **américaine** (2010) [168], Les participants qui ont développé le DT2 avaient une ferritine significativement plus élevée que les participants qui n'ont pas développé de DT2 ($P= 0,0001$, $P = 0,0078$ respectivement)

Quand a la série **américaine Kim et al, (2008) (169)** qui avait étudié uniquement la population féminine. Elle avait conclu que les femmes atteintes de diabète ont eu des taux de ferritine significativement plus élevées que les femmes non affectées ($P=0.0001$).

Contrairement aux études précédemment citées, les résultats d'une **série espagnole (2010) [170]** qui a étudié une population 100% masculine ont montré que la ferritine, l'indice de saturation de la transferrine et le stTfR n'étaient pas significativement différents entre les hommes avec ou sans DT2 ($P = 0,213$; $0,624$; $0,256$ respectivement).

Dans notre série, la ferritinémie moyenne des patients avec une glycémie à jeun $\geq 1\text{g/dl}$ était plus élevée chez les patients présentant un syndrome métabolique ($113.28 \pm 84.83 \text{ ng/ml}$) par rapport à ceux sans syndrome métabolique ($68.51 \pm 47.39 \text{ ng/ml}$) avec l'existence d'un lien significatif entre le taux de glycémie et la ferritinémie ($P=0.049$).

Tableau 25. Corrélation entre la ferritinémie et le diabète de type 2 selon différentes études.

L'auteur et l'année	Pays	Type de l'étude	sexe	N/n	Résultats
Kolberg et al, 2009 [167]	Danemark	cas-témoin prospective	H/F	160/472	Les participants qui ont développé le DT2 avaient une ferritine significativement plus élevée que les participants qui n'ont pas développé de DT2 (P= 0,0001)
Jiang et al, 2011 [165]	Chine	Cas-témoin	H/F	34/30	Les participants ayant un DT2 avait des niveaux significativement plus élevés de ferritine et de stTfR par rapport aux témoins (P=0.001)
Kim et al, 2008 [169]	Etats unis	Transversale	F	244/6015	Les femmes atteintes de diabète ont eu des mesures de ferritine significativement plus élevées que les femmes non affectées (P=0.0001)
Freixenet et al, 2010 [170]	Espagne	Cas-témoin	H	51/99	La ferritine, l'indice de saturation de la transferrine et le stTfR n'étaient pas significativement différents entre les hommes avec ou sans T2D (P = 0,213; 0,624; 0,256 respectivement)
Aso et al, 2010 [163]	Japon	Transversale	H/F	104/65	La ferritine était significativement plus élevée chez les participants avec un DT2 que dans les contrôles (P = 0,0055)
Kim et al, 2000 [162]	Corée du sud	Transversale	H/F	50/25	La ferritine était plus élevée chez les participants présentant un DT2 que les témoins sans niveau statistiquement significatif (P = 0,09)
Hernandez et al, 2005	Espagne	Cas-témoin	H/F	84/60	Ferritine, mais pas stTfR, a été significativement associée au DT2 (P

[164]					= 0,006; 0,24 respectivement)
Ren et al, 2004 [168]	Chine	Transversale	H/F	121/85	Ferritine était plus élevé chez les patients avec un DT2 par rapport aux contrôles sains (P=0,05)
Rowe et al, 2012 [162]	Etats unis	Cohorte prospective	H/F	127/595	Les patients ayant développé un DT2 avaient des niveaux de ferritine significativement plus élevés que ceux qui n'ont pas développé de diabète au cours de l'étude (P = 0,0078)
Notre étude 2019	Maroc	Cas-témoin prospective	H/F	33/17	Il existe une relation significative le taux de glycémie et la ferritinémie (p=0.049).

3. Corrélation entre l'obésité et les anomalies lipidiques au cours du syndrome métabolique et la ferritinémie :

Le fer est nécessaire pour la lipolyse dans les adipocytes cultivés [169]. Il a été observé que chez les rats nourris avec un régime alimentaire déficient en fer [170] et chez les femmes présentant une carence en fer [171] les taux plasmatiques triglycérides sont inférieurs.

Il a été prouvé aussi que les taux élevés de fer favorisent l'oxydation des acides gras [172].

Les effets du fer sur le métabolisme lipidique sont beaucoup plus complexes. En plus de la modulation directe des voies du métabolisme lipidique, le fer joue un rôle dans la régulation de la sécrétion d'adiponectine.

En effet, l'expression génique de l'adiponectine – qui exerce un rôle protecteur contre la résistance à l'insuline est réduite par le fer [173]. Chez les patients atteints

du syndrome métabolique, les taux sériques d'adiponectine sont diminués et corrélés négativement avec les taux sériques de ferritine [173,174].

De plus, la charge alimentaire en fer chez la souris s'est avérée induire une expression accrue de la résistine, une adipokine associée à des caractéristiques du syndrome métabolique [175], et il a été démontré aussi que le fer induit la baisse l'expression de la leptine qui a un rôle protecteur contre le développement de résistance à l'insuline [176].

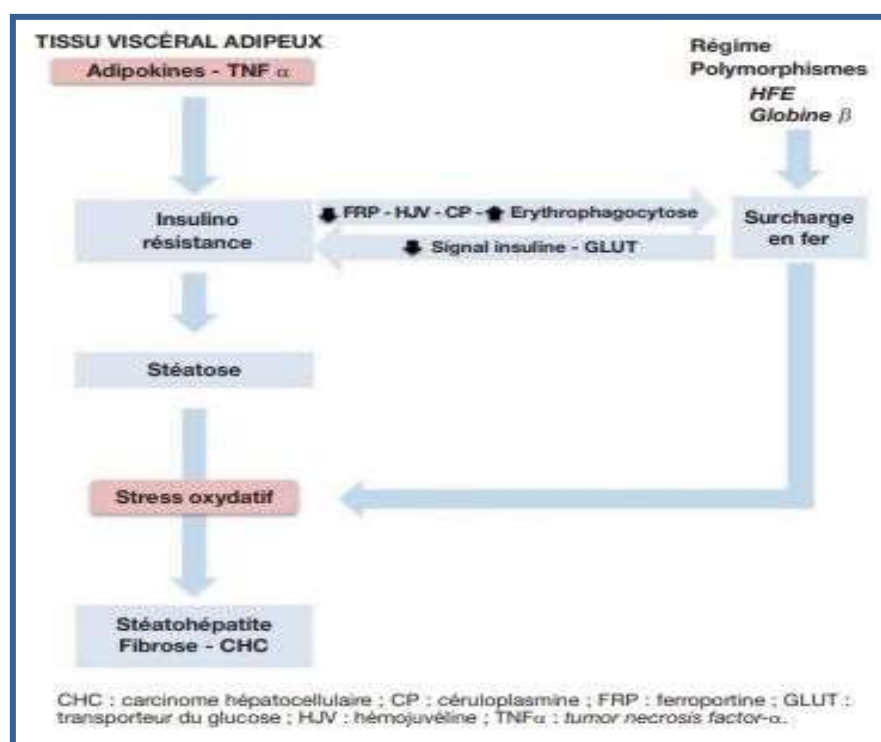


Figure 27. Les mécanismes hypothétiques de constitution de la surcharge en fer et ses conséquences au cours du syndrome métabolique [177].

▪ Corrélation entre la ferritinémie et les marqueurs de l'obésité :

Selon une étude indienne (2016) [150] La valeur moyenne de la ferritine des cas d'obésité centrale ($124,21 \pm 52,08$) était plus élevée que celle des contrôles ($38,66 \pm 14,48$), avec un niveau statistiquement significatif ($p = 0,001$).

Une étude chinoise (2010) [178] a montré que la ferritine plasmatique était positivement corrélée avec le tour de taille, le rapport taille / hanches, la masse grasse

corporelle totale et la masse grasseuse du tronc, mais inversement corrélée avec la masse grasseuse des jambes chez les hommes ($r = 0,16, 0,26, 0,19, 0,22$ et $20,12$, respectivement, tous $P = 0,05$) et les femmes ($r = 0,16, 0,16, 0,08, 0,17$ et $20,12$, respectivement, tous $P, 0,05$).

L'étude africaine THUSA [179] qui a analysé la relation entre les indices du statut en fer et quelques marqueurs de risque de maladies cardiovasculaires anthropométriques dans une population africaine a noté que chez les femmes, les concentrations sériques moyennes de ferritine étaient significativement plus élevées dans le groupe avec un rapport tour de taille/tour de hanche élevé que dans le groupe à rapport normal avant ($p < 0,0001$, $p = 0,003$, respectivement) et après ($0,004$, $p = 0,018$, respectivement) ajustement pour l'âge, l'IMC et le tabagisme. Chez les hommes, le tour de taille ($p < 0,0001$) et le rapport tour de taille/ tour de hanche ($p < 0,0001$) étaient significativement plus élevés dans le groupe à ferritine élevée par rapport au groupe à faible ferritine avant ajustement pour l'âge, l'IMC et le tabagisme, mais seulement le tour de taille est resté significatif $p = 0,014$) après ajustement pour l'âge, l'IMC et le tabagisme.

Une série américaine publiée en 2006 [180] a conclu en l'absence d'une interaction statistiquement significative entre l'IMC et la ferritine ($p = 0,1$).

Dans notre étude, la ferritinémie est corrélée positivement et de façon significative avec le tour de taille ($r=0.276$, $p=0.005$), par contre il n'existe pas de lien significatif entre la ferritinémie et IMC ($P=0.546$). Ce qui appuie le rôle important de l'obésité centrale qui est mieux appréciée par le tour de taille.

Tableau 26. Relation entre la ferritinémie, l'IMC et le tour de taille.

L'auteur et l'année	Pays	Type de l'étude	Sexe	N/n	Résultats
Sharma et al ,2016 [150]	Inde	Cas /témoin	H/F	100/25	Association significative entre la ferritinémie et l'obésité centrale (P=0.001)
Wu et al, 2010 [178]	Chine	Transversale	H/F	1150	La ferritinémie plasmatique est positivement corrélée avec le tour de taille, le rapport taille / hanches, la masse grasse corporelle totale et la masse grasseuse du tronc, mais inversement corrélée avec la masse grasseuse des jambes chez les hommes (P =0,05) et les femmes (P= 0,05)
Forouhi et al, (2006) [180]	Etats unis	Cohorte	H/F	360/758	Il n'y avait aucune interaction entre l'IMC et la ferritine (p = 0,1).
Etude THUSA [179]	Afrique	Transversale	H/F	1854	Chez les femmes, les concentrations sériques moyennes de ferritine étaient significativement plus élevées dans le groupe avec un rapport tour de taille/tour de hanche élevé avant (p<0,000) et après (0,004, p = 0,018,respectivement) ajustement pour l'âge, l'IMC et le tabagisme. Chez les hommes, le tour de taille (p <0,0001) et le rapport tour de taille/ tour de hanche (p <0,0001) étaient significativement plus élevés dans le groupe à ferritine élevée par rapport au groupe à faible ferritine avant ajustement pour l'âge, l'IMC et le tabagisme, mais seulement le tour de taille est resté significatif p = 0,014) après ajustement pour l'âge, l'IMC et le tabagisme.
Notre étude 2019	Maroc	Cas/témo in prospecti ve	H/F	50/50	Association significative entre la ferritinémie et le tour de taille (r=0.276, p=0.005) Absence d'un lien significatif entre la ferritinémie et IMC (P=0.546)

▪ **Corrélation entre la ferritinémie et les anomalies du bilan lipidique :**

En ce qui concerne les anomalies du métabolisme lipidique, en particulier l'hypertriglycéridémie et la diminution du taux d'HDL-C observés au cours du syndrome métabolique, **une étude indienne** [150] a conclu en une corrélation positive entre Le taux de ferritine sérique et un faible HDL-C. La ferritinémie moyenne chez les patients avec un HDL-C bas était plus élevée que celle des patients témoins ($122,07 \text{ ng/ml} \pm 42,28$ – $38,66 \text{ ng/ml} \pm 14,48$ respectivement), et cette relation est statistiquement significative ($P < 0,001$).

L'étude réalisée par **William et al.** [181] quand a elle a noté que les taux de ferritine sérique chez les patients ayant une TG élevée ($\geq 1, \text{ g / l}$) étaient plus élevés que ceux des patients ayant une TG normale ($P = 0,001$).

Et selon l'étude **Halle et al.** [182], des concentrations élevées de ferritine étaient associées à des valeurs significativement plus élevées pour les triglycérides sériques, le cholestérol VLDL, l'apolipoprotéine B VLDL ($P < 0,01$).

Les résultats de notre étude rejoignent ceux des études précédemment citées.

En effet, on a remarqué une tendance à l'augmentation de la ferritinémie moyenne des patients présentant un syndrome métabolique avec triglycérides élevées par rapport à ceux avec un taux de triglycérides normal.

Les moyennes de ferritine étant de $120.15 \pm 85.60 \text{ (ng/ml)}$ et $85.58 \pm 69.68 \text{ (ng/ml)}$ respectivement. et cette corrélation était significative $P=0.03$.

En ce qui concerne l'HDL-c, les patients avec des taux bas d'HDL-c avaient une moyenne de ferritine plus élevée par rapport à ceux avec un taux d'HDL normal.

Les valeurs de ferritinémie moyenne chez les sujets avec un HDL-C bas étaient de $104,60 \pm 87,23 \text{ ng/ml}$ chez les patients présentant un syndrome métabolique et de $55,83 \pm 58,43$ chez les témoins.

Pour les patients avec un taux normal d'HDL-C la ferritinémie moyenne était de $93,99 \pm 71,24$ ng/ml chez les cas et $44,10 \pm 44,65$ chez les témoins

Cette corrélation était significative dans le sens inverse entre le taux d'HDL-C et la ferritinémie ($r = -0.23$, $P=0.016$)

4. Régulation de l'hepcidine dans le cadre d'hyperferritinémie dysmétabolique :

Chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine, il a été démontré que l'expression de l'hepcidine est directement inhibée par l'insuline et diminuée dans le cadre de la résistance à l'insuline [183]. Chez l'homme, les taux sériques d'hepcidine sont augmentés après l'administration de glucose [184] et élevés chez les patients en surpoids et chez les personnes atteintes de NAFLD. Ils sont significativement augmentés chez les patients avec surcharge dysmétabolique en fer par rapport aux témoins en surpoids avec des taux sériques normaux de ferritine [185], ce qui suggère la persistance de la régulation de la production d'hepcidine chez ces patients.

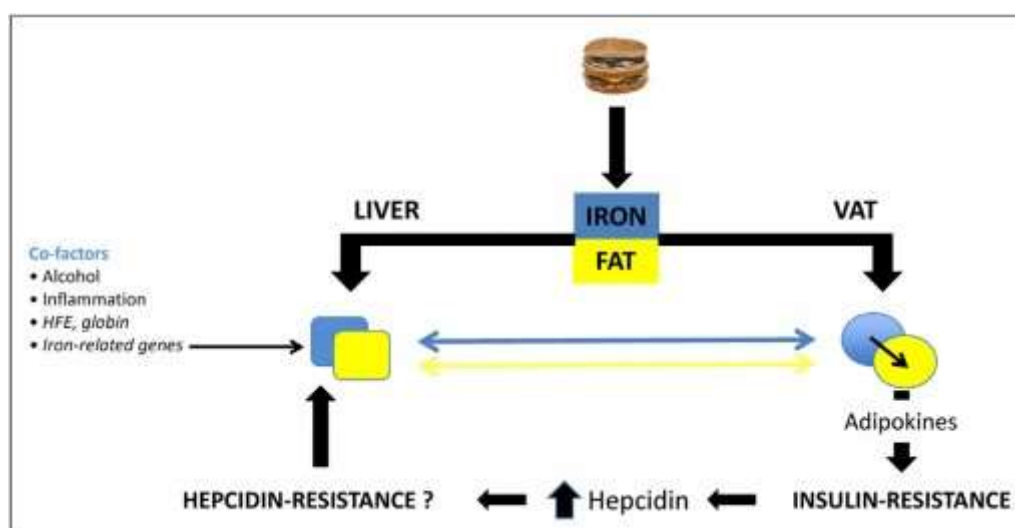


Figure 28. La surcharge en fer dans le syndrome métabolique [186].

Dans l'ensemble, les données actuelles suggèrent qu'un apport alimentaire excessif en fer entraîne une surcharge de fer dans le foie et le tissu adipeux viscéral (TVA). Le fer adipocytaire dérégule la production d'adipokines, en particulier l'adiponectine. Ce qui déclenche une résistance à l'insuline, et stimule la production d'hépcidine. Un état de résistance à l'hépcidine pourrait expliquer la persistance d'un excès de fer. Son expression différentielle selon les types de cellules pourrait expliquer un déplacement du fer du foie vers la TVA

5. Corrélation entre la ferritinémie et le nombre de critères du syndrome métabolique :

Plusieurs études ont étudié la corrélation entre le nombre de critères du syndrome métabolique et la ferritinémie :

Une **étude indienne [150]** a conclu en une association significative entre le nombre de critères du syndrome métabolique défini selon les critères de l'IDF et la ferritinémie.

La ferritine sérique moyenne avec 3, 4 et 5 composants du syndrome métabolique est de $113,69 \text{ ng/ml} \pm 48,82$, $116,45 \text{ ng/ml} \pm 44,56$ et $140,07 \text{ ng/ml} \pm 58,37$ respectivement.

Cela indique clairement que la ferritine sérique augmentait de manière significative avec l'augmentation du nombre de composants du syndrome métabolique.

Selon une **étude américaine [151]**, le taux sérique de ferritine augmente significativement avec l'augmentation du nombre de composants du syndrome métabolique tel qu'il est défini par NCEP ATP III. (P 0,05)

Notre étude a trouvé aussi un lien significatif entre le nombre de critères du syndrome métabolique et la ferritinémie. ($r=0.435$, $p<0,01$).

Par conséquent, on peut conclure que la ferritine sérique peut être un prédicteur du syndrome métabolique.

6. Corrélation entre la ferritinémie et le syndrome métabolique :

Au cours de ces dernières années plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude du lien entre le métabolisme du fer et particulièrement la ferritinémie et le syndrome métabolique.

Ces études ont conclu en une tendance à l'hyperferritinémie chez les patients présentant un syndrome métabolique.

Dans notre étude, afin de vérifier ce lien entre le syndrome métabolique et la ferritinémie, nous avons comparé la ferritinémie chez un groupe de patients présentant un syndrome métabolique et un groupe témoin.

▪ La prévalence de l'hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique :

Selon une étude américaine [151] réalisée auprès de 6044 adultes présentant une hyperferritinémie. La prévalence du syndrome métabolique tel quel est défini par le NCEP ATP III était de 10.2% chez les femmes pré-ménopausées ,27.8% chez les femmes ménopausées, et 17.5% chez les hommes.

L'étude suisse CoLaus [189] qui avait inclus environ 10% des habitants de la ville de Lausanne, choisis de façon aléatoire et suivis pendant plus de 10 ans a pu évaluer de nombreux facteurs cliniques et biologiques associés au syndrome métabolique, au diabète et aux facteurs prédictifs de la survenue de ces affections. S'agissant de l'hyperferritinémie, des taux > 300 ng/ml furent détectés chez 29,5% de la population masculine et 3,8% de la population féminine. Des taux > 500 g/ml étaient pratiquement inexistantes (moins de 1%) chez la population féminine, mais encore présents chez 9,7% de la population masculine.

Selon l'étude CoLaus le syndrome métabolique a été défini selon les critères du

NCEP ATP III.

Chez les hommes la prévalence de l'hyperferritinémie était plus élevée chez les patients présentant un syndrome métabolique par rapport aux témoins (40.60% vs 25%).

Contrairement aux femmes chez qui la prévalence de l'hyperferritinémie était plus élevée chez les patientes ne présentant pas de syndrome métabolique.

Dans notre étude uniquement 2 patients de sexe masculin présentant le syndrome métabolique soit 4% avait une hyperferritinémie avec taux > 300 ng/ml. Aucun patient du groupe n'avait un taux > 500 ng/ml.

De l'autre côté le groupe des témoins n'a enregistré aucun cas d'hyperferritinémie.

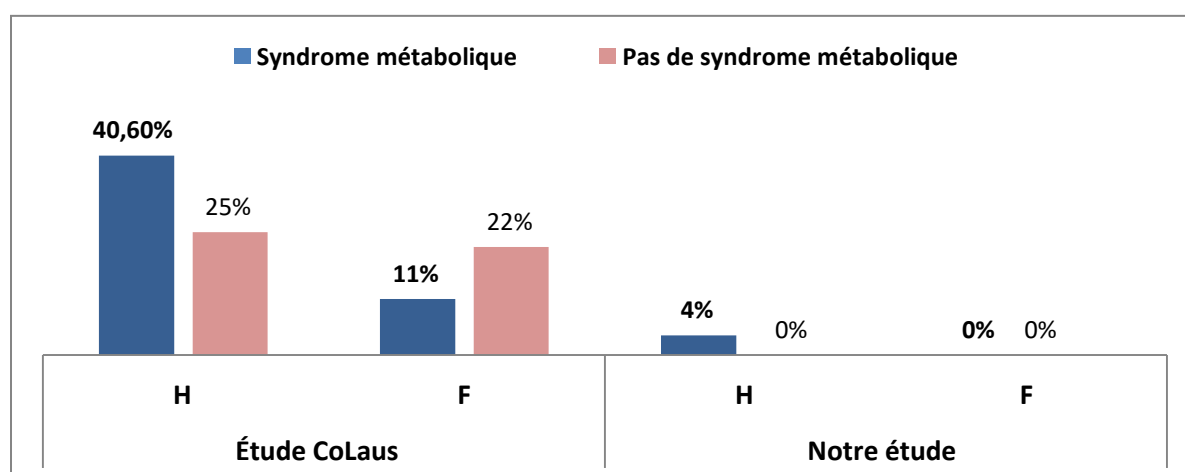


Figure 29. Prévalence de l'hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique selon les différentes études.

Bien que la prévalence de l'hyperferritinémie est plus élevée chez les patients présentant un syndrome métabolique. Les chiffres trouvés sont très bas limite négligeable devant les résultats obtenus par les autres études.

Notre série étant limitée par la taille très petite de l'échantillon (100sujet) et qui est composé d'une majorité féminine connue pour avoir des chiffres de ferritine plus bas.

▪ **Corrélation entre le syndrome métabolique et la ferritinémie :**

Selon une étude chinoise (2013) [148] qui a analysé l'association entre les concentrations sériques de ferritine et le syndrome métabolique défini selon les critères de NCEP-ATP III parmi 8441 participants âgés de plus de 18 ans.

La ferritinémie moyenne chez les patients présentant un syndrome métabolique était plus élevée par rapport aux patients n'ayant pas de syndrome métabolique (106.0 vs 73.2 ng / ml, $P < 0,001$).

En 2006 une étude espagnole [187] a conclu aux mêmes résultats soit une ferritinémie moyenne plus élevée chez les sujets avec un syndrome métabolique par rapport aux témoins (133.9 ± 141.1 ng/ml vs 66.8 ± 71.8 ng/ml).

En 2013 une étude indienne [188] qui a défini le syndrome métabolique selon les critères du NCEP ATP III a noté également des chiffres de ferritinémie moyenne plus élevés chez les cas (187.97 ± 35.95 ng/ml vs 88.10 ± 12.65 ng/ml), $p < 0.001$.

Plus récemment, en 2016, une autre étude indienne [150] qui a analysé la relation entre le taux sérique de ferritine et le syndrome métabolique chez 100 patients présentant un syndrome métabolique selon la définition de l'IDF et 25 témoins n'ayant pas de syndrome métabolique a révélé une augmentation significative des taux sériques de ferritine dans le groupe des cas ($124,21 \pm 52,08$ ng/ml) par rapport au groupe des témoins ($38,66 \pm 14,48$ ng/ml) avec $p < 0,001$.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux des deux études prétendantes. En effet, on a noté une augmentation significative de la ferritinémie moyenne chez les patients avec un syndrome métabolique par rapport aux témoins (98.02 ± 76.77 ng/ml vs 44.02 ± 46.36 ng/ml) $p < 0,0001$.

Ainsi, on peut conclure en une corrélation statistiquement significative, bien que dans la plage normale, entre le syndrome métabolique et la ferritinémie.

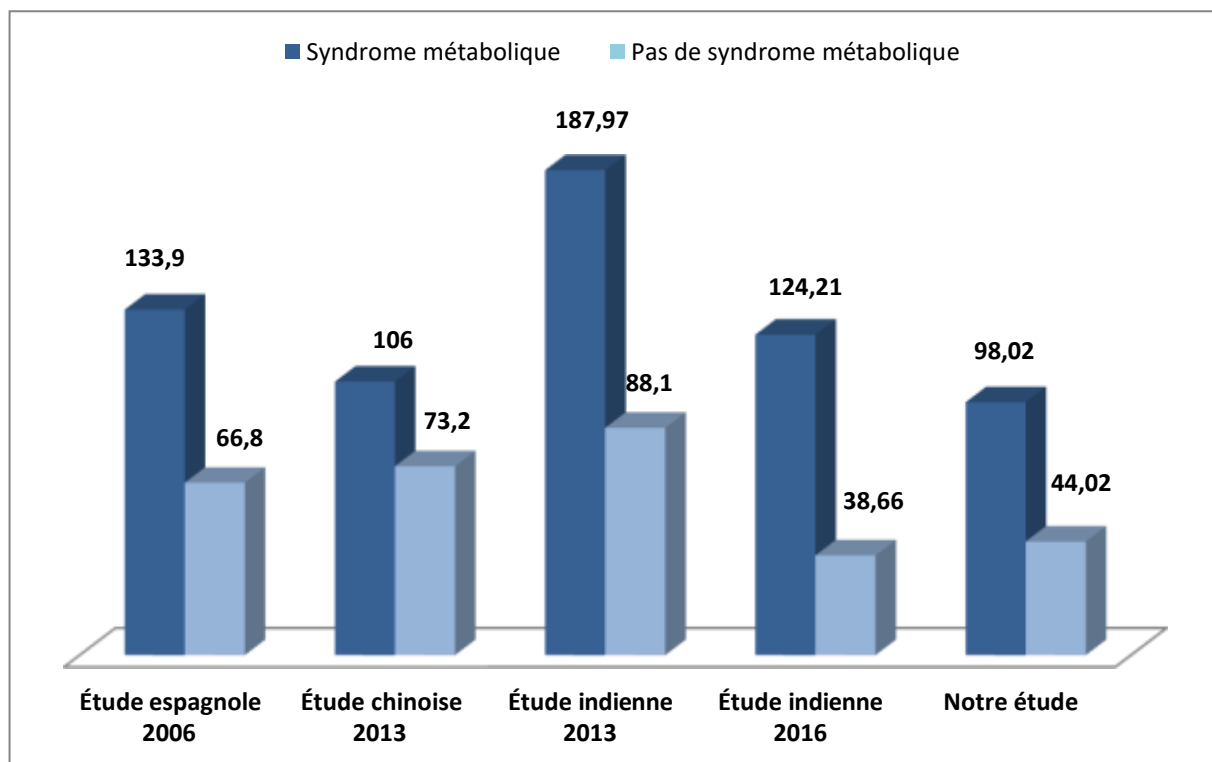


Figure 30. Comparaison de la moyenne de ferritinémie chez les patients présentant un syndrome métabolique et les patients témoins selon différentes études.

CONCLUSION

Le syndrome métabolique associe de façon variable des anomalies du métabolisme glucidique et lipidique dans un contexte d'excès de graisse viscérale et d'insulinorésistance, favorisant ainsi la survenue d'un diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Dans le cadre de la découverte d'une association entre le syndrome métabolique et une tendance à l'hyperferritinémie majorant à son tour le risque de résistance à l'insuline et de survenue de maladies cardiovasculaires, plusieurs études ont été réalisées afin d'explorer ce lien ; dont notre étude.

En effet, notre étude a conclu en l'existence d'une corrélation statistiquement significative entre le syndrome métabolique et la ferritinémie d'une part et entre différents composants de ce syndrome pris individuellement et la ferritinémie d'autre part.

Ainsi, on peut déduire l'importance du dosage de la ferritinémie comme marqueur de l'évolution du syndrome métabolique chez les patients marocains.

Ces observations interpellent et vont requérir la réalisation d'études randomisées, contrôlées et multicentriques pour déterminer définitivement la place de la ferritinémie dans la prise en charge du syndrome métabolique chez la population marocaine.

PERSPECTIVE

REDUCTION DES STOCK DE FER : NOUVELLE PERSPECTIVE

THERAPEUTIQUE ?

Le syndrome métabolique est un problème de Santé publique auquel est consacré un nombre croissant de publications scientifiques.

L'utilité de ce syndrome s'inscrit surtout dans le cadre de la médecine préventive.

Une simple mesure du tour de taille permet de reconnaître des profils de patients à risque plus élevé de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Des relations entre le stock de fer et le syndrome métabolique ont été bien décrites. Et une hyperferritinémie modérée semble jouer un rôle non négligeable dans les anomalies du métabolisme glucidique et lipidique observées au cours du syndrome métabolique et est corrélée positivement avec le risque d'insulinorésistance voire un diabète de type 2, de NASH et de complications cardiovasculaires.

Ces résultats ouvrent la voie à des thérapies potentielles pour la prévention et le traitement du diabète de type 2 et du syndrome métabolique.

Dans cette perspective, réduire les apports en fer ou augmenter les pertes de sang sont théoriquement des stratégies thérapeutiques susceptibles d'avoir un impact bénéfique chez les patients avec un syndrome métabolique.

Il y a près de 25 ans, P. Cutler a analysé les effets de l'administration de la déféroxamine, un chélateur de fer, dans un groupe restreint de patients souffrant de diabète de type 2 avec et sans hyperferritinémie [190]. La réduction des taux de ferritine a eu un impact remarquable sur les glycémies à jeun, l'hémoglobine glyquée, le profil lipidique, et la majorité des patients sous insulinothérapie ont pu se passer de tout traitement antidiabétique au terme de la prise d'un chélateur de fer. Dans le

groupe de patients diabétiques sans hyperferritinémie mais exposés au traitement chélateur, aucune amélioration de l'homéostasie du glucose ne fut observée. Il s'agissait d'une étude limitée en termes de nombre de participants et purement exploratoire, donc non applicable en clinique courante.

L'étude Pan et coll. a rapporté qu'une consommation réduite de viande rouge a permis d'observer une baisse de 14% de la survenue d'un diabète de type 2, sur un suivi de quatre ans, dans trois larges cohortes américaines suivies prospectivement [191]. Dans les situations cliniques où les taux de ferritine sont classiquement bas, il est intéressant de relever que ce déficit en fer est plutôt associé à une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ainsi, chez les donneurs de sang réguliers en bonne santé, on observe une réduction du taux de ferritine et une augmentation significative de l'insulinosensibilité [192,193].

Plusieurs études ultérieures ont démontré l'impact des phlébotomies thérapeutiques chez des patients diabétiques de type 2 avec hyperferritinémie. Trois phlébotomies (500 ml) à deux semaines d'intervalle ont un impact substantiel chez les patients avec un diabète de type 2 comparés à des sujets diabétiques hyperferritinémiques ajustés pour l'âge et l'index de poids corporel qui n'ont pas bénéficié de saignées. En réduisant le taux de fer et de ferritine, l'HbA1c et la sensibilité à l'insuline ont été améliorées jusqu'à douze mois après les phlébotomies [194]. Sur le plan physiopathologique, ces auteurs ont évoqué que la phlébotomie a une action bénéfique sur la réactivité vasculaire, ce qui pourrait contribuer à une amélioration de l'action de l'insuline [195].

Néanmoins Le traitement par phlébotomie ne peut actuellement pas être considéré comme une option valable chez les patients avec une hyperferritinémie dysmétabolique. La modification durable du régime alimentaire et des habitudes de vie reste la première intervention thérapeutique chez ces patients, associée à un contrôle médicamenteux de l'augmentation de la pression artérielle, de la glycémie anormale et de la dyslipidémie si nécessaire.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Le syndrome métabolique est caractérisé par l'association d'une obésité abdominale et des anomalies du métabolisme glucidique et lipidique concourant à l'augmentation du risque cardio-vasculaire et du diabète du type 2.

Récemment les avancées scientifiques ont démontré l'existence d'une relation étroite mais peu claire entre le métabolisme du fer, et particulièrement la ferritine, et les différentes anomalies du métabolisme des glucides et des lipides chez les patients porteurs du syndrome métabolique.

En effet, une hyperferritinémie semble être grossièrement proportionnelle au degré d'insulinorésistance et peut être considérée comme un marqueur à part entière du syndrome métabolique et un facteur de risque indépendant de survenue d'un diabète type 2.

Objectif :

L'objectif de cette étude était d'explorer l'association des taux sériques de ferritine avec chaque composante du syndrome métabolique individuellement puis groupées en comparant deux groupes de patients ; un premier groupe présentant le syndrome métabolique et un deuxième témoin.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude Prospective cas -témoin, étalée sur 9 mois : du mois d'avril 2019 au mois de décembre 2019.

Elle est constituée de patients adultes, consentants ayant consulté au sein du service de d'endocrinologie et de diabétologie et du laboratoire de biochimie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

La population a été ensuite répartie en 2 groupes : un groupe de patients présentant le syndrome métabolique selon la définition de l'IDF (50 sujets) et un groupe de patients témoin ne présentant pas de syndrome métabolique (50 sujets).

Résultats :

Notre étude a inclus 100 sujets dont l'âge moyen était de 55.12 ± 9.79 ans pour les cas et 45.6 ± 15.09 pour les témoins et avec une prédominance féminine dans les deux groupes.

Dans cette population nous avons constaté une corrélation statistiquement significative entre les taux sériques de ferritine, bien que dans la plage normale, et le syndrome métabolique ($p < 0.0001$) ainsi que les différents composants de ce syndrome pris individuellement : l'obésité viscérale représentée par le tour de taille ($p = 0.005$), l'élévation de la glycémie ($p = 0.049$), l'hypertriglycéridémie ($p = 0.039$) et la diminution de l'HDL-C ($p = 0.016$).

Conclusion :

La ferritine sérique, élément clé de l'homéostasie du fer, peut être utilisée comme indicateur de l'évolution du syndrome métabolique d'où l'intérêt d'inclure le dosage de ferritinémie dans le bilan biologique de suivi des patients présentant un syndrome métabolique.

ABSTRACT

Introduction:

Metabolic syndrome is characterized by the association of abdominal obesity and abnormalities in glucose and lipid metabolism contributing to increased cardiovascular risk and type 2 diabetes.

Recent scientific advances have demonstrated the existence of a close but unclear relationship between the metabolism of iron, and particularly ferritin, and the various metabolic abnormalities observed in patients with metabolic syndrome.

Indeed, hyperferritinemia seems to be roughly proportional to the degree of insulin resistance and can be considered as a marker in its own right for the metabolic syndrome and an independent risk factor for the onset of type 2 diabetes.

Objective:

The objective of this study was to explore the association of serum ferritin levels with each component of the metabolic syndrome individually and then assembled by comparing two groups of patients; a first group presenting the metabolic syndrome and a second control.

Materials and methods:

This is a prospective case-control study, spread over 9 months: from April 2019 to December 2019.

It is made up of adult, consenting patients who have consulted in the endocrinology and diabetology department and the biochemistry laboratory at the Moulay Ismail military hospital in Meknes.

The population was then divided into 2 groups: a group of patients with metabolic syndrome according to the definition of the FDI (50 subjects) and a control group of patients without metabolic syndrome (50 subjects).

Results:

Our study included 100 subjects whose mean age was 55.12 ± 9.79 years for the cases and 45.6 ± 15.09 for the controls and with a female predominance in both groups.

In this population we observed a statistically significant correlation between serum ferritin levels, although in the normal range, and the metabolic syndrome ($p < 0.0001$) as well as the different components of this syndrome taken individually: visceral obesity represented by waist circumference ($p = 0.005$), elevation in blood sugar ($p = 0.049$), hypertriglyceridemia ($p = 0.039$) and decrease in HDL-C ($p = 0.016$).

Conclusion:

Serum ferritin, a key element in iron homeostasis, can be used as an indicator of the evolution of the metabolic syndrome, hence the advantage of including the determination of serum ferritin in the blood tests list of patients with metabolic syndrome.

ملخص

مقدمة :

تتميز متلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) بارتباط السمنة في منطقة البطن والتشوهات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون مما يساهم في زيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية .
أظهرت التطورات العلمية الحديثة وجود علاقة وثيقة ولكن غير واضحة بين استقلاب الحديد ، وخاصة الفيريتين ، والتشوهات المختلفة في استقلاب الكربوهيدرات والدهون لدى مرضى متلازمة الأيض.
في الواقع ، يبدو أن ارتفاع مستوى الفيريتين في الدم يتناسب بشكل إجمالي مع درجة مقاومة الأنسولين ويمكن اعتباره علامة كاملة لمتلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) وعامل خطر مستقل لتطوير مرض السكري من النوع 2.

الهدف:

كان الهدف من هذه الدراسة هو استكشاف ارتباط مستويات الفيريتين في الدم مع كل مكون من مكونات متلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) على حدة، ثم مجتمعة عن طريق مقارنة مجموعتين من المرضى؛ مجموعة أولى مصابة بمتلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) ومجموعة ثانية غير مصابة.

الوسائل والطرق:

هذه دراسة حالة وشاهد مستقبلية، تمتد على مدى 9 أشهر: من أبريل 2019 إلى ديسمبر 2019.
وهي تضم مرضى بالغين موافقين استفادوا من الاستشارة الطبية في قسم أمراض الغدد الصماء والسكري ومختبر الكيمياء الحيوية في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.
تم بعد ذلك تقسيم السكان إلى مجموعتين : مجموعة من المرضى تظهر عليهم متلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) وفقاً لتعريف الاتحاد الدولي شخصاً)، ومجموعة من المرضى بمثابة الشاهد لا تظهر عليهم أي متلازمة أيضية (50 شخصاً). IDF(50) للسكري

النتائج :

تضمنت دراستنا 100 شخص متوسط أعمارهم 55.12 ± 9.79 سنة للحالات المصابة و 45.6 ± 15.09 للحالات الشاهدة، مع غلبة الإناث في كلا المجموعتين.
لاحظنا في هذه المجموعة وجود ارتباط ذو دلالة إحصائية بين مستويات الفيريتين في الدم، على الرغم من أنها ضمن النطاق الطبيعي، $(p < 0.0001)$ بالإضافة إلى المكونات المختلفة لهذه المتلازمة المأخوذة بشكل فردي : p ومتلازمة الأيض (التمثيل الغذائي))
(فرط ثلاثي غليسريد $p=0.049$ وارتفاع في نسبة السكر في الدم $p=0.005$ السمنة الحشوية الممثلة في محيط الخصر)
($p=0.016$ HDL-C) وانخفاض في نسبة الكوليسترول المفيد $p=0.039$ الدم)

الخلاصة :

يمكن استخدام مصل الفيريتين ، وهو عنصر أساسي في توازن الحديد ، كمؤشر على تطور متلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) ومن ثم الاهتمام بتضمين جرعات الفيريتين في التقييم البيولوجي لرصد المرضى الذين يعانون من متلازمة الأيض (التمثيل الغذائي) .

ANNEXE

Fiche d'exploitation

Identité :

N d'ordre :

Nom et Prénom :

Sexe : Masculin ☐

Féminin ☐

Age :

Niveau d'études : Fondamental ☐

Secondaire ☐

Supérieur ☐

Profession :.....

Origine :.....

Urbain ☐

Rural ☐

Statut matrimonial :.....

Motif de consultation :.....

Antécédents :

Personnels :

1 – Médicaux :

Diabète : oui ☐ non ☐

Type :

Ancienneté :

Equilibré : oui ☐ non ☐

Traitement :.....

* Chez la femme naissance d'un enfant avec macrosomie : oui ☐ non ☐

HTA : oui ☐ non ☐

Durée d'évolution :

Contrôlée :

oui ☐

non ☐

Traitement :

Avc :

oui ☐

non ☐

Si oui : hémorragique ☐

ischémique ☐

Dyslipidémie :

oui ☐

non ☐

Durée d'évolution

Traitement

hypolipémiant :

Traitement martial :

oui ☐

non ☐

Autres :

.....

.....

2- Chirurgicaux :

.....

.....

.....

3-toxiques :

Tabac :

oui ☐

non ☐

Si oui quantité (PA):, durée:

Alcool :

oui ☐

non ☐

4-alimentation riche en fer :

oui ☐

non ☐

Familiaux :

Obésité familiale : oui ☐ non ☐

Si oui degré de parenté : 1er degré ☐ 2eme degré ☐

Diabète familial : oui ☐ non ☐

Si oui degré de parenté : 1er degré ☐ 2eme degré ☐

HTA familiale : oui ☐ non ☐

Si oui degré de parenté : 1er degré ☐ 2eme degré ☐

Autres :

.....

.....

Clinique :

-taillecm

-poidsKg

-tour de taillecm

-tour de hanche..... Cm

-IMC..... * 25 – 29 kg/m.

* 30 – 34, 9 kg/m.

* 35 – 39, 9 kg/m.

* > 40 kg/m.

-Pression artérielle : Systolique... mmHg

Diastolique..... mmHg

-Alopécie androgénique : oui ☐ non ☐

Paraclinique :

GAJ	
HBA1C	
CHOLESTEROL TOT	
LDL-C	
HDL-C	
TRIGLYCERIDES	
ASAT	
ALAT	
GAMMA GT	
PAL	
ACIDE URIQUE	
CRP	
FER SERIQUE	
FERRITINE	
CAPACITE DE FIXATION DE LA TRANSFERRINE	

BIBLIOGRAPHIE

[1]. Reddy KS, Prabhakaran D, Chaturvedi V.

Methods for establishing a surveillance system for cardiovascular diseases in Indian industrial populations. Bulletin of the World Health Organization. 2006;84,(6):461–69.

[2]. Grundy SM.

Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):399–404.

[3]. Prabhakaran D, Chaturvedi V, Shah P.

Differences in the prevalence of metabolic syndrome in urban and rural India: a problem of urbanization. Chronic Illness. 2007;3(1):8–19.

[4]. Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY.

Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. Diabetes Care. 2012;35:2521–26.

[5]. International Diabetes Federation.

Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta-syndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.

[6]. Kylin E.

Etude sur l'hypertension, hyperglycémie, hyperuricémie. Revue de médecine interne, 2001. 44 : p. 105 – 127

[7]. Vague J.

La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité.

[8]. Reaven, G. M. (1988).

Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes, 37(12), 1595–1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595

[9]. Kaplan N.M.

The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension.

Archives of Internal Medicine, 1989. 149: p. 1514–1520.

[10]. Scheen AJ, Luyckx FH.

Le syndrome métabolique: définitions et données épidémiologiques. Rev Med Liège 2003; 58: 479–84

[11]. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al.

Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: October 18th issue

[12]. Meigs JB.

Insulin resistance syndrome ? Syndrome X ? Multiple metabolic syndrome ? A syndrome at all ? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. Am J Epidemiol 2000; 152: 908–11.

[13]. Boursier V.

Le Syndrome Métabolique. Journal des Maladies Vasculaires, 2006. p. 190–201.

[14]. World Health Organization.

Report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a who consultation 1999

[15]. Eschwège E.

Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ?

Annales D'endocrinology, 2005. 66 (2):p. 1S32-1S44.

[16]. Balkau B, Charles M.A.

Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).

Diabetes Medicine, 1999, 16 : p. 442-3.

[17]. National Cholesterol Education Program (NCEP).

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program

(NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001, 285: p. 2486-97.

[18]. Einhorn D., Reaven G.M.

American College of Endocrinology position statement on the insulin Résistance syndrome.

Endocrine Practice, 2003. 9(3): p. 236-252.

[19]. Alberti K.G, Eckel R.H. Harmonizing the metabolic syndrome:

A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart, Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009. 120(16), p. 1640-5

[20]. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al.

Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: October 18th issue.

[21]. Pouliot M.C, Despres J.P.

Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. American Journal Cardiology, 1994. 73 : p. 460–8.

[22]. Alexis Marcotte–Chénard,*ab Thomas A. Deshayes,*ab Ahmed Ghachem,ab Martin Brochuab

Prevalence of the metabolic syndrome between 1999 and 2014 in the United States adult population and the impact of the 2007–2008 recession: an NHANES study

[23]. Ford E.S.

Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination. Survey. JAMA, 2002. 287: p.356–359.

[24]. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).

Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002 ; 28: 364–76.

[25]. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al, for the DECODE Study Group.

Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1066–76.

[26]. Balkau B.

[27]. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French DESIR study. Diabetes and Metabolism, 2003. 29, 526–532.

[28]. Dallongeville J.

[29]. Epidémiologie du Syndrome Métabolique en France. La Lettre du Cardiologue, n° 379 , 2004

[30]. Balkau, B.

The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. Diabetes and Metabolism, 2003. 29:p. 526–32.

[31]. L. Houti.

Épidémiologie du syndrome métabolique dans la population urbaine en Algérie. Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2014. P. S226–S227.

[32]. El Boukhrisi.

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

[33]. A. J. Scheen

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE: PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

[34]. Andrew M Prentice 1, Pura Rayco-Solon, Sophie E Moore

Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes

[35]. John R Speakman

Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome — time to call off the search?

[36]. E. Motte; B. Beauval; M. Laurent; I. Melki; A. Schmit; G. Vottier; D. Mitanchez

(2010). Déterminisme des troubles nutritionnels et métaboliques : impact de l'environnement diabétique durant la gestation. , 17(1), 0–70. doi:10.1016/j.arcped.2009.10.014

[37]. Junien C, Gallou-Kabani C, Vige A, Gros MS.

Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. Med Sci (Paris) 2005; 21: 396–404.

[38]. Moran VH, Aggett P (Eds).

Early nutritionl influences on obesity, diabetes and cardiovascular disease risk. Matern Child Nutr 2005; 1: 125–222

[39]. Zimmet P, Thomas CR.

Genotype, obesity and cardiovascular disease – has technical and social advancement outstripped evolution ? J Intern Med 2003; 254: 114–25.

[40]. Jean-Pierre Després , Isabelle Lemieux

Abdominal obesity and metabolic syndrome Nature;444:881–7. 2006

[41]. Stern MP, Gonzales C, Mitchell BD, Villapado E, Haffner SM, Hazuda HP.

Genetic and environmental determinants of type 2 diabetes in Mexico City and San Antonio. Diabetes 1992 ; 41 : 484–92.

[42]. Oppert JM, Rolland-Cachera MF.

Prévalence, évolution dans le temps et conséquences économiques de l'obésité. Med Sci 1998 ; 14 : 939-43.

[43]. Hjemdahl P.

Stress and the metabolic syndrome. An interesting but enigmatic association. Circulation 2002, 106, 2634-2636.

[44]. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ.

Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. Rev Med Liège 2002; 57: 575-81.

[45]. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ.

Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. Rev Med Liège 2003; 58: 501-7.

[46]. Montague CT, O'Rahilly S.

The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes;49:883-8,2000

[47]. Bartness TJ, Song CK.

Brain-adipose tissue neural crosstalk. Physiol Behav; 91:343-51. 2007

[48]. REAVEN GM.

Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiological Reviews,1995. 75: p. 473-486.

[49]. Wajchenberg BJ.

Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000; 21: 697-738.

[50]. Boden G.

Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997; 45: 3-10.

[51]. Arner P.

Free fatty acids – do they play a central role in type 2 diabetes ? Diab Obesity Metab 2001; 3 (Suppl 1): S11–S19.

[52]. Marion Henri.

Thèse obésité et insulino-résistance. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2011.

[53]. Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, et al.

The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. J Clin Invest. 1996; 97:2705–2713

[54]. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al.

Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995; 92:983–987

[55]. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, et al.

Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. J Clin Invest. 1992; 90:1323–1327

[56]. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, et al.

Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. Diabetes. 2000; 49:1367–1373

[57]. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, et al.

Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. Diabetes. 1989; 38:1595–1601

[58]. Eriksson JW, Smith U, Waagstein F, et al.

Glucose turnover and adipose tissue lipolysis are insulin-resistant in healthy relatives of type 2 diabetes patients: is cellular insulin resistance a secondary phenomenon? Diabetes. 1999; 48:1572–1578

[59]. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al.

Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. Diabetes. 2003; 52:2882–2887

[60]. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al.

Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes. 2002; 51:2642–2647

[61]. Bosello O, Zamboni M.

Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev. 2000; 1:47–56

[62]. Grundy SM.

What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33:267–282, table of contents

[63]. Bruno Vergès

VIIe symposium nutrition – « L'intervention nutritionnelle » : de la prévention à la thérapeutique – Brest, 8 novembre 2006 Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2

[64]. Bosello O, Zamboni M.

Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev. 2000; 1:47–56

[65]. Matsuzawa Y.

The metabolic syndrome and adipocytokines. FEBS Lett;580:2917– 21. 2006

[66]. G S Hotamisligil , N S Shargill, B M Spiegelman

Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance 1993 Jan 1;259(5091):87-91.

[67]. Sandra Galic , Jon S Oakhill, Gregory R Steinberg

Adipose tissue as an endocrine organ 2010 Mar 25;316(2):129-39.

[68]. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB.

Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest;116:1793-801. 2006

[69]. Porter MH, Cutchins A, Fine JB, Bai Y, DiGirolamo M.

Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. J Lab Clin Med 2002;139:140-6.

[70]. Hutley L, Prins JB.

Fat as an endocrine organ:relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci 2005;330:280-9.

[71]. Maury, E

Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010. 314: p.1-16

[72]. Mohamed- Ali, Pinkney JH, Coppack SW.

adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998, 22:145-1158.

[73]. Ouchi, N., J.L. Parker.

Adipokines in inflammation and metabolic disease. Natural Reviews Immunology, 2011. 11: p. 85-97.

[74]. Lihn, A.S., J.M. Bruun.

Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. Molecular and Cellular Endocrinology, 2004, 219:9-15

[75]. Rasouli, N.

Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008. 93: p. S64–73.

[76]. Kadowaki T, Yamauchi T.

Adiponectin and adiponectin receptors. Endocrinol Rev 2005 ; 26 : 439–45.

[77]. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al

(2006) Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. Diabetes 55:1840–6

[78]. B Antuna-Puente , B Feve, S Fellahi, J-P Bastard

Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity 2008 Feb;34(1):2–11.

[79]. M.J. Kim a , M. Maachi a,b, J. Capeau a,b, J.-P. Bastard a,b,

Adiponectin and the metabolic syndrome Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 1–7

[80]. Correia ML, Rahmouni K.

Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab 2006;8:603–10.

[81]. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS.

Leptin in immunology. J Immunol 2005;174:3137–42

[82]. Stepan C, Bailey ST, Bath S, et al.

The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001 ; 409 : 307–12

[83]. Feve B, Bastard JP, Vidal H.

Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. C R Biol 2006 ; 329 : 587– 97.

[84]. Lafontan M.

Hétérogénéité des tissus adipeux et différences entre les adipocytes viscéraux et périphériques. Présentation aux Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris 2005

[85]. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A.

Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J Immunol 2005;174:5789–95

[86]. Steppan CM, Lazar MA.

Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 2002;13:18–23.

[87]. Steppan, C.M

Activation of SOCS-3 by resistin. Mol Cell Biol, 2005, 25:1569–75.

[88]. Noriyuki Ouchi , Jennifer L Parker, Jesse J Lugus, Kenneth Walsh

Adipokines in inflammation and metabolic disease 2011 Feb;11(2):85–97.

[89]. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects

Timothy E Graham ¹, Qin Yang, Matthias Blüher, Ann Hammarstedt, Theodore P Ciaraldi, Robert R Henry, Christopher J Wason, Andreas Oberbach, Per-Anders Jansson, Ulf Smith, Barbara B Kahn 2006 Jun 15;354(24):2552–63.

[90]. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes

Qin Yang ¹, Timothy E Graham, Nimesh Mody, Frederic Preitner, Odile D Peroni, Janice M Zabolotny, Ko Kotani, Loredana Quadro, Barbara B Kahn 2005 Jul 21;436(7049):356–62.

[91]. Francisca Lago I, Carlos Dieguez, Juan Gómez-Reino, Oreste Gualillo

The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses

[92]. Yang, R.Z

Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism, 2006. 290: p. E1253–61.

[93]. Goralski, K.B.

Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. Journal of Biological Chemistry, 2007. 282: p. 28175–88.

[94]. Ouchi, N.

Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. Science, 2010. 329:p. 454–7.

[95]. Pickup JC.

Inflammatory markers and type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther;8:1–6. 2006

[96]. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D.

NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. Diabetologia;40:1286–92. 1997

[97]. Visser, M.

Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA.1999. 282: P.2131–5.

[98]. Maury, E., and S.M. Brichard. 2010.

Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. Mol Cell Endocrinol. 314:1–16.

[99]. Andrews NC.

Disorders of iron metabolism [published erratum appears in N Engl J Med 2000 Feb 3;342(5):364]. N Engl J Med 1999;341(26):1986–95.

[100]. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al.

Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 1997;388(6641):482–8.

[101]. Andrews NC.

The iron transporter DMT1. Int J Biochem Cell Biol 1999;31(10):991–4.

[102]. Latunde-Dada GO, Takeuchi K, Simpson RJ, McKie AT. Haem

Carrier protein 1 (HCP1): Expression and functional studies in cultured cells. FEBS Lett 2006 22;580(30):6865–70.

[103]. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al.

Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. Nat Genet 1999;21(2):195–9.

[104]. E.Cadet , M.Gadenne ,D.Capron ,J.Rochette

Advances in iron metabolism: a transition state , La Revue de Médecine Interne
Volume 26, Issue 4, April 2005, Pages 315–324

[105]. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al.

An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science 2001;291(5509):1755–9.

[106]. Pietrangelo A.

The ferroportin disease. Blood Cells Mol Dis 2004;32(1):131–8.

[107]. Osaki S, Johnson DEF.

The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. J Biol Chem 1966;241:2746–51.

[108]. Kaplan J, O'Halloran TV.

Iron metabolism in eukaryotes: Mars and Venus at it again [comment]. Science 1996;271(5255):1510-2.

[109]. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR.

Function and regulation of transferrin and ferritin. Semin Hematol 1998 ; 35 : 35-54.

[110]. Ponka P.

Cellular iron metabolism. Kidney Int Suppl 1999 ; 69 : S2-S11.

[111]. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC.

Balancing acts : molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 2004 ; 117 : 285-97.

[112]. Breuer, W., Shvartsman, M., & Cabantchik, Z. I. (2008).

Intracellular labile iron. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 40(3), 350-354.

[113]. Crichton R.

The importance of iron for biological systems. In: Crichton R, editor. Inorganic biochemistry of iron metabolism. Chichester: John Wiley and Sons, 2001, p.17-48.

[114]. Andrews NC.

Iron metabolism : iron deficiency and iron overload. Annu Rev Genomics Hum Genet 2000 ; 1 : 75-98.

[115]. Brissot P, Pigeon C, Moirand R, et al.

Le métabolisme du fer et son exploration en Biologie clinique. Ann Biol Clin (Paris) 1998 ; 56 : 5-10.

[116].Lafond JL, Arnaud J.

Métabolisme du fer. Rev Prat 2000 ; 50 : 945–9.

[117].Aisen P, Listowsky I.

Iron transport and storage proteins. Annu Rev Biochem 1980;49:357–93.

[118].Crichton R.

Iron and oxidative stress. Inorganic biochemistry of iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences. Chichester: John Wiley and Sons, 2001, p.235–57.

[119].Longueville A, Crichton RR.

An animal model of iron overload and its application to study hepatic ferritin iron mobilization by chelators. Biochem Pharmacol 1986;35(21):3669–78.

[120].Napier I, Ponka P, Richardson DR.

Iron trafficking in the mitochondrion : novel pathways revealed by disease. Blood 2005 ; 105 : 1867–74

[121].S. Omar M. Feki N. Kaabachi

Iron metabolism, overview and recent insights Ann Biol Clin 2006 ; 64 (6) : 523–34

[122]. Hentze MW, Caughman SW, Rouault TA, Barriocanal JG, Dancis A, Harford JB, et al.

Identification of the iron–responsive element for the translational regulation of human ferritin mRNA. Science 1987;238(4833):1570–3.

[123].Rouault TA, Tang CK, Kaptain S, Burgess WH, Haile DJ, Samaniego F, et al.

Cloning of the cDNA encoding an RNA regulatory protein--the human iron–responsive element–binding protein. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87(20):7958–62.

[124].Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango:

Regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142(1):24–38

[125].Ganz T.

Hepcidin—a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:171–82.

[126].Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al.

Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004 ; 306 : 2090–3.

[127].Ganz T, Nemeth E.

Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006 ; 1763 : 690–9.

[128].Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al.

Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(15):8780–5.

[129].Loréal O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC.

Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol* 2000;32(5):727–33

[130].Ganz T, Nemeth E.

Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011;62:347–60.

[41] Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006;38(5):531–9.

[131].Fatih N, Camberlein E, Island ML, Corlu A, Abgueguen E, Detivaud L, et al.

Natural and synthetic STAT3 inhibitors reduce hepcidin expression in differentiated mouse hepatocytes expressing the active phosphorylated STAT3 form. J Mol Med (Berl) 2010;88(5):477–86.

[132].Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C.

Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell 2010;142(1):24–38.

[133]. Kautz L, Meynard D, Besson–Fournier C, Darnaud V, Al Saati T, Coppin H, et al.

BMP/Smad signaling is not enhanced in Hfe–deficient mice despite increased Bmp6 expression. Blood 2009;114(12):2515–20.

[134]. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al.

[135]. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q–linked juvenile hemochromatosis. Nat Genet 2004;36(1):77–82.

[136].Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al.

The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. Nat Genet 2000;25(1):14–5.

[137].Roetto A, Camaschella C.

New insights into iron homeostasis through the study of non–HFE hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18(2):235–50.

[138].Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al.

IL–6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004;113(9):1271–6.

[139].Fatih N, Camberlein E, Island ML, Corlu A, Abgueguen E, Detivaud L, et al.

Natural and synthetic STAT3 inhibitors reduce hepcidin expression in differentiated mouse hepatocytes expressing the active phosphorylated STAT3 form. J Mol Med (Berl) 2010;88(5):477–86.

[140].Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, Garuti C, Rump A, Corradini E, et al.

STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. Gastroenterology 2007;132(1):294–300.

[141].Wrighting DM, Andrews NC.

Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood 2006;108(9):3204–9.

[142]. Ganz T.

Hepcidin and iron regulation, 10 years later. Blood 2011;117(17):4425–33..

[143].Peyssonnaud C, Zinkernagel A S, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al.

Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). J Clin Invest 2007;117(7): 1926–32.

[144]. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, et al.

High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med 2007;13(9):1096–101.

[145].Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, et al.

Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. Blood 2005;106(2):746–8.

[146]. Harrison-Findik DD.

Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. World J Gastroenterol. 2007;13(37):4925–30.

[147].Harrison–Findik DD, Klein E, Crist C, Evans J, Timchenko N, Gollan J.

Iron–mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. Hepatology 2007;46(6):1979–85.

[148].C. Beaumont *, Z. Karim

Actualité du métabolisme du fer Iron metabolism: State of the art La Revue de Médecine Interne Volume 34, Issue 1, January 2013, Pages 17–25

[149].Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al.

Insulin resistance–associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155–63.

[150].Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, et al.

A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation [see comments]. Lancet 1997;349:95–7.

[151].Britton LJ, Subramaniam VN, Crawford DH.

Iron and non–alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2016;22:8112–22.

[152].Jiang Li1 ☺, Rui Wang3☺, Dan Luo2 , Shuang Li1 , Cheng Xiao2,4*

Association between Serum Ferritin Levels and Risk of the Metabolic Syndrome in Chinese Adults: A Population Study

[153]. Young Suk Shim, MD, Min Jae Kang, MD, PhD, Yeon Jeong Oh, MD, Joon Woo Baek, MD, Seung Yang, MD, PhD, Il Tae Hwang, MD,

Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011

[154]. PREETI SHARMA^{1*}, PRADEEP KUMAR¹, RACHNA SHARMA², KISHORE K³,
SHARMA G³

ASSESSMENT OF METABOLIC SYNDROME: ROLE OF SERUM FERRITIN

[155].Jehn M, Clark JM, Guallar E.

Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US. adults. Diabetes Care
2004;27(10):2422–8

[156].Gillum, R. F. (2001).

Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in
Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination
Survey. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders:
Journal of the International Association for the Study of Obesity, 25(5), 639
645.

[157]. Tuomainen, T.-P., Nyyssonen, K., Salonen, R., Tervahauta, A., Korpela, H.,
Lakka, T., Salonen, J. T. (1997).

Body Iron Stores Are Associated With Serum Insulin and Blood Glucose
Concentrations: Population study in 1,013 eastern Finnish men. Diabetes Care,
20(3), 426 428. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.3.426>

[158]. Fernandez-Real, J.-M., Vayreda, M., Richart, C., Gutierrez, C., Broch, M.,
Vendrell, J., & Ricart, W. (2001).

Circulating Interleukin 6 Levels, Blood Pressure, and Insulin Sensitivity in
Apparently Healthy Men and Women. The Journal of Clinical Endocrinology &
Metabolism, 86(3), 1154 1159.

[159]. Reeds, P. J., & Laditan, A. A. (1976).

Serum albumin and transferrin protein–energy malnutrition. Their use in the assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition. *The British Journal of Nutrition*, 36(2), 255–263.

[160]. Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner JP, McClain DA.

Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia* 2006;49:2546–51.

[161]. Dongiovanni P, Valenti L, Ludovica Fracanzani A, Gatti S, Cairo G, Fargion S.

Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol* 2008;172:738–47

[162]. Cooksey, R. C., Jones, D., Gabrielsen, S., Huang, J., Simcox, J. A., Luo, B., McClain, D. A. (2010).

Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of β -cell function in the obese (ob/ob lep –/–) mouse. *American Journal of Physiology–Endocrinology and Metabolism*, 298(6), E1236–E1243. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00022.2010>

[163]. Hudson, D. M., Curtis, S. B., Smith, V. C., Griffiths, T. A. M., Wong, A. Y. K., Scudamore, C. H., MacGillivray, R. T. A. (2010).

Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic β -cells. *American Journal of PhysiologyGastrointestinal and Liver Physiology*, 298(3), G425–G432.

[164].Simcox, J. A., & McClain, D. A. (2013).

Iron and Diabetes Risk. Cell Metabolism, 17(3), 329-341.

[165].Robertson, R. P., Zhang, H. J., Pyzdrowski, K. L., & Walseth, T. F. (1992).

Preservation of insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT cells by avoidance of chronic exposure to high glucose concentrations. Journal of Clinical Investigation, 90(2), 320-325.

[166].Ren Y, Tian HM, Li XJ, Liang JZ, Zhao GZ (2004)

Elevated serum ferritin concentrations in a glucose-impaired population and in normal glucose tolerant first-degree relatives in familial type 2 diabetic pedigrees. Diabetes Care 27(2): 622-3.

[167]. Aso Y, Takebayashi K, Wakabayashi S, Momobayashi A, Sugawara N, et al. (2010)

Relation between serum high molecular weight adiponectin and serum ferritin or prohepcidin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 90(3): 250-5.

[168].Herna'ndez C, Lecube A, Carrera A, Simo' R (2005)

Soluble transferrin receptors and ferritin in Type 2 diabetic patients. Diabet Med 22(1): 97-101.

[169].Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, Xu C, Jiao XY (2011)

Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 93(1): 43-8.

[170].Kim NH, Oh JH, Choi KM, Kim YH, Baik SH, et al. (2000)

Serum ferritin in healthy subjects and type 2 diabetic patients. Yonsei Med J 41(3): 387-92.

[171]. Kolberg JA, Jørgensen T, Gerwien RW, Hamren S, McKenna MP, et al. (2009)

Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter99 cohort. *Diabetes Care* 32(7): 1207–12.

[172]. Rowe MW, Bergman RN, Wagenknecht LE, Kolberg JA (2012)

Performance of a multi-marker diabetes risk score in the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS), a multi-ethnic U.S. cohort. *Diabetes Metab Res Rev* [Epub 2012 Apr 10].

[173]. Kim C, Cheng YJ, Beckles GL (2008)

Inflammation among women with a history of gestational diabetes mellitus and diagnosed diabetes in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 31(7): 1386– 8.

[174]. Freixenet N, Vilardell C, Llauro G, Giménez-Palop O, Berlanga E, et al. (2011)

Men with hyperferritinemia and diabetes in the Mediterranean area do not have a higher iron overload than those without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 91(2): e33–6.

[175]. Rumberger, J.M., Peters, T., Jr., Burrington, C., and Green, A. (2004).

Transferrin and iron contribute to the lipolytic effect of serum in isolated adipocytes. *Diabetes* 53, 2535–2541.

[176]. Stangl, G.I., and Kirchgessner, M. (1998).

Different degrees of moderate iron deficiency modulate lipid metabolism of rats. *Lipids* 33, 889–895

[177]. Ozdemir, A., Sevinc, C., Selamet, U., and Turkmen, F. (2007).

The relationship between iron deficiency anemia and lipid metabolism in premenopausal women. *Am. J. Med. Sci.* 334, 331–333.

[178].Baquer, N.Z., Hothersall, J.S., Sochor, M., and McLean, P. (1982).

Bioinorganic regulation of pathways of carbohydrate and lipid metabolism. 1. Effect of iron and manganese on the enzyme profile of pathways of carbohydrate metabolism in adipose tissue during development. Enzyme 27, 61–68.

[179].173– Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al.

Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. J Clin Invest 2012;122:3529–40.

[180].Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al.

Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on diabetes and atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. Diabetes Care 2013;36:309–15.

[181].Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al.

Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. Am J Pathol 2013;182:2254–63.

[182]. Gao Y, Li Z, Gabrielsen JS, et al.

Adipocyte iron regulates leptin and food intake. J Clin Invest 2015;125:3681–91

[183]. Y. Deugnier¹, F. Lainé, C. Jézéquel, F. Bonnet

Stéato– hépatite, surcharge en fer et insulino-résistance Médecine des Maladies Métaboliques Volume 6, Issue 2, March 2012, Pages 151–157

[184].Hongyu Wu, Qibin Qi, Zhijie Yu, Liang Sun, Huaixing Li, Xu Lin

Opposite Associations of Trunk and Leg Fat Depots with Plasma Ferritin Levels in Middle–Aged and Older Chinese Men and Women

[185].O R Aderibigbe 1, P T Pisa, R L Mamabolo, H S Kruger, H H Vorster

The relationship between indices of iron status and selected anthropometric cardiovascular disease risk markers in an African population: the THUSA study

[186]. Forouhi & A. H. Harding & M. Allison & M. S. Sandhu & A. Welch & R. Luben & S. Bingham & K. T. Khaw & N. J. Wareham

Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study N. G.

[187].Williams MJ, Poulton R, Williams S.

Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis* 2002;165(1):179–84

[188].M Halle 1, D König, A Berg, J Keul, M W Baumstark

Relationship of serum ferritin concentrations with metabolic cardiovascular risk factors in men without evidence for coronary artery disease

[189].Wang H, Li H, Jiang X, et al.

Hepcidin is directly regulated by insulin and plays an important role in iron overload in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2014;63:1506–18.

[190].Aigner E, Felder TK, Oberkofler H, et al.

Glucose acts as a regulator of serum iron by increasing serum hepcidin concentrations. *J Nutr Biochem* 2013;24:112–7.

[191].Ruivard M, Laine F, Ganz T, et al.

Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol* 2009;50:1219–25.

[192].Yves Deugnier , Édouard Bardou-Jacquet , Fabrice Lainé

Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)

- [193]. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez–Olmos M, Vidal O.
Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C–
reactive protein and ferritin. Eur J Clin Nutr. 2006;60:802–09.
- [194]. Meghana. K. Padwal¹ , Mohsin Murshid² , Prachee Nirmale³ , R. R. Melinkeri
Association of Serum Ferritin Levels with Metabolic Syndrome and Insulin
Resistance
- [195]. Kilani N.
Markers of iron metabolism and metabolic syndrome in Swiss adults
- [196]. P. Cutler
Deferoxamine therapy in high–ferritin diabetes. Diabetes 1989
- [197]. A. Pan Q Sun AM Bernstein
Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes
mellitus. JAMA Intern Med 2013
- [198]. FS Facchini
Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. Diabetes
Care 1998 (21)
- [199]. JM Fernandez–Real A Lopez–Bermejo W Ricart
Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. Clin
Chem 2005 (51)
- [200]. JM Fernandez–Real G Penarroja A Castro
Blood letting in high–ferritin type 2 diabetes : Effects on insulin sensitivity and
beta–cell function. Diabetes 2002 (51)
- [201]. 195–JM Fernandez–Real G Penarroja A Castro
Blood letting in high–ferritin type 2 diabetes : Effects on vascular
reactivity. Diabetes Care 2002 (25)



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

+052401+ | +012112+ 8 +060X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/189

سنة 2020

الإرتباط بين متلازمة الأيض ومستوى الفريتين في الدم عند السكان المغاربة

(دراسة حالة وشاهد حول 100 مريض)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/12/16

من طرف

الانسة حاجي أسماء

المزداة في 17 ماي 1995 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

متلازمة الأيض - السمنة الحشوية - داء السكري -
ارتفاع الضغط الدموي - عسر شحميات الدم - مستوى الفريتين في الدم

اللجنة

الرئيسة	السيدة البوخريصي فاطمة
	أستاذة مبرزة في علم الكيمياء الحيوية
المشرف	السيد أولغزال حسن
	أستاذ مبرز في أمراض الغدد الصماء وداء السكري
أعضاء	السيد ابيض هشام
	أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية
	السيد البناي جلال
	أستاذ مبرز في أمراض الجلد
عضو مشارك	السيد الرافعي مصطفى
	أستاذ مساعد في علم الفيزيولوجيا